

A Debreceni Orvostudományi Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika
(igazgató: Szegedi Gyula dr.) és Bőrgyógyászati Klinika*
(igazgató: Nagy Endre dr.) közleménye

D-penicillamin kezelés immunológiai hatásai kevert kötőszöveti betegségben

(Előzetes közlemény)

BODOLAY EDIT dr., SZABOLCSI MARGIT dr.*, KÁVAI MÁRIA dr.,
SERES TAMÁS dr., SURÁNYI PÉTER dr. és SZEGEDI GYULA dr.

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők kevert kötőszöveti betegségben szenvedő betegek D-penicillamin (D-p) kezeléséről számolnak be. Vizsgálták, hogy alkalmazható-e a szer kevert kötőszöveti betegségben, mennyiben pótolja a korábbi szteroid kezelést, milyen immunológiai változásokat okoz a kezelt betegek perifériás vérében. Azt találták, hogy a kezelést követően a betegek szérumában a keringő immunkomplexek, az anti-ENA autoantitestek mennyisége csökkent, és a gyógyszer mobilizálta a bőrben lerakódott immunkomplexeket is. D-p szedés során nőtt a perifériás vérben a saját vörös vértest megkötésére képes prekurzor T-sejtek száma. Az OKT4 T-helper sejtszámot csökkentve a kóros T-helper-szuppresszor arányt javította. A kezelés során 3 betegnél elsősorban bőrtünettel járó mellékhatást, egy betegnél az alaphettség aktiválódását észlelték. Eredményeik alapján megfigyelésük az, hogy gondos ellenőrzés mellett a D-p alkalmas szer a kevert kötőszöveti betegségben szenvedők kezelésére önmagában vagy szteroid adásával egyidejűleg.

Э. Бодолай, М. Сабольчи, М. Кавай, Т. Шереш, П. Шурани, Д. Сегеди: „Иммунное действие Д-Пеницилламина при смешанной болезни соединительной ткани.“

Авторы отчитываются о лечении Д-П б-х СБСТ. Исследуют, можно ли применять препарат при СБСТ, в какой степени заменяет стероидную терапию, какие иммунные изменения наблюдаются в периферической крови б-х. Обнаружили, что после лечения в сыворотке б-х изменяется кол-во циркулирующих иммунных комплексов, анти-ЭНА антител, препарат мобилизовал иммуннокомплексы, отложенные в коже.

В течении лечения в периферической крови увеличивается число прекурсор Т клеток, способных связывать собственные эритроциты.

Уменьшая число клеток хелперов ОКТ 4, улучшил патологическое соотношение Т хелпер- супрессор. В течении лечения у 3-х б-х в первую очередь отметили побочные явления в виде кожных симптомов, у одного б-го -активизацию основного заболевания. Пришли к выводу, что при заботливом контроле Д-П пригодное средство в лечении СБСТ само по себе или при одновременной терапии стероидами.

Bodolay Edit, Szabolcsi Margit, Kávai Mária, Seres T., Surányi P. and Szegedi Gy.: *Immunological Effects of D-Penicillamine Treatment in Mixed Connective Tissue Disorder (Preliminary Publication)*

The authors give account of the effect of D-penicillamine (D-p) treatment in mixed connective tissue disorder (MCTD). They aimed to find answers to the following questions; is D-p effective in MCTD, to what extent does it retrieve steroid treatment and what sort of immunological changes can be observed in the peripheral blood of the patients? They have found that the treatment decreases the amount of circulating im-

A vizsgálatok a BIOGAL Gyógyszergyár D-penicillamin készítményével történtek.

muncomplexes and anti-ENA autoantibodies and mobilises the intradermal immunocomplex deposits as well. D-p has increased the number of precursor T cells being capable to bind the erythrocytes of the patient. T helper-suppressor ratio has improved due to a decrease of the number of OKT 4 helper cells. Four patients have developed side-effects; 3 of them had skin rash and in one case an activity increase of MCTD was observed. They conclude that D-p is a suitable drug in the treatment of MCTD either with or without steroid treatment.

Dr. Edit Bodolay, Dr. Margit Szabolcsi, Dr. Mária Kávai, Dr. Tamás Seres, Dr. Péter Surányi, Dr. Gyula Szegedi: *Die immunologischen Wirkungen der D-Penicillamin Behandlung bei Patienten mit Mixed connective tissue disease*

