

*Az Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet és a Bőr- és Nemikórtani Klinikájának
(igazgató: Rácz István dr. egyetemi tanár) közleménye*

Mycosis fungoides DNCB isomorph reakció klinikai jelentősége

TEMESVÁRI ERZSÉBET dr., RÉPÁY IZABELLA dr.,
HORVÁTH ATTILA dr. és MÁTHÉ ILONA dr.

Izomorf reakció nem specifikus ingerre jelentkező, a bőrbetegségekre jellemző tüneteket mutató bőrelváltozás. Köbner phenomen néven régóta ismert psoriasisban, lichen ruber planusban és erythematodesben.

Kiváltásában nem specifikus ingerként szerepelhet trauma, egyéb fizikai hatás, de lehet acne, herpes zoster és kontakt ekzema is. Kevésbé ismert azonban az a tény, hogy mycosis fungoidesben (Mf) is kiváltható izomorf bőrreakció.

A Mf — cutan T sejt lymphoma — korai bőrtünete és szövettani képe sem specifikus, a kezdeti pruritust csak évek múlva követheti a polymorph dermatitis (praemycotikus stadium) [9, 10, 13] és csak jóval később alakulhat ki a betegségre jellemző tumorosus és ulcerált bőrelváltozások.

Saját megfigyeléseink szerint a Mf korai anamnézisében gyakran fordul elő kontakt szenzibilizáció. A folyamat gyakran indul kontakt ekzémának megfelelő klinikai tünetek formájában.

Vizsgálatainkban kerestük: 1. milyen szerepet tölt be a kontakt szenzibilizáció a Mf patogenezisében, 2. a Mf egyes stádiumaiban milyen a DNCB szenzibilizálhatóság, 3. figyelemmel kísértük a DNCB által indukált kontakt ekzema esetlegesen provokáló — Köbner — szerepét.

I. táblázat
Környezeti allergénekkal végzett pozitív eredményű epicutan próbák (%)

Dg Allergen	Mycosis fungoides n=32 n+= 8	Válogatás nélküli randomizált beteganyag n=32 n+=18	Válogatás nélküli beteganyag n=1077 n+= 501
Perubalzsam	9,37	12,5	10,8
Phenylbutazon	6,25	—	4,7
Formalin	6,25	6,25	3,7
PPD	3,12	3,12	9,9
Chlorocid	3,12	9,37	4,8
Cr	3,12	18,75	14,5
Ni	3,12	—	4,0
Co	3,12	6,25	5,3
TMTD	3,12	6,25	3,1
Pix	3,12	—	4,3
Chlorosan	0	6,25	1,5
Terpentin	0	6,25	1,3
Lanolin	0	6,25	5,2
Paraben	0	3,12	4,0
IPPD	0	3,12	5,0
Hg	0	3,12	5,0

n+=pozitív reakciót adó betegek száma

Anyag és módszer

Klinikánkon az elmúlt 6 évben 60 klinikailag és szövettanilag is Mf-nek megfelelő beteget figyeltünk meg. A betegek közül negyvennyolc az I. stádiumba, tizenkettő a II. stádiumba volt sorolható. Átlagéletkoruk 56, ill. 65 év.

1. A betegek közül huszonkettő I. és tíz II. stádiumban levőnél standard epicutan (e.c.) próbákkal — nemzetközileg elfogadott teszt koncentrációt és értékelést [1] használva — tesztelést végeztünk. Adataink 32 randomizált, tesztelt, válogatás nélküli beteg és 1077 válogatás nélküli beteg eredményével hasonlítottuk össze (I. táblázat).

2. Mind a 60 betegen (negyvennyolc I. és tizenkettő II. stádiumban) DNCB szenzibilizációt végeztünk: 400 µg acetonban oldott DNCB expozíciójával és a 14. napon 10, 5, 2,5, 1,25, 0,625 µg DNCB reexpozíciójával [14]. A DNCB szenzibilizáció kialakulását a reexpozíció eredménye alapján értékeltük (II. táblázat). 32 előzőleg e.c. próbával tesztelt betegünkönél a DNCB szenzibilizálhatóságot az előzőleg elvégzett standard e.c. teszt eredményével vetettük össze.

