

*Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
(igazgató: Kemény Lajos dr., egyetemi tanár)¹ és Szeged Megyei Jogú Város Önkormányzat
Szakorvosi Ellátás és Háziorvosi Szolgálat Bőr- és Nemibeteg Gondozója
(igazgató: Tálosi László dr.)² közleménye*

Subacut cutan lupus erythematosus. Retrospektív tanulmány.* Subacute cutaneous lupus erythematosus. A retrospective study

HUSZ SÁNDOR DR.¹, KISS MÁRIA DR.¹, KOROM IRMA DR.¹,
FRECSKA IRÉN DR.², TÓTH-KÁSA IZABELLA DR.², MIHÁLYI LILLA DR.¹,
SZABÓ ÉVA DR.¹, KEMÉNY LAJOS DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők a Szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán 20 év alatt 195 lupus erythematosust diagnosztizáltak és ezek közül 42 bizonyult a klinikai, szövettani és laboratóriumi kritériumok alapján subacut cutan lupus erythematosusnak. Szerzők ezen esetek adatait, klinikai és laboratóriumi vizsgálati leleteit elemzik és igyekeznek levonni a tanulságokat. Fontosnak tartják a betegek rendszeres gondozását és a laboratóriumi leletek időszaki kontrollját.

Kulcsszavak:

lupus erythematosus - subacut cutan lupus erythematosus

SUMMARY

In the Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged, 195 patients with lupus erythematosus were diagnosed during the last 20 years. Among them 42 proved as subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE) based on clinical picture, histology and laboratory findings. The clinical and laboratory data of the patients were published and analysed. Authors emphasized the importance of regular patient care and laboratory parameters checking.

Key words:

lupus erythematosus - subacute cutaneous lupus erythematosus

A systemas lupus erythematosus (SLE) sok szervet érintő, viszonylag gyakori (1/10000) immunológiai betegség. Ennek bőrre lokalizált formája a cutan lupus erythematosus, az előfordulás gyakorisága 14,6 - 68/100.000 (1). Három fő klinikai formája és néhány alcsoportja ismert (2) (1. táblázat).

Chronicus cutan LE Chronicus discoid lupus erythematosus (CDLE) Hypertrophias discoid LE Lupus panniculitis Nyálkahártya LE Perniószerű LE Subacut cutan lupus erythematosus (SCLE) Acut cutan LE
--

1. táblázat

A cutan lupus erythematosus fő klinikai formái és alcsoportjai

Az SCLE-t az 1970-es évek közepén Gilliam és Sontheimer saját cutan LE-ben szenvedő betegek klinikai tüneteit elemezve írták le (3). A szuperficiális, nem hegese-

dő bőrtünetek karakterisztikus helyeken jelentkeznek, a dekoltázsban, a felső törzsön, a vállak és karok extenzor felszínén. A facialis bőrterület ritkábban érintett. A betegek fokozott fényérzékenységről panaszkodnak és klinikai tüneteiket, a napfény és a mesterséges UV sugárzás (UVA és UVB) egyaránt kiválthatja, illetve rosszabbíthatja (4). Hamarosan bebizonyosodott, hogy ezen klinikai tünetek csoportja jellegzetes immunológiai és immunogenetikai háttérrel mutat. A betegek túlnyomó többségénél jellemző az SSA/Ro és SSB/La autoantitestek jelenléte, valamint a HLA A1, B8, DR3 haplotípus előfordulása.

A betegség a kaukázusi típusban fordul elő leggyakrabban és nőknél. A genetikai háttérhez tartozik esetenként a C2 és C4 részleges vagy komplett deficienciája. Az újabb molekuláris genetikai vizsgálatok kimutattak egy TNF- α polimorfizmust, amely szignifikáns kapcsolódást mutat az SCLE előfordulásával és hajlamosít fokozott TNF- α termelésre (5,6). Az SCLE-ben a DLE szövettanával szemben több az epidermalis atrofia, kevesebb a hiperkeratózis, a gyulladáshoz infiltráció és a bazális membrán megvastagodása nem jellemző. Jellegzetes az ún. „interface dermatitis” (7). Granuláris típusú immunglobulin és/vagy C3 depozíció a dermo-epidermalis junctionban a betegek 60%-ában figyelhető meg immunfluoreszcenciás techni-

* Dr. Simon Miklós emeritus professzor 90. születésnapjára írt közlemény

kával. Az antinukleáris antitestek jelenléte 70%-os gyakorisággal mutatható ki, az SSA/Ro antitest pozitivitás 80-90%-ban detektálható (8).

