

A Debreceni Orvostudományi Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Szegedi Gyula dr.), Bőrklínika (igazgató: Nagy Endre dr.) és Pécsi Orvostudományi Egyetem Kórbonctani Intézet (igazgató: Kelényi Gábor dr.) közleménye

Poikiloderma atrophicans vasculare és Sjögren syndroma társulása

ZEHER MARGIT DR., SZABOLCSI MARGIT DR., KELÉNYI GÁBOR DR.
ÉS SZEGEDI GYULA DR.

Összefoglalás: 53 éves primer Sjögren syndromás beteg esetét ismertetik a szerzők, akinek bőrtünetei 1976-ban kezdődtek. Az elváltozásból akkor szövettani vizsgálat nem történt, és éveken át antimycoticus és lokális steroid kezelést kapott. Primer Sjögren syndromája 1986-ban igazolódott, és ekkor diagnosztizálták poikiloderma atrophicans vasculare-t is. A kórképpel kapcsolatban tárgyalják a poikiloderma atrophicans vasculare, mint T-sejtes praemycoticus elváltozás szerepét. Megbeszélésre kerülnek azok a diagnosztikus lehetőségek, melyek segítségével a bőrinfiltrátum pontos jellemzése lehetséges, hangsúlyozva a diagnosztikus nehézségeket is.

Kulcsszavak: — *poikiloderma atrophicans vasculare* — *Sjögren syndroma* — *immunhisztokémia*

A Sjögren syndroma (Ss) ismeretlen etiológiájú autoimmun betegség [5, 10, 30, 41], melynek primer formájában keratoconjunctivitis sicca (KCS), xerostomia (X) alakul ki a könny- és nyálmirigy pusztulása miatt [22]. Ha ezek a tünetek más autoimmun betegséghez társulnak, pl. rheumatoid arthritishez (RA), systemas lupus erythematosushoz (SLE), progressiv systemas sclerosis-hoz (PSS), a Ss secunder formájáról beszélünk [17, 27, 29].

A Ss diagnosztikusan is felhasznált kardinális tünetei mellett széles körű szervi manifesztációt mutat (vasculitisek, pancreatitis, nyálmirigy duzzanat, gastritis stb.). A primer forma prognózisát gyakran ezen szervi (extraglandularis) tünetek határozzák meg. A secunder Ss súlyossága inkább a társuló autoimmun betegség függvénye. Figyelembe kell azonban venni egy nagyon fontos adatot, mely szerint a Ss betegekben kb. 25—50 %-kal gyakrabban fordul elő a lymphoid szövet hyperplasiája [21, 33, 34], a non-Hodgkin típusú lymphomák előfordulásának gyakoriságát 44-szeresnek találták hasonló korú átlagpopulációhoz képest [16, 37]. Elsősorban a B-sejtes malignus lymphoma kialakulása gyakoribb [3, 24, 33, 42]. Ss és malignus lymphomák előfordulásáról külföldi szerzők mellett hazai szerzők is közöltek adatokat [4, 36]. Fellelhető az irodalomban néhány olyan közlés is, mely a T-sejtes eredetű lymphoma és Ss társulásáról ad számot [15, 23, 26, 39].

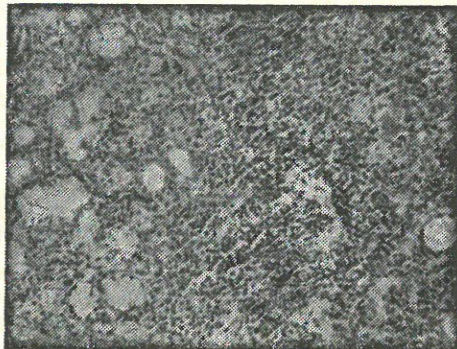
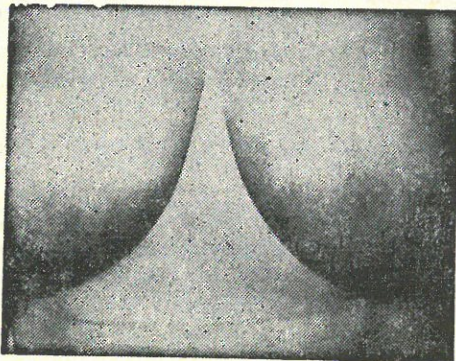
Esetünk ismertetését előfordulásának ritkasága indokolja, valamint az, hogy a mycosis fungoides praemycoticus stádiumáról számolhatunk be, melyet az irodalom jóindulatúnak tekint [18], de a beteg követése fontos a betegség kezelése szempontjából.

