

*A Debreceni Orvostudományi Egyetem Bőr- és Nemikórtani Klinika
(igazgató: Nagy Endre dr. egyetemi tanár) és a III. Belgyógyászati Klinika
(igazgató: Szegedi Gyula dr. egyetemi tanár) közleménye*

Limfocita-szubpopulációk vizsgálata polimorf fény-exanthemában

HORKAY IRÉN dr., BODOLAY EDIT dr., KRAJČZÁR JUDIT dr., és
ALFÖLDI GYÚLA dr.

A polimorf fény-exanthea (PFE) kóreredetének fotoallergiás koncepcióját 1926-ban Duke [6], valamint magyar szerzők: Sellei és Liebner [26] vetették fel első ízben. Bár azóta számos klinikai és experimentális adat gyűlt össze [8, 12, 19, 27, 31], amely késői típusú túlérzékenységi reakció szerepére utal a kórkép patogenezisében, ma sincs egzakt tudományos bizonyítékunk a feltevés igazolására.

E munkánk célja az volt, hogy a PFE-ben feltételezett hiperszenzitív reakció egyes jellemzőit a perifériás vér limfocita-szubpopulációinak és a szöveti infiltrátum mononukleáris sejtjeinek vizsgálata segítségével tanulmányozzuk. Erre jól használható módszernek látszott az alfa-naftil-acetát-eszteráz (ANAE) hisztokémiai eljárás [23, 24, 25, 30], amelyet hasonló céllal évek óta sikerrel alkalmaznak egyéb bőrbetegségekben [17, 18, 28].

Anyag és módszer

A beteganyagot 14 PFE-s beteg (életkoruk 11—67 év) szolgáltatta. 3—31 éve recidiváló, napfény által provokált bőrlenéségeik a kórkép valamennyi morfológiai típusát magukba foglalták (papulopruriginózus, ekzema solare, nagy plakkos, stb. eruptiók).

Diagnosztikus kritériumként a típusos kórelőzményt, a tünetek lokalizációját és jellegzetességeit, a normális laboratóriumi eredményeket — beleértve a porfirin anyagcseretermékek meghatározását, immunológiai vizsgálatokat (ANR, LE-sejt jelenség, immunoglobulinok a savóban, immunfluoreszcensz vizsgálat a bőrben, stb.) — és a bőreruptiók reprodukálhatóságát („ismételt fénypróba” [7]) tekintettük. Kontrollként 20 egészséges személy szerepelt.

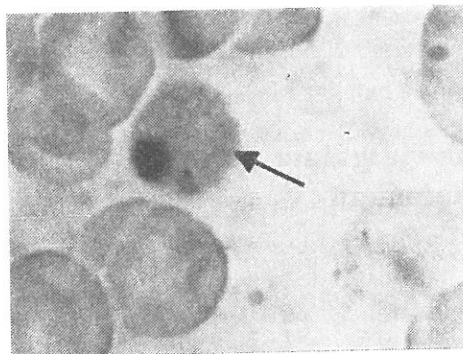
A perifériás vér limfocita-szubpopulációinak megoszlását Mueller és mtsai [23] nyomán tanulmányoztuk. A hisztokémiai eljárás során a vérkeneteket 16 óráig +4 °C-on inkubáltuk, majd mintánként 100—100 mononukleáris sejtet identifikáltunk. Statisztikai elemzésre a Student-féle t tesztet alkalmaztuk.

A bőrben végzett vizsgálatokhoz a PFE betegek friss klinikai eruptióiból nyertük a biopsziás anyagot, helyi érzéstelenítés után. A dermális beszűrődést alkotó gyulladásos sejtek ANAE-aktivitását ugyancsak Mueller módszerével [23] vizsgáltuk 7 μ -os kriosztát metszetekben.