3. A továbbiakban 7 betegen (öt I. és kettő II. stádiumú) vizsgáltuk a DNCB expozíció helyén jelentkező reakció szövettani képét (a kimetszéseket az expozíció 18. napján végezve), összehasonlítva a klinikai elváltozásból készült szövettani kép eredményével.

II. táblázat

DNCB szenzibilizálhatóság erőssége mycosis fungoides I—II stádiumában

DNCB reexpozíciós pozitivitása	I. st.					II. st.						
	DNCB —	DNCB +				DNCB —	DNCB +					
	1	1-2	1-3	1-4	1-5	1	1-2	1-3	1-4	1-5		
Életkor években												
—20												
21—40	4	9	3	2	3	1						
41—60	4	14	6	2	2	2	2	4	2	1	1	
61—	4	13	5	1	4							
Összesen	12	36	14	5	9	3	5	7	5	2	2	1

1=10 µg
 1-2=10 µg—5 µg
 1-3=10 µg—2,5 µg
 1-4=10 µg—1,25 µg
 1-5=10 µg—0,625 µg

Eredmények

1. Standard e.c. sorozattal tesztelt huszonkettő I. és tíz II. stádiumú beteg közül 8 esetben észleltünk e.c. próbákkal pozitív reakciót (I. táblázat). A környezeti allergének közül leggyakrabban a perubalzsam, Phenylbutazon, formalin adott pozitív reakciót. Gyakori perubalzsam érzékenységet tapasztaltunk a válogatás nélküli és a randomizált betegcsoportnál is. Mf-es betegeinknél meglepően alacsony volt a Cr érzékenység gyakorisága. A Cr egyébként a válogatás nélküli és randomizált betegeken a leggyakoribb szenzibilizálónak bizonyult.

2. A DNCB szenzibilizálhatóság az egyes stádiumokban minden korcsoportban közel azonos (II. táblázat). Kvantitatív DNCB reexpozíció eredményét tekintve a fentiekkel megegyező eredményre jutottunk. A kvantitatív spektrum a korról nem szűkült, de míg az I. stádiumban a teszteltekénél szélesebb, a II. stádiumban beszűkült (II. táblázat).

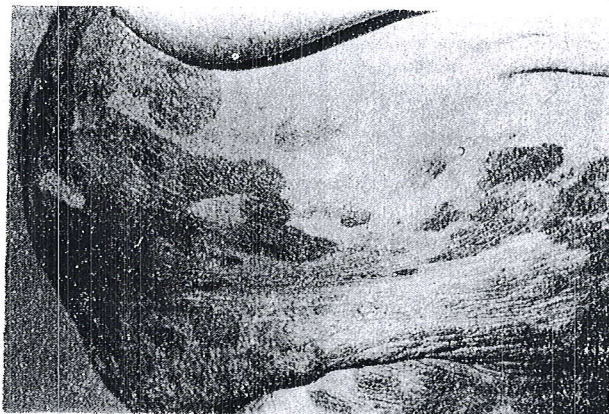
III. táblázat

Környezeti allergénekkal kapott pozitív reakciók és a DNCB szenzibilizálhatóság összefüggése
mycosis fungoideses betegeken (n=32)

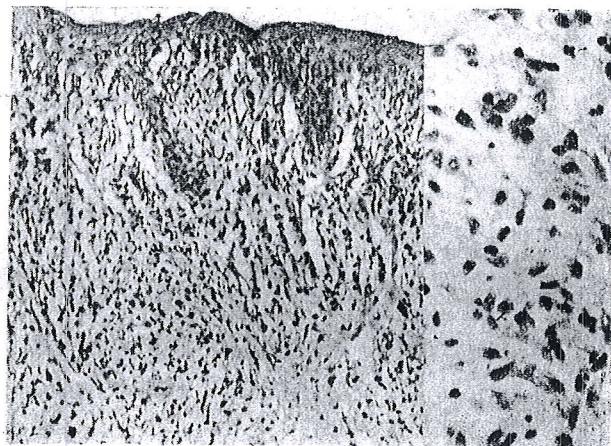
Epicutan próba eredménye	DNCB szenzibilizálhatóság						
	negatív	pozitív	1	1—2	1—3	1—4	1—5
Negatív n=27	10	14	5	—	5	2	2
Pozitív n=8	—	8	2	4	1	—	1
Össz: 32	10	22					

