

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Bőr- és Nemikórtani Klinika  
(igazgató: Rácz István dr. egyetemi tanár) közleménye

## A psoriasis és a béta-adrenerg-receptorok kapcsolata

RÁCZ ISTVÁN DR., BEREZ MARGIT DR.  
és TEMESVÁRI ERZSÉBET DR.

Az utóbbi években számos közlemény jelent meg adrenerg-béta blokkoló gyógyszerek (Practolol, Propranolol) szedése kapcsán észlelt psoriasiform gyógyszerkiütésekről [2, 5, 6, 7] és leírták a genuin psoriasis rosszabbodását is ilyen gyógyszerek hatására [7]. Hasonló eseteket mi is megfigyeltünk és ezek-től az észlelésektől indítva megvizsgáltuk egy béta-blokkoló (Visken<sup>R</sup> = =Pindolol) lokális hatását psoriasisos beteg bőrére és az egészséges bőrön kiváltott hisztamin reakcióra.

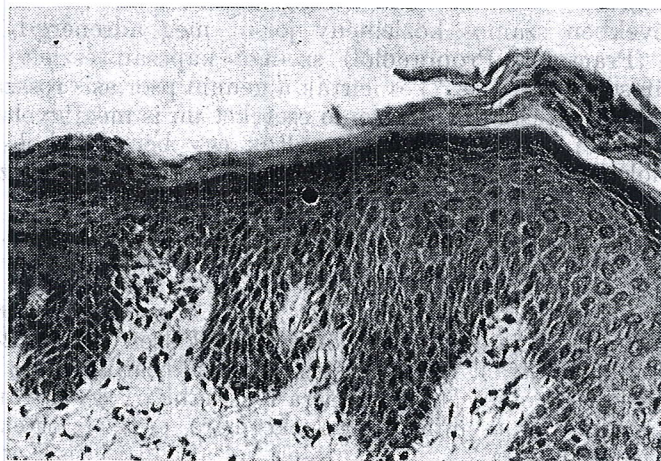
### *Klinikai megfigyelések*

Két éven belül három beteg került a budapesti Bőrklínikára sajátságos psoriasiform bőrtünetekkel. A bőrtünetek mindhármukon nagyon hasonlóak voltak, mérsékelten beszárt halványvörös, mérsékelten hámló, 2—10 cm átmérőjű plakkokból állottak, melyek elég szimmetrikusan az egész testfelületen elszórva helyezkedtek el, s első pillantásra leginkább gyógyulóban levő psoriasisra vagy szubkrónikus nummuláris ekcémára emlékeztettek (1. ábra). A hajas fejbőr és a körmök tünetmentesek voltak. Psoriasis egyikük családjában sem fordult elő és régebben egyiküknek sem volt hasonló elváltozása.



1. ábra Psoriasiform gyógyszerkiütés Visken<sup>R</sup> szedés során

A jelenségek szövettani képe parakeratosisból, mérsékelt acanthosisból és kissé tágabb kapillárisok körül elhelyezkedő mérsékelt perivascularis vegyes-sejtes infiltrátumból állott (2. ábra). Laboratóriumi leleteik kóros értéket nem mutattak. A bőrijelenségek mellett 2 betegnek hipertóniája, egynek extrasystolés aritmiája volt. A három beteg kórelőzményében egy adat volt közös, mindhárman 2, illetve 3 hónap óta naponta  $3 \times 1$  tabletta 5 mg-os Visken<sup>R</sup> tablettát szedtek.



2. ábra. Visken<sup>R</sup> exanthema szövettani képe; parakeratosis, acanthosis, kisszfokú sejtes beszűrődés a papillaris rétegben

A bőrijelenségek allergiás eredetének kizárása céljából Baló—Banga és mtsainak [1] kromatinaktivációs módszerével végeztünk in vitro vizsgálatokat a betegek lymphocytáin. A vizsgálatok negatív eredményt adtak, ami Visken<sup>R</sup> allergia fennállását nagy valószínűséggel kizárta. A Visken<sup>R</sup> abbahagyása után 10, 14, ill. 20 nappal a bőrtünetek mindhárom betegen nyomtalanul eltűntek.