Az eset ismertetése

Cs. S.-né 53 éves nőbeteg anamnesisében 1957-ben jobb alsóvégtagi mélyvénás thrombosis, 1958-ban appendectomia, és baloldali ovarium cysta eltávolítás szerepel. Bőrtünetei 1976-ban kezdődtek. Mindkét mell laterális részén a bőr éles határral

kipirosodott, szárazzá vált, viszketett. Később ugyanezen elváltozások mindkét gluteus tájon, hason is jelentkeztek elszórtan kisebb, hasonló plaque-ok formájában. Erre éveken át szisztémás antimycoticus kezelést (Griseofulvin, Nizoral), időnként lokálisan steroid kezelést kapott (Ftorocort, Hydrocortison). 1986-ban szemszáradása hátterében KCS igazolódott. Ekkor került klinikánk autoimmun szakrendelésére. A beteg részletes kikérdezésekor fény derült arra, hogy évek óta, kb. 1970-től van szem- és szájszáradása, enyhe ízületi fájdalma. Gyakran volt conjunctivitis, melynek kezelése során a könnytermelés mértékére vonatkozó vizsgálat nem történt. Fizikális vizsgálat során szembetűnő volt a conjunctiva belővelltége, taplószáraz szájnyalkahártya, papillált, száraz nyelv, mindkét oldalon parotis és submandibularis nyálmirigy kp. fokú duzzanata, enyhe érzékenysége. A garat száraz, hyperaemiás, granulált volt. A két mell lateralis felszínén, mons pubis felett, hason, gluteusokon elszórtan gyermek-, férfi tenyérszerű területeken a bőr enyhén beszűrt, élénk hyperaemiás, atrophias, finoman hámló, sűrű hálózatos teleangiectasiával tarkított volt (1. ábra). A bőrgyógyászati vizsgálat felvetette a poikiloderma atrophicans vasculare lehetőségét Lymphadenomegáliát nem észleltünk.

A diagnózis tisztázására a következő vizsgálatokat végeztük el. A KCS-t alátámasztotta a csökkent Schirmer próba (3, 4 mm/5 perc), és a könnyfilm felszakadási idejének (BUT) megrövidülése. A xerostomia a sialometria során nyert kevert nyál mennyiségének csökkenése alapján (0,1 ml/min) egyértelműen objektívizálható volt. Az ajakbiopsziás minta a III. stádiumú Ss-ra jellegzetes szöveti képet mutatva (2. ábra).



1. ábra. A két mell lateralis felszínén a bőr enyhén beszűrt, hyperaemiás, atrophias, finoman hámló, sűrű hálózatos teleangiectasiával tarkított.
2. ábra. Ajakbiopsziás minta szövettani képe. Látható az igen intenzív limfocitás infiltráció ductus tágulat, enyhe fibrosis (40X-es nagyítás).

A rutin laboratóriumi vizsgálatok során észlelt enyhe leukopeniát (3 G/l) emeljük ki.

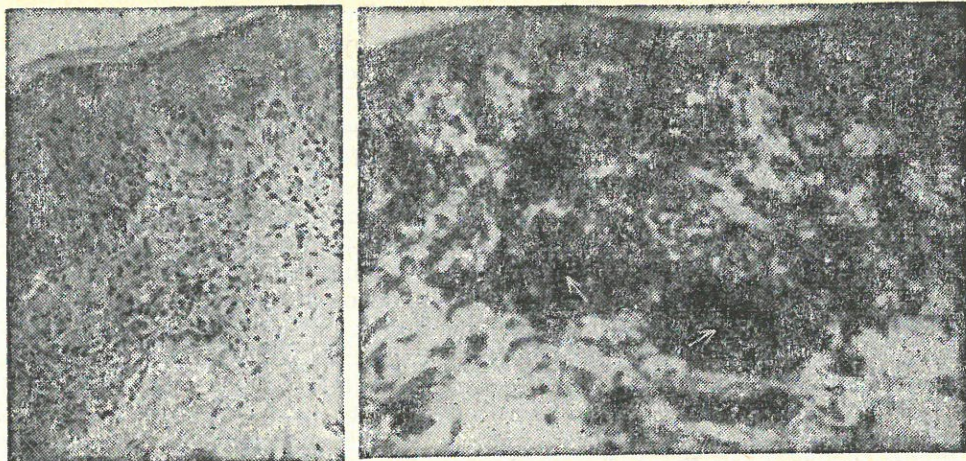
Az immunszerológiai vizsgálatok közül pozitív volt az antinukleáris faktor (indirekt immunfluoreszcenciával patkánymáj metszeten + pozitív, homogén), és a Sjögren syndromára jellegzetes autoantitestek az anti-SS-A és anti-SS-B. A szérum immunoglobulinok szintje, a T4/T8 arány normális volt.

