

Országos Bőr- Nemikórtani Intézet és Semmelweis Orvostudományi Egyetem
Bőr- és Nemikórtani Klinika (igazgató: Király Kálmán dr. egyetemi tanár) közleménye

DNCB szenzibilizálhatóság SLE és DLE kórképekben, az izomorf jelenségek jellemzése

TEMESVÁRI ERSZÉBET dr., HORVÁTH ATTILA dr., KRÁMER MÁRTA dr.
és KIRÁLY KÁLMÁN dr.

A celluláris immunitás funkciójának ledáltsága a különböző autoimmun betegségekben ismert tény [1, 2, 3, 4, 5, 9, 12, 13, 14, 17]. E jelenségeknek döntő szerepet tulajdonítanak a teljes immunapparátust érintő változásokban. A csökkent celluláris reaktivitás detektálására szolgáló különböző in vitro módszerek mellett megbízható in vivo lehetőség a kontakt dermatitis indukálása kémiai anyagokkal. A szenzibilizáció kialakulása ebben az esetben ugyanis ép celluláris immunfunkciót tételez fel. A legelterjedtebb szenzibilizáló kémiai anyag a dinitroklórbenzol (DNCB) [1, 2, 3, 4, 16], amit már évtizedek óta felhasználtak sarcoidos [7, 15] és tumoros [1, 8, 10] betegek immunreaktivitásának vizsgálatára.

Vizsgálataink során célul tűztük ki a celluláris immunitás hatékonyságának mérését az erythematodeses betegeken, illetve tanulmányoztuk az egyes betegeknél kialakult, az alapbetegségre karakterisztikus bőrlenségek, az ún. izomorf jelenségek természetét.

Beteganyag és módszerek

DNCB szenzibilizáció: Expozíciót az anyag acetóban oldott 400 µg-s mennyiségével a beteg jobb alkarjának hajlító felszínén végeztük, majd 2 hét múlva a bal kar hajlító felszínén reexponáltunk 5 µg-nyi mennyiséggel. Pozitívnak minősítettük a próbát, ha az expozíció helyén 8–10 nap múlva, illetve a reexpozíció helyén 2–3 nap múlva észlelhető [11], az érzékenység kialakulását bizonyító, seropapulosus, az ekzemára jellemző bőrreakció alakult ki.

Hisztológiai és immunhisztológiai vizsgálatok. Az egyes esetekben kialakuló, makroszkóposan izomorf, az alapbetegség bőrtünetének megfelelő elváltozásokból punch-biopsziát végeztünk, s a formalinba fixált anyagot szabály szerinti beágyazás után metszve, H. E.-al festve vizsgáltuk.

A biopsziából fagyasztás után, kriosztát metszetet is készítettünk. Az immunhisztokémiai vizsgálatokat a Coons és Kaplan [6] által leírt direkt IF technikával végeztük. A vizsgálathoz használt Hyland cég által forgalomba hozott konjugátumok jellemzői az 5. táblázatban szerepelnek.

A metszeteket (kriosztát metszeteket) Zetopan–Binolux (Reichert) mikroszkóppal 2 × BG12/3 mm primer és GG 9/1 mm-es szekunder filterrel, HBO–200-as higanygőz lámpával vizsgáltuk.

Beteganyag: Vizsgálatainkat 120, az Országos Bőr-Nemikórtani Intézet Autoimmun Járóbeteg Rendelésén gondozott erythematodesben szenvedőn végeztük. Közülük 76 systemás (SLE) 44 csak

1. táblázat

DNCB szenzibilizálhatóság DLE és SLE kórképekben

SLE			Életkor	DLE		
DNCB	Eset-	Életkor		Eset-	DNCB	
+	–		szám	szám	+	–
–	1	1	–20	1	1	–
18	10	28	21–40	17	15	2
19	9	28	41–60	15	11	4
7	12	19	61–	11	5	6
44	32	76	Összes	44	32	12

bőre lokalizálódó forma volt (DLE). A csoportosítás az ARA (America Rheumatism Association) 1971-ben közzétett diagnosztikai kritérium rendszere alapján történt [5].

