

Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 56, 53–58. 1980.

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

### Intracutan vizsgálatok apatogén treponema antigénnel

MARSCHALKÓ MÁRTA dr., KIRÁLY KÁLMÁN dr., HORVÁTH ISTVÁN dr.,  
TEMESVÁRI ERZSÉBET dr. és KÓCZIÁN HAJNALKA

A syphilises (sy) fertőzéssel szembeni immunitás nem minden részletében tisztázott. A fertőzés átállása valódi immunitást hagy maga után [4, 23]; sy-es savókban treponemocid ellenanyagok mutathatók ki [28, 36], passzív immunizálással a *T. pallidum* fertőzéssel szemben védőhatás érhető el [3, 33, 37, 38], ugyanakkor a treponemocid ellenanyag titere és az infekcióval szembeni rezisztencia között nincs párhuzam [24, 26, 27]. Több megfigyelés támogatja azt a nézetet, hogy a sejtes immunitás fontos szerepet játszik a szervezet válaszában a sy fertőzés alatt (összefoglalás: 30).

Ismert, hogy nem sy-es egyének savójában treponema csoport ellenanyagok mutathatók ki [5]. Bizonyos treponema fertőzésekre nem fogékony állatok savójában is vannak treponemocid anyagok [11], ezek szerepe a rezisztenciában feltételezett.

Nem tanulmányozták a nem sy-es eredetű, treponema antigénnel szembeni celluláris reaktivitás mértékét, annak kialakulási mechanizmusát, jelentőségét a *T. pallidum* fertőzés alakulásában, szerepét a természetes védetségben.

Vizsgálatainkban – a felvetett probléma tanulmányozása céljából – nagyszámú, nem sy-es beteganyagon vizsgáltuk *T. reiteri* antigénnel a celluláris reaktivitás mértékét intracutan próbában.

#### Anyag és módszer

Reiter treponema 1 hetes tenyésztését (Thioglycolate folyékony médiumban, Difco) többszörös mosás után, ultrahangos feltárással, sterilen állítottuk elő. (A tenyésztés, előállítás részleteit illetően a 17. sz. közleményre utalunk.) Az antigéneket fehérjetartalmuk és Reiter protein komplement kötési próbában (RPKK) mutatott aktivitásuk alapján jellemeztük. Az antigéneket úgy hígítottuk, hogy a beadott fehérje mennyisége (0,02 ml-ben) 20–30 µg legyen. Konzerválás 0,3% fenollal történt.

#### Intracutan próba

Az antigént 0,02 ml mennyiségben, az alkar hajlító oldalának bőrébe intracutan (ic) adtuk. Kontrollként fiziológiás sóval hígított fenolt használtunk. A reakció értékelése 24, 48, ill. 72 óra múlva történt. Pozitívnak értékeltük a legalább 4 × 4 mm átmérőjű beszűrődést mutató reakciót.

#### Szerológiai próbák

RPR reakció a 12 sz. TPI teszt a 16 sz leírás szerint.

Komplementkötési reakciók cardiolipin és Reiter antigénnel [13] történtek.

FTA-50 reakció: Korábban leírt eljárás szerint, a savók 50 × hígításával végeztük [15].

A konjugátum nyúl antihumán IgG, fluoreszceinizotiocionáttal (FITC) jelezve.