Az e.c. próbával pozitív reakciót adó betegeink mindegyike DNCB-vel is szenzibilizálható volt. Az e.c. próbával negatív reakciójúaknak csak 58%-a (III. táblázat).

3. Szövettani vizsgálatot a DNCB expozíció területéről és a klinikai tünetekből 7 esetben végeztünk, öt I. ill. kettő II. stádiumban levő betegnél, 6 esetben



1. ábra. Mf. II. stádium klinikai képe: a has bőrén infiltrált plakkok



2. ábra. Klinikai tünet szövettani képe: infiltrátum lymphoid sejteket, eosinofil sejteket, kevés plazmasejtet és hisztocytákat tartalmaz. Elszórtan nagy hyperkromatikus magvú sejtek találhatóak (H. E. 100 × és 250 ×)

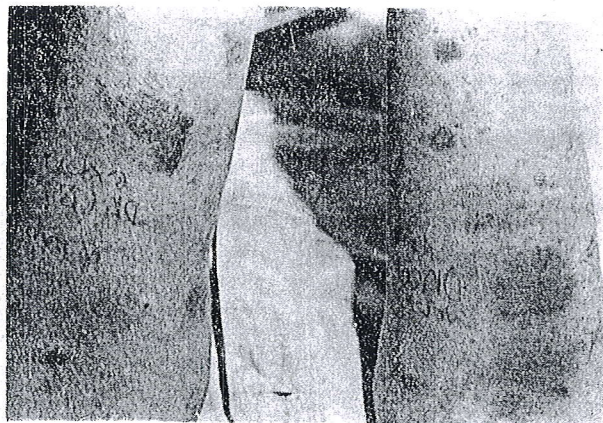
a szövettani képek megegyeztek a DNCB expozícióból végzett szövettani képpel.

Fentiek demonstrálására részletesen ismertetjük egy 70 éves nőbeteg esetét, aki a 2 éve fennálló bizonytalan gyulladások után jelentkező, jól körülhatárolt, testszerte fellépő infiltrált plakokkal jelentkezett felvételre (1. ábra). E.c. próbák negatívak, a hason levő elváltozásból készített szövettani kép diagnózisa Mf II. stádiuma.

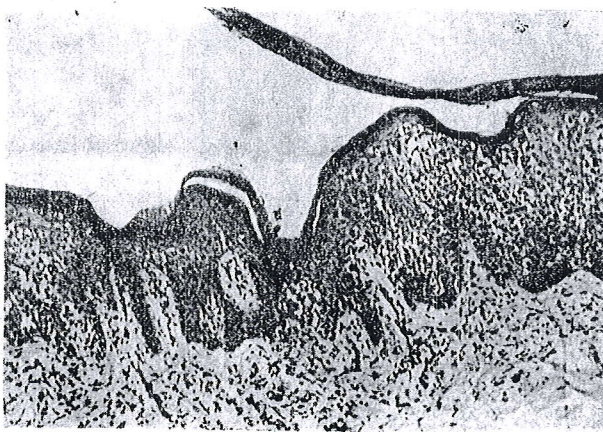
A változó vastagságú hámban Pautrier-féle mikroabscessusok találhatók, a dermis felső harmadában szalagszerű infiltrátum helyezkedik el. Helyenként nagyfokú exocytosis miatt a hám-kötőszövet határa elmosódott. Az infiltrátum lymphoid sejteken kívül eosinofil sejteket, kevés plazmasejtet, valamint histiocytákat tartalmaz. Ezek közül elszórtan nagy hyperkromatikus magvú sejtek is találhatóak, kevés oszló alakkal (2. ábra).