Fenti megfigyelések alapján felmerül a kérdés, vajon béta-blokkoló gyógyszerek, így elsősorban a Visken<sup>R</sup>, szerepet játszhat-e a genuin psoriasis provokálásában is? Ebből a szempontból 1200 psoriasis speciális ambulanciánkon gondozott beteg kórtörténetét tanulmányoztuk át. Ebből a beteganyagból összesen 17-en (1,4%) szedtek rendszeresen Visken<sup>R</sup>-t, közvetlen összefüggést azonban a Visken<sup>R</sup> szedés és a betegség fellépése között nem sikerült találnunk. A bőrtünetek általában még a Visken<sup>R</sup> kezelés megkezdése előtt kezdődtek. A Visken<sup>R</sup>-t szedő betegek bőrtünetei azonban feltűnően makacsok, kezelésre rosszul reagáló típusúak voltak.

#### Kísérletes vizsgálatok

##### Anyag és módszer

Kísérletesen a Visken<sup>R</sup> lokális hatását vizsgáltuk egészséges egyének, psoriasisos betegek bőrén, továbbá ugyanezek bőrén mesterségesen létrehozott gyulladásra. A vizsgált személyek közül 28 psoriasisban szenvedett, 38 különböző, egyéb bőrbetegségben, 12 pedig teljesen egészséges önkéntes vállalkozó volt. Az alkar psoriasisától mentes és benzinnel letisztított bőrére az epicutan tesztelés technikája szerint 1—1 csepp Visken<sup>R</sup> 0,2 ezrelékes injekciós oldatot, illetve fiziológiás konyhasó oldatot vittünk fel okklúzióban. 20 perc múlva az okklúziós kötést eltávolítottuk és az előző

cseppek helyére 1—1 csepp 0,1 %-os hisztaminoldatot (Peremin<sup>R</sup>) alkalmaztunk ugyanazon technikával. Ezúttal az okklúziós kötést mindaddig fennhagytuk, míg a betegek viszketésérzést nem jeleztek a hisztamin expozíció helyén, illetve ahol ez nem jelentkezett, a kötést 30 perc múlva távolítottuk el. A viszketés megjelenésének időpontját, urtica megjelenése esetén annak tényét és az urtica átmérőjét regisztráltuk. A tesztelések helyét egy héten át rendszeresen ellenőriztük és figyeltük esetleges késői reakciók fellépését.

### Eredmények

Psoriasisban szenvedő betegeinken a Visken<sup>R</sup> oldattal előkezelt területeken hisztamin hatására 28 eset közül egyben sem jelentkezett az urtica, sem viszketés. A fizioológias konyhasóval előkezelt területen 4 esetben mutatkozott, átlagosan 13 perces lappangás után, viszkető érzés. Egyéb bőrbetegségben szenvedő 38 eset közül 7-nél jelentkezett viszketés a Visken<sup>R</sup> után aplikált hisztamin hatására, 1 esetben urtica is fellépett. A viszketés átlagos lappangási ideje 12 perc volt. A kontroll bőrterületeken viszketés 5 esetben jelentkezett, 2 esetben urtica fellépésével együtt. Az urticák átmérője kétszeres volt a Visken<sup>R</sup> előkezelés után észleltnek. A viszketés érzés megjelenésének lappangási ideje átlagosan 2,6 perc volt. Egészséges kontrolloknál (12 eset) Visken<sup>R</sup> után 7 esetben átlagosan 7,8 perc múlva jelentkezett viszkető hisztamin reakció, fizioológias konyhasó után pedig 4 esetben átlagosan 3,5 perc után. A Visken<sup>R</sup> önmagában a második csoportban 5, a harmadik csoportban 4 esetben okozott hisztamin nélkül is enyhe viszketést, átlagosan 3,5 perc lappangás után. Kísérleti eredményeinket az *I. és II. táblázat* tartalmazza. Az adatokat statisztikailag is kiértékeljük. A Visken<sup>R</sup> és fizioológias konyhasó előkezelések között a hisztamin reaktivitás szempontjából nem szignifikáns a különbség, ha az összes betegeket tekintjük. Szignifikáns azonban a különbség a psoriasisos és egyéb betegek, illetve a psoriasisos és kontrollesoport között.