Die Verfasser berichten über die Behandlung der an Mixed connective tissue disease leidenden Patienten mit D-Penicillamin (D-P). Sie untersuchten, ob das Mittel bei Mixed connective tissue disease anwendbar ist und wie weit es eine frühere Steroidbehandlung ersetzt, welche immunologischen Veränderungen es im peripheren Blut der behandelten Patienten verursacht. Sie fanden, dass im Laufe der Behandlung im Serum der Patienten die Menge der zirkulierenden Immunkomplexe, anti-ENA Autoantikörper sank und das Arzneimittel die in der Haut abgelagerten Immunkomplexe auch mobilisierte. Unter D-P Einnahme steigerte sich die Zahl der Präkursor T-Zellen im peripheren Blut, die fähig sind eigene rote Blutkörperchen zu binden. Durch Senkung der OKT4 Helfer Zellzahlen wurde das pathologische T Helfer-Suppressor Verhältnis verbessert. Im Verlauf der Behandlung bemerkten sie bei drei Patienten in erster Linie mit Hautsymptomen einhergehende Nebenwirkungen, bei einem Patienten kam es zur Aktivierung der Grundkrankheit. Auf Grund ihrer Ergebnisse bemerken sie, dass bei einer sorgfältigen Kontrolle D-P als Mittel zur Behandlung der an Mixed connective tissue disease leidenden Patienten allein für sich oder unter gleichzeitiger Steroid Gabe geeignet ist.

A D-penicillamin (D-p) alkalmazási területe széles körű [11, 17, 23]. Immunológiai kórképek közül rheumatoid arthritisen (RA) és progresszív szisztémás sclerosisban (PSS) bázisterápiás szer annak ellenére, hogy nem kívánt mellékhatásai igen súlyos, fatális kimenettel is végződhetnek [3, 4, 8, 10, 13, 24]. Kevert kötőszöveti betegségben (angol irodalomban elfogadott nevének rövidítésével MCTD — mixed connective tissue disease) a D-p alkalmazásáról, terápiás effektusáról irodalmi közlés még nem ismert.

Sharp [22] 1972-ben az MCTD-t olyan kórképnek írta le, mely a szisztémás lupus erythematosus (SLE), a RA, a PSS és a dermatomyositis klinikai tünetegyüttesét magában foglalja. A betegségre a ribonukleáz érzékeny extrahálható nukleáris antigén (ENA) ellenes autoantitestek magas szérumszintje jellemző [1, 22]. A magi ribonukleoprotein (RNP) elleni autoantitestek foltos típusú immunfluoreszcenciát (IF) idéznek elő. SLE-vel ellentétben MCTD-ben szenvedő betegek szérumában natív DNS elleni antitest viszonylag ritkán fordul elő, keringő immunkomplexek (IC) emelkedett mennyiségben a betegek több mint 50%-ában megtalálhatók [7]. A betegek perifériás vérében az aktív periódusban kifejezett lymphocytopenia van, T-szuppresszor sejtszám csökkenéssel [1].

Munkánkban azt vizsgáltuk, hogy

1. Alkalmazható-e a D-p MCTD-ben, pótolja-e a szteroidokat, vagy a két szert együtt alkalmazva csökkenteni lehet-e a betegek szteroid szükségletét.
2. A D-p kezelés milyen immunológiai változásokat okoz a kezelt betegek perifériás vérében.
3. Milyen mellékhatásokkal számolhatunk D-p szedése során, nem provokál-e lupus szindrómát, ami anti-DNS vagy további IC mennyiség növekedéssel jár együtt.

Betegek

Tizenöt MCTD-s betegnek adtunk D-p-t. Az MCTD diagnózisának felállításához Koike-hez [15] hasonlóan a következő kritériumokat használtuk: ribonukleáz érzékeny ENA-ellenes autoantitestek kimutathatósága, Raynaud-jelenség, arthritis-arthralgia, izomérzékenység, bőrtünet és tüdőmanifesztáció. A D-p alkalmazásakor a betegség fennállásának átlagos időtartama 3,8 év (1—9 év). A 15 betegből 14 nő, egy férfi, életkoruk átlagosan 33,2 év (18—60 év).

A D-p adásakor betegeink szervi érintettségét az I. táblázatban foglaltuk össze.

I. táblázat

MCTD-s betegek szervi érintettsége

Betegek	Arthritis, Raynaud-arthralgia jelenség		Izom	Bőrtünet	
				makroszkópos	IF
1. B. J.-né ¹	+	+	myositis	—	—
2. B. K.-né	+	+	myalgia	—	EDJ IgG: +
3. B. J.-né ²	+	+	myositis	pityriasis rozea	EHM IgG: + D—p után: +
4. F. A.	+	—	—	—	EDJ IgG: + D—p után: —
5. H. E.	+	—	—	vasculitis	biopsia: —
6. H. S.-né	+	+	—	scleroderma sclerodactiliával	EHM IgG: + D—p után: +
7. K. B.-né	+	+	myositis	—	EHM IgG: +
8. K. Zs.	+	—	myositis	—	—
9. Dr. M. R.-né	+	+	myositis	—	EHM IgG: +
10. M. R.-né	+	+	myositis	—	—
11. N. L.-né	+	+	—	scleroderma sclerodactiliával	EHM IgG: + D—p után: —
12. Sz. I.-né ¹	+	+	myositis	rozacea	—
13. Sz. I.-né ²	+	+	—	—	—
14. Sz. Gy.	+	+	myositis	rozacea	—
15. V. I.-né	+	—	myalgia	vasculitis	—

EDJ = epidermo-dermalis junkció; EHM = epidermis hámsajt mag

Arthritis-arthralgia minden betegre jellemző. A proximális interphalangealis ízületek szimmetrikus duzzanata a kézfej jellegzetes ödémájával társult az esetek többségében.