DNCB expozíció (3. ábra) szövettani lelete izomorf. Az infiltrátum azonos lokalizációjú, azonos összetételű (4. ábra).

Egy betegünknel azonban a diszkrét (erythema erősségű) bőrtünetek mellett



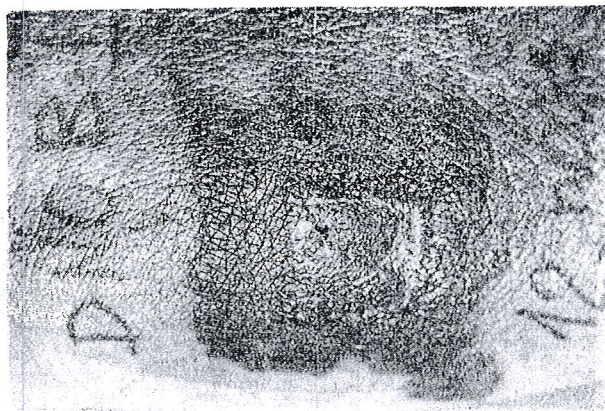
3. ábra. DNCB reakció klinikai képe az expozíció 18., ill. a reexpozíció 4. napján



4. ábra. DNCB expozíció terület szövettani képe: az expozíció 18. napján. A hámban Pautrier-féle mikroabscessusok, dermis felső harmadában szalag-szerű infiltrátum. Hám-kötőszöveti határ elmosódott exocytosis nagyfokú (H. E. 100×)

végzett DNCB teszt expozíciójából készített szövettani kép tumorosus jellegű volt. A 62 éves nőbeteg éles határú, melltartónak megfelelő kontakt dermatitise mögött formalin érzékenységet találtunk.

Az egyidejűleg végzett *DNCB expozíció* klinikailag igen erős, masszív infiltrátumot adott (5. ábra). E területről hisztológiai vizsgálatot végeztünk: a cutis felső részében masszív infiltrátum látható, mely helyenként a hámba is beterjed. Lymphoid sejtekből, histiocytákból, eosinofil sejtekből áll, atípiával oszló alakokkal és 1—1 mycosis sejtre emlékeztető, nagy, sötétmagvú



5. ábra. DNCB bőrreakció az expozíció 12. napján

sejtet is tartalmaz. A beszűrődés területén az erek fala felbomlott, körülöttük erythrocyta extravasatum található (6. ábra).

A szövettani kép tumorosus jellegű DNCB reakciónak felelt meg.

A beteget az előzőeknek megfelelő bizonytalan bőrtünetekkel és egyre kínzóbbá váló pruritussal obszerválták ambulanciánkon. A 3 év múlva ismételt felvételkor elvégzett *nyirokcsomó biopsia* diagnózisa T sejtés lymphoma.

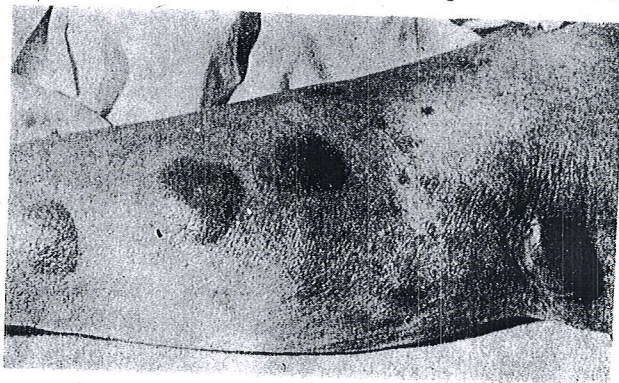
A nyirokcsomó biopsziát követő néhány hónap múlva a klinikai kép megváltozott, bőrén tumorok jelentkeztek. Ezekből végzett szövettani vizsgálat T sejtés lymphomát igazolt. A hám atrophias, a cutis és subcutis egész területét tumorszövet foglalja el. Az epidermisben több helyen Pautrier mikroabscessusok láthatók. A tumor közepes polymorfiát mutató kerek sejtekből áll, a sejtek között számos oszló alakokkal (8. ábra).