*I. táblázat*  
Epikután hisztaminreakciók emberi bőrön Visken<sup>R</sup>, illetve fizioológias konyhasó előkezelés után

Beteganyag	Esetszám	Pozitív hisztamin- reakciók száma	
		Visken <sup>R</sup> után	NaCl után
Psoriasis	28	0	4
Más bőrbeteg	38	7	5
Kontrollok	12	7	4
Összesen:	78	14	13

*II. táblázat*  
Hisztaminreakció lappangási ideje Visken<sup>R</sup> oldattal és fizioológias konyhasóval előkezelt bőrön (átlag értékek)

Beteganyag	A hisztaminreakció átlagos lappangási ideje percekben	
	Visken <sup>R</sup> után	NaCl után
Psoriasis	—	13
Más bőrbeteg	12	2,5
Kontrollok	7,8	3,5

A psoriasisos betegek Visken<sup>R</sup> előkezelésben részesített bőre hisztaminra egyáltalában nem reagált, a többi csoportnál a Visken<sup>R</sup> előkezelés a reakció fellépését csak késleltette.

A további megfigyelések során a Visken<sup>R</sup> előkezelésben részesített bőrfelületeken késői bőrreakciót 72 óra múlva sem észleltünk. Psoriasisban szenvedő betegeinken a hisztaminpróbától függetlenül, 48 órán át okkluzív kötésben fennhagyott Visken<sup>R</sup> epikután próbát is végeztünk. 72 óráig késői reakciót itt sem észleltünk, de a próba feltevésétől számított 5 nap múlva, 3 psoriasisos egyén bőrén a próba helyén diszkrét parakeratotikus hámlást mutató, halványvörös papula jelent meg. Ezt a Visken<sup>R</sup> által provokált Köbner-jelenségnek tekintettük.

#### Megbeszélés

A psoriasis patomechanizmusának egyik általánosan elismert lehetősége a hám keratinocytáinak fokozott, mitotikus aktivitása és az ún. „turn over” idő lerövidülése. A mitózisok fiziológias regulátora valószínűleg az adrenalin mely gátló hatását talán az epidermális chalonok közvetítésével fejti ki [3, 8]. Nem csoda tehát, hogy béta-receptor blokkolók a keratinocyták mitózis-aktivitását az adrenalinhatás további csökkentésével fokozzák, s így psoriasiform reakciókat hozhatnak létre, illetve a genuin psoriasist ronthatják. Ez farmakológiai hatás és nem szenzibilizációval magyarázható mellékhatás, hiszen különböző kémiai szerkezetű béta-receptor bénítókkal is kiváltható. A mi esetünkben sem volt kromatinaktivációval Visken<sup>R</sup> allergia kimutatható. *Gaylarde* és *mtsai* [4] propranolol helyi alkalmazásával tengerimalacok bőrén is tudtak parakeratosist és psoriasiform elváltozásokat kiváltani. Magunk psoriasisos betegek bőrén hoztunk létre Visken<sup>R</sup> oldattal Köbner-reakciót. Ezen adatok alapján feltételezzük, hogy nagy valószínűséggel a keratinocyták membránján is vannak béta-adrenerg receptorok, vagy talán az epidermális chalonok játsszák ezen receptorok szerepét. Vizsgálataink szerint egy béta-receptor blokkoló, a Visken<sup>R</sup> bőrre helyezve csökkentette a hisztaminhatást, psoriasisban teljesen gátolta. Psoriasisban a hám hisztaminnal szemben fokozott rezisztenciát mutatott.

Megfigyeléseinkből a következő hipotéziseket állíthatjuk fel:

1. A keratinocytáknak is vannak hisztamin-receptoraik, melyek funkcionális kapcsolatban állanak a béta-adrenerg receptorokkal is.
2. Psoriasisban ezek a hisztamin receptorok és béta adrenerg receptorok is vagy eleve részben blokkoltak vagy esetleg genetikusan kevésbé fejlődtek ki. Ezért az adrenalin mitózist gátló hatása a keratinocytákra elégtelen.