Kontrollcsoportjaink a következők voltak: 101 immunzuppresszált, illetve tumoros, 40 poliszzenzibilizált, kontakt ekzémás, 115 válogatás nélküli beteganyag.

Eredmények

DNCB szenzibilizálhatóság alakulás erythematodesben és a kontrollcsoportokban

A 76 systemás erythematodesből 44 (58%), a 44 discoid erythematodesből 32 (73%) volt szenzibilizálható (1. táblázat). Ugyanakkor a negatív kontrollnak tartott 101 immunzuppresszált közül 24 (23,7%) (2. táblázat), pozitív kontrollként használt 40 poliszzenzibilizáltból 32 (82%) (3. táblázat), míg a 115 válogatás nélküli kontroll egyénél 85 (73%) esetben volt a szenzibilizálhatóság kimutatható.

2. táblázat

Immunzuppresszált tumoros betegek
DNCB szenzibilizálhatósága

Életkor években	Összes eset	DNCB	
		+	-
-20	1	1	-
21-40	18	7	11
41-60	40	10	30
61-	42	6	36
Összesen	101	24	76
%	100	23,7	76,3

3. táblázat

Poliszzenzibilizált betegek
DNCB szenzibilizálhatósága

Életkor években	Összes eset	DNCB	
		+	-
-20	-	-	-
21-40	9	8	1
41-60	14	13	1
61-	17	11	6
Összesen	40	32	8
%	100	80	20

Izomorf jelenségek gyakorisága:

Izomorf reakciók jelentek meg a 76 SLE-ben 19 (25%), 44 DLE-ben 19 (43%) alkalommal (4. táblázat).

Az izomorf reakció megjelenési ideje SLE-ben 13-15 nap, DLE-ben az expozíciót követő 19-25 nap (3. ábra). Közöttük a különbség szignifikáns.

Az izomorf jelenségek jellemzői:

A DNCB expozíció helyén kialakuló bőrjelenségek már makroszkóposan is mutatják az erythematodeses bőrtünetek jellegzetességeit. Időben követve: erythema, infiltráció, parakeratosis, hyperkeratosis, atrophia, hiper- vagy depigmentáció (4., 5. ábra). A szövettani vizsgálat során mérsékelt hyperkeratosis, helyenként follicularis hyperkeratosis észlelhető, a hám elvékonyodott, atrophias. A bazál sejtsor hydropikus degenerációja, subepidermalisan az erek körül kereksejtes infiltrátum látható (6a, 6b ábra).

Az immunhisztológiai vizsgálat során a dermo-epidermalis junctió területén a kötőszöveti alapfluoreszcenciát az IgG beivódás felerősíti. Antihumán IgG-vel ezen a területen

4. táblázat

Izomorf DNCB reakció SLE és DLE
kórképekben

Diagnózis	Esetszám	DNCB		Izomorf
		+	-	
DLE	44	32	12	19
SLE	76	44	32	19

5. táblázat

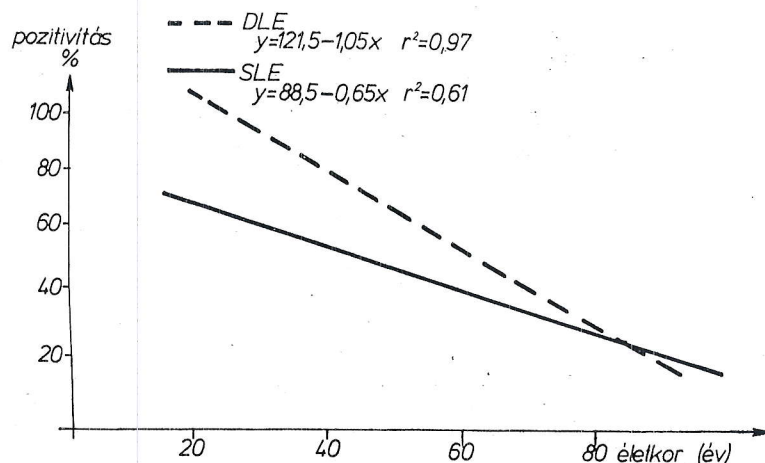
Specifititás	RAHU fibrino- gen	GAHU C ₃	GAHU IgA	GAHU IgG	GAHU IgM	GAHU IgE
Fehérje (protein) µg/mg súly arány	5,8	5,5	8,0	12,0	7,4	7,7
Fehérje/protein mol. arány	2,4	2,3	3,3	4,9	3,0	3,2
Ellenanyag/fehérje mol. arány	—	0,16	0,077	0,16	0,095	—
Ellenanyag/festék mol. arány		0,070	0,024	0,033	0,031	—
Fehérjéhez kötött µg/ml FITC koncentráció	54,0	55,6	226,0	162,0	163,0	146,0
Összfehérje konc. mg/ml	9,25	10,1	28,4	13,5	21,9	19,0
Specifikus ellenanyag konc. mg/ml	—	1,6	2,2	2,2	2,1	—
Munkatiter	1:20	1:40	1:40	1:60	1:40	1:10

homogén fluoreszcencia látható. A H-C 3-mal a bazális membrán területén finom szemcsés fluoreszcencia látható.

A kontrollként vizsgált urticariában, illetve psoriasisban DNCB elváltozások immunhisztológiai vizsgálat során negatív eredményt adtak.

Megbeszélés

Összehasonlítva systemás és discoid betegeink reakció készségét megállapíthatjuk, hogy a systemás formájában ennek a betegségnek a DNCB szenzibilizálhatóság kisebb. DLE-ben ez megközelítőleg azonos a válogatás nélküli betegcsoporttal, míg az SLE-hez viszonyítva magasabb. Legmagasabb a szenzibilizálhatóság a polyszenzibilizált kontrollcsoportban, míg értelemszerűen legalacsonyabb az immunszuppresszált és tumoros betegeket magába foglaló csoportban.

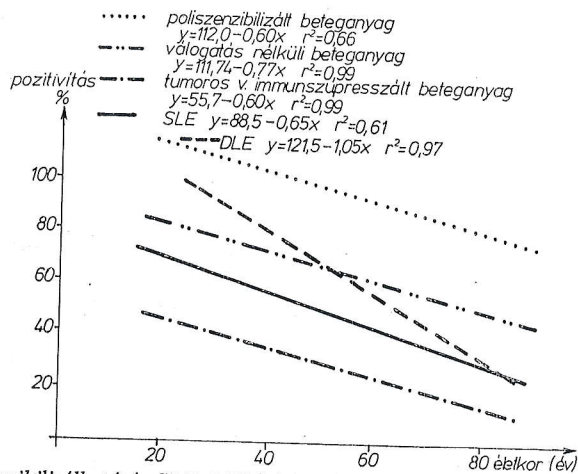


1. ábra. DNCB szenzibilizálhatóság SLE és DLE kórképekben regressziós analízis

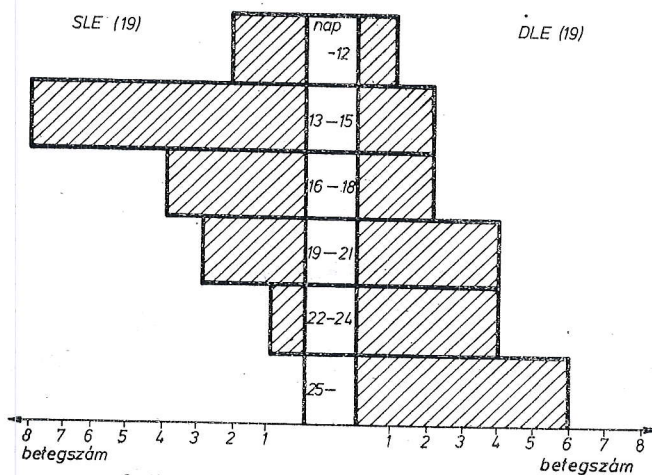
A statisztikai analízis során megállapíthatjuk, hogy az SLE és a három kontrollcsoport szenzibilizálhatósága DNCB-vel igen látványos kordependenciát mutat, csaknem azonos tangens alfa lejtésű regressziós egyenesekkel (1., 2. ábra).