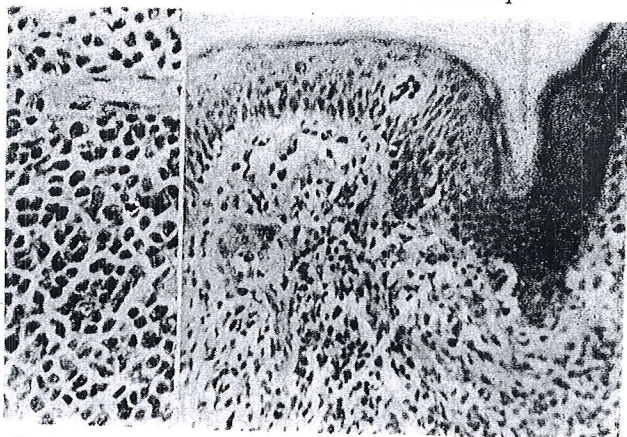
6. ábra. DNCB expositio szövettani képe: A cutis felső részében levő infiltrátum lymphoid sejtekből, histiocytákból, eosinofil sejtekből áll. Atípiával oszló alakok és nagy sötét magvú sejtek láthatók (H. E. 100 ×)

Megbeszélés

Az irodalomban 1832-ben *Aliber* által leírt Mf kiváltójaként az elmúlt másfél száz év alatt számos tényezőt tétéleztek fel. Az utóbbi évek közleményei a Mf-t, mint cutan T sejt lymphomát tárgyalják [3, 7, 11, 12, 13, 15]. *Edelson* [4] a Mf-t a T helper sejtek malignus lymphoproliferatív folyamatának tekinti. A fentiek alapján feltételezhető a sejt közvetítette immunreaktivitás funkcionális károsodása, amit az új allergénekkal — pl. DNCB-vel — való szenzibilizálódási képtelenség jelez [5, 6, 8]. A kórfolyamat kezdeti — klinikailag és szövettanilag sem specifikus — stádiumában ez még nem észlelhető, ill. olykor



7. ábra. *Tumorosus stadium* klinikai képe



8. ábra. *Tumorkból* végzett szövettani vizsgálat képe: *Atrophikus* hám alatt, az epidermisben több helyen *Pautrier* mikroabscessusok. A tumor *polymorphiát* mutató kerek sejtei között számos oszló alak látható. (H. E. 250 × és 450 ×)

a kezdeti stádium épp a kontakt ekzémának megfelelő klinikai képpel indul. Ezzel magyarázható, hogy míg *Blaylock* [2] és mtsai Mf-s betegek DNCB szenzibilizációjában nem észleltek különbséget, ugyanakkor az egyes stádiumokat már külön vizsgáló *Harst* [5] és mtsai a szenzibilizálódás csökkenését figyelték meg. Ennek magyarázataként szolgálhat, hogy Mf-ben és a *Sézary* sy.-ban levő cerebriform mononucleáris sejtek reaktív csoportja a lymphocyták olyan populációja, mely részben elvesztette a T sejt jellegét.

A károsodott T sejtek antigen felismerése hibás, amelyeknek eredménye a késői típusú hyperszenzitív reakció csökkenése [5].

Saját Mf-es betegeinknél kontakt szenzibilizációt elsősorban magas antigénitású környezeti allergénekkal kizárólag I. stádiumban észleltünk, ezen betegeink mindegyike DNCB-vel is szenzibilizálható volt. Standard e.c. próbákkal negatív eredményt adó I. és II. stádiumban levő betegeink DNCB szenzibilizálhatósága 42%-os csökkenést mutatott.