Megfelelő kezelés mellett a prognózis általában kedvező. Nagyobb számú beteg hosszabb megfigyelése alapján az SCLE-ben szenvedő betegek 10-15%-a veszélyeztetett az SLE-ba való átmenet irányában (9).

Az utóbbi 20 évben diagnosztizált és kezelt betegeink adatait, klinikai és laboratóriumi vizsgálati eredményeit, valamint a kezelési lehetőségeket és a prognosztikai következtetéseket foglaltuk össze közleményünkben.

Betegek és módszerek

Az elmúlt 20 évben összesen 195 LE-t diagnosztizáltunk klinikánkon és ezek közül 42 eset bizonyult klinikai (1. ábra) és szövettani kritériumok alapján SCLE-nek. A betegek adatait táblázatos formában tüntettük fel (2. táblázat). Két esetben gyermekkorban, egy 8 és egy 4 éves gyereknél diagnosztizáltuk a betegséget (2. ábra).

Laboratóriumi vizsgálatok

A betegeknél hisztológiai (3. ábra) és immunhisztológiai, rutin laboratóriumi (vérvkép, vizelet, vese funkciók, májenzimek, süllyedés, stb.) és keringő autoantitest (ANA, dsDNA, SSA/Ro, SSB/La, Sm, ENA, RNP, stb.), immunglobulin, C3- és C4-szint vizsgálatokat végeztünk.



1. ábra
46 éves férfi beteg aktív bőrtünetei

Életkor a betegség jelentkezésekor:

átlag: 40,7 év
tartomány 4-80 év közöttiek

Nemi megoszlás: 32 nő és 10 férfi

Klinikai tünetek jellege:

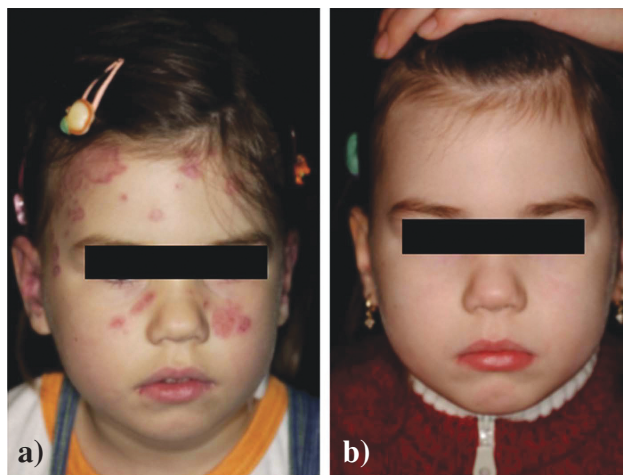
psoriasiform 12
anuláris 8
krónikus 15
urticiform 5
egyéb 2

Fényérzékenység:	pozitív	negatív	nem történt
anamnesztikus	42	0	0
fény-teszt	26	7	9

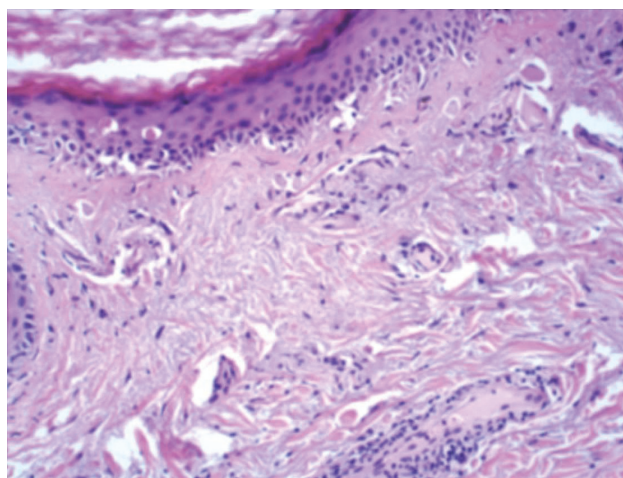
2. táblázat

SCLE-ben szenvedő betegek adatai (n=42)

Sajnos minden betegnél minden vizsgálat technikai okokból nem történt meg. A korábban diagnosztizált esetekben még nem tudtunk olyan sokféle keringő autoantitestet feltérképezni, mint az utóbbi 5-10 évben.