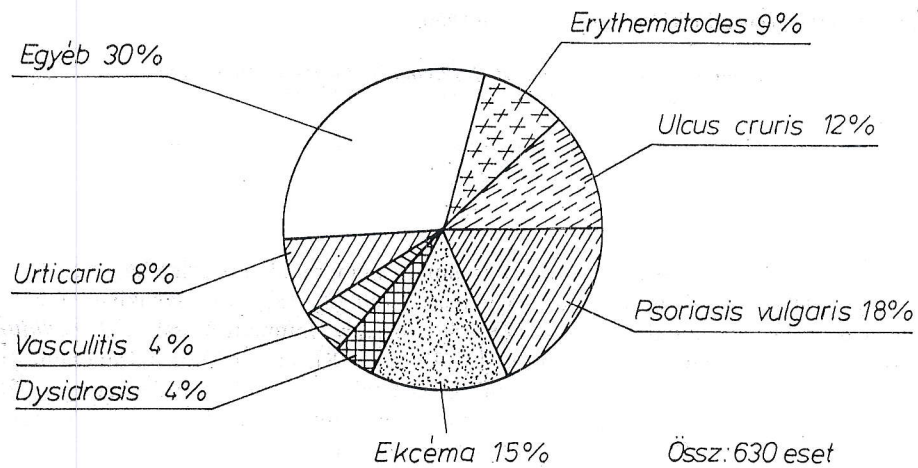
(A konjugátum rendelkezésünkre bocsátásáért Jobbágy Aladár főmunkatársunknak tartozunk hálás köszönettel.) Jellemzői: fehérjetartalom: 16,86 mg/ml, antitest tartalom: 0,91 mg/ml, FITC tartalom: 348,8 µg/ml, fehérje/FITC arány: 8,48, titere: 1 : 75.

#### Vizsgált betegek

A vizsgálatban 44 sy-es beteg (22 latens, 14 kezelt, 4 veleszületett, 2 neurosy-es, 1 bőrgummás és 1 sy II.-es beteg) szerepelt.

#### Nem sy-es betegek:

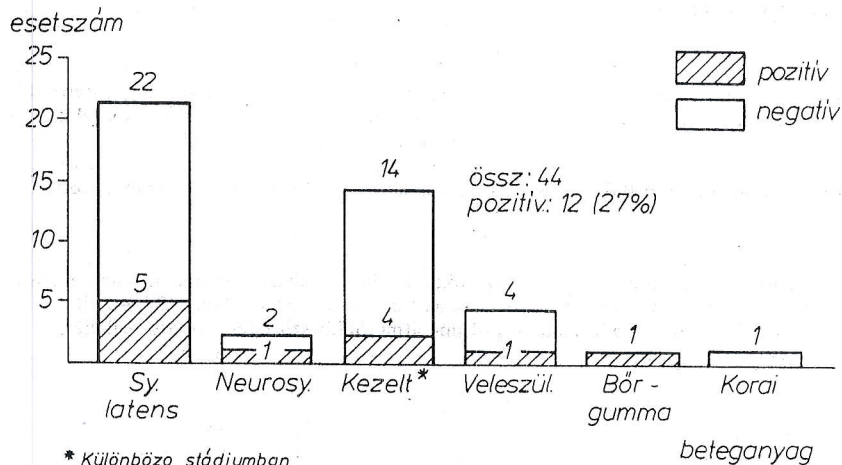
630 klinikánk fekvőbeteg osztályain kezelt betegnél végeztük el a *T. Reiter* ic reakciót. A betegek 18%-a psoriasis vulgarisban, 12%-a ulcus crurisban, 9%-uk erythematodesben, 8%-uk urticariában, 4%-uk vasculitisben és dysidrosisban szenvedett (1. ábra). Egyéb betegség címen különböző kis esetszámú megbetegedés – ekcéma, vitiligo, alopecia stb. – szerepelt.



1. ábra. A vizsgált nem syphilises beteganyag diagnózis szerinti megoszlása

#### Eredmények

A T. Reiteri ic reakció értéke a sy-es betegeken: Betegeinken a sy fennállását a TPI teszttel igazoltuk. 44 sy-es beteg közül pozitív ic. reakciót kaptunk 12-nél: 4 évvel megelőzően kezelt, 5 latens esetben, neurosy 1 és vele született sy 1 esetében (2. ábra). Az összes esetre vonatkoztatva a pozitívak aránya 27%-ot tesz ki.



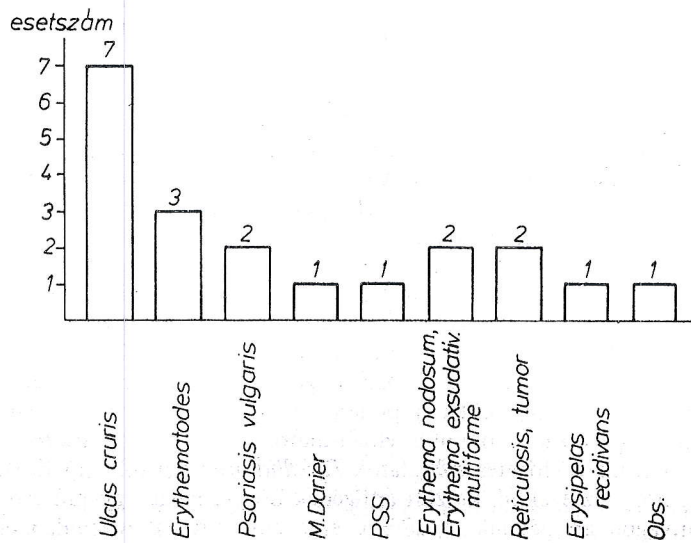
\* Különböző stádiumban

2. ábra. Syphilises betegeken a T. Reiteri intracutan reakció eredménye

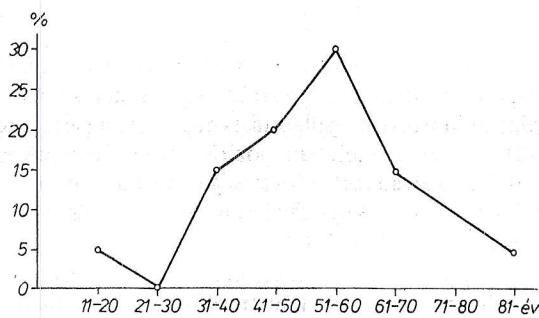
#### A reakció értéke a nem sy-es betegeken

A 630 bőrbeteg közül 20 egyénnél – 3%-ban – kaptunk pozitív ic reakciót. Sy fennállását az anamnesztikus, klinikai adatok figyelembe vételével, a TPI reakció negativitásával zártuk ki. A 20 pozitív eset alapbetegsége a következő volt: 7 beteg ulcus crurisban, 3 erythematodesben, 2 psoriasis vulgarisban, 1 erythema nodosumban, 1 erythema exsudativum multiforméban, 1 M. Pagetben, 1 M. Darierban, 1 erysipelas

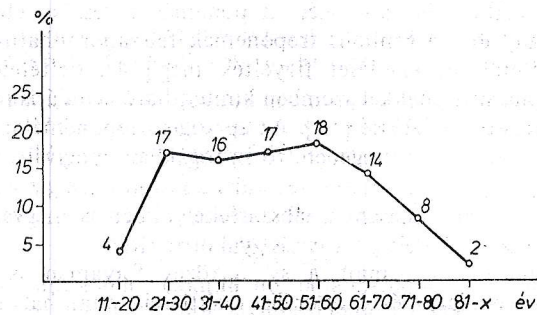
recidivansban, 2 tumoros megbetegedésben, 1 sclerodermában szenvedett (3. ábra). A pozitív betegek életkor szerinti megoszlásában (4. ábra) a vizsgált beteganyag életkor szerinti megoszlásától eltérően (5. ábra) a 41–60 éves korcsoport érintettsége szembeötlő.



3. ábra. T. Reiteri intracutan próbában pozitív, nem syphillises betegek alapbetegség szerinti csoportosítása



4. ábra. T. Reiteri intracutan próbában pozitív betegek életkor szerinti megoszlása



5. ábra. A vizsgált beteganyag életkor szerinti megoszlása

#### *A sy szerológiai reakciók és az ic próbák eredményeinek alakulása*

Az ic pozitív esetekben elvégeztük az RPR, RPKK és cardiolipin komplementkötési reakciókat (CKK) és a TPI tesztet. 1 betegnél észleltünk izolált RPKK pozitivitást, 1 másiknál gyenge CKK pozitivitást. 34 betegnél az ic reakcióval párhuzamosan elvégeztük az FTA-50 reakciót: a reakció pozitív eredményt adott 3 olyan betegnél, akiknél az ic próba negatív eredményű volt.

