

175/72

KÜLÖNLENYOMAT

A

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

C. FOLYÓIRATBÓL

*Szegedi Orvostudományi Egyetem Bőr és Nemikórtani Klinika
(Igazgató: Dr. Simon Miklós egyet. tanár) közleménye*

Laboratóriumi eltérések chronicus discoid lupus erythematodesben

HESZLER ERZSÉBET dr., HUSZ SÁNDOR dr., BERKÓ GYÖRGYI,
KOVÁCS ISTVÁN dr.

Damm és Sönnichsen [6], valamint *Kitamura és mtsai* [17] statisztikai adatai arra utalnak, hogy a chronicus discoid lupus erythematodeses (CDLE) megbetegedések száma különösen a háború utáni években fokozatosan növekedésnek indult. Míg a kórkép morphológiája csaknem minden vonatkozásában tisztázott, addig a pathomechanizmusra vonatkozó ismereteink meglehetősen hiányosak. A Klemperer-féle collagenosis teoriával szemben kétségtelenül újat jelent az autoimmun elmélet. Ennek kapcsán az erythematodes csoportban az autoantitestek egész sorát [19] sikerült kimutatni, melyeknek a betegség pathomechanizmusában feltétlen szerepe van. Az autoantitestek keletkezésére vonatkozóan azonban egyelőre csak különböző elméletek vannak [16]. Ma a vizsgálók [19] nagyrésze azon hypothesis felé hajlik, mely szerint az antitest antigen stimulus hatására keletkezik. Eldöntetlen a kérdés, hogy ez az inger endogen, vagy exogen eredetű. Az autoantitestek okozta szöveti destructióra vagy azok termelődésére értékes felvilágosítást nyújtanak a különböző laboratóriumi vizsgálatok. Ma már szinte áttekinthetetlen az az irodalom, mely az erythematodes csoportban előforduló eltéréseket vizsgálja. A chronicus discoid formára vonatkozóan különösen átfogó összefoglaló és minden részletre kitérő *Damm és Sönnichsen* [6] 1964-ben megjelent munkája. A CDLE-ben kimutatható és feltehetően autoantitest okozta károsodások, valamint fehérje abnormalitások előfordulásának mértékét illetően a vélemények meglehetősen megoszlanak. Ezért célul tűztük ki, hogy saját beteganyagunkon megnézzük a laboratóriumi eltérések előfordulásának gyakoriságát és azok összefoglaló értékelését adjuk.

Anyag és módszer

A vizsgálat anyagát 50 klinikai ápolásban és részletes kivizsgálásban részesített CDLE-s beteg képezte. Ebből 29 nő és 21 férfi. Beteganyagunkban friss és kezelt esetek egyaránt előfordultak. A bőrtünetek fennállásának időtartama 1—35 év volt.

Betegeinknél a következő vizsgálatokat végeztük el: We, vérkép (Hgb, Htk, leukocyta szám, lymphocyta szám és thrombocyta szám), vizelet vizsgálat különös tekintettel albuminuriára. Máj-funetiós próbák (se. bi., thymol, SGOT, SGPT). Rheuma aktivitási próbák (Sia, Kürten, Latex) LE sejt, ANF, serum elektroforesis, immunoelektroforesis, Mantoux próba, AST.

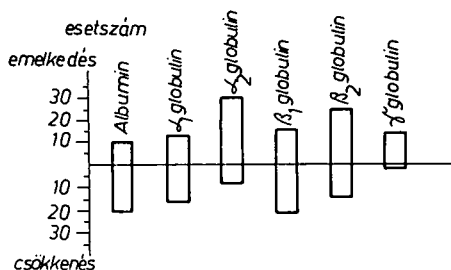
A serum összfehérjét biuret módszerrel [23] határoztuk meg. Az egyes fractiókat a klinikánkon kidolgozott elutiós eljárással [1] vizsgáltuk. A serum elektroforesisnél (se. elfo) a *Dittmer* [7] által megadott normál értékeket vettük alapul. Az immunoelektroforesisnél (immunelfo) a *Scheidegger*-féle [26] mikroeljárást alkalmaztuk, a *Jákó*-féle [12] titrációs immunelfo-val kiegészítve.