Első alkalommal 1986-ban történt biopszia az aktív gyulladásos tünetet mutató bőrből. Fénymikroszkóppal kifejezett epitheliotropismust mutató lymphoid infiltrátum volt látható a bőrben. A hámban abortív Pautrier microabscessusokhoz hasonló elváltozások kialakulásával (3. ábra).

Immunhisztokémiai vizsgálatlaltal az infiltráló sejtek OKT3 és OKT11 pozitívak, OKT10 negatívak voltak. Az OKT4 pozitív helper/inducer sejtek túlsúlya volt megállapítható. Leu 7 pozitív és transferrin receptor pozitív sejt kevés, az IgG pozitív sejt minimális volt. A HLA—DR specifikus monoklonális antitesttel (VID—1) a sejtek nagyrésze a beszűrődésekben pozitív, és elsősorban az infiltrátumok szomszédságában pozitívitás mutatkozott a hám részéről is (4. ábra). Az ismételt bőrbiopsziás vizsgálatok (1986, 1987) immunhisztokémiai értékelése is hasonló eredményt adott.

A hasi ultrahang és lymphographiás vizsgálat is ép viszonyokat tükrözött.

A beteg kezelését SUP és lokális steroid (Dermovat) adásával kezdtük el. 20 alkalommal végzett SUP kezelés eredményeként a bőr csaknem teljesen tünetmentessé vált.



3. ábra. Fénymikroszkóppal kifejezett epitheliotropismust mutató lymphoid infiltrátum a bőrben. A hámban abortív Pautrier microabscessusokhoz hasonló elváltozások kialakulásával (40×-es nagyítás).

4. ábra. A HLA—DR specifikus monoklonális antitesttel (VID—1) a sejtek nagyrésze a beszűrődésekben pozitív, és elsősorban az infiltrátumok szomszédságában pozitivitás mutatkozott a hám részéről is (60×-os nagyítás).

A plaque-ok regrediáltak, enyhe pigmentáció alakult ki, a viszketés megszűnt. Egy-egy újabb, inkább kisméretű, aktiv góc megjelenése még előfordult, de ennek tünetmentessé tételére a lokális steroid kezelés + természetes napfény elegendőnek bizonyult.

Jelenleg betegünk bőrtünetei remisszióban vannak. Alapbetegségének extraglandularis manifestációja nem jelent meg. A nyálmirigy duzzanat megszűnt, a KCS és X miatt műkönnyet (Oculog., Viscosa) és műnyál készítményt kap. Ízületi fájdalmait nem-steroid gyulladáscsökkentővel sikerült megszüntetni.

Megbeszélés

A Sjögren syndroma és malignus lymphomák kapcsolatára számos irodalmi adat hívja fel figyelmünket [6, 9, 16, 24, 31, 33, 34, 37, 42]. Az első közlés *Talaltól* és *Bunimtól* származik [34] 1964-ből, akik 100 beteg adatait ismertetik, akikben a Ss a lymphoid rendszer különböző abnormalitásával társult. A lymphoid rendszer proliferációja a pseudolymphomától kezdve a lymphomán keresztül beszűrheti a tüdőt, vesét, gastrointestinalis traktust, vagy generalizált lehet. A betegek zöme B-sejtes lymphomában szenved, de előfordul T-sejtes eredetű neoplasmák kialakulása is. Újabb irodalmi adatok szerint ezek az elváltozások kb. 30 %-ban társulnak autoimmun betegséggel [14, 20].

Az autoimmun betegségből kialakuló lymphomák megfigyelhetők állatkísérletekben is, autoimmun állatmodellekben (többek között kísérletes chronicus graft-versus-host reakcióban), illetve RA-s betegek esetén is leírták, ha a betegség fennállása több mint 10 év volt [32]. Jelen esetünkben érdekesnek találtuk, hogy a Ss és a poikiloderma atrophicans vasculare csaknem azonos időben jelentkezett, bár a beteg elmondása szerint a Ss-ra utaló tünetek enyhe formája már a bőrtünetek megjelenését évekkel megelőzte. Ennek azonban egzakt igazolása csak 1986-ban történt meg. A beteg bőrtünetei domináltak ekkor is.

Felmerül tehát a kérdés, hogy van-e direkt kapcsolat a két betegség között? Vajon a Ss betegség kezdeti, enyhe tüneteinek kialakulását eredményező immunológiai eltérések okoztak-e olyan zavart az immunrendszer működésében,

mely egy cutan T-sejtes eredetű premalignus állapot kialakulásához vezetett? Ezen kérdések megválaszolásához direkt bizonyítékok nem állnak rendelkezésünkre, de a jelenség tanulmányozása hasznos, új információkat adhat a malignus lymphomák és az autoimmun betegségek kapcsolatában.

A poikiloderma atrophicans vasculare a parapsoriasis en plaque csoportba sorolt premalignus elváltozás [11, 18]. Klinikai, fénymikroszkópos szövettani és immunhisztokémiai jegyek alapján jól jellemezhető [28, 35, 38, 40]. Szerzők a korai diagnózis szempontjából (poikiloderma—mycosis fungoides) fontosnak tekintik olyan hisztokémiai jegyek keresését, mint a Leu 8⁺, illetve Leu 9⁺ sejtek számának csökkenését az infiltrátum területén [1, 7, 8].

Mycosis fungoidesben, illetve Sezary syndromában az immunrendszer diszfunkciójára utaló adat a natural killer sejtek (NK) számának csökkenése ezen betegek perifériás vérében. Sjögren syndromás betegek nyálmirigyében ismertek arra vonatkozó adatok, miszerint NK sejtek alig vagy egyáltalán nem vesznek részt az infiltrátumban [12, 25]. Betegünknel az elvégzett bőrbiopsziás minta immunhisztokémiai vizsgálat során Leu 7⁺ sejt nem volt látható. Bár direkt párhuzam a két megfigyelés között nem vonható, de jelenség szintjén tárgyalásuk érdekesnek ígérkezik.

A beteg sorsa szempontjából a továbbiakban a mycosis fungoides esetleges kialakulása lehet lényeges. Ez irányú követését fontosnak tartjuk, szükség esetén alkalmazni kívánjuk azokat a korszerű immunhisztokémiai módszereket, melyek a malignizálódás irányába mutató jelek korai felismerését lehetővé teszik.

I R O D A L O M: 1. Abel, E. A. és mtsai: Invest. Dermatol. 85, 199 (1985). — 2. Anderson, L.G. és Talal, N.: Clin. exp. Immunol. 9, 199 (1971). — 3. Asherson, R.A. és mtsai: Ann. Rheum. Dis. 46, 701 (1987). — 4. Bán, A. és Ferenczy, S.: Magyar Onkol. 26, 273 (1982). — 5. Bertram, U.: Acta Odontol. Scand. 25 (Suppl. 49), 1 (1967). — 6. Bloch, K. J. és mtsai: Medicine 44, 187 (1965). — 7. Buechner, S. A. és mtsai: Arch. Dermatol. 119, 285 (1983). — 8. Chu, A. C. és mtsai: J. Invest. Dermatol. 86, 133 (1986). — 9. DeCoteau, W. E. és mtsai: J. Rheumatol. 2, 331 (1975). — 10. Fairfax, A. J. és mtsai: Quart. J. Med. W.S.L. 199, 279 (1981). — 11. Falco-Braun, O. és Burg, G.: Cutaneous lymphomas, pseudolymphomas and related disorders. Springer-Verlag (1983). — 12. Fox, R. J. és mtsai: J. Immunol. 135, 207 (1985). — 13. Gumberz, C. és Seifert, G.: Virchows Arch. Pathol. Anat. 389, 79 (1980). — 14. Hoerni, B. és mtsai: Presse Med. 7, 627 (1978). — 15. Isenberg, D. A. és mtsai: Arthritis Rheum. 30, 115 (1987). — 16. Kassan, S. S. és Gardy, M.: Am. J. Med. 64, 1037 (1978). — 17. Kellgren, H. J.: Rheumatic Disease. Baltimore 7 (1968). — 18. Lambert, W. C.: Dermatol. Clin. 3, 629 (1985). — 19. Lichtenfeld, J. L. és mtsai: Am. J. Med. 60, 286 (1976). — 20. Lichtenstein, A. és mtsai: Cancer 43, 343 (1979). — 21. Malinov, K. L. és mtsai: Ann. Intern. Med. 103, 344 (1985). — 22. Manthorpe, R. és mtsai: Allergy 36, 139 (1981). — 23. Marti, R. M. és mtsai: Clinical Dermatology. Schattauer, Stuttgart-New York (1987). — 24. Moutsopoulos, H. M. és mtsai: J. Immunol. 130, 2663 (1983). — 25. Moutsopoulos, H. M. és mtsai: Ann. Rheum. Dis. 45, 677 (1986). — 26. Newland, A. C. és mtsai: Br. J. Haematol. 58, 433 (1984). — 27. Nobrega, F. F. és mtsai: Population Studies in Rheumatic Diseases. Excerpta Medica, New York (1968). — 28. Ralfkiaer, A. S. és mtsai: Am. J. Clin. Pathol. 84, 610 (1985). — 29. Rodnan, G. P.: Arthritis and Allied Conditions. Lea and Febiger, Philadelphia (1979). — 30. Rodriges, J. L. és mtsai: Clin. exp. Immunol. 49, 579 (1982). — 31. Rothman, S. és mtsai: Arch. Dermatol. Syphilol. 63, 642 (1951). — 32. Symons, D. P. H.: Am. J. Med. 78 (Suppl. L/A), 22 (1985). — 33. Talal, N. és Bunim, J. J.: Amer. J. Med. 36, 529 (1964). — 34. Talal, N. és mtsai: Amer. J. Med. 43, 50 (1967). — 35. Turbitt, M. L. és Mackie, R. M.: Br. J. Dermatol. 115, 151 (1986). — 36. Varga, L. és mtsai: Orv. Hetil. 112, 2595 (1971). — 37. Whaley, K.: Rheumatology-85. Elsevier Science Publishers (1985). — 38. Wiczorek, P. és mtsai: Am. J. Clin. Pathol. 86, 25 (1986). — 39. Wülke, W. S. és mtsai: Arthritis Rheum. 27, 951 (1984). — 40. Wood, G. S. és mtsai: J. Amer. Acad. Dermatol. 14, 1006 (1986). — 41. Zeher, M. és Szegedi, Gy.: Orvostud. 63, 55 (1988). — 42. Zulman, J. és mtsai: N. Engl. J. Med. 299, 1215 (1978).