#### *Megbeszélés*

A sy fertőzés folyamán a humorális és a celluláris immunszisztéma viselkedése nem párhuzamos. A fertőzésnek csak a késői stádiumában alakul ki a kórokozóval szembeni celluláris védekezés. A celluláris szenzibilizáltságot jól jelzi a treponema antigénnel végzett ic reakció, amelyet diagnosztikus célra *Noguchi* alkalmazott [29] elsőként. Az antigén ic beadása után kialakuló reakció a klinikai lefolyás, a szövettani kép alapján tuberkulin típusú [25]. A tuberkulin reakcióval ellentétben csak huzamosan, 2–4 évig fennálló fertőzés után válik pozitívvá. Késői latenciában, késői veleszületett sy-ben általában, gummában mindig pozitív [1, 8, 9, 10, 20, 32, 34, 35].

*T. Reiteri* antigénnel végzett ic. reakcióban vizsgáltuk, hogy a keringő ellenanyagokhoz hasonlóan észlelhető-e egészségeseken treponema antigénnel szembeni celluláris reaktivitás. A reakciót egyszerűbb, olcsóbb előállíthatósága folytán *T. Reiteri*ből készült antigénnel végeztük, mivel előzetes vizsgálatok *T. pallidum*mal és több apathogén törzssel megállapították, hogy az ezekből készült antigének bőrpróbában egyenlő értékűek [19].

Sy-es beteganyagokon antigénünkkel 27%-os érzékenységet határoztunk meg; az érzékenység a beteganyag összetételét figyelembe véve az irodalmi adatoknak megfelel [1, 2, 7, 20]. 630 nem sy-es betegen 3%-ban kaptunk (20 betegnél) pozitív reakciót. Előzetes vizsgálatokban észlelt, nem sy-es eredetű pozitívítás aránya hasonló értékeket mutat: *Barker* 3,5%, [2] *Giamzettasio* 2% [8] *Schütze* 6% [32] *Ambler* 1,9% [1] *Király* és mtsa 5% [18].

A közölt vizsgálatok a pozitívítás okát, az ehhez vezető tényezőket nem analizálták, ezen megfigyelések célja elsősorban diagnosztikus eljárás keresése és kifejlesztése volt. Csak nagyszámú vizsgálat után nyert megállapítást, hogy erre a célra a reakció alkalmatlan [1, 2, 18, 21, 31, 32]. Az ic reakcióban pozitív 20 esetben feltűnő az ulcus cruris gyakorisága, és a 41–60 éves korcsoport érintettsége. Az ulcus crurisos betegeken észlelt ic pozitívítás gyakorisága (10%) szignifikánsan eltér az össz-beteganyagokon észlelt pozitívítás gyakoriságától. ( $\chi^2 = 7,5$  p  $\leq 0,05$ )

Előzetes adatok szerint az ic próba és a szerológiai reakciók eredménye nem korrelál [2, 7, 20, 22]. Ic. pozitív eseteink –1 izolált RPKK és 1 izolált CKK pozitívítást leszámítva – szeronegatívnak bizonyultak treponema csoport anyagokat kimutató FTA próbában is. Az FTA reakcióban szereplő csoport ellenanyagok Reiter treponema abszorpcióval a savóból kimeríthetők [6], a savó 50 × hígításával a titerük csökken [14]. Kialakulásáért a szervezetben élő apathogén treponemákat teszik felelőssé [5]. Olyan genitális elváltozásokban, ahol a genitális treponemák felszaporodhatnak – balanitisek, fekélyek – az FTA titerek növekedését figyelték meg [14]. Feltételezhető, hogy az egészségeseken treponema antigénnel szemben kimutatható celluláris reaktivitásért is az apathogén treponemák tehetők felelőssé [14]. Az apathogén treponemák a normál szájflóra alkotóiként egészséges egyének szájüregében, rossz fogakban, gingivális tasakokban nagy számban fordulnak elő, a nehéz tenyésztési technika miatt kevésbé vizsgáltak. Az anaerob módon élő treponemák elszaporodására a lábszárfekélyekben is megvan a lehetőség, ez magyarázná az ulcus crurisban észlelt pozitívítás gyakoriságát.