2. ábra
4 éves leány bőrtünetei
a) kezelés előtt, b) kezelés után



3. ábra
Szövettani kép (HE, eredeti nagyítás 20x)
Hámtrófia, hydropicus degeneráció, cytoid testek, perivascularis lymphocytás beszűrődés látható a bőrben

	Vizsgált esetek száma (n)	Pozitív esetek száma (n)	Negatív esetek száma (n)
Szövettan	42	42	0
Direkt immunfluoreszcencia	42	34	8
Keringő autoantitestek			
ANA	38	31	7
SSA/Ro	29	14	15
SSB/La	29	9	20
ENA	29	19	10
Sm	29	4	25
RNP	29	7	22
dsDNS	29	10	19

3. táblázat

Az SCLE-s betegek hisztológiai és laboratóriumi adatai

Eredmények

A vizsgálati eredmények többségét táblázatban foglaltuk össze (3. táblázat). A rutin laboratóriumi leletekben általában lényeges kóros eltérést nem találtunk. A süllyedés az aktív szakban 18 betegben gyorsult volt, de lényeges egyéb hematológiai, vese- és májfunkciós eltéréseket nem találtunk. A jellegzetes klinikai kép és a szövettani vizsgálat eredménye alapján állítottuk fel a diagnózist. Mint az a 2. táblázatból látható, a kormegoszlás igen széles, de az átlagéletkor 40,7 év. Az előfordulás gyakoriságában női túlsúly található. A klinikai tünetekben a psoriasiform és a krónikus diszkoid jellegű góccok domináltak. A fényérzékenység anamnesztikusan minden betegnél megtalálható volt. Fényérzékenységi vizsgálat 26 betegnél történt (2. táblázat). Az esetek nagyobb részében immunfluoreszcenciával, általában IgG és C3, ritkábban egyéb immunglobulinnal is találtunk granulás immunkomplex depozíciót a bazális membrán területén. Az esetek mindössze 19%-ban (8 beteg) nem tudtunk immunkomplex depozíciót direkt immunfluoreszcenciás (DIF) vizsgálattal kimutatni. Az eseteknek 18,4%-ban (7 beteg) az ANA negatívnak bizonyult. Részletesebb keringő autoantitest vizsgálat 29 betegnél történt és SSA/Ro antitesteket az esetek felében tudtunk kimutatni, egyéb autoantitesteket ennél is kevesebb betegben igazoltunk. Az immunglobulinok szintjében, valamint a C3-, C4-szintben egy-egy esettől eltekintve kóros eltérést nem találtunk, az átlagértékek a normális tartományban voltak (2. táblázat).

Prognózis

A régióhoz tartozó betegek többségét ma is gondozzuk. Az elmúlt évek során 7 beteg tűnt el látókörünkől és azok sorsáról nem tudunk. Hat beteg halt meg (ezek főleg az idősebb korosztályból kerültek ki) és haláluk az alapbetegséggel nem függött össze. Terápiásan az esetek többségében Delagilt, szteroid helyi kezelést és fokozott fényvédelmet javasoltunk. Ezzel a kezeléssel betegeink tartósan tünetmentes állapotban vannak. Exacerbáció a fényvédelem elmulasztása, a gyógyszer önkényes elhagyása

következtében alakult ki néhány betegben. Ezen terápia ismételt beállítására tünetmentessé váltak. Hat betegnél a tünetek progressziója miatt szisztémás szteroid kezelést is kellett átmenetileg adni, de ezekben az esetekben szisztematizációra utaló egyéb tünetek nem voltak. Az idők során öt beteg esetében a betegség SLE-be transzformálódott és itt a kezelést ennek megfelelően változtattuk. Ezekben a betegekben a korábban negatív anti-dsDNA és anti-Sm pozitívvá vált, valamint az SLE-re jellemző egyéb tünetek (fvs szám csökkenés, izületi panaszok, proteinuria, stb.) jelentkeztek, amelyek már kimerítették az SLE ARA kritériumait.

Megbeszélés

Az SCLE a sokszor ijesztő és multiplex bőrtünetek, az autoantitest pozitívítások ellenére az LE csoport jóindulatú, jó prognózisú formájához tartozik. Az esetek többségében a klinikai és szövettani kép alapján a diagnózis felállítható. Az irodalmi adatok szerint igen jellemző a kórképre az erős fényérzékenység és az SSA/Ro antitest pozitívítás (10). Saját anyagunkban az irodalmi adatokkal ellentétben az esetek mintegy 50%-ában találtunk anti-SSA/Ro pozitívítást, ami magyarázható azzal, hogy a régebben diagnosztizált és kezelt esetekben (ahol csak később, esetleg évek múlva tudtuk a vizsgálatot elvégezni) már nem volt kimutatható az autoantitest. Ezen eredményhez az is hozzájárulhat, hogy betegeinknél az anularis forma kevesebb volt, viszont az irodalomban itt írják le gyakrabban az anti-SSA/Ro pozitívítást (1,10). A fényérzékenység anamnesztikusan minden betegnél fennállt, de vizsgálatokkal, fényprovokációval ezt csak 26 esetben igazoltuk.