Mf-ben tehát a DNCB szenzibilizáció adataink szerint:

1. Stádium és nem kordependens, szemben egyéb betegségekben — DLE, SLE, kontakt ekzema —, ill. egészséges egyéneknél tapasztaltakkal. E tény az Mf immunológiai hátterét igazolja, ezért a betegség egyes stádiumai immunstátuszának jellemzésére alkalmas.

2. Mint mesterséges Köbner specifikus lokális reakciót provokál, és ez a reakció prognosztikailag nem elhanyagolható diagnosztikus segítséget nyújt.

Összefoglalás

A szerzők Mf-es betegek DNCB szenzibilizálhatóságát vizsgálva megállapították, hogy a szenzibilizáció ill. a bőr reakció kialakulása a betegség stádiumának függvénye. A helyi bőrreakció specifikus jellegű, hisztológiailag vizsgálva diagnosztikus értékű, és ezzel prognosztikus jelentőségű is.

IRODALOM: 1. Bandmann, H. J., Dohn, W.: Die Epicutantestung. München Verlag J. F. Bergmann. 1967. — 2. Blaylock, W. K., Clendenning, W. E., Carbone, P. P., van Scott, E. J.: Cancer 19, 233 (1966). — 3. Clendenning, W. E., Baecher, G., van Scott, E. J.: Arch. Dermatol. 89, 785 (1964). — 4. Edelson, R. L.: Cancer 64, 209 (1977). — 5. Harst-Oostveen, C. J. G. R., Vloten, W. A.: Dermatologica 157, 129 (1978). — 6. Kubba, H., Bailin, P., Roenigk, H. H.: Arch. Dermatol. 116, 178 (1980). — 7. Lutzner, M., Edelson, R., Schein, P., Green, I., Kirkpatrick, Ch., Ahmet, A.: Ann. Intern. Med. 83, 534 (1975). — 8. Nordquist, B. C., Kinney, J. P.: Cancer 37, 714 (1976). — 9. Samman, P. D.: Brit. J. Derm. 78, 405 (1972). — 10. Van Scott, E. J., Kalmanson, J. D.: Cancer 2, 18 (1973). — 11. Szigeti, A., Krámer, M., Petrányi, Gy.: Orv. Hetil. 121, 2249 (1980). — 12. Taniguchi, S., Horio, T., Komura, J.: Dermatologica 160, 409 (1980). — 13. Tappeiner, J., Gschnait, F.: Hautarzt. Supplement III. Reticulosen und Lymphome der Haut aus heutiger Sicht. 47. (1980). — 14. Temesvári, E., Horváth, A., Krámer, M., Ablonczy, É., Király, K.: Contant Dermatitis 5, 85 (1980).

Érkezett: 1981. I. 8.

Közlésre elfogadva: 1981. IV. 14.

Э. Темешвари, И. Репай, А. Хорват, И. Матэ: Клиническое значение изоморфной реакции с ДНХБ в случае грибовидного Тикоза

Авторы изучая сензибилизируемость больных страдающих грибовидным микозом применением ДНХБ, установили, что сензибилизация и возникновение кожной реакции зависят от стадии заболевания. Местная кожная реакция имеет специфический характер, гистологическим исследованием обладает диагностической ценностью и тем самым имеет и прогностическое значение.

Temesvári, E., Répay, I., Horváth, A., Máthé, I.: Die klinische Bedeutung von isomorphischer DNCB Reaktion bei Mycosis fungoides

Während Untersuchungen der DNCB Sensibilisierbarkeit wurde es festgestellt, dass die Sensibilisierung und die Herausbildung der Hautreaktion vom Krankheitsstadium abhängig ist. Die lokale Hautreaktion ist spezifisch, histologisch untersucht ist sie vom diagnostischen und auch prognostischem Wert.

Temesvári, E., Répay, I., Horváth, A., Máthé, I.: The clinical significance of DNCB isomorphous reaction

By analysis of sensibilization rates due to DNCB in the group of mycosis fungoides patients it was established that sensibilization and the development of skin reaction was a function of disease stage. The local skin reaction is of specific nature, its histological picture has diagnostic value and is of significance as of the prognosis.