

A Debreceni Orvostudományi Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Szegedi Gyula dr.), a Szabolcs-Szatmár Megyei Tanács Jóna András Kórház-Rendelőintézet (főigazgató-főorvos: Vágvölgyi János dr.) és BM Korvin Ottó Kórház (főigazgató-főorvos: Nagy Lajos dr.)** közleménye*

Vizelet neopterin vizsgálatok primer Sjögren-szindrómás betegekben

ZEHER MARGIT DR., SZERAFIN LÁSZLÓ DR.*, SCHUMANN BÉLA DR.**
és SZEGEDI GYULA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők 32 klasszikus primer Sjögren-szindrómás betegük vizelet neopterin koncentrációját határozták meg. Szignifikánsan magasabb neopterin koncentrációt észleltek a klinikailag aktív stádiumban lévő betegcsoportokban. A klinikailag inaktív állapotban lévő betegek esetében is magasabb volt a neopterin ürítés, de ez szignifikánsan nem tért el a kontroll csoporttól. 7 inaktív állapotban lévő betegüknél figyelték meg, hogy a neopterin ürítés kifejezetten fokozott, és azt tapasztalták, hogy közülük 3 betegnél 1—3 héten belül a klinikai állapot romlása következett be. Eredményeik alapján a szerzők úgy vélik, hogy a vizelet neopterin ürítés követése olyan újabb laboratóriumi módszer, ami alapján a primer Sjögren-szindrómás betegek klinikai aktivitásának változását lehet nyomon követni.

Зехер М., Серафин Л., Шуман Б., Сегеди Дь.: Исследование неопретина в моче у больных первичным синдромом Шьёгрена

Авторы определили концентрацию неоптерина в моче у 32 больных классическим первичным синдромом Шьёгрена. Они установили сигнификантно высокую концентрацию неоптерина в группе больных в клинически активной стадии заболевания.

У больных в инактивной стадии заболевания отмечается также высокое выделение неоптерина, однако сигнификантное отклонение от параметров контрольной группы не отмечалось.

У семи больных в инактивной стадии отмечалось выражено высокое выделение неоптерина мочой и опыт авторов показал, что у этих больных в течение 1—3 недель наступило клиническое ухудшение.

На основании результатов авторам думается, что наблюдение за выделением неоптерина представляет собой новый лабораторный метод на основании которого можно проследить изменение клинической активности заболевания больных первичным синдромом Шьёгрена.

Zeher M., Szerafin L., Schumann B., Szegedi Gy.: *Investigating neopterin in the urine of patients suffering from Sjögren's syndrome*

The authors determined the level of neopterin in the urine of 32 patients suffering from classic primary Sjögren's syndrome. A significantly higher level of neopterin was found in case of patients being in active stage of their disease. patients being in inactive stage of their disease also had elevated neopterin excretion rate, but it was not significantly higher than that of healthy subjects. Seven Patients being in inactive stage of their disease had markedly increased neopterin excretion rate and the clinical

state of three of them has worsened within 1—3 weeks. According to their results the authors suppose determining neopterin excretion to be a laboratory method, which is suitable to indicate the change of clinical activity of primary Sjögren's syndrome.

Dr. Margit Zehner, Dr. László Szerafin, Dr. Béla Schumann, Dr. Gyula Szegedi: *Die Untersuchungen des Neopterin im Harn bei Patienten mit primärem Sjögren Syndrom*

Die Verfasser bestimmten die Neopterin Konzentration des Harnes bei 32 Patienten mit klassischen primärem Sjögren Syndrom. Bei der sich klinisch im aktiven Stadium befindenden Patientengruppe bemerkten sie eine signifikant höhere Neopterin Konzentration. Bei sich klinisch in inaktivem Zustand befindenden Patienten war die Neopterin Ausscheidung auch höher, wich aber nicht signifikant von der Kontrollgruppe ab. Bei 7 sich in inaktivem Zustand befindenden Patienten, beobachteten sie eine ausgesprochene Steigerung der Neopterin Ausscheidung und sie erfuhren, dass bei 3 dieser Patienten innerhalb 1—3 Wochen eine Verschlechterung des klinischen Zustandes eintrat. Die Verfasser meinen, auf Grund ihrer Ergebnisse, dass die Verfolgung der Neopterin Ausscheidung im Harn eine solche neue Laboratoriumsmethode darstellt, auf Grund dieser man die klinischen Aktivitätsänderungen der Patienten mit primärem Sjögren Syndrom verfolgen kann.