Fontosnak tartjuk hangsúlyozni, hogy a rendszeres ellenőrzések során meglévő vagy megjelenő dsDNA és Sm antitest pozitívítás első jele lehet a szisztematizációnak. Betegeink közül 5 esetben transzformálódott a betegség SLE-be, ahol ezeket az autoantitesteket is megtaláltuk.

A két gyermekkori SCLE eset közül az egyikben az anti-dsDNA pozitívítás, valamint a kissé alacsonyabb fvs szám fenyegető jelnek tűnik, és szoros obszervációt igényel, hogy időben észleljük az esetleges szisztematizációt,

annak ellenére, hogy antimaláriás kezelés, lokális szteroid terápia és fényvédelem mellett mindkét betegünk tünetmentes. A gyermekkori esetek előfordulása meglehetősen ritka (11, 12, 13, 14). Felnőtt eseteink többsége is ilyen kombinált kezelés mellett évek óta tünetmentes és csak néhány esetben kellett ezt a kezelést szisztémás szteroid, esetleg azathioprin adásával kiegészíteni.

Összefoglalva megállapítható, hogy a 195 LE-ként diagnosztizált betegek közül 42 bizonyult SCLE-nek. Ezek közül 5 beteg transzformálódott SLE-ba. Betegeink klinikai tünetei, valamint laboratóriumi leletei és az alkalmazott effektív terápia alapján úgy véljük, hogy a sokszor ijesztő bőrtünetek és autoantitest pozitívítások ellenére egy viszonylag jóindulatú, jó prognózisú betegséggel állunk szemben. Fontosnak tartjuk a betegek gondozását és a laboratóriumi leletek rendszeres kontrollját.

IRODALOM

1. *Callen J.P.*: Update on the management of cutaneous lupus erythematosus. *Brit. J. Dermatol.* (2004) *151*, 731-736.
2. *Yell J. A., Mbuagbaw J., Burge S. M.*: Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Brit. J. Dermatol.* (1996) *135*, 355-362.
3. *Sontheimer R. D., Thomas J. R., Gilliam J. N.*: Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch. Dermatol.* (1979) *115*, 1409-1415.
4. *Kahn A. és mtsai*: Phototesting in lupus erythematosus: a 15-year experience. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2001) *45*, 86-95.
5. *Werth V.P. és mtsai*: Association of promoter polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha with subacute cutaneous lupus erythematosus and distinct photoregulation and transcription. *J. Invest. Dermatol.* (2000) *115*, 726-730.
6. *Millard T.P. és mtsai*: A candidate gene analysis of three related photosensitivity disorders: cutaneous lupus erythematosus, polymorphic light eruption and actinic prurigo. *Brit. J. Dermatol.* (2001) *145*, 229-236.
7. *Sontheimer R.D.*: Subacute cutaneous lupus erythematosus: 25-year evolution of a prototypic subset (subphenotype) of lupus erythematosus defined by characteristic cutaneous, pathological, immunological, and genetic findings. *Autoimmun. Rev.* (2005) *4*, 253-263.
8. *Lee L.A. és mtsai*: The autoantibody response to Ro/SSA in cutaneous lupus erythematosus. *Arch. Dermatol.* (1994) *130*, 1262-1268.
9. *Pellowski D. M., Kihlslinger J. E., Sontheimer R. D.*: Subacute cutaneous lupus erythematosus. In: Hurl M, editor. *Autoimmune diseases of the skin*, 2nd ed. Wien: Springer Verlag 2005.
10. *Sontheimer R. D., Stastny P., Gilliam J. N.*: Human histocompatibility antigen associations in subacute cutaneous lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* (1981) *67*, 312-316.
11. *Wananukul S., Watana D., Pongprasit P.*: Cutaneous manifestations of childhood systemic lupus erythematosus. *Pediatr. Dermatol.* (1998) *15*, 342-346.
12. *Siamopoulou-Mavridou A., Stefanou D., Drosos A. A.*: Subacute cutaneous lupus-erythematosus in childhood. *Clin. Rheumatol.* (1989) *8*, 533-537.
13. *Amato I. és mtsai*: Subacute cutaneous lupus erythematosus in childhood. *Pediatr. Dermatol.* (2003) *20*, 31-34.
14. *Husz S. és mtsai*: Subacute cutaneous lupus erythematosus in a 4-year-old girl. *Eur. J. Pediatr. Dermatol. Abstracts*. 8th Congress of the European Society for Pediatric Dermatology, Budapest, Hungary, May 5-7, 2005. 37 (A).