Eredményeink

Beteganyagunkban emelkedett We értéket (15 mm/h<) találtunk az esetek 34%-ában (17 beteg). A haematokrit (34% alatt) és haemoglobin (14 gr% alatt) értékek alapján a betegek 12%-a (6 beteg) anaemiás volt. 4000 alatti leukocyta számot véve alapul leukopenia az esetek 48%-ában (24 beteg) fordult elő. Igen érdekes azonban, hogy a betegek 78%-ában (39 beteg) lympho-

cytosist (36% feletti lymphocytaszámot véve alapul) észleltünk. Thrombopenia (100 000 alatt) mindössze 4%-ban (2 beteg) fordult elő. Albuminuriát 6%-ban (3 beteg) találtunk, normál RN és clearance értékek mellett. Az általunk elvégzett máj-funkciós próbák csak minimális eltérést mutattak. (1-nél thymol, 2-nél SGPT emelkedés). Fals seropozitivitás beteganyagunkban nem fordult elő. A rheuma-aktivitási próbák szintén csak minimális eltérést adtak. (2 betegnél sia, 3-nál latex pozitivitás). Meglepő azonban, hogy a CDLE-s betegeinknél LE sejt pozitivitás egy esetben sem fordult elő. Néhány betegnél ugyan pseudo LE sejtet, rosetta képződést láttunk, de ez nem tartható diagnostikus értékűnek. Autoantitest vizsgálat immunfluorencens módszerrel 15 betegnél történt. Ebből 10 esetben találtunk különböző patkány substrátumokkal (gyomor, pajzsmirigy, máj, vese) szembeni alacsony titerű pozitivitást.

Beteganyagunkban a se. elfo-val kimutatható eltéréseket oszlopgrafikonon ábrázoltuk (1. ábra).



1. ábra. Serumelektrophoretikus eltérések CDLE-ben (50 beteg)

Az ábrából látható, hogy a CDLE-ben igen gyakoriak a fehérjerendellenességek. Azonban az összkép nem tekinthető egységesnek, ugyanis egy-egy frakción belül emelkedés és csökkenés egyaránt megtalálható. Albumin csökkenést 42%-ban (21 beteg) találtunk, ugyanakkor a gammaglobulin szint mindössze 28%-ban (14 beteg) emelkedett. Feltűnő, hogy az α_2 globulin szint 66%-ban (33 beteg) emelkedett. Általában a chronikus gyulladással járó kórképeknél jellemzőnek tartják a glykoproteid szaporulatot. A glykoproteidek jelentős része (coeruloplasmin, haetoglobulin, α_2 makroglobulin) az α_2 csoportban fut. Beteganyagunk 52%-ában (26 beteg) β_2 globulin szaporulatot találtunk. Ezzel csaknem párhuzamosan 42%-ban (21 beteg) β_1 globulin csökkenést észleltünk. Ennek alapján úgy néz ki, hogy a két frakció emelkedése, illetve csökkenése közel párhuzamosan halad.

Az erythematodes csoportban legtöbbet említett fehérje frakció a gammaglobulin. Ezért kíváncsiak voltunk, hogy a betegség fennállása és a gammaglobulin-szint emelkedés között van-e valamilyen összefüggés. Ennek érdekében beteganyagunkat 2 nagy csoportba osztottuk: az elsőbe soroltuk azokat az eseteket, ahol a bőrtünetek 0–10 éve állnak fenn, a másodikba azokat akiknél a betegség több mint 10 év óta megvan.

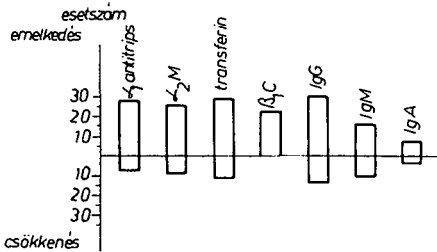
Az eredmények arra utalnak, hogy minél régebb óta áll fenn a betegség, annál gyakrabban fordul elő a gammaglobulin szaporulata. A két csoport közti különbség 13,8%.