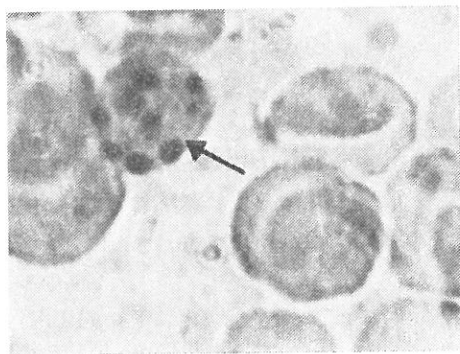
Eredmények

A perifériás vérkenetben festődési típusuk alapján a következő mononukleáris sejtek voltak megkülönböztethetők: 1. egy vagy két, vörösesbarna, citoplazmatikus, ún. „dot-like” reakcióterméket tartalmazó sejtek (1. ábra), amelyeket Grossi [14] és Manconi [20] funkcionális módszerekkel, mint pihenő helper T-limfocitákat identifikált; 2. finoman granuláris enzimreakciójú sejtek (2. ábra), amelyek az irodalom alapján aktivált és/vagy szuppresszor T-limfocitáknak felelnek meg [14, 20]; 3. diffúz citoplazmatikus reakciót mutató monociták és 4. reakcióterméket nem tartalmazó, negatív B-limfociták és null-sejtek.

Az eredmények szerint a limfocita/monocita ($18,2 \pm 2,5$ % monocita, illetve $19,6 \pm 2,3$ % a kontrollokban, $p > 0,1$), valamint a T/B sejtarány PFE-ben nem



1. ábra

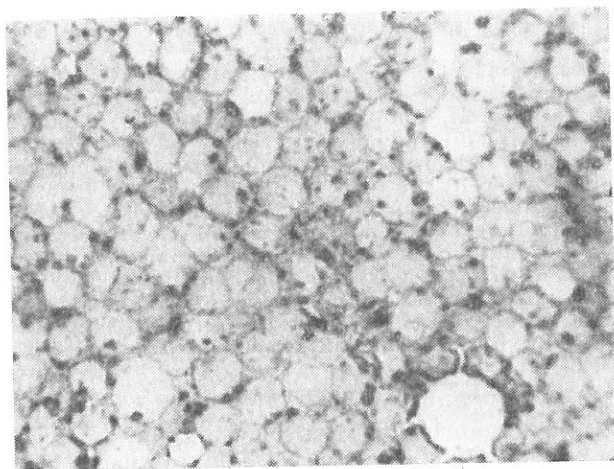


2. ábra

I. táblázat
A limfocita-szubpopulációk százalékos aránya a perifériás vérben

	„Dot-like”	Granuláris enzimreakciójú sejtek	Negatív
Egészséges kontrollok n = 20	65,45 ± 1,01	11,40 ± 0,45	23,15 ± 1,20
PFE betegek aktív szakban n = 14	++43,14 ± 1,87	++34,86 ± 2,25	22,00 ± 1,52
remisszióban n = 13	62,62 ± 1,86	14,92 ± 1,53	22,46 ± 1,30

++ = $p < 0,001$



3. ábra

különbözött a kontrolloktól (I. táblázat). Az ANAE pozitív, tehát *T*-limfociták megoszlása azonban a betegség aktív szakában jelentős eltolódást mutatott: a nagy göbös reakciójú nyugvó helper-sejtek %-os aránya szignifikánsan csökkent — átlagosan a normális 65,45 %-ról 43,14 %-ra — ugyanakkor a granuláris enzimreakciót adó *T*-limfociták aránya a normális 11,40 %-ról átlagosan 34,87 %-ra emelkedett. A különbség statisztikailag erősen szignifikáns ($p < 0,001$). Néhány betegben a kórlefolyással párhuzamosan nyomon

köveztük a *T* sejt szubpopulációk arányának változásait. Megfigyelhető volt, hogy a tünetek visszafejlődésével egyidőben fokozatosan normalizálódtak a sejtarányok. Normális értékeket mértünk a téli remisszióban is.

A PFE betegek friss klinikai erupcióiban sűrű perivaszkuláris infiltráció volt kimutatható az írha felső és középső harmadában. A beszűrődést alkotó gyulladásos sejtek nagy többsége limfocitának bizonyult. $62-80\%$ -uk — átlagban $71,3 \pm 2,66$ — ANAE pozitív volt (3. ábra), azaz egy vagy több vörösbarna göbös, „dot-like” reakciótermék helyezkedett el citoplazmájuk periferiáján. A limfocitákon kívül kisszámú monocita és hisztocita alkotta még az infiltrátumot, melyek diffúz citoplazmatikus reakciójukkal tűntek ki.

Megbeszélés

A PFE ma általánosan elfogadott fotoallergiás koncepcióját Duke [6] vezette be 1926-ban 3 olyan betege kapcsán, akiken a PFE és az urticaria solaris együttesen fordult elő. Ugyanebben az évben a kórkép első magyar leírói [26] is felvetették ezt a lehetőséget.