A *Raynaud-jelenség* háttérében kapillármikroszkópos vizsgálattal a mikrovaskulátúra durva morfológiai elváltozásait lehetett kimutatni.

Az *izomfájdalmak* háttérében 10 beteg közül 8 esetben EMG-vel és izombiopsziával igazolt polymyositis állt.

Tüdőérzettség

A légzésfunkció egyes paramétereit, így restrikcóra jellemző elváltozásokat 10 betegnél találtunk. Recidív pleuritisek és pneumonia két beteg kórelőzményében szerepelt.

Bőrtünetek

Hét betegnél a makroszkópos bőrmanifesztáció megoszlása a következő: 2 scleroderma-szerű bőrtünet sclerodactiliával, 2 rozacea, 2 vasculitis, 1 pityriasis rozea. Négy makroszkópos bőrtünettel járó és 4 bőrmanifesztációt nem mutató betegnél végeztünk bőrbiopsziát az alkar hajlító oldalán. A biopszia minden esetben a tünetmentes bőrterületből készült. Két betegnél az epidermodermalis junkcióban rögzös IgG depozíciót találtunk. Öt esetben a hámsejtek magjának foltos típusú IF-ja látszott IgG depozítummal. Egy makroszkóposan vascularis purpurát mutató betegünk bőrbiopsziás mintája negatív volt.

Neurológiai tünetek közül a vascularis típusú fejfájás, szédülés hat betegnél okozott panaszokat, egy esetben többszöri eszméletvesztés kíséretében. Két betegnél végzett ébrenléti EEG diffúz keringésszavart jelzett.

Lymphadenopathia 3 beteg kórelőzményében szerepelt. Két betegnél a nyirokcsomó biopszia reaktív lymphadenopathiának felelt meg, 1 beteg nyirokcsomó duzzanata spontán regrediált.

Nyelőcsőérintettség 1 betegnél volt észlelhető, radiológiailag a nyálkahártyaredő elsimulásával, a distalis oesophagus szakasz dilatációjával.

Veseérintettséggel járó esetünk nem volt.

D-p kezelés

A BIOGAL Gyógyszergyár 150 mg hatóanyagot tartalmazó D-penicillamin készítményét alkalmaztuk. A prednisolonról a D-p-re történt gyógyszerváltás a viszonylag enyhe klinikai tüneteket mutató állapotban történt, amikor meg mertük engedni azt, hogy próbálkozhassunk a szteroid elhagyásával. A D-p kezelést 16 héten át kapták a betegek. Az első hat héten minden betegnek viszonylag nagy dózisban csak D-p-t adtunk. A 6. héttől azoknál a betegeknek, akiknél a D-p effektusa nem volt kielégítő, szteroiddal egészítettük ki a kezelést. A betegek terápiáját és az alkalmazott dózisokat a *II. táblázatban* tüntetjük fel.

A D-p adása előtt és a 6. héten vizsgáltuk a perifériás vérben a saját vörös vértest (vvt) megkötésére képes prekurzor T-sejtek (Tar), valamint monoklonális-T-sejt ellenes savók használatával (OKT4, OKT8) a T-helper, T-szuppresszor/citotoxikus limfociták számát.

A kezelés előtt, a 6. és a 16. héten többszörös fehérvérsejtszám-ellenőrzés mellett néztük az LE sejtjelenséget, az anti-gamma-globulin (rheumatoid faktor — RF) titert, az autoantitestek és a keringő IC-ek mennyiségét.

Vizsgálati módszerek

A kezelés során a fehérvérsejt szám és az abszolút limfocita szám mellett minden betegnél történt rheumatoid faktor (RF) és LE sejtjelenség vizsgálat.

Az *antinukleáris antitestek* kimutatása indirekt IF-val történt.

Az *anti-DNS* szint mérését RIA kittel végeztük.

Az *anti-ENA* titer meghatározás *Struckmann* és mtsai [26] módszere szerint történt.

A *keringő IC*-ket PEG precipitációval néztük [5].

Autológ rozetta teszttel a saját vvt-ek megkötésére képes post thymus prekurzor T-sejtek (Tar) számát adtuk meg [2].

Monoklonális T-sejt ellenes savókat alkalmaztunk az OKT4 (T-helper) és az OKT8 (T-szuppresszor) limfociták azonosítására *Reinherz* és mtsai [20] módszere szerint (Ortho Pharmaceutical Inc., Raritan, NJ.).

Bőrbíopszia 8 betegnél történt, majd 6 hetes D-p szedés után 4 esetben megismételtük a mintavételt annak igazolására, hogy a D-p kezelés mobilizálja-e a bőrben lerakódott IC-eket.

II. táblázat

A D-p és a prednisolon napi dózisa a 16 hetes vizsgálati időszakban és az észlelt mellékhatások

Betegek	Korábbi prednisolon adagja (mg)	6. hét		6—16. hét	
		D-p dózisa (mg)	Mellékhatás	Prednisolon adagja (mg)	D-p dózisa (mg)
1. B. J.-né ¹	—	750—300	—	—	150
2. B. K.-né	20	450	pleuritis—láz	10	150
3. B. J.-né ²	10	450	—	—	300
4. F. A.	10	750—450	—	—	300
5. H. E.	10	450	—	—	150
6. H. S.-né	20	450	—	15	—
7. K. B.-né	15	450	—	10	150
8. K. Zs.	15	450	—	10	300
9. Dr. M. R.-né	15	450	—	15	—
10. M. R.-né	10	450	—	5	150
11. N. L.-né	20	750—450	—	10	300
12. Sz. I.-né ¹	20	450	bőrtünet—láz	20	—
13. Sz. I.-né ²	15	750—300	—	—	300
14. Sz. Gy.	15	450	bőrtünet—láz— —nyirokcsomó	10	—
15. V. I.-né	20	450	bőrtünet—láz	10	—

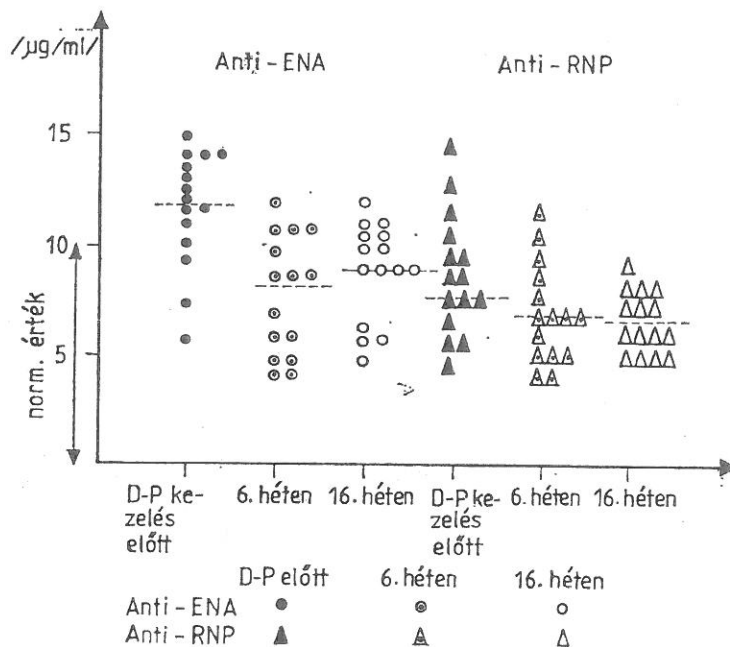
Eredmények

Az első hat héten a betegek csak D-p-t kaptak (I. táblázat). Tizenötből 4 esetben a terápiát a D-p szedés 2—3. hetében módosítani kellett. Egy beteg alapbetegsége aktiválódott lázzal, pleuritisszel, az ízületi, izomfájdalmak erősödésével. Emiatt a D-p mellé napi 25 mg prednisolont is adtunk, majd fokozatosan 10 mg-ra csökkentettük a dózist, és a továbbiakban a beteg D-p + szteroid kombináción maradt. Három betegnél a D-p szedés 2—3. hetében maculopapulósus bőrtünet, láz, nyirokcsomó duzzanat jelentkezett. A D-p elhagyása és a korábban alkalmazott szteroid mennyiségének visszaadása elegendő volt a provokálódott tünetek megszűnéséhez. A 16. hét végére a 15 beteg terápia szerinti csoportosítása a következő: 1. 5 beteg nem kapott szteroidot, közülük egy a vizsgálat kezdetekor sem szedte a prednisolont. Négy betegből háromnak 10—10 mg, egy betegnek 15 mg lett a prednisolon igénye. 2. 5 beteg nem tudta szedni a D-p-t. Három a fenti mellékhatások miatt, kettőnél a gyógyszer hatás-talansága tette szükségessé a prednisolon visszaállítását. 3. 5 betegnél D-p és szteroid kombinációjával napi 16 mg-ról 9 mg-ra lehetett csökkenteni a prednisolon adagját.