Az SLE és a DLE-ben kor szerint követve a szenzibilizálhatóságot lényeges különbség nem látható, ugyanakkor jól eltér a pozitív kontrollnak szánt polyszenzibilizált, valamint a negatív kontrollként vizsgált immunszuppresszált és tumoros betegeket magában foglaló csoport értékeitől.

Izomorf jelenségeket gyakran tapasztaltunk DLE-ben, mint SLE-ben. Az a tény, hogy az expozíció helyén kialakuló izomorf jelenségek mellett SLE-ben 26%-ban, DLE-ben 52,3%-ban sikerült reexpozícióval DNCB-vel szembeni szenzibilizációt kimutatni, arra enged következtetni, hogy az izomorf jelenségek kialakulásában maga a szenzibilizálódás nem játszik szerepet. Nem tudtunk kimutatni kapcsolatot az expozíció korai reakció intenzitása és az izomorf reakció kialakulása között.



2. ábra. DNCB szenzibilizálhatóság SLE, DLE kórképekben, válogatás nélküli beteganyagban, tumoros és immunszuppresszált betegeknek valamint polyszenzibilizáltaknál

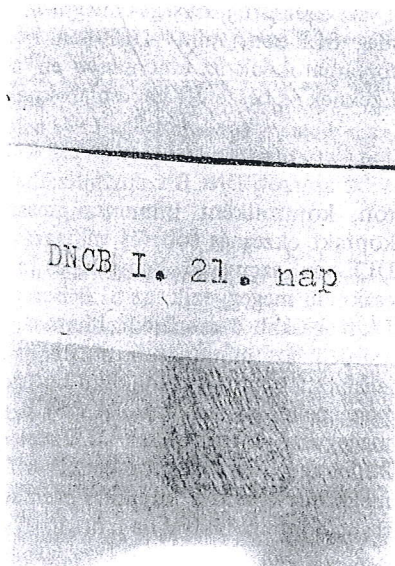


3. ábra. Izomorf reakciók megjelenési ideje



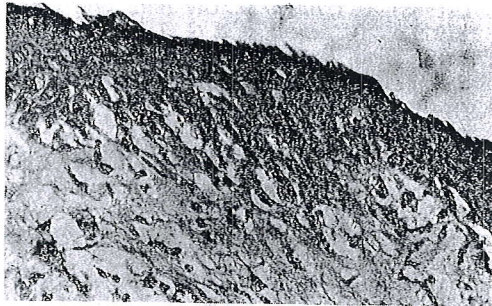
4. ábra

4. ábra. S. A.-né 38 é. SLE, DNCB expozíció 21. napon észlelt izomorf reakciója: erythema, infiltráció, parakeratosis atrophica.

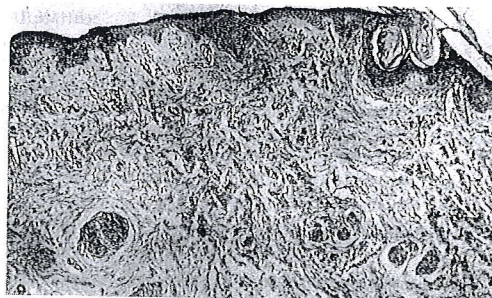


5. ábra

5. ábra. N. L.-né 64 é. DLE DNCB expozíció 21. napon észlelt reakciója: atrophia, enyhe infiltráció, parakeratosis



6a ábra. Szöveti kép: a hám elvékonyodott, a bazál sejt sor hydropikusán degenerálódott, a hám-kötőszöveti határ felbomlott, alatta kevés lymphocytából álló beszűrődés látható. H. E. festés 400 × nagyítás



6b ábra. Szöveti kép: epidermis alatt, a kapillárisok mentén lymphocytás infiltrátum, poláris hyperkeratosis H. E. festés, 250 × nagyítás Mk. szöveti kép: N. L.-né 64 é. DLE, DNCB expozíció 21. napon észlelt reakciójából készült

Az izomorf jelenségek megjelenésének időpontja eltérő. Lényegesen korábban jelenik meg SLE-ben, mint DLE-ben. Fel kell tételeznünk, hogy azoknak az immunológiai folyamatoknak az eredménye ez, amelyek jellemzik a szystemás lupus erythematosust. Ezeknek az összetett kapcsolatoknak a tisztázásához további vizsgálatok szükségesek.