Az elméletet azonban klasszikus kísérletei alapján S. Epstein dolgozta ki részletesen [12]. Teóriáját klinikai és kísérletes megfigyelések látszottak igazolni. Napfény vagy UV-fény besugárzással prurigós vagy urtikás reakciót lehetett kiváltani a betegek bőrén [7, 26, 27], valamint az aktuálisan be nem sugárzott, de előzetesen érintett bőrterületeken is [19]. A tünetek esetenként a ruházattal védett bőrön is megjelentek [8, 13], s nemcsak a fény, hanem alfa-részecskék és rtg is provokálták [8, 10]. A fényérzékenység egyes (főként urtikás típusú) esetekben passzívra átvihető volt a beteg savójával [11], végül megfigyelték a PFE társulását solaris urticariával [6, 9].

Az utánvizsgálók nem mindenben tudták megerősíteni S. Epstein elméletét. Elsősorban nem sikerült átvinni a túlérzékenységet a beteg savójával [19, 27]. A tünetek kontakt ekzemára erősen emlékeztető szövettani képe [8, 31], napfény-expozíció és a megjelenésük közti több órás vagy napos latencia-idő is inkább késői típusú túlérzékenység lehetőségére utaltak. Az eredeti koncepció ilyen értelmű módosítása J. Epstein [8] nevéhez fűződik, igazolására azonban a későbbi vizsgálatok sem tudtak kielégítő bizonyítékokat szolgáltatni. Jelen munkánkban újabb adatokat kívántunk nyújtani a feltételezett hiperszenzitív reakció természetéhez. A korábbiakban már beszámoltunk arról [15, 16], hogy a betegek késői típusú bőrpróbái normális lefolyásúak, ami mellett szól, hogy a sejtközvetített immunreaktivitás PFE-ben alapvetően nem károsodott. A betegség aktív szakában mind az aktív, mind a teljes E-rozettát képző limfociták számát szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk a perifériás vérben. Mivel ez remisszióban nem volt észlelhető, valószínű, hogy a kórkép aktivitásával összefüggő funkcionális változásokról van szó.

Ezt a feltevéseinket látszanak megerősíteni jelenlegi eredményeink is. A limfocita-szubpopulációk részletesebb vizsgálatára alkalmas ANAE módszerrel feltűnő arányeltolódást észleltünk a betegség aktív szakában. A funkcionális vizsgálatokkal [14, 20] nyugvó helper *T*-sejteknek minősíthető, „dot-like” enzimreakciójú limfociták %-os aránya szignifikánsan lecsökkent, ugyanakkor a granuláris enzimreakciót adó, funkcionálisan szuppresszor és/vagy aktivált sejteknek bizonyuló sejteké [14, 20] megnőtt. A jelenség mai tudásunk szerint a limfociták immunológiai aktivációjának jeleként fogható fel. Hasonló irányú változásokat észleltek Manconi és mtsai [20] in vitro limfocita tenyészetekben aspecifikus mitogénstimuláció hatására, valamint Baló-Banga és mtsai [1] gyógyszerérzékeny betegek vérében in vitro gyógyszerprovokációt követően.

A PFE betegek bőrmintáiban végzett ANAE festéssel T-sejt predominanciát észleltünk a dermális beszűrődést alkotó mononukleáris sejtek között. A mononukleáris sejtek in situ identifikálását már számos bőrbetegség immunpatogenezisének tanulmányozására eredményesen alkalmazták [2, 17, 18, 21, 28, 29]. Többek között *Claudy* és *mtsai* [4] *T* sejtes dominanciát írtak le késői típusú túlérzékenységi bőrreakciókban. Saját észlelésünk párhuzamba állítható ezzel a megfigyeléssel, és annak a feltevésnek közvetett bizonyítéaként értékelhető, hogy a PFE késői típusú hiperszenzitivitás bőrmanifesztációja.

Nem ismerjük, hogy az általunk megfigyelt jelenségek PFE-ben hogyan függenek össze egymással és a napfényhatással. *Morison* [22] egészséges személyeket vizsgálva nagy testfelszín UVB-besugárzása után átmenetileg csökkent *T*-sejtszámot és PHA-stimulálhatóságot figyelt meg. *Cormane* [5] PUVA-kezelés alatt észlelt reverzibilis *T*-limfocitaszám esést egészségesek (és psoriasisos betegek) vérében. Az UV-fény tehát normális körülmények között is megváltoztathatja a perifériás limfociták számát és funkcióit. Eredményeink arra utalnak, hogy a napfény PFE-ben is hasonló, de valószínűleg tartósabb változásokat okoz, ami a sejtek arányeltolódásán kívül a *T* limfociták aktivációjában is megnyilvánul.