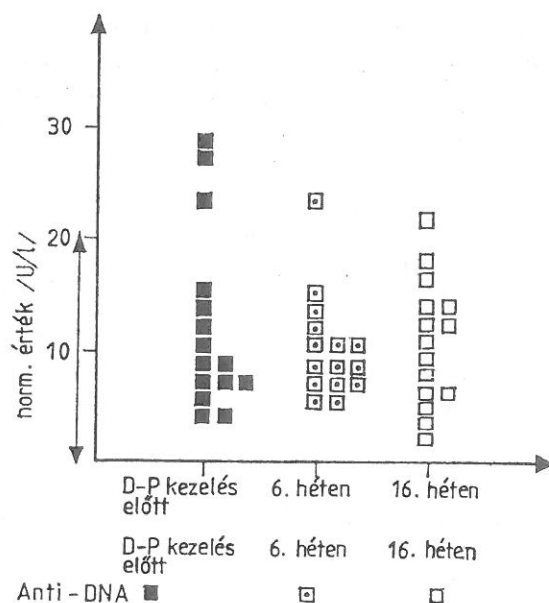
Laboratóriumi leletek változása a D-p szedése során

Az MCTD-s betegek abszolút limfocita száma alacsonyabb mint a kontrollcsoport átlagértékei. A D-p adása nem fokozta a lymphocytopeniát (kontroll: 2830 ± 486 ; MCTD kezelés előtt: 1973 ± 420 — $p < 0,02$ a kontrollcsoport értékei-

hez viszonyítva; MCTD kezelés után: 1880 ± 340). Leukopeniát a szedés során nem észleltünk. Pozitív LE sejtjelenséget mutató betegünk sem a kezelést megelőzően, sem a későbbi kontrollok során nem volt. A 2. sz. betegünkönél a vizsgálat kezdetekor 1 : 128-as hígításban pozitív volt a RF mennyisége a szérumban, a D-p szedés 16. hetében már nem volt kimutatható. A D-p kezelés szignifikáns mértékben csökkentette az anti-ENA autoantitestek mennyiségét a szérumban (1. ábra). A kezelés előtt az anti-DNS ellenanyag mennyisége 3 esetben volt magasabb, a 6. és a 16. héten megismételve a vizsgálatot, már csak 1 betegnél maradt emelkedettebb (2. ábra).

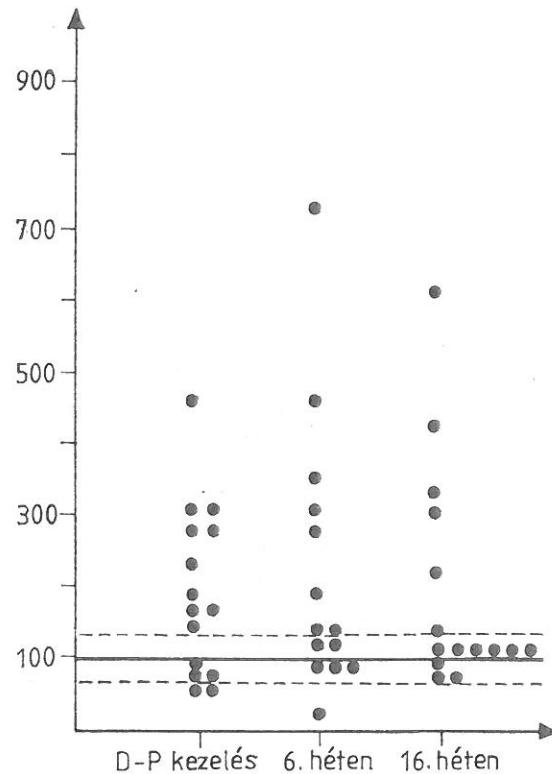


1. ábra. Anti-ENA és anti-RNP szint változása MCTD-s betegekben D-p kezelés során



2. ábra. Anti-DNS-szint változása MCTD-s betegekben D-p kezelés során

Emelkedett IC koncentrációt 10 esetben találtunk a D-p szedése előtt. A D-p kezelés 6. hetében 5 betegnél magas maradt, 2 betegnél csökkent, 2 betegnél pedig jelentős IC mennyiség növekedést észleltünk (3. ábra). A 16. héten ismételve a vizsgálatot azon betegünkönél nőtt meg az IC mennyisége, akinek alapbetegsége a szteroid kihagyása után aktiválódott (2. sz. beteg). Ugyanezen betegünkönél patkánymáj szubsztráton antinukleáris antitest pozitivitást észleltünk, mely foltos típusú pozitív reakciót adott. A D-p provokálta mellékhatások jelentkezésekor csak az IC-ek mennyiségében volt kimutatható növekedés.



3. ábra. A keringő immunkomplexek mennyisége D-p kezelés során

Az MCTD-s betegek perifériás vérében a betegség viszonylagos nyugalmi szakaszában mérsékelt fokú limfocita szám csökkenés van. Az autológ vvt megkötésére képes prekurzor T-sejtek száma az MCTD-s betegek inaktív szakában csak alig tér el az egészséges kontrollok értékeitől. A D-p szedése nem csökkentette lényegesen a Tar-sejtek arányát annál a három betegnél sem, akiknél a D-p szedés során döntően bőrtünettől járó mellékhatást észleltünk (III. táblázat). A 2. sz. betegünkönél viszont, ahol a szteroid elhagyásakor pleuritis és az alapbetegség aktiválódása jelentkezett, a Tar-sejtek száma 20%-ról 11%-ra csökkent.

