

Dr. Marschalkó Márta, Dr. Hidvégi Bernadett

Autoimmun betegségek a bőrgyógyászatban

Lupus erythematosus bőrtüneteinek jellegzetességei

Összefoglalás

Lupus erythematosus (LE) különböző típusaiban a bőrtünetek előfordulási gyakorisága változó. Discoid LE, szubakut LE diagnózisa a jellegzetes bőrtüneteken alapul. SLE-ben akut cutan LE bőrtünetei mellett discoid LE és szubakut LE bőrtünetei is előfordulhatnak. SLE-ben ezek mellett gyakoriak a nem specifikus bőrtünetek (vasculitis, Raynaud szindróma, alopecia, urticaria). A bőrgyógyászati diagnosztika a bőrtünetek klinikai, hisztológiai, immunfluoreszcenciás értékelésén alapul. A bőrgyógyászati vizsgