

SZEMÉSZETI ÉS BŐRGYÓGYÁSZATI MANIFESZTÁCIÓK SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN KÓRKÉPEKBEN

Szűcs Gabriella dr.

DEOEC,
III. Belgyógyászati Klinika,
Reumatológia Tanszék,
Debrecen

A szisztémás autoimmun kórképek első manifesztációi lehetnek bizonyos bőrgyógyászati és szemészeti tünetek, amikkel a beteg először többnyire a családorvosát keresi fel. A jellegzetes bőr- és szemészeti tüneteknek a felismerése, korai észlelése a helyes diagnózis irányába vezetheti az első vizsgálót, amivel sokszor jelentős időt takaríthatunk meg a megfelelő terápia elkezdéséig, megkímélve a beteget bizonyos szükségtelen tortúráktól is. A szisztémás autoimmun kórképek részeként jelentkező bőr és szemtünetek kezelésében mindig vezető elv az egyedi izolált tünetek kezelése helyett az egész betegség komplex kezelése, aminek irányítása a megfelelő szakorvos feladata.

A szisztémás autoimmun betegségek bőr- és szemészeti manifesztációi között vannak olyan tünetek, amelyek jellegzetesek az adott definitív kórképre, míg más tünetek nem specifikusak és több autoimmun betegségben is egyaránt előfordulhatnak. A szisztémás autoimmun kórképek kialakulásában genetikai és környezeti tényezők játszanak szerepet. A betegség előfázisában még csak immunológiai eltérések vannak klinikai tünetek nélkül, majd a következő fázisban az immunológiai eltérésekhez klinikai tünetek is társulnak, amik ugyanakkor még nem merítik ki a definitív autoimmun kórkép diagnosztikus kritériumait. Ebben az esetben beszélünk nem differenciált collagenosisról (NDC). Ebben a stádiumban a klinikai tünetek között szerepelnek bőrtünetek és szemészeti tünetek, amik felvetik az autoimmun betegség gyanúját. Ilyenek pl. a Raynaud-jelenség, keratoconjunctivitis sicca, fotoszenzitivitás, erythema. Az általános tünetek mellett vannak olyan tünetek is, amik egy adott szisztémás autoimmun kórképre jellegzetesek, megkönnyítve a diagnózist.

SZISZTÉMÁS LUPUS ERYTHEMATOSUS

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) több szervet érintő autoimmun rendszerbetegség, aminek a klinikai képe igen változatos. Az SLE-s betegek 72-85%-ában a kórlefordulás során megjelennek bőrtünetek (2. leggyakoribb manifesztáció) és ezek egy része már a diagnosztikus kritériumok között is szerepel (1. táblázat) (1). 23-28%-ban a bőrtünet az első tünet! Csak a bőrtüneteket kiemelve az SLE-n belül vannak lupus specifikus és nem-lupus specifikus bőrtünetek (2. táblázat) (2). A legkönnyebben felismerhető specifikus bőrtünet a pillangószárny-erythema az arcon, ahol a hyperaemia az orcák mellett az orrhátat is érinti. A betegek több mint 50%-ában jelentkezik fotoszenzitivitás, aminek a tünetei természetesen kiújulhatnak a nyári hónapokban, így az egyik legfontosabb terápia SLE-ben a fényvédelem, különböző fényvédő krémek használata. Akut malar erythema folt vagy plakk formájában

1. pillangószárny-erythema
 2. discoïd jellegű bőrléziók
 3. fényérzékenység
 4. oralis ulceratiók
 5. arthritis
 6. serositis
 7. vesebetegség
 - perzisztáló proteinuria >0,5 g/die
 - vagy 3+, ha nem végeztek kvantitatív meghatározást
 - vagy sejtes cylinderek (vvs, Hgb, granularis, tubularis vagy kevert) jelenléte
 8. neurológiai tünetek
 9. hematológiai eltérések
 - haemolitikus anaemia vagy
 - leukopenia <4000/ml, vagy
 - lymphopenia <1500/ml, vagy
 - thrombocytopenia <100.000/ml
 10. immunológiai eltérések
 - anti-DNS antitestek vagy
 - anti-Sm antitest vagy
 - antifoszfolipid antitestek (antikardiolipin IgG/IgM, lupus anticoagulans)
 11. antinukleáris antitest (ANA) pozitivitás
- A 11 KRITÉRIUM KÖZÜL MINIMUM 4 JELENLÉTE SZÜKSÉGES

1. táblázat:
Az SLE ACN
(American College
of Rheumatology),
kritériumai
(a Tan-féle
1982-es kritériumok
Hochberg [1997]
szerinti módosítása)
(1)

fénynek kitett helyeken jelentkeznek, jellegzetessége, hogy megkíméli a nasolabialis redőt és lehet bullosus is.

Subacut cutan lupus erythematosusban (SCLE) jellegzetes bőrtünet a nem-fixált nem-heges exacerbáló-remittáló cutan lézió,

Lupus specifikus bőrtünetek

- Akut
 - Pillangószárny-erythema
 - Generalizált erythema
- Bullosus lupus erythematosus
- Subacut cutan lupus
 - Annularis – policiklikus
 - Papulosquamosus (psoriasiform)
- Krónikus lupus
 - Lokalizált discoïd
 - Generalizált discoïd
 - Lupus profundus

Nem-lupus specifikus bőrtünetek

- Panniculitis
- Urticiform léziók
- Vasculitis
- Livedo reticularis
- Orális léziók
- Nem-heges alopecia
- Egyéb (calcinosis, ulcus stb.)

2. táblázat:
Bőrtünetek
klasszifikációja
SLE-ben (2)

ami intermedier forma az akut malar rash és krónikus discoïd bőrtünet között. Elsősorban napfénynek kitett helyen jelentkeznek, de lehet generalizált is. Erythematosus papula vagy kis plakk formájában kezdődik, majd hámló, papulo-squamosus plakká alakul, ami prosiasis-hoz is hasonlít. Az SCLE prognózisa általában jobb, mint az akut bőrtünetekkel járó lupus, bár a bőrléziók inkább refrakterek a kezelésre.

A krónikus lupusos bőrtünetek jellegzetes discoïd léziók a bőrön, amik az SLE szisztémás manifesztációi nélkül is kialakulhatnak (discoïd lupus erythematosus – DLE). A léziók általában erythemás papula vagy plakk formában kezdődnek, majd hegesedő, vastagabb, hypopigmentált centrális területtel bíró discoïd léziókká alakulnak. A fejbőr discoïd bőrtünetei lokális, irreverzibilis alopeciát okozhatnak. A discoïd lupus is lehet lokális és generalizált, ez utóbbi gyakrabban társul szisztémás tünetekkel.

A nem-lupus specifikus bőrtünetek igen változatosak lehetnek. Panniculitis ritkán fordul elő, mély, nodulosus eltérést okoz, ami fölött a bőr felszíne gyakran reakciómentes. Az alopecia gyakori tünet SLE-ben, lehet diffúz és körülírt is. Jelentkezése általában a betegség exacerbációját is jelzi, és regrediál jó terápiás válasz és a betegség aktivitásának csökkenése esetén. Urticaria a betegek 5-10%-ában fordul elő, gyakran krónikus, aminek a hátterében cutan vasculitis állhat. Vasculitis talaján emellett megfigyelhetünk még maculopapulosus bőrtüneteket, tapintható purpurákat, ujjakon jelentkező ulcusokat, súlyosabb esetben az ujjvégek gangraenás elváltozásait, köröm-ujjbegy bevérvéseket, szubkután csomókat, palmaris, plantaris léziókat, livedo reticularist (ez utóbbi hátterében vasculitis mellett antifoszfolipid antitestek pozitivitása is állhat).

Raynaud-jelenség a betegek kb 50%-ában jelentkezik, de nem tartozik a kritériumtünetek közé és általában nem jár ulceratioval mint például scleroderma esetén. A felszíni bőrtünetek mellett a szájnyálkahártya eltérések, ulceratiók, nasalis septalis erosiók jellegzetesek SLE-ben.

A bőrtüneteknek prognosztikai jelentősége is van. Rossz prognózisa utal a fényérzékenység, alopecia, oralis ulceratiók, Raynaud-jelenség.

SLE-re specifikus szemészeti tünetek nem jellemzőek. A betegségben leginkább keratoconjunctivitis sicca fordul elő fénytelen,



száraz conjunctivával, emiatti szekunder conjunctivitissal. Retinalis microrangiopathia, arteria centralis retinae thrombosis hirtelen látásromlással elsősorban SLE-hez társul szekunder antifoszfolipid szindróma tünete lehet. Előfordul még opticus neuropathia és retrochiasmális lézió látótérkieséssel.

ANTIFOSZFOLIPID SZINDRÓMA

Az antifoszfolipid szindróma (APS) antifoszfolipid autoantitestek által okozott betegség, amelynek vezető tünetei a vénás és artériás trombózisok és terhességi morbiditás, vetélések. A betegség két alapvető formája a primer APS, ahol a háttérben nincs kimutatható „alapbetegség” és a szekunder forma, ami valamilyen egyéb ismert alapbetegséghez – leggyakrabban SLE-hez – társul. Az APS bőrtüneteit elsősorban a livedo reticularis jellemzi, ami a bőrön megjelenő márványos livid rajzolat. Emellett előfordulhatnak különböző fekélyek, vasculitisszerű léziók, ujjgangraena, bőrnecrosis, amik elsősorban a thrombotikus folyamat miatti keringészavar következményei.

Szemészeti manifesztációként jelentkezhet amaurosis fugax, arteria vagy vena centralis retinae thrombosis.

Patognomikus tünetek dermatomyositisben

- Gottron-papula (60-80%)
- Heliotrop rash (50%)

Karakterisztikus, de kevésbé specifikus tünetek DM-ben

- Gottron-jel
- Fotoszenzitivitás
- „V”-jel
- a hajás fejbőr korpázó hámlása viszketéssel
- szimmetrikus macularis erythema
- periungualis teleangiectasia

Ritkább bőrtünetek DM/PM-ben

- calcinosis
- „mechanikus kéz”
- panniculitis
- linearis extensor erythema
- palmaris, plantaris hyperkeratosis
- poikiloderma
- urticariform vasculitis
- vitiligo
- facialis seborrhea

3. táblázat:
Idiopáthiás
gyulladásos
izombetegségek
bőrtünetei

GYULLADÁSOS IZOMBETEGSÉGEK – DERMATOMYOSITIS, POLYMYOSITIS

Az idiopathias inflammatoricus myopathiák közé tartozó polymyositis (PM), dermatomyositis (DM) és inclusion body myositis (IBM) szisztémás autoimmun kórképek, amelyekben vezető tünet a proximális végtagizomzat fájdalma, gyengesége a háttérben zajló immunológiai gyulladás miatt. DM esetén az izomtüneteket jellegzetes bőrtünetek is kísérik. Erythema észlelhető az arcon, nyakon, a ruhakivágásnak megfelelően (V-tünet), háton. Az arcon kialakult erythema érinti a nasolabialis redőt, homlokot is, ellentétben az SLE-vel. DM-ben patognomikus a felső szemhéj lilás elszíneződése (heliotrop rash) szemhéjödémával és a Gottron-papula, ami elsősorban a metacarpophalangealis (MCP) illetve proximalis interphalangealis (PIP) ízületek fölött megjelenő lilásvörös papula. A közepe néha besüpped, atrophias fénylő, fehér. Jellegzetes még a Gottron-jel, ami az ízületek extensor felszínén jelentkező lilásvörös, hámló macularis erythema. Ezek a patognomikus és karakterisztikus jelek a DM-s betegek 60-80%-ában megtalálhatók. Ritkábban előfordul poikiloderma, atrophia, pigmentáció, teleangiectasia, subcutan calcinosis, körömágy körüli bevezetés, a hajás fejbőr diffúz, seborrheas jellegű hámlása kifejezett viszketéssel és fotoszenzitivitás. Jellegzetes még a kézujjak lateralis és palmaris részének szárazsága berepedezésekkel, az ún. mechanikus kéz, ami elsősorban PM-ben jelentkezik.

A gyulladásos izombetegségekben előforduló bőrtünetek csoportosítását a 3. táblázat tartalmazza (3). Gyakori jelenség a *Raynaud-jelenség* is, ami ritkábban jár ulceratív folyamattal ellentétben a sclerodermában észleltekkkel.

A gyulladásos izombetegségekben jelentkező szemtünetek nem specifikusak és a tünetek egy része bőrtünetként jelentkezik a szem körüli területeken, mint pl. a heliotrop rash, periorbitalis ödéma. Sicca tünet ugyancsak kísérheti a kórképet, mint más autoimmun betegségben is.

Előfordulhat még ritkán cheomosis conjunctivae, retinalis vasculitis miatti látásromlás vagy az extraocularis izomgyengeség miatti szemmozgászavar.