A továbbiakban vizsgáltuk és oszlopgrafikon formájában ábrázoltuk az immunelfo-val kimutatható eltéréseket (2. ábra).

A grafikonból kitűnik, hogy mindhárom glykoproteid frakció az esetek nagy-

*A betegség időtartama és a hypergammaglobulinaemia
közti összefüggés*

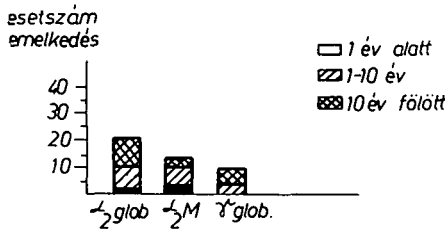
Időtartam	Esetszám	Gammaglob. emelkedés
0—10 év	24	20,8%
10 év felett	26	34,6%



2. ábra. Immunelektrophoretikus eltérések CDLE-ben (50 beteg)

részében emelkedett. Leggyakrabban fordult elő a transferrin emelkedése, 60% (30 beteg), ezt követi az α_1 antitrypsin, 58% (29 beteg) és végül az α_2 makroglobulin 52%-kal (26 beteg). A β_2C globulin az esetek 46%-ában (23 beteg) emelkedett, míg a többinél normál szintet mutatott. Az immunglobulinokat tekintve sem egységes a kép. Vezető helyet foglal el azonban az IgG., az esetek 62%-ában (31 beteg) emelkedett. IgM szaporulatot 34%-ban (17 beteg), IgA szaporulatot 14%-ban (7 beteg) találtunk.

A serumfolsó és immunefólsó eltéréseket összevetve próbáltunk választ keresni arra, hogy vajon a dysproteinaemia kifejlődéséhez szükség van-e bizonyos időtartamra? Ezért beteganyagunkat 3 csoportba osztottuk. Az elsőbe az egészen friss eseteket soroltuk (1 év alatti időtartam). A másodikba a 10 év alatti időtartammal bíró és végül a harmadikba a 10 év feletti eseteket soroltuk. A fehérje fractiók közül az α_2 globulin, az α_2M és a gammaglobulin szaporulatot emeltük ki (3. ábra).



3. ábra. A betegség időtartama és az α_2 glob., α_2M , γ globulin szaporulat közötti összefüggés

A fenti összeállításból megállapítható, hogy minél régebb óta tart a betegség, annál gyakrabban fordul elő, mindhárom fractio szaporulata; ezek közül is vezető helyet foglal el az α_2 globulin. Érdekes, hogy az egészen friss börtünetekkel rendelkező csoportban hypergammaglobulinaemiát egyáltalán nem találtunk. Ennek alapján úgy látszik, hogy a dysproteinaemiák kialakulásához bizonyos időtartamra van szükség és, hogy ezeknek a fractióknak a szaporulata a chronicitásra jellemző.

Betegeink kivizsgálása során érdemesnek tartottuk megnézni az allergiás reactio-készséget is. A késői típusú allergiás reactio vizsgálatára jó modell a Mantoux-próba. Beteganyagunkban 18%-ban (9 beteg) találtunk hyperergias reactiót, a többi normergiasnak bizonyult. Ugyanakkor a keringő antitestek vizsgálatára jó test az antistreptolysin titer változás. 250 E véve alapul az esetek 48%-ában (24 beteg) emelkedett (600 E felett), 22%-ban (11 beteg) csökkent (100 E alatt) AST értékeket találtunk.

Megbeszélés

Ma már senki sem vitatja, hogy a CDLE nemcsak bőrbetegség, még akkor sem, ha éveken, évtizedeken át csak a bőrre localizálódik. A modern laboratóriumi diagnostica alkalmazása lehetővé tette, hogy a belső szerveket érintő néha csak minimális eltéréseket is kimutathassuk. Ezért részben az irodalmi adatok alapján, részben saját eseteink kapcsán szerzett tapasztalatainkat a következőkben foglaljuk össze.