Összefoglalás

A szerzők DNCB szenzibilizálhatóságot követték SLE (76) és DLE (44) betegcsoporton, kontrollként immunszuppresszált és tumoros (101) betegeken, polyszenzibilizált kontakt ekzémás (40) és válogatás nélküli beteganyag (115). Megfigyeléseik szerint a DLE-ben szenvedő betegek és a válogatás nélküli beteganyag szenzibilizálhatósága csaknem megegyezik, az SLE betegcsoportban a DNCB szenzibilizálhatóság alacsonyabb. Legmagasabb a szenzibilizálhatóság a polyszenzibilizált kontrollcsoportnál, míg értelem-szerűen az immunszuppresszált és tumoros betegeket magában foglaló csoportnál a legalacsonyabb. A különböző betegcsoportokban a DNCB szenzibilizálhatóság jól látható kordependenciát mutat. A DNCB expozíció helyén izomorf — a klinikai bőrtünetekkel megegyező — reakciókat DLE-ben 43%-ban, SLE-ben 25%-ban tapasztaltak. A makroszkópos képet szövettani és IF vizsgálattal is alátámasztották. Az izomorf jelenségek megjelenése sem a kifejlődő szenzibilizációval, sem az expozíció helyén észlelhető korai reakció intenzitásával nem hozható összefüggésbe.

IRODALOM: 1. Aisenberg, A. C.: J. Clin. Invest. 41, 1964 (1962). — 2. Baher, S. I. és mtsai: J. Lab. Clin. med. 85, 1132 (1975). — 3. Catalona, W. J. és mtsai: N. Engl. J. Med. 286, 399 (1972). — 4. Catalona, W. J. és mtsai: Clin. exp. Immunol. 12, 325 (1972). — 5. Cohen, A. S. és mtsai: Bull. Rheum. Dis. 21, 643 (1971). — 6. Coons, A. H., Kaplan, M. H.: J. exp. Med. 91, 1 (1950). — 7. Epstein, W. L., Mayock, R. L.: Proc. Soc. exp. Biol. 96, 786 (1957). — 8. Epstein, W. L.: J. invest. Derm. 30, 39 (1958). — 9. Gergely P., Szegedi Gy., Fekete B., Szabó G., Petrányi Gy.: Orv. Hetil. 115, 276 (1974). — 10. Gross, L.: Cancer 18, 201 (1965). — 11. Hamar M.: Orv. Hetil. 116, 2291 (1975). — 12. Horwitz, D. A.: Arthr. Rheum. 15, 353 (1972). — 13. Leventhal, B. G., Talal, N.: J. Immunol. 104, 918 (1970). — 14. Rodey, G. E., Good, R. A., Yunis, E. J.: Clin. exp. Immunol. 9, 305 (1971). — 15. Verrier Jones, J.: Clin. exp. Immunol. 2, 477 (1967). — 16. Waldorf, D. S. és mtsai: JAMA 203, 831 (1968). — 17. Whaley, K. és mtsai: Clin. exp. Immunol. 9, 721 (1971).

Е. Темешвари, А. Хорват, М. Крамер, К. Кирай: *Возможность сенсibilизации ДНХБ при системной и рассеянной красной волчанке и характеристика изоморфных явлений*

Авторы исследовали возможность сенсibilизации ДНХБ при системной (76) и при рассеянной (44) красной волчанке. В качестве контроля служили 101 больной, которому проводилась иммуносупрессия или страдавшего опухолевой болезнью, 40 больных с полисенсibilизационной контактной экземой и 115 неподобранных больных. На основании их исследования возможность сенсibilизации больных, страдающих рассеянной красной волчанкой и на неподбранном больничном материале почти совпадает, в то время как сенсibilизируемость ДНХБ больных, страдающих системной красной волчанкой ниже. Наиболее высокая сенсibilизируемость имела место у полисенсibilизированных больных контрольной группы, в то время как группа иммуносупрессивных и опухолевых больных показала наименьшую сенсibilизируемость. В различных группах больных сенсibilизируемость ДНХБ показывает явную зависимость от возраста. На месте экспозиции ДНХБ авторы наблюдали изоморфные — совпадающие с клиническими кожными симптомами — реакцию при рассеянной красной волчанке в 43%, при системной красной волчанке — в 25% случаев. Макроскопическую картину авторы подтвердили гистологическим и иммунофлюоресцентным исследованием. Появление изоморфных явлений не может быть приведено в связь ни с развивающейся сенсibilизацией, ни с интенсивностью наблюдаемых на месте экспозиции ранних реакций.