SZISZTÉMÁS SCLEROSIS (SSC)

A szisztémás szklerózis a leginkább bőrtünetekkel fémjelezhető autoimmun kórkép. Első tünetként a betegek csaknem 100%-ban jelentkezik *Raynaud-szindróma*. A jellegzetes sclerodermás bőrtünet érintheti az acralis területeket (acrosclerosis a kezeken és perioralisan) – limitált cutan SSc –, vagy lehet diffúz, a törzset is involváló forma – diffúz cutan SSc. A bőrmanifesztációk megjelenésében 3 fázist különböztetünk meg. A kezdeti ödémás fázisban az ujjak bőre vastagabbá, nehezen elemelhetővé, duzzadtá válik (puffy finger). A kezdeti gyulladáshoz fázis után a bőr fokozatosan még tömöttebbé, vastagabbá, feszessé válik (ujjakon sclerodactylia), ami az ujjak karomállásához vezethet. Az arc mimikátlan a bőr feszülése miatt, lárvaszerűvé válik, az orr kihegyesedik, a szájapertura csökken, az ajak elvékonyodik. A törzs bőrére pánccszerű, alig elemelhető, tömött bőr jellemző a diffúz formában. Késői kórképben a bőr atrophiasá válik, elvékonyodik, de továbbra is ráfeszül az alatta fekvő képletekre főleg a kézujjakon. Ugyancsak a hosszabb betegségfennállás esetén figyelhető meg a bőr ismételt felpuhulása, elsősorban a diffúz formában. Gyakoriak a mikrocirkuláció zavarai miatt kialakuló ujjbegy és kéz kisízületek fölötti ulcusok, amik csillag alakú heggel gyógyulnak.

Ritkább, de jellegzetes bőrtünet még a teleangiectasia a tenyéren, arcon, a hypo- vagy hyperpigmentáció és subcutan calcinosis elsősorban az ízületek fölött és a felső végtag feszítő felszínén az inak mentén.

Az egyéb szisztémás autoimmun kórképhez hasonlóan SSc-ben is keratoconjunctivitis sicca, emiatti conjunctivitis fordul elő szemészeti tünetként.

SJÖGREN-SZINDRÓMA

A *Sjögren-szindróma* (SS) elsősorban az exocrin mirigyeket érintő gyulladáshoz autoimmun betegség, aminek vezető tünete a sicca tünetcsoport – száj- és szemszáradás illetve az egyéb külsőelválasztású mirigyeknek a csökkent funkciója. A betegség primer formában (pSS) és szekunder formában, más autoimmun alapbetegséghez társulva jelentkezhet. A glanduláris tüneteken kívül extraglandularis manifesztációk jellemzik, amik része a bőrt érinti. A betegek kb. 35%-

ában jelentkezik *Raynaud-szindróma*. A bőrtünetek háttérében általában vasculitis áll, klinikai megjelenési formája a tapintható purpura, ritkábban urticariform bőrtünetek. Nem tapintható purpura többnyire a betegséget kísérő hypergammaglobulinaemia következménye. Ritkábban megfigyelhető annularis erythema, erythémás plakk a végtagokon vagy perniosiszerű léziók.

A szemészeti tüneteket a könnytermelés mennyiségi és minőségi változása eredményezi (keratoconjunctivitis sicca). A szemszáradás következménye a cornea és a bulbaris conjunctiva epithelsejtjeinek a károsodása, amik miatt a cornea fénytelen, pericornealis belövelltség látható. A beteg fő panaszja az égő szemfájdalom és idegentestérzés.

KEVERT KÖTŐSZÖVETI BETEGSÉG

A kevert kötőszöveti betegség (MCTD – mixed connective tissue disease), mint a neve is mutatja a többi szisztémás autoimmun kórkép bizonyos tüneteinek a csoportjából tevődik össze (kézduzzanat, synovitis, myositis, Raynaud-jelenség, acrosclerosis), jellegzetes autoantitest, az anti-U1RNP pozitivitással. A kórkép kritériumtünetei már tartalmazznak bőrtüneteket is, de ezek mellett előfordulhat erythema, hyper-hypopigmentatio, telangiectasia vagy vasculitis alapú bőrtünet, purpurák, urticaria, szubkután csomók is. Specifikus szemészeti tünete nincs, a betegek egy részében keratoconjunctivitis sicca észlelhető.

SZISZTÉMÁS VASCULITISEK

Vasculitisről beszélünk, ha az érfalban immunológiai mechanizmusú gyulladás zajlik, ami különböző méretű ereket érinthet különböző szervekben. Vasculitis előfordulhat önálló kórkép formájában és szekunder formában, egyéb alapbetegséghez (pl. szisztémás autoimmun kórkép, neoplasmák, infekciók) társulva. A primer vasculitisek csoportosítása a Chapel Hill-i Konszenzus Konferencia ajánlása alapján az erek mérete szerint történt (4. táblázat) (4).

A vasculitisek változatos klinikai bőrtünetekkel jelentkeznek, amelyek korrelálnak az érintett érszakasz anatómiai sajátosságaival. Bőrtüneteket leggyakrabban a kísérő vasculitisekben látunk, ritkábban a közepes és még ritkábban a nagyereket érintő kórképekben.

**Kiserek vasculitise** (venulák, kapillárisok, arteriolák)

- Wegener-granulomatosis
- Churg–Strauss-szindróma
- Mikroszkópos polyangiitis
- Schönlein–Henoch-purpura
- Essentialis cryoglobulinaemiás vasculitis
- Cutan leukocytoclasticus vasculitis

Közepes méretű erek vasculitise (fő viscerális artériák – vese, máj, koronáriák, mesenterium)

- Polyarteritis nodosa
- Kawasaki-kór

Nagyerek vasculitise (aorta és annak nagy ágai)

- Takayasu arteritis
- Óriássejtes arteritis

4. táblázat:
A primer szisztémás vasculitisek osztályozása
(Chapel Hill, 1994)

A kisérvasculitisek jellegzetes megnyilvánulási formája a tapintható purpura, urticaria, maculopapulosus rash, erythema multiforme, szubkután csomók, livedo reticularis, bullus bőrtünetek. A háttérben zajló vasculitis szövettani vizsgálattal igazolható. A nagyobb méretű ereket érintő folyamat esetében gyakrabban súlyosabb bőrtünetek alakulnak ki, mint pl. polyarteritis nodosában (PAN) a körömágy infarktusz, ujjbegy gangraena, ulce-

ratív bőrtünetek, necrotisalo vasculitis, szubkután csomók. *Behcet-szindrómában* jellegzetes száj és genitális aphták és ulceratiók, a bőrön akneszerű léziók jelentkeznek.

A szemészeti manifesztációk bizonyos vasculitisekben fordulnak elő. PAN-ban retinalis vasculitis, marginalis cornealis ulceratio. Wegener-granulomatosisban pseudotumor orbitae lehet a helyes diagnózishoz vezető első tünet, de előfordul retinalis vasculitis, scleritis, scleromatia is. Óriássejtes arteritisben gyakori az elülső iszkémiás opticus neuropathia, az amaurosis fugax, az arteria centralis retinae elzáródás, diplopia, elülső/hátsó segment ischaemia necrosissal. Ezek a szemészeti eltérések, amennyiben gyorsult vörösvérsejt süllyedéssel társulnak és a beteg 50 év fölötti, mindenképpen felvetik az arteritis temporalis lehetőségét, ami miatt azonnali kezelés szükséges a végleges vakság kialakulásának a megelőzésére. *Behcet-szindrómában* uveitis anterior, vitritis, retinitis, retinalis periphlebitis, retina ödéma alakulhat ki.

A vezető bőr-, illetve szemészeti tünetek alapján az egyéb klinikai tünetekkel történő összevetés szükséges a vasculitis diagnózisának felállításához, ami speciális szakorvos feladata.

IRODALOM

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JS, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–1277.
2. Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 296–302.
3. Santmyrie-Rosenberger B, Dugan EM. Skin involvement in dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 714–722.
4. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187–192.

A Magyar Gerontológiai és Geriátriai Társaság XXXI. Kongresszusa és

(szakvizsga meghosszabbításhoz SE első-utolsó)

Geriátriai Szakorvosi Kötelező Szinttartó Továbbképző Tanfolyam (3 napos)

AZ IDŐSKORI BETEGELLÁTÁS KIEMELT SZAKORVOSI TUDÁSANYAGA 4 EGYETEM OKTATÓINAK TOLMÁCSOLÁSÁBAN

vizsgával: **50 kreditpont**; vizsga nélkül (egyéb szakorvosok): **25 kreditpont**

Időpont: 2008. október 1-4; **Hely:** Aesculap Akadémia 1115 Budapest, Halmi u. 20-22

Szakmai kapcsolattartó: prof. dr. Székács Béla (sb@bel2.sote.hu; 06-1-464-8600 /2109)

Technikai szervező: MOTESZ Kongresszusi és Utazási Iroda

(1443 Budapest, Pf. 145.; Szalma Márta, szalma.marta@motesz.hu ; 06 1 312-2389)