A vérképző rendszert érintő feltehetően humorális és cellularis antitestek okozta enyhefokú normochrom anaemia, lymphopenia, thrombopenia előfordulásáról olvashatunk *Herrmann* és mtsai [10, 11], *Späts* és mtsai [28], *Damm* és *Sönnichsen* [6], valamint *Rowel* [24] munkáiban. Fent említett szerzők eredményei százalékosan meglehetősen különböznek egymástól. Ennek oka egyrészt az alapul vett normál értékek különbözőségében, másrészt a vizsgált beteganyag nagyságában és nem utolsósorban a betegség fennállásának időtartamában keresendő. Az általunk vizsgált és az időtartamot tekintve vegyes csoportban anaemiát 12%-ban, leukopeniát 48%-ban és thrombopeniát csak 4%-ban találtunk. Figyelemre méltónak tartjuk azonban az eseteink 78%-ában előforduló lymphocytosist, melyre vonatkozólag az irodalomban utalást nem találtunk. Véleményünk szerint a viszonylag kis területre localizálódó chronikus gyulladás egymagában nem magyarázza a lymphocyták szám ilyen mértékű szaporulatát. Azt azonban tudjuk, hogy a lymphocyták jelentős szerepet töltenek be részben mint antitest hordozók, részben mint bizonyos antitestek termelői. Ezért a lymphocytosis magyarázata valószínűleg az alapfolyamatban keresendő.

A parenchymás szervek közül leggyakrabban vizsgálták a vese és a máj. Saját beteganyagunkban az irodalmi adatokkal [2, 6] megegyezően mindössze 6%-ban találtunk albuminuriát normális vese-funciós értékek mellett. A CDLE-ben előforduló májkárosodásra vonatkozó adatok meglehetősen ellentmondóak. *Bielicky* és *Volek* [4], *Herrmann* és mtsai [10] betegek felénél találtak máj-funciós eltéréseket. Máj biopsiával viszont *Bielicky* és mtsai [4] betegek 25%-ában kifejezett májkárosodást tudtak kimutatni. Saját anyagunkban az általunk használt máj-funciós próbák értékelhető elváltozást nem mutattak. Megítélésünk szerint a jelenleg használt próbák nem alkalmasak a máj állapotának objektív megítélésére, erre egyedül a máj biopsia után végzett szövettani vizsgálat adhat kielégítő választ.

A systemas lupus erythematodesben fontos diagnostikus jelnek tartják az LE sejt és a rheuma aktivitási próbák pozitivitását. A discoid formában LE jelenség meglehetősen kis százalékban fordul elő. Így saját betegeinknél többszöri vizsgálat ellenére sem találtunk LE sejt pozitivitást.

A serum- és immunelfo alkalmazása lehetővé tette, hogy különböző kórképekben fellelhető fehérje abnormitásokat kimutathassuk. Így számos szerző [3, 6, 11, 13, 14, 20, 21, 22] foglalkozott azzal, hogy a CDLE-ben milyen fehérje rendellenességek találhatók. Míg a részeredmények egymástól meglehetősen eltérnek, abban azonban minden szerző egyetért, hogy ebben a kórképben

nincs jellemző diagnostikus értékű fehérjékép, de kisebb-nagyobbfokú dysproteinaemia kimutatható. Az albumin csökkenés és a gammaglobulin szaporulat mellett többen [3, 6, 11, 13, 14] találtak alfa₂ és beta₂ globulin szaporulatot. *Herrmann és Schulz* [11] szerint mivel a kötőszövetek alapanyaga nagyrészt glykoproteidekből áll, minden kötőszövet pusztulással járó folyamatra jellemző ezen fractiók felszaporodása. Saját eseteinkben az albumin csökkenés és a viszonylag alacsony százaléku gammaglobulin szint emelkedés mellett az alfa₂ és a beta₂ globulin szaporulat, valamint a beta₁ globulin csökkenés emelhető ki. Az immunoglobulinok közül beteganyagunkban első helyet az IgG növekedés foglalja el. *Herrmann és Schulz* [11] beteget egy részénél IgA és IgM emelkedést talált. Eseteink feldolgozásánál a se. és immunelfo-s eltérések egyszerű regisztrálásán túlmenően próbáltunk választ kapni arra, hogy a dysproteinaemia kialakulásához szükség van-e bizonyos időtartamra és mely fehérje-fractiók szaporulata jellemző a chronicitásra. Eredményeinkből kiderült, hogy gammaglobulin növekedés az egészen friss esetekben egyáltalán nem fordul elő. Viszont a gammaglobulin szaporulat gyakorisága a betegség fennállásának időtartamával egyenes arányban nő. Vizsgálataink alapján az is kiderült, hogy az alfa₂ globulin és ezen belül az alfa_{2M}, valamint a gammaglobulin szaporulat gyakorisága a betegség fennállásával párhuzamosan halad. Ebből azt a következtetést vonhattuk le, hogy a dysproteinaemia kialakulásához bizonyos időtartamra van szükség.