MCTD-ben a kezelést megelőzően az OKT4 T-helper sejtek száma magasabb a kontrollcsoport átlagértékeinél (IV. táblázat). Kezelés után az OKT4 pozitív T-sejtek száma szignifikánsan csökkent, míg az OKT8 pozitív T-szuppresszor sejtszám nem változott, így a T4/8 hányados csökkenés a T-helper sejtek alacsonyabb számából adódott.

A D-p kezelés után végzett bőrbiopszia során 4 betegből csak kettőnél volt kimutatható IgG depozitum az epidermis hámsejtek magjában, akiknél a kezelést megelőzően magellenes foltos IF-t találtunk.

III. táblázat

Tar-sejtek száma MCTD-es betegeken D-p kezelés után

	Tar-sejtek száma
Kontroll (n = 30)	20,6 ± 3,0
MCTD-s betegek (n = 15)	
Kezelés előtt	17,8 ± 4,0
6. héten	17,1 ± 8,5 N. S.
Mellékhatással járó esetekben (n = 4)	
Kezelés előtt	18,2 ± 3,2
6. héten	16,1 ± 6,8 N. S.
	Átlag ± SD

IV. táblázat

*OKT4 (T helper) és OKT8 (T szuppresszor) sejtek megoszlása
MCTD-s betegeken D-p kezelés során*

	OKT4	OKT8	T4/8
Kontrollcsoport (n = 10)	44,6 ± 10,7 (960 ± 260)	19,5 ± 4,7 (410 ± 70)	2,4
MCTD-s betegek (n = 15)			
Kezelés előtt	46,8 ± 4,6 (923 ± 140)	18,9 ± 5,3 (372 ± 85)	2,4
6. héten	41,2 ± 8,3 (774 ± 210)	18,2 ± 3,4 (336 ± 79)	2,2
	Átlag ± SD		

Megbeszélés

A D-p több támadásponton keresztül fejt ki hatását [17]. Kelátképző tulajdonsága mellett gyorsítja az inszolubilis kollagén turnover-t [9]. Megakadályozza az aldimin típusú keresztkötések kialakulását, ily módon kedvező hatása van a scleroderma-szerű bőrelváltozásokra, melyek az MCTD-s betegek bőrtüneteinek mintegy 30%-át teszik ki.

In vivo a D-p kezelés csökkenti a keringő IC-ek szintjét [6]. Jaffe és mtsai [12] és mások feltételezése szerint két mechanizmus játszik szerepet az IC szint változásában: az egyik a D-p immunszuppresszív hatása, a másik a D-p-nak az IC-eket disszociáló hatása [7, 17].

Eredményeink azt mutatják, hogy a D-p szedése betegeinkben nem okozott leukopeniát, monoklonális T-sejt ellenes savókkal a T-helper sejtek számának mérsékelt fokú csökkenését észleltük, az OKT8 T-szuppresszor sejtszám nem változott a kezelés során. Ugyancsak nem volt érdemleges eltérés a Tar-sejtek számában a D-p szedése alatt, kivéve azt az esetünket, ahol a szteroid elhagyásakor az alapbetegség aktiválódását észleltük. A Tar-sejtek a thymusból származó T-sejt populációt képviselnek, melyek OKT8 vagy OKT4 felszíni antigén struktúrával rendelkeznek, és további differenciálódásra képes T-sejtek. Funkcionális jelentőségük, hogy döntően a T-szuppresszor sejtek képzésében és a normális feed-back gátlás fenntartásában vesznek részt, vagyis regulatorikus

funkciójuk van [14]. Az utóbbi évek eredményei azt jelzik, hogy a Tar-sejteknek két típusa van: többségük T-szuppresszor/citotoxikus felszíni markert hordoz, kisebb részük autológ kevert limfocita kultúrában válaszadó sejtként viselkedik, vagyis helper funkciót tölt be [18, 21]. *In vitro* tesztekben a differenciálódás iránya attól függ, hogy Con A-val vagy szérumban thymus faktorral kezelik-e elő a Tar-sejteket. SLE-s betegekben igen alacsony a Tar-sejtek száma, különösen a betegség aktív szakában, a nephropathiával járó esetekben [16]. Megfigyeléseink szerint MCTD-ben inaktív periódusban a Tar-sejtszám közel azonos az egészségesekével, aktív szakban viszont igen kifejezett sejtszám-esés észlelhető, ami a szabályozó mechanizmus zavarát okozva vezethet fokozott ellenanyag-termeléshez.