A nem sy-es populációban – mint a sy fertőzés folyamán is – a treponema antigénnel szembeni celluláris és humorális reaktivitás nem halad párhuzamosan. A treponema csoport ellenanyagok egészséges egyének savóiban 25%-ban fordulnak

elő [5], saját vizsgálatainkban a nem sy-es eredetű celluláris reaktivitás mértéke 3%. Figyelmet érdemlő lehet annak a kérdésnek a vizsgálata, hogy a celluláris szenzibilizáltság kialakításában valóban az apatogén treponemák játszanak-e szerepet, valamint miért lényegesen alacsonyabb a treponema antigénekkal szembeni celluláris szenzibilizáltság mértéke, mint a humorálisé, és ennek az eltérésnek lehet-e jelentősége a sy immunitás megértésében.

### Összefoglalás

Treponema antigénekkal szembeni — nem *T. pallidum* fertőzés okozta — celluláris reaktivitást vizsgálták intracutan próbában, *T. Reiteri* antigént használva. A 44 syphilises betegen (latens, veleszületett, különböző stádiumban kezelt) az antigén érzékenysége 27% volt. 630 nem syphilises bőrbetegen (20-nál) 3%-ban találtak pozitív intracutan reakciót. A pozitív esetek között föltűnő az ulcus cruris esetek viszonylag nagy száma, 7 eset, és a 41–60 éves korcsoport kiemelkedő érintettsége. A szerológiai próbák és az intracutan reakció pozitivitása nem halad párhuzamosan. Az észlelt jelenségek szerepét a syphilises immunitás megközelítése szempontjából taglalják.

IRODALOM: 1. Amber, J. V.: Arch. Derm. Syph. 28, 353 (1933). — 2. Barker, L. P.: Arch. Derm. Syph. 30, 676 (1934). — 3. Bishop, N., Miller, J. N.: J. Immunol. 117, 191 (1976). — 4. Chesney, A. M.: Medicine 5, 463 (1926). — 5. Deacon, W. E., Freeman, E. M., Harris, H.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 103, 827 (1960). — 6. Deacon, W. E., Hunter, E. F.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 110, 352 (1962). — 7. Gandy, D. T.: Arch. Derm. Syph. 24, 937 (1931). — 8. Giannettasio, G.: Laboratoria 6, 1 (1951) (cyt: Zbl. Haut-u-Geschl.-Kr. 79, 379 (1952)). — 9. Hedén, K.: Acta dermat.-venereol. (Stockh.) 17, 308 (1936). — 10. Hollander, L.: Arch. Derm. Syph. 17, 797 (1928). — 11. Horváth I.: Kandidátusi értekezés. (1972). — 12. Horváth I.: A syphilis szerológiai reakció. Sós J.: Laboratóriumi diagnosztika, Medicina, Budapest, 1974. — 13. Király, K.: Bőrgyógy. vener. Szle. 35, 261 (1959). — 14. Király, K.: Path. Microbiol. 29, 75 (1966). — 15. Király, K., Jobbágy, A., Mecher, T.: Bull. Wld. Hlth. Org. 33, 687 (1965). — 16. Király, K., Károlyi I.: Orv. Hetil. 97, 1 (1956). — 17. Király, K., Prerau, H.: Z. Immun.-Forsch. 134, 32 (1967). — 18. Király, K., Rácz, I.: Arch. klin. exp. Derm. 209, 583, (1960). — 19. Király, K., Rácz, I., Jobbágy, A.: Bőrgyógy. vener. Szle. 46, 235 (1970). — 20. Kolmer, J. A., Tuft, I.: Amer. J. Syph. 14, 241 (1930). — 21. Laird, S. M., Thorburn, A. L.: Brit. J. vener. Dis. 42, 119 (1966). — 22. Lehner, E., Rajka, E.: Derm. Vschr. 84, 502 (1927). — 23. Magnuson, H. J., Thomas, E. W., Olansky, S., Kaplan, B. I., Mello, L., Cutler, J. C.: Medicine (Baltimore) 35, 33 (1956). — 24. Magnuson, H. J., Thompson, F. A., McLeod, C. P.: J. Immunol. 67, 41 (1951). — 25. Marshak, L. C., Rothman, S.: Amer. J. Syph. 35, 35 (1951). — 26. Metzger, M., Michalska, E., Podwinska, J., Smogor, W.: Brit. J. vener. Dis. 45, 299 (1969). — 27. Müller, N.: J. Immunol. 99, 1012 (1967). — 28. Nelson, R. A., Mayer, M. M.: J. exp. Med. 89, 369 (1949). — 29. Noguchi, H.: Münch. med. Wschr. 58, 2372 (1911). — 30. Pavia, C. S., Folds, J. D., Baseman, J. B.: Brit. J. vener. Dis. 54, 144 (1978). — 31. Rácz, I.: Kandidátusi értekezés. (1973). — 32. Schütze, W.: Derm. Wschr. 90, 485 (1930). — 33. Sepetjan, M., Salussola, D., Thivolet, J.: Brit. J. Vener. Dis. 49, 335 (1973). — 34. Sulyák, I.: Dermatológiai Társulati Ülés. Budapest, Zbl. Haut-u-Geschl. Kr. 37, 328 (1931). — 35. Thivolet, J., Simeray, A., Rolland, M., Challut, P.: Ann. Inst. Pasteur 85, 23 (1953). — 36. Turner, T. B.: J. exp. Med. 69, 867 (1939). — 37. Turner, T. B., Hardy, P. H., Newman, B., Nell, E. E.: Hopkins Med. J. 133, 241 (1973). — 38. Weiser, R. S., Erickson, D., Perine, P. L., Pearsall, N. N.: Infect. Immunity 13, 1402 (1976).

Д-р М. Маршалко, д-р К. Кирай<sup>+</sup>, д-р И. Хорват, д-р Э. Темеш-вари, X. Коциан: Внутритрокожные исследования апатогенным антигеном трепонэмы

Авторы изучали клеточную реактивность против антигенов трепонэмы — вызванную инфекцией бледными трепонэмами — внутритрокожной пробой применением антигена *T. reuteri*. У 44 больных страдающих сифилисом (латентным, врожденным, в различных стадиях лечения) чувствительность антигена равнялась 27%. Из 630 дерматологических больных страдающих другими заболеваниями у 20 (3%) нашли положительную внутритрокожную реакцию. Среди положительных случаев отмечается сравнительно большое число — 7 — язвы голени и высокая затронутость возрастной группы 41–60 лет. Положительность серологических проб и положительность внутритрокожной реакции не параллельны. Роль наблюдавшихся явлений обсуждается авторами с точки зрения подхода к сифилитическому иммунитету.

Marschalkó, M. dr., Király, K. dr.†, Horváth, I. dr., Temesvári, E. dr. and Kóczián, H.: *Intracutaneous studies with apathogenic treponemal antigen*

The cellular reactivity not due to *T. pallidum* but developing against treponemal antigens was investigated by intracutaneous tests using antigen prepared from *T. reiteri*. The reactivity to this antigen in 44 syphilitics (latent, congenital and other clinical forms treated at different stages) was 27 per cent. In 20 out of 630 non-syphilitic dermatological patients (3 %) positive intracutaneous tests were found. It was remarkable among positive cases the relatively high number of patients suffering from leg ulcers (7 cases) and the dominant participation of the age group between 41 and 60 years. The positivity of the serological tests and of the intracutaneous reactions did not occur simultaneously. The significance of the above phenomena are discussed from the point of view of syphilis immunity.

Marschalkó, M. dr., Király, K. dr.† Horváth, I. dr., Temesvári, E. dr. und Kóczián, H.: *Intracutanteste mit apathogenen Treponemen Antigene*

Die durch nicht *T. pallidum* verursachte zelluläre Reaktivität gegen Treponemen-Antigene wurde mittels Intracutanteste durch Anwendung des *T. reiteri* Antigens untersucht. An 44 Syphilitikern (latente, kongenitale, und in verschiedenen Stadien behandelten Formen der Erkrankung) war die Reaktivität 27 %. Bei 20 unter 630 nicht an Syphilis erkrankten Hautkranken — in 3 % — hat man positive Intracutanteste gefunden. Unter den positiven Fällen war die relativ hohe Zahl der Beingschwür Patienten — 7 Fälle — und die beachtliche Betroffenheit der Altersgruppe zwischen 41 und 60 Jahren auffällig. Die Postivität der serologischen- und der Intracutanteste ging nicht parallel. Die Rolle der obigen Phenomena werden im Zusammenhang der Syphilis-Immunität diskutiert.