Más szerzők [6, 11, 13, 14] véleményéhez csatlakozva megállapíthatjuk, hogy a CDLE és az SLE közt szoros immunológiai rokonság áll fenn. Mindkettő egy és ugyanazon alapbetegség különböző manifestációja. Nyitott kérdés azonban, hogy mi az oka annak, hogy a CDLE évekig, évtizedekig megmarad csak a bőrre localizálódva és csak nagyon ritkán válik systemássá, míg más esetekben mint systemás betegség jelentkezik bőrtünetekkel, vagy anélkül. Ezeknek a kérdéseknek a tisztázása feltehetően új lehetőséget jelentene a kezelés eredményesebbé tételére.

Összefoglalás

Szerzők 50 CDLE-s beteg kivizsgálása kapcsán lényegesnek tartják a 48%-os leukopenia mellett előforduló 78%-os lymphocytosist, valamint a serumelfoval és immunelfoval kimutatható dysproteinaemiát. Ugyancsak jelentősnek találják, hogy a betegség fennállásával párhuzamosan nő az alfa₂ globulin és ezen belül az alfa_{2M}, valamint a gammaglobulin szaporulat gyakorisága. Az egészen friss esetekben gammaglobulin emelkedést nem találtak. Eredményeik alapján az irodalmi adatokkal megegyezően ezért a CDLE-t nem localizált bőrbetegségnek, hanem az egész szervezetet érintő megbetegedésnek tartják.

IRODALOM: 1. *Berkó Gy.*: Z. med. Labortech. közlés alatt. — 2. *Bielicky T., J. Trapl*: Arch. klin. Exp. Derm. 217. 438. (1963). — 3. *Bielicky I.*: Acta Derm. Vener. 43. 293. (1963). — 4. *Bielicky T., V. Volek*: Hautarzt, 15. 171. (1964). — 5. *Brehm, G.*: Arch. klin. exp. Derm. 221. 258. (1965). — 6. *Damm, J., N. Sönnichsen*: Derm. Wschr. 150. 268. (1964). — 7. *Dittmer, A.*: Plasmaeiweiss und Elektrophorese. WEB. G. Fischer Verlag. Jena 1965. — 8. *Dubois, E. J.*: Lupus Erythematosus. The Blakiston Division. Mc Graw-Hell Book Company 1966. 114—128. — 9. *Fülöp, É.*: Derm. Vener. Haladása 9. 199. (1962). — 10. *Herrmann, W. P., H. Koch, G. Höft*: Hautarzt 13. 309. (1962). — 11. *Herrmann, W. P., K. H. Schulz*: Arch. klin. exp. Derm. 212. 233. (1961). — 12. *Jákó J., Tóth B., Szigeti J.*: Magy. Belorv. Arch. 20. 120. (1966). — 13. *Jablonska, S., A. Stochow, T. Pollaticka*: Hautarzt 14. 34. (1963). — 14. *Káldor, I.*: Derm. Vener. Haladása 9. 159. (1963). — 15. *Kimmig, J.*: Fortschr. prakt. Derm. Vener. 880. 1960. Springer Verlag. — 16. *Király, K., Horváth, A. Ablonczy É.*: Derm. Vener. Haladása, 15. 29. (1971). — 17. *Kitamura, K., T. Fayura, T. Kawamura, M. Ishiwara*: Hautarzt 10. 14. (1959). — 18. *Möslein, P. O. Nejedly*: Derm. Wschr. 143. 457. (1961). —