A D-p kezelés csökkentette a kezelt betegek anti-ENA értékét, valamint a bőrben a sejtmag-ellenes autoantitesteket mobilizálta.

A D-p mellékhatásainak hátterében az allergiás alapreakciótípusok valamelyikének aktiválódása áll [3, 27]. Leggyakoribb a mucocutan reakció, mely az esetek többségében a gyógyszereszedés első két hónapjában jelentkezik [25]. A D-p toxicitás és a HLA fenotípus között nem találtak egyértelmű összefüggést [19, 28]. A három betegnél provokálódott bőrtünet akut szenzitív reakciónak felelt meg, kórosan emelkedett IC szinttel, de klinikailag lupus szindróma nem alakult ki. Egy bőrtünettel járó betegünknek korábban már ismert volt penicillin túlérzékenysége. Bár az irodalmi adatok alapján a D-p alkalmazását nem zárja ki a penicillin allergia, esetünk is azt bizonyítja, hogy penicillin túlérzékenységekben a D-p adása fokozott óvatosságot igényel.

Összességében a D-p az esetek egy részében mobilizálta a bőrben lerakódott IC-eket, csökkentette az autoantitestek mennyiségét, mérsékelt fokú T-helper sejtszám-csökkenést okozott a perifériás vérben, így relatív szupresszor túlsúlyhoz vezetett, ami esetleg csökkentette az autoantitestek mennyiségét is. A D-p — megfigyelésünk szerint — klinikailag is alkalmas a MCTD-s betegek többségében a szteroidkezelés helyettesítésére gondos ellenőrzés mellett. A gondos ellenőrzés annál is inkább indokolt, mert 15 D-p-nal kezelt MCTD-s beteg közül 3 betegnél a D-p okozta mellékhatás jelentkezett. A nem ritka mellékhatások ellenére az a véleményünk, hogy a D-p-nak helye lehet az MCTD-s betegek kezelésében, átmenetileg néhány hónapig adva, vagy tartósabban is, hiszen célunk az, hogy lehetőség szerint kiiktassuk, vagy minimális szintre csökkentjük a szteroid adagját. Eddigi megfigyelésünk azt mutatja, hogy a D-p-t szteroiddal együtt adva talán még hatásosabb terápiás effektust sikerült elérnünk, és talán a mellékhatások is csökkenni fognak. Ez utóbbi feltételezésünket támasztják alá, hogy a 16 hetes kezelés során további mellékhatásokat nem észleltünk. Indulás óta a betegek többsége tartósan szedi a D-p-t önmagában vagy szteroiddal együtt. Így átlagosan 10 mg-mal lehetett csökkenteni a szteroid napi dózisát, ami nem elhanyagolható, tekintettel a folyamatos kezelésre. A vérképben, a perifériás vér limfocita számban, az autoantitestek mennyiségében az eltelt 16 hét alatt számottevő változást, illetve rosszabbodást nem észleltünk, a betegeknél további mellékhatás nem jelentkezett. Szükségét érezzük annak, hogy a fenti megfigyelések alapján hosszantartó, randomizált, megfelelően kontrollált prospektív vizsgálatokat végezzünk a D-p-nak MCTD-ben folytatandó további alkalmazásával kapcsolatban.

IRODALOM: 1. Alarcon-Segovia, D., Ruiz-Arguelles, A.: *Arthritis Rheum.* 23, 314 (1980). — 2. Bodolay, E., Szegedi, Gy.: *Acta Med. Hung.* 40, 81 (1983). — 3. Chalmers, A., Thompson, D., Stein, H. E., Reid, G., Patterson, A. C.: *Ann. intern. Med.* 97, 659 (1982). — 4. Doyle, D. R., McCurley, T. L., Sergeant, J. S.: *Ann. intern. Med.* 98, 327 (1983). — 5. Füst, G., Kávai, M., Szegedi, Gy., Merétey, K., Falus, A., Lenkey, A.,