Érkezett: 1988. VI. 21.

Közlésre elfogadva: 1988. VII. 13.

М. Зехер, М. Саболчи, Г. Келени, Д. Сегеди: Совместная остречаемость атрофизирующей сосудистой пойкилодермы синдрома Шёгрена

Авторы излагают случай 53-летнего больного страдающего синдромом Шёгрена, кожные симптомы которого начались в 1976 году. Тогда не проводили гистологического исследования изменения и больной годами получил антимикотическое и местное стероидное лечение. Первичный синдром Шёгрена был доказан в 1986 году и тогда установили и диагноз атрофизирующей сосудистой пойкилодермы. В связи с заболеванием обсуждают роль атрофизирующей сосудистой пойкилодермы и Т-клеточного премикотического изменения. Обсуждают возможности диагностики, при помощи которых можно точно характеризовать кожный инфильтрат, подчеркивая и трудности диагноза.

Zehner, M., Szabolcsi, M., Kelényi, G., Szegedi, Gy.: Association of poikiloderma atrophicans vasculare and Sjögren's syndrome

Authors report the case of a 53 years old patient suffering in primary Sjögren's syndrome, who first developed skin symptoms in 1976. By that time no histological examination was done and antimycotic and local steroid treatment was introduced and later applied for years. He was proved to suffer in Sjögren's syndrome in 1986 when poikiloderma atrophicans vasculare was diagnosed as well. On the occasion of their case authors discuss the role of poikiloderma atrophicans vasculare as a T-cell premycotic disorder. Diagnostic possibilities helping the exact characterization of the skin infiltrate are reviewed and diagnostic difficulties stressed.

Zehner, M., Szabolcsi, M., Kelényi, G., Szegedi, Gy.: Gleichzeitiges auftreten einer Poikilodermia atrophicans vascularis und eines Sjögren Syndroms

Die Autoren berichten über einen 53 jährigen Patienten mit primärem Sjögren Syndrom dessen Hautsymptome 1976 begannen. Eine histologische Aufarbeitung erfolgte zum damaligen Zeitpunkt nicht. Der Patient wurde über mehrere Jahre mit Antimykotika und lokalen Steroiden behandelt. Das primäre Sjögren-Syndrom wurde 1986 nachgewiesen. Zum gleichen Zeitpunkt wurde auch die Poikilodermia atrophicans vasculare diagnostiziert. Im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild wird die Bedeutung der Poikilodermia als prämykotische Veränderung eines T-Zell-Lymphoms diskutiert. Die diagnostischen Möglichkeiten und Schwierigkeiten zur geneuen Charakterisierung des Hautinfiltrates werden diskutiert.