Van-e kapcsolat a perifériás *T* sejtszám változások és a bőrtünetek *T* sejtes jellege közt? Nem valószínű, hogy egyszerűen csak a *T*-limfociták transzponálódásáról lenne szó a perifériáról a bőrinfiltrátumba, amint azt például psoriasisban [17] és atopiában [3] feltételezik, hiszen PFE-ben a bőrtünetek általában nem nagy kiterjedésűek. Közvetlen mennyiségű összefüggés aligha képzelhető el, legfeljebb tendencia.

Mindezek alapján eredményeinket összefoglalva, és az irodalommal egybevetve megállapíthatjuk, hogy a PFE betegek immunreaktivitása alapvetően nem károsodott. A limfocita-szubpopulációk arányeltolódása a vérben és a bőrtünetekben valószínűleg funkcionális jellegű. Jelenleg nem dönthető el, hogy az észlelt változások elsődlegesek vagy másodlagosak-e. Azt azonban feltételezhetjük, hogy a kórképben a napfényre kifejlődő túlérzékenységi bőrreakció egyes fázisaiba a *T*-limfociták aktívan bekapcsolódnak. Ily módon eredményeink újabb adatokkal gazdagítják *S.* és *J. Epstein* [12, 8], valamint századeleji magyar bőrgyógyász kutatóknak [26] a PFE fotoallergiás kóreredetére vonatkozó koncepcióját.

Összefoglalás

A szerzők 14 polimorf fény-exanthemás beteg perifériás vérében és bőr-erupciójának infiltrátumában a limfocita-szubpopulációk megoszlását tanulmányozták alfa-naftil-acetát-eszteráz hisztokémiai módszerrel.

A betegség aktív szakában a perifériás vérben szignifikánsan megnőtt a granuláris enzimreakciójú (aktivált) *T*-sejtek százalékos aránya. A bőrtünetek gyulladásos beszűrődését túlnyomóan *T*-limfociták alkották. Valószínű, hogy a limfociták észlelt arányeltolódása funkcionális jellegű, és arra utal, hogy polimorf fény-exanthemában a *T*-limfociták aktívan bekapcsolódnak a kórfolyamat bizonyos fázisaiba.

IRODALOM: 1. *Baló-Banga, J. M., Altmann, H., Molnár, L. és mtsai.*: Bőrgyógy. Vener. Szle. 57, 253 (1981). — 2. *Bjerke, J. R., Krogh, H. K., Matre, R.*: Acta Dermatovener. 61, 371 (1981). — 3. *Braathen, L. R., Færre, O., Natvig, J. B., Egg-Larsen, T.*: Br. J. Derm. 100, 511 (1979). — 4. *Claudy, A. L., Schmitt, D., Viac, J. és mtsai.*: Clin. Exp. Immunol. 23, 61 (1976). — 5. *Cormane, R. H., Hammerlinck, F., Siddiqui, A. H.*:

Arch. Dermatol. Res. 265, 245 (1979). — 6. Duke, W. W.: Arch. Derm. Syph. 13, 176 (1926). — 7. Epstein, J. H.: Arch. Derm. 85, 502 (1962). — 8. Epstein, J. H.: Ann. Allergy. 24, 397 (1966). — 9. Epstein, S.: J. Invest. Derm. 5, 187 (1942). — 10. Epstein, S.: J. Invest. Derm. 5, 225 (1942). — 11. Epstein, S.: J. Invest. Derm. 5, 285 (1942). — 12. Epstein, S.: J. Invest. Derm. 5, 289 (1942). — 13. Frain-Bell, W.: Br. J. Derm. 81, 381 (1969). — 14. Grossi, C. E., Webb, S. R., Zicca, A. és mtsai: J. Exp. Med. 147 1405 (1978). — 15. Horkay, I.: Kandidátusi értekezés. Debrecen, 1979. 66, — 16. Horkay, I., Krajczár, J., Bodolay, E. és mtsai: Közlés alatt — 17. Hovmark, A.: Acta Dermatoven. 57, 497 (1977). — 18. Konttinen, Y. T., Reitamo, S., Ranki, A., Segerberg-Konttinen, M.: Br. J. Derm. 104, 141 (1981). — 19. Levy, E. J., Cahn, M. M., Shaffer, B.: J. Invest. Derm. 28, 147 (1957). — 20. Manconi, P. E., Marrosu, M. G., Paghì, L. és mtsai: Scand. J. Immunol. 9, 99 (1979). — 21. McMillan, E. M.: J. Cut. Path. 8, 228 (1981). — 22. Morison, W. L., Parrish, J. A., Bloch, K. J.: Br. J. Derm. 99, suppl. 16, 21 (1978). — 23. Mueller, J., Brun del Re, G., Buerki, H. és mtsai: Eur. J. Immunol. 5, 270 (1975). — 24. Müller, J., Keller, H. U., Dürig, P. és mtsai: Int. Archs. Allergy appl. Immun. 64, 410 (1981). — 25. Ranki, A.: Clin. Immunol. Immunopathol. 10, 47 (1978). — 26. Sellei, J., Liebner, E.: Arch. Derm. Syph. 152, 19 (1926). — 27. Shaffer, B., Cahn, M. M., Levy, E. J.: J. Invest. Derm. 32, 363 (1959). — 28. Sterry, W., Steigleder, G. K., Pullmann, H.: Br. J. Derm. 103, 67 (1980). — 29. Tan, R. S. H., Byrom, N. A., Hayes, J. P.: Br. J. Derm. 93, 271 (1975). — 30. Tötterman, T. H., Ranki, A., Häyry, P.: Scand. J. Immunol. 6, 305 (1977). — 31. Wright, E. T., Winer, L. H.: J. Invest. Derm. 34, 103 (1960).

Érkezett: 1982. XII. 11.
Közlésre elfogadva: 1983. I. 4.

Д-р И. Хоркаи, д-р Э. Бодолай, д-р Ю. Крайцар и д-р Д. Алфöldи: Изучение субпопуляций лимфоцит при полиморфной световой экзантеме

Авторы в периферической крови и инфильтрате кожной эрупции 14 больных страдающих полиморфной световой экзантемой изучали распределение субпопуляций лимфоцитов гистохимическим методом, применением альфа-нафтил-ацетат-эстеразы. В активной фазе заболевания в периферической крови достоверно повышалось процентное соотношение Т клеток с гранулярной энзиматической реакцией (активированных). Воспалительная инфильтрация кожных симптомов главным образом была вызвана Т лимфоцитами. Вероятно, что наблюдавшийся сдвиг соотношения лимфоцитов носит функциональный характер и указывает на то, что при полиморфной световой экзантеме Т лимфоциты активно включаются в определенные фазы патологического процесса.

Horkay, I., Bodolay, E., Krajczár, J., Alföldi, Gy.: Study of the behaviour of lymphocyte subpopulations in polymorphous light-eruptions

Authors studied in the peripheral blood and within the infiltrate of skin eruptions the distribution of lymphocyte populations by alpha-naphthyl-acetate-esterase histochemical method. During activity of disease rose the percentage of (activated) T-cells marked with granular enzyme reaction, significantly. The inflamed infiltrates of skin eruptions were predominantly composed of T-lymphocytes. It is likely that the observed shift in the ratio of lymphocyte subpopulations is of functional character and underlines the fact that T-lymphocytes are actively participating in certain phases of the pathological process.

Horkay, I., Bodolay, E., Krajczár, J., Alföldi, Gy.: Die Untersuchung von Lymphozyten Subpopulationen bei polymorphem Licht-Exanthem

Die Autoren haben im peripheren Blut bzw. in Hautinfiltraten von 14 an polymorphem Licht-Exanthem leidenden Patienten die Verteilung von Lymphozyten-Subpopulationen mittels alpha-Naphtyl-Azetat-Esterase histochemischer Methode untersucht. Im aktiven Stadium war im peripheren Blut die Anzahl der T-Zellen mit granulärer Enzymreaktion (aktivierte) signifikant angestiegen. Die entzündlichen Infiltrate der Hauterscheinungen wurden vorüberwiegend durch T-Lymphozyten gebildet. Es ist wahrscheinlich, dass die relative Verschiebung der Lymphozyten vom funktionellen Charakter ist, und dass die T-Lymphozyten in bestimmten Phasen des pathologischen Prozesses aktiv teilnehmen können.