A primer Sjögren-szindróma (pSS) krónikus autoimmun betegség, tüneteinek kialakulásáért a könny- és nyálmirigyek limfocitász infiltrációja következtében kialakuló szöveti pusztulás és funkció csökkenés felelős [6, 7, 19, 22, 30, 31, 35]. Klinikai spektruma a mirigyműködés zavarra (exocrinopathia) visszavezethető tüneteket foglalja magába, sokszor kiegészülve egyéb extraglanduláris elváltozásokkal (vasculitis, pneumonitis, nephritis [3, 11, 33]. A kórkép az esetek egy részében limfoid neoplázia kialakulásával végződhet [2, 8, 28, 32, 36, 37]. A betegét gondozó klinikus számára nagyon fontos lenne annak ismerete, hogy az alapbetegség milyen aktivitást mutat, milyen a betegség progressziója, várható-e az, hogy extraglanduláris tünetek jelentkeznek? A betegség követése során a glanduláris tünetek vonatkozásában nehéz az aktivitást objektíven jelző paraméter megválasztása. Ezzel szemben az extraglanduláris tünetek (pl. vasculitis) jelentkezése az aktivitás egyértelmű klinikai jele. Az aktív stádiumra lehet következtetni bizonyos laboratóriumi jelekből is úgymint vörösvértest süllyedés, immunglobulin szint változás, immunkomplexek mennyiségének, aktivált limfociták számának változásai vagy a jellegzetes autoantitestek (anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La) szintjének nyomonkövetésével. Sajnos az immunológiai változások ellenőrzése nem mindig egyszerű, sokszor költséges és időnként ellentmondásos adatokat szolgáltat. Az irodalom keresi azokat a biokémiai módszereket, amelyek kapcsolatban vannak az immunológiai történésekkel, és így felhasználhatók egy-egy immunológiai természetű betegség klinikai értelemben vett monitorozására.

A neopterin a tetrahydrobiopterin (BH_4) bioszintézise során felszabaduló metabolit, mely esszenciális kofaktor a szerotonin és más katekolaminok szintéziséhez szükséges hydroxylase enzimek számára [9, 18]. A neopterin a mononukleáris fagocita szisztéma (MPS) elemeiből szabadul fel, és a vérben és vizeletben megtalálható koncentrációja a T sejt közvetítette immunválasz aktivációjának markere [1, 17, 34].

Korábbi vizsgálatok eredményei szerint rheumatoid arthritisben [15, 21, 26], colitis ulcerosában [23], Crohn betegségben [25], autoimmun thyreoiditisben [29], egyéb autoimmun betegségekben és malignus hematológiai kórképekben a vizelet neopterin koncentrációja emelkedik, melyet összefüggésbe lehetett hozni a betegségekben belüli sejtes immunválasz aktivitásának fokozott voltá-

val [27]. Vesetranszplantált betegek esetében is a sejtes immunitás aktiválódását jelzi a neopterin szint emelkedése, amelyből indirekt módon az átültetett szervben zajló T sejtes reakcióra következtetnek [4, 14, 21]. Ezek ismeretében végeztük el vizsgálatainkat pSS-ás betegek vizelet mintáiból, összefüggést keresve a klinikai aktivitás és a vizelet neopterin koncentráció között.

Betegek

32 klasszikus pSS-ás beteg vizsgálata történt. A diagnózis felállításánál a Fox és Mitsui által megadott kritérium rendszert követtük [12]. Valamennyi betegünk nő volt, átlagéletkoruk 49,4 év (21—74 év), a betegség átlagos fennállási ideje 5,47 év (1—22 év). 13 beteg aktív, 19 inaktív klinikai stádiumban volt a vizsgálat végzésekor. Aktívnak