Fenti hipotézisek igazolására további vizsgálataink vannak folyamatban.

#### Összefoglalás

Béta-adrenerg receptor blokkolók psoriasiform bőrjelenségeket okozhatnak és ronthatják a genuin psoriasist. A bőrfelület előkezelése pindolol (Visken<sup>R</sup>) oldattal csökkenti a bőr hisztamin reaktivitását és megnyújtja a reakció lapangási idejét. A psoriasisos bőr már eleve kevésbé hisztamin érzékeny és a pindolol gátló hatása itt még kifejezettebb. A jelenség a keratinocyták béta-adrenerg receptorainak feltételezésével magyarázható, melyek psoriasisban eleve részben blokkoltak vagy csökkentértékűek lehetnek.

IRODALOM: 1. *Baló—Banga J. M., Molnár L., Nováki M.*: Kísérletes Orvostud. 30, 126 (1978). — 2. *Brigden, W. D., Almeyda, J.*: Brit. J. Derm. 95, 335 (1976). — 3. *Bullough, W. S., Lawrence, E. B.*: Exp. Cell. Res. 43, 343 (1966). — 4. *Gaylarde, P. M.*,

Brock, A. P., Sárkány, I.: Clin. Exp. Derm. 3, 157 (1978). — 5. Gaylarde, P. M., Sárkány, I.: Brit. Med. J. III, 435 (1975). — 6. Krebs, A.: Hautarzt 28 Suppl. II, 220 (1977). — 7. Mikkelsen, H. I., Erenlund, Jensen, H. A., Wadskov, S., Lerche, A., Sondergaard, J.: IRCS Med. Sci. 3, 152 (1975). — 8. Woorhees, J. J., Duell, E. A.: Arch. of Derm. 104, 352 (1971).

Érkezett: 1980. XI. 13.  
Közlésre elfogadva: 1980. XI. 17.

И. Рац, М. Береч и Э. Темешвари: *Связь псориаза и бета-адренергических рецепторов*

Бета-блокаторы могут вызывать псориазиформные кожные явления и могут ухудшать настоящий псориаз. Предварительная обработка кожной поверхности раствором пиндолола (Вискен) уменьшает гистаминную реактивность кожи и удлиняет время латентности реакции. Псориазическая кожа уже априори менее чувствительна к гистамину и поэтому блокирующее действие пиндолола является еще более выраженным. Указанное явление можно объяснить предположением наличия бета-адренергических рецепторов кератицитов, которые при псориазе могут быть априори заблокированными частично или пониженной ценности.

Rácz, I., Berecz, M. and Temesvári, E.: *The connection between psoriasis and beta-adrenergic receptors*

The substances blocking beta-adrenergic receptors may induce psoriasiform lesions and deteriorate genuine psoriasis. The pretreatment of the skin with pindolol (Visken<sup>R</sup>) solution decreases its histamine reactivity and increases the „lag” phase of the histamine reaction.

Psoriatic skin is even less sensitive to histamine and pindolol inhibition appears even more pronounced. This phenomenon might be explained by presuming the presence of beta-adrenergic receptors on the surface of keratinocytes which might be blocked or deteriorated in psoriasis.

Rácz, I., Berecz, M. und Temesvári, E.: *Die Verbindung zwischen der Psoriasis und den beta-adrenergischen Rezeptoren*

Beta-Blocker können Psoriasis-förmige Hauterscheinungen verursachen oder die genuine Psoriasis verschlechtern. Die Vorbehandlung der Hautoberflächen mit Pindolol (Visken<sup>R</sup>) Solution setzte die Histamin Reaktivität der Haut ab und dehnte die Latenzzeit der Reaktion aus. Die Haut der Psoriatiker ist schon primär weniger sensitiv auf Histamin und der Hemmungseffekt des Pindolols ist noch mehr ausgeprägt. Diese Erscheinung kann mit der Annahme beta-adrenergischer Rezeptoren auf den Keratinozyten erklärt werden, die in Psoriasis teils blockiert, oder minderwärtig sein könnten.