Misz, M.: *J. Immunol. Methods* 38, 281 (1980). — 6. Giacomello, A., Salerno, C., Gigante, M. C.: *Experientia* 37, 1070 (1981). — 7. Halla, J. T., Volanakis, J. E., Schronloher, R. E.: *Arthritis Rheum.* 22, 484 (1979). — 8. Hashimoto, K., Singer, K., Lazarus, G. S.: *Arch. Dermatol.* 120, 762 (1984). — 9. Herbert, C. M., Lindberg, K. A., Jayson, M. I. V., Bailey, A. J.: *Lancet* 1, 187 (1974). — 10. Hill, H. F. H.: *Scand. J. Rheumatol. (Suppl.)* 28, 94 (1979). — 11. Hodinka, L.: *Magyar Reum.* 23, 197 (1982). — 12. Jaffe, I. A.: *Bull. Rheum. Dis.* 28, 948 (1977–8). — 13. Kay, A. G. L.: *Ann. rheum. Dis.* 38, 232 (1979). — 14. Khansari, N., Petrini, M., Ambrogi, F., Goldschmidt-Clermont, P., Fudenberg, H. H.: *Immunobiology* 166, 1 (1984). — 15. Koike, T., Sueshi, M., Tomioka, H.: *Arthritis Rheum.* 26, 570 (1983). — 16. Kuramochi, T., Ohnuki, T., Inoue, T., Ishida, M.: *Clin. exp. Immunol.* 54, 765 (1983). — 17. Lipsky, P. E.: *J. Clin. Invest.* 73, 53 (1984). — 18. Palacios, R., Alarcon-Segovia, D.: *Scand. J. Immunol.* 13, 499 (1981). — 19. Panayi, G. S., Huston, G., Shah, R. R., Mitchell, S. C., Idle, J. R., Smith, R. L., Waring, R. H.: *Lancet* 1, 414 (1983). — 20. Reinherz, E. L.: *J. Immunol.* 123, 2894 (1979). — 21. Rey, A., Klein, B., Rucheton, M., Caraux, J., Zagury, D., Serrou, B.: *Cell. Immunol.* 86, 155 (1984). — 22. Sharp, G. C., Irvin, W. S., Tan, E. M., Gould, R. G., Holman, H. R.: *Am. J. Med.* 52, 148 (1972). — 23. Steen, V. D., Medsger, T. A., Rodnan, G. P. D.: *Ann. intern. Med.* 97, 652 (1982). — 24. Stein, H. B., Patterson, A. C., Offer, R. C., Atkins, C. J., Teufel, A., Robinson, H. S.: *Ann. intern. Med.* 92, 24 (1980). — 25. Sternlieb, I., Fisher, M., Scheinberg, H. J.: *J. Rheumatol. (Suppl. 7)* 8, 149 (1981). — 26. Struckmann, J., Manthorpe, R., Bendixen, G.: *Allergy* 36, 397 (1981). — 27. Walshe, J. M.: *J. Rheumatol. (Suppl.)* 8, 155 (1981). — 28. Wooley, P. H., Griffin, J., Panayi, G. S., Batchelor, J. R., Welsh, K. I., Gibson, T. J.: *N. Engl. J. Med.* 303, 300 (1980).

FOLYÓIRATSZEMLE

Bf és C3 komplement típusok rheumatoid arthritisen. (Bf and C3 Complement Types in Rheumatoid Arthritis). Raantapaa Dahlqvist S., Beckman G., Beckman L. *Hum Hered.* 35, 240 (1985)

A szerzők 100 észak-svédországi erosiv rheumatoid arthritisen (RA) szenvedő férfi és 100 nő esetében tanulmányozták a Bf és C3 komplement típusokat és összehasonlították a populáció kontrolljaival. Szignifikánsan csökkent BfFS fenotípus frekvenciát találtak egészséges férfiakkal és polyarthritises családból származó személyeknél. Szignifikáns Bf asszociációt találtak a RA legsúlyosabb formáival (Steinbrocker III, IV) és a rheumatoid faktor magas titerével. Nem szignifikáns a különbség a C3 fenotípus és a gén frekvenciák tekintetében a rheumatoid arthritises betegek és a kontrollok között. Így a RA és a C3F közötti asszociáció az előzőleg végzett vizsgálatok alapján nem nyert megerősítést.

Eredményeik megegyeztek a Dyer és munkatársai által (1984) publikált eredményekkel, melyek szerint az FS típus csökkenését, az S típus emelkedését találták egy 353 RAs betegből álló csoportnál. A betegek nem voltak alcsoportokra osztva sem családi előzmény, sem nemek, sem klinikai jellemzők szerint.

Nem tudták megerősíteni a C3F gén (Brönnestam, 1973), ill. a C3F fenotípus (Farhud, 1972) frekvencia emelkedéséről előzőleg végzett tanulmányok eredményeit. 200 betegük közül 197 klasszikus RAs és 195 (97,5%) szeropozitív volt. Brönnestam belevette a „bizonytalan RA” diagnózisú betegeket is, közülük csak 62% volt szeropozitív. Mindazonáltal a C3F gén frekvenciája magasabb volt az 6 szeropozitív RAs betegeinél és valamivel magasabb a magas rheumatoid faktor titerűeknél. Farhud és munkatársai (1972) nem adták meg a betegek diagnosztikus kritériumait. Ennek ellenére F fenotípus emelkedést figyeltek meg egy 97 szeropozitív betegből álló csoportnál. A tanulmányban nem volt szignifikáns C3F fenotípus emelkedés, minthogy egészében nem volt asszociáció a polyarthritises családi előzménnyel, RF titerekkel vagy klinikai jellegzetességekkel. Bár volt egy kevés, de nem szignifikáns emelkedés az F gén frekvenciában, így a közlemény szerint a C3F és a RA között asszociációt mégsem lehet teljesen kizárni.

Petrou Petros dr.