19. *Mueller-Eckhardt, Ch.* : Deutsche Med. Wschr. 94. 1024. (1969). — 20. *Nagy, E.* : Synthetikus antimaláriás szerek alkalmazása a dermatológiában, különös tekintettel az erythematodesre. Kandidátusi értekezés (1963). — 21. *Nagy, E.* : Derm. Vener. Hala-dása 15. 57. (1971). — 22. *Petter O. D., Kipping* : Z. Haut- Geschl. Kr. 47. 53. (1972). — 23. *Richterich, R.* : Klinische Chemie. Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt a./M. 1965. — 24. *Rouel, N. R.* : Discoid lupus erythematosus. Textbook of Dermatology. A. Rook. Blackwell Scientific Publikations 1968. — 25. *Röckl, H.* : Z. Haut- Geschl. Kr. 46. 586. (1971). — 26. *Scheidegger, J. J.* : Int. Arch. Allergy. 7. 103. (1955). — 27. *Sönnichsen, N.* : Derm. Mschr. 157. 14. (1971). — 28. *Späts, R., E. Thiel* : Derm. Wschr. 143. 40. (1961).

Э. Хеслер, Ш. Хус, Д. Берко, И. Ковач : *Лабораторные отклонения при хроническом дискоидном эритематозе (ХДЭ)*

В связи с обследованием 50 больных ХДЭ авторы считают существенным наблюдавшийся наряду с 48%-ной лейкопенией 78%-ный лимфоцитоз, а также выявляемую электрофорезом и иммуноэлектрофорезом сывороточную диспротеинемию. Они точно также считают важным, что параллельно с существованием болезни увеличивается количество альфа₂-глобулина, в частности альфа_{2M}-глобулина, а также частота увеличения концентрации гамма-глобулина. В совершенно свежих случаях авторы не обнаруживали увеличения содержания гамма-глобулина. На основании полученных результатов авторы — в соответствии с литературными данными — рассматривают ХДЭ не как локализованное заболевание кожи, а как болезнь затрагивающую весь организм.

E. Heszler — S. Husz — Gy. Berko — I. Kovács : *Laboratory differences in chronic discoid lupus erythematoses*

In connection with the examination of 50 patients with chronic discoid lupus erythematoses the authors held essential the lymphocytosis of 78% occurring beside the leucopenia of 48% as well as the dysproteinemia demonstrated by serum-elfo and immun-elfo. It is found also significant that the frequency of the alpha₂-globulin including also the alpha_{2M} as well as that of the increase in gammaglobulin increases parallel with existence of the disease. There have not yet been found any gamma-globulin increase in the very recent cases. Based on their results and in accordance with literary data the chronic discoid lupus erythematoses is not taken for a localized dermatic disease, but for a disease involving the entire organism.

E. Heszler, S. Husz, Gy. Berkó und I. Kovács : *Laboratoriumsbe-funde in chronischem diskoidem Lupus erythematoses*

Im Laufe der Untersuchung von 50 Kranken mit chronischem diskoidem Lupus erythematoses (CDLE) waren ausser der 48%igen Leukopenie die in 78% vorhandene Lymphocytose sowie die mit Serum- und Immunelektrophorese nachweisbare Dysproteinaemie die wesentlichen Befunde. Ebenfalls wichtig ist, dass parallel mit dem Bestehen der Krankheit die Häufigkeit der Vermehrung des alpha₂-Globulins, innerhalb dieses des alpha_{2M}-Globulins sowie des Gammaglobulins zunimmt. In den ganz frischen Fällen war keine Zunahme der Menge des Gammaglobulins festzustellen. Aufgrund der Ergebnisse und in Übereinstimmung mit den Literaturangaben wird der CDLE demzufolge nicht als eine lokalisierte Hautkrankheit betrachtet, sondern als eine den ganzen Organismus betreffende Erkrankung.

Felelős kiadó: az Ifjúsági Lapkiadó Vállalat igazgatója

16 001 Révai Nyomda, Budapest, F. v.: Povárny Jenő