I. táblázat
Primer Sjögren-szindrómás betegek klinikai adatai
(n=32)

| Betegek | Klinikai tünetek | A betegség fennállásának ideje (év) | Klinikai aktivitás |
|------------------|---------------------|-------------------------------------|--------------------|
| 1. T. M.-né | KCS, X, MY | 14 | aktív |
| 2. Cs. S.-né | KCS, X, NYM | 12 | aktív |
| 3. Gy. J.-né | KCS, X, GN | 11 | aktív |
| 4. B. K.-né | KCS, X, AR | 1 | aktív |
| 5. H. J.-né | KCS, X, RAY | 1 | aktív |
| 6. P. F.-né | KCS, X, NYM | 4 | aktív |
| 7. B. I.-né | KCS, X, AR | 15 | aktív |
| 8. L. J.-né | KCS, X, AR | 13 | aktív |
| 9. S. I.-né | KCS, X, NYM, NEU | 2 | aktív |
| 10. K. L.-né | KCS, X, VASC | 3 | aktív |
| 11. H. J.-né | KCS, X, AR | 1 | aktív |
| 12. G. I.-né | KCS, X, IP | 12 | aktív |
| 13. H. S.-né | KCS, X, NYM, IP | 1 | aktív |
| 14. B. B.-né | KCS, X | 1 | inaktív |
| 15. Sz. J.-né | KCS, X | 2 | inaktív |
| 16. T. I.-né | KCS, X | 2 | inaktív |
| 17. T. I.-né II. | KCS, X | 2 | inaktív |
| 18. G. I.-né | KCS, X | 12 | inaktív |
| 19. H. I.-né | KCS, X | 6 | inaktív |
| 20. B. I.-né | KCS, X | 1 | inaktív |
| 21. M. F.-né | KCS, X | 2 | inaktív |
| 22. S. A.-né | KCS, X | 4 | inaktív |
| 23. Zs. L.-né | KCS, X | 2 | inaktív |
| 24. N. I.-né | KCS, X | 1 | inaktív |
| 25. T. S.-né | KCS, X | 22 | inaktív |
| 26. F. Á.-né | KCS, X | 2 | inaktív |
| 27. R. B.-né | KCS, X | 4 | inaktív |
| 28. Sz. Gy.-né | KCS, X | 12 | inaktív |
| 29. V. A.-né | KCS, X | 2 | inaktív |
| 30. F. P.-né | KCS, X | 1 | inaktív |
| 31. L. P.-né | KCS, X | 1 | inaktív |
| 32. N. M.-né | KCS, X | 6 | inaktív |

Rövidítések: KCS (keratoconjunctivitis sicca), X (xerostomia), MY (myositis), NYM (nyálmirigy duzzanat), GN (glomerulonephritis), AR (arthritis), RAY (Raynaud phenomenon), NEU (idegrendszeri tünet), VASC (vasculitis), IP (interstitialis pneumonia).

minősítettük a klinikai állapotot, ha az exocrinopathiás tünetek mellett arthritis, nyálmirigy duzzanat, vasculitis, mononeuritis, nephritis, pneumonitis klinikai jeleit észleltük. A laboratóriumi tünetek közül a vörösvértest süllyedés fokozódását, immunkomplex szint emelkedést használtuk fel mint klinikai aktivitást jelző markert. Önmagában csak a laboratóriumi jelek alapján aktívnak minősített beteg nem szerepelt a vizsgált csoportban. A vizsgált betegek klinikai adatait és aktivitásukat az *I. táblázatban* tüntettük fel.

A betegek kezelésére alkalmazott kisdózisú szteroid és nem szteroid gyulladáscsökkentőket a vizelet minta nyérése előtt 72 óráig szüneteltettük. Kontroll csoportunk számban, nemben és életkorban egyeztetett volt.

Vizelet neopterin meghatározás

A vizelet neopterin meghatározás nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás módszerrel történt [16]. (Oszlop: 15 cm × 4,6 mm, C₁₈ fordított fázis. Eluens: 0,15 mmol (KH₂PO₄), pH: 6,4. Áramlási sebesség: 0,8 ml/min. Detektor: λ exm. 340 μm, λ em. 450 μm, kreatinin: UV—236 μm). A vizelet neopterin értéket μmol/mol-ban, illetve annak nem és életkor függését is figyelembe véve százalékban fejeztük ki, az adott nem és életkor szerinti normális szintek felső határát 100%-nak véve. (A vizelet neopterin mértékegysége μmol neopterin/mol kreatinint jelent.)

Eredmények

A pSS-ás csoportban az aktív és inaktív klinikai stádiumban mért vizelet neopterin értékeket a *II. táblázatban* tüntettük fel.

A pSS-ás csoportban átlagosan 277,31 ± 144,5 μmol/mol vizelet neopterin értéket mértünk, mely magasabb volt a kontroll csoport eredményeihez képest (kontroll: 145,0 ± 46), de szignifikáns emelkedést nem tapasztaltunk,

II. táblázat
Primer Sjögren-szindrómás betegeink vizelet neopterin szintjének alakulása a klinikailag aktív és inaktív csoportokban

| Klinikai stádium | Primer-Sjögren-szindróma | | |
|--------------------------|--------------------------|---------|----------|
| | Aktív | Inaktív | Összesen |
| Betegek száma | 13 | 19 | 32 |
| $\bar{x} \pm S. D.$ | 308,3* | 256,1 | 277,3 |
| μmol/mol kreatinín | ± 103,8 | ± 166,2 | ± 144,5 |
| $\bar{x} \pm S. D.$ | 133,1 | 109,3 | 119,0 |
| normális felső határ %-a | ± 46,5 | ± 68,3 | ± 60,7 |

Kontroll: $\bar{x} \pm S. D.$: 145,0 ± 46 μmol/mol kreatinín 76,0 ± 24 %
*p < 0,02

Az aktív klinikai stádiumban lévő betegeink esetében átlagosan 308,31 ± 1,7803 μmol/mol vizelet neopterin érték volt mérhető, mely szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoport eredménye (p < 0,02).

Az inaktív klinikai stádiumban lévő betegeknél is magasabb vizelet neopterin szintet észleltünk (256,11 ± 166,16 μmol/mol), mint a kontroll csoportban. A 19 inaktív betegünk közül 7 esetben az aktív klinikai csoport eredményeit megközelítő vizelet neopterin értékeket mértünk. Ezen 7 beteg közül háromnak aktiválódott a betegsége, azaz vasculitis, myositis, pneumonitis jelentkezett a mintavételt követő 1—3 héten belül. A fennmaradó 4 betegnél klinikailag aktivitási tünet jelentkezését nem tapasztaltuk.

Az autoimmun betegségek kezelésénél a terápia milyenségét nagymértékben meghatározza a betegség súlyossága. Mint minden más poliszisztémás autoimmun betegségre, a pSS-ra is az a jellemző, hogy hullámzó természetű lefolyást mutat, ami annyit jelent, hogy az aktív és inaktív stádiumok váltogatják egymást. A pSS-ás betegek esetében főleg akkor, ha extraglanduláris tünetek nem társulnak, de még extraglanduláris szervi érintettség esetében is időnként nehéz állást foglalni arról, hogy az aktivitásban milyen intenzitást képvisel az autoimmun folyamat, és ez milyen mértékű szervi elváltozásokban nyilvánul meg végső fokon. A laboratóriumi jellemzők (vörösvértest süllyedés, immunglobulin szintek változása, immunkomplex szaporulat, az aktív T sejtek számának változása) mellett a szövettani vizsgálatok adhatnak bővebb felvilágosítást, de ezeknek is vannak bizonyos korlátai, hiszen többszörös ismétlésükre nincs lehetőség. Ezért kerestünk olyan laboratóriumi jellemzőt, mely jól tükrözheti a betegség aktív jellegét, meghatározása viszonylag egyszerű, és tartós monitorozásra is alkalmas lehet. Korábbi vizsgálatok eredményei alapján arra próbáltunk választ adni, hogy a vizelet neopterin ürítés mértéke valóban mutat-e összefüggést az autoimmun folyamat aktivitásával pSS-ás betegek esetében [15, 20, 23, 25, 26, 27, 29]. Vizsgálatunk indokoltságát az is mutatja, hogy a szérum neopterin koncentráció és a vizelet neopterin ürítés mértéke a szervezetben zajló intenzív T sejt immunreakció jellemzője. Miután a primer SS-ban az exokrin mirigyeken belül olyan immunológiai reakció zajlik le, melyben feltűnően sok a T sejt, ezért érthető az általunk kapott eredmény, miszerint a pSS-ás betegek vizeletében emelkedett neopterin ürítést észleltünk. A T sejt szöveti reakcióval párhuzamosan korábbi vizsgálatainkban azt is sikerült kimutatnunk, hogy viszonylag intenzív lokális szöveti makrofág aktiváció jelei fedezhetők fel (nem közölt adat).