Temesvári, E., A. Horváth, M. Krámer and K. Király: *The Possibility of DNCB Sensitization in SLE and DLE; Characterization of Isomorphic Responses*

The DNCB sensitization was carried out on 76 patients suffering from SLE and on 44 patients with DLE. 101 tumorous patients treated with immunosuppressive drugs, 40 patients with eczema contacta

caused by polysensitization and 115 patients selected randomly served as controls. The sensitization was almost the same in patients suffering from DLE and in the randomly selected group, whereas it was lower in cases of SLE. The highest rate of sensitivity was observed in the group with polysensitization, whereas this rate was naturally the lowest in tumorous patients treated with immunosuppressive drugs. The possibility of DNCB sensitization shows a striking correlation with the age of individuals in every group. Isomorphous reactions verified by histological and IF methods were seen on the site of DNCB exposition in 43% of DLE and in 25% SLE cases. These reactions could not be related either with the developing sensitivity or with the intensity of the immediate reactions observed at the site of the exposition.

Dr. E. Temesvári, Dr. A. Horváth, Dr. M. Krámer, Dr. K. Király:
Sensibilizierbarkeit mittels DNCB bei SLE- und DLE-Kranken, die Charakteristik der isomorphen Erscheinungen

Verfasser untersuchten die Sensibilizierbarkeit mit DNCB an 76 SLE-Kranken und 44 DLE-Kranken. Als Kontrolle benutzen sie 101 immunsupprimierte und Tumorkranke, 40 polysensibilisierte an Kontakt-Ekzem leidende Kranke und eine Gruppe von 115 nicht ausgewählten Kranken. Laut Beobachtungen der Verfasser ist die Sensibilizierbarkeit der an DLE leidenden Kranken und des nicht ausgewählten Krankenmaterials fast die gleiche, in der SLE Krankengruppe ist die Sensibilizierbarkeit durch DNCB niedriger. Am höchsten ist die Sensibilizierbarkeit bei der polysensibilisierten Kontrollgruppe, während die immunsupprimierte und Tumorkranke umfassende Gruppe die niedrigste Sensibilizierbarkeit zeigt. Bei den verschiedenen Krankengruppen zeigt die DNCB Sensibilizierbarkeit eine gut sichtbare Altersabhängigkeit. Isomorphe Reaktionen am Orte der DNCB-Exposition – welche mit der klinischen Hautsymptomen übereinstimmen – beobachteten Verfasser in der DLE-Gruppe bei 43% der Kranken, in der SLE-Gruppe bei 25%. Das makroskopische Bild wurde auch von den Ergebnissen der Histologischen und IF-Untersuchung unterstützt. Die isomorphen Erscheinungen können weder mit der sich entwickelnden Sensibilisierung, noch mit der Intensität der am Expositionsort zu beobachtenden Frühreaktion in Zusammenhang gebracht werden.

H Í R E K

Halálozás

J. A. Milne M. B., F. R. C. P. (Lond., Edin. & Glasg.), a glasgowi Egyetem Bőrgyógyászati Tanszékének igazgatója, a Magyar Dermatológiai Társulat tiszteletbeli tagja 1977. július 21-én elhunyt. Milne professzor többször járt hazánkban és előadásokat tartott; nemcsak eminens dermatológus, de kiváló pathológus is volt; életének főműve is dermato-patho-histológiai tárgykörű könyv: *An Introduction to the Diagnostic Histopathology of the Skin*. Személyében Társulatunk őszintén igaz barátját veszítette el, akinek emlékét kegyelettel fogjuk megőrizni.

Pastinszky István dr.