Eredményeink tehát arra utalnak, hogy a klinikailag aktív stádiumban lévő betegeinknél szignifikánsan emelkedik a vizelet neopterin koncentráció, ezen felül 3, klinikailag inaktív betegünkél az aktivitást a tünetek jelentkezése előtt 1—3 héttel megelőzte a neopterin koncentráció emelkedése.

A primer SS a terápia szempontjából sajátos helyet foglal el. Magatartásunkat a terápiás óvatosság jellemzi [5, 10, 24], bár ettől eltérő vélemények is napvilágot látnak [7, 13]. Mivel a klinikai tünetek alapján és az eddig alkalmazott laboratóriumi paraméterek használatával sok esetben bizonytalan az, hogy a beteg aktív, illetve inaktív stádiumban van-e, így a kezelést sem mindig az aktuális immunológiai történéseknek megfelelően választjuk meg. Véleményünk az, hogy a pSS-ban is aktívabb — az immunológiai történéseket jobban háttérbe szorító — kezelésre lenne szükség. Ehhez azonban elengedhetetlennek tartjuk, hogy minél pontosabb képet tudjunk alkotni a klinikai állapot változások mellett az immunológiai effektor mechanizmusok aktuális állapotáról is. A neopterin ürítéssel kapcsolatos eredményeink segítséget adnak abban a vonatkozásban, hogy a vizsgálat elvégzésével kiegészíthetjük a közvetlen immunológiai módszereket, és a klinikai adatok birtokában felhasználhatjuk a pSS-ás betegek állapotának és kezelésének rendszeres ellenőrzésére.

IRODALOM: 1. *Abb, J., Abb, H. és Deinhardt, F.*: Clin. exp. Immunol. 52, 179 (1983). — 2. *Anderson, L. G. és Talal, N.*: Clin. exp. Immunol. 9, 199 (1971). — 3. *Alexander, E. L., Arnett, F. C., Provost, T. T. és Stevens, M. B.*: Ann. Intern. Med. 98, 155 (1983). — 4. *Aulitzky, W. E., Tülg, H., Niederwieser, T., Riccabona, G., Obendorf, L., Margreiter, R., Pfaller, W. és Huber, C.*: Clin. Nephrol. 29, 248 (1988). — 5. *Bálint, G., Chobarey, A., Capell, H., Madkour, M., Dick, W. C., Ferguson, M. M. és Anwar, M.*:

Litv. med. J. 2, 1580 (1971). — 6. Bertram, U.: Acta Odontol. Scand. 25, Suppl. 49, 1 (1967). — 7. Bloch, K. J., Buchanan, W., Wohl, M. J. és Bunim, J. J.: Medicine 44, 187 (1965). — 8. DeCoteau, W. E., Katakhar, S. B. és Skinnider, L.: J. Rheumatol. 2, 331 (1975). — 9. Dhondt, J. L. és Farricau, J. P.: Relationship between phenylalanine and biopterin metabolism. In: Biochemical and Clinical Aspects of Pteridines. Eds. Wachter, J. H., Curtius, H. C. és Pfeleiderer, W. Walter de Gruyter, Berlin, New York, p. 391, 1982. — 10. Drosos, A. A., Skopuli, F. N., Costopoulos, J. S., Papadimitrou, C. S. és Moutsopoulos, H. M.: Ann. Rheum. Dis. 45, 732 (1986). — 11. Fairfax, A. J., Haslam, P. L., Pavia, D., Sheahan, N. F., Bateman, J. R. M., Angew, J. E., Cerke, S. W. és Turner-Warwick, M.: Quart. J. Med. 199, 279 (1981). — 12. Fox, R. I., Robinson, C. A., Curd, J. G., Kozin, F. és Howell, F. V.: Arthritis Rheum. 29, 577 (1986). — 13. Fox, R. I., Chan, E., Benton, L., Fong, S., Friedlaender, M. és Howell, F. V.: Am. J. Med. 85 (Suppl. 4A), 62 (1988). — 14. Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G., Werner, E. R., Dierich, M. P. és Wachter, H.: Immunol. Today 9, 150 (1988). — 15. Hannonen, P., Tikanoja, S., Hakola, M., Mottonen, T., Viinikha, L. és Oka, M.: Scand. J. Rheumatol. 15, 148 (1986). — 16. Hausen, A., Fuchs, D., König, K. és Wachter, H.: J. Chromatogr. 227, 61 (1982). — 17. Huber, C., Bachtelot, J. R. és Fuchs, D.: J. Exp. Med. 160, 310 (1984). — 18. Kauffmann, S. és Fischer, D. B.: Pterin requiring amino hydroxylases. In: Molecular Mechanism of Oxygen Activation. Ed. Hayaishi, O., Academic Press, New York, p. 285, 1974. — 19. Manthorpe, R., Frost-Larsen, K., Isager, H. és Prause, J. U.: Allergy 36, 139 (1981). — 20. Maerker-Alzer, G., Diemer, O., Struemper, R. és Rohe, M.: Rheumatol. Int. 6, 151 (1986). — 21. Margreiter, R., Fuchs, D. és Hausen, A.: Transplantation 36, 650 (1983). — 22. Moutsopoulos, H. M., Chused, T. M., Mann, D. L., Klippel, J. H., Fauci, A. S., Frank, M. M., Lawley, T. J. és Hamburger, M. I.: Ann. Int. Med. 92, 212 (1980). — 23. Niederwieser, D., Fuchs, D., Hausen, A., Judmaier, G., Reibnegger, G., Wachter, H. és Huber, C.: Immunobiology 170, 320 (1985). — 24. Oxholm, P., Manthorpe, R., Prause, J. U. és Horrobin, D.: Scand. J. Rheumatol. 15, 103 (1986). — 25. Prior, C., Bollhach, R., Fuchs, D., Hausen, A., Judmaier, G., Niederwieser, D., Reibnegger, G., Rothhauwe, H. V., Werner, E. R. és Wachter, H.: Clin. Chim. Acta 155, 11 (1986). — 26. Reibnegger, G., Egg, D., Fuchs, D., Günther, R., Hausen, A., Werner, E. R. és Wachter, H.: Arthritis Rheum. 29, 1063 (1986). — 27. Santelli, G., Melillo, G., Marfella, A., Napolitano, M. D., Alessio, V., Santriana, R. A., Beth-Giraldo, E., Giraldo, G., Prna, M. és Castello, G.: Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 24, 1391 (1988). — 28. Schmid, U., Helbron, D. és Lennert, K.: Virchows Arch. A. Pathol. Anat. 395, 11 (1982). — 29. Schwedes, U., Teuber, J., Schmidt, R. és Usadel, K. H.: Acta Endocrinol. 196, 51 (1986). — 30. Shearn, M. A.: Sjögren's syndrome. In: Major Problems in Internal Medicine. Ed. Smith, L. H., W. B. Saunders, Co., Philadelphia, London, Toronto, p. 194, 1971. — 31. Talal, N., Moutsopoulos, H. M. és Kassan, S. S. (eds.): Sjögren's Syndrome. Clinical and Immunological Aspects. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1987. — 32. Talal, N. és Bunim, J. J.: Am. J. Med. 36, 529 (1964). — 33. Talal, N., Zisman, E. és Schur, P. H.: Arthritis Rheum. 11, 774 (1968). — 34. Troppmair, J., Nachbauer, K., Herold, M., Aulitzky, W., Tilg, H., Gastl, G., Bieling, P., Kotlán, B., Flener, R., Mull, B., Aulitzky, W. O., Rokoss, H. és Huber, C.: Clin. exp. Immunol. 74, 392 (1988). — 35. Zeher, M. és Szegedi, Gy.: Orvosképzés 63, 55 (1988). — 36. Zeher, M., Szabolcsi, M., Kelényi, G. és Szegedi, Gy.: Int. J. Dermatol. (közlésre elfogadva) — 37. Zsulman, J., Jaffa, R. és Talal, N.: N. Engl. J. Med. 299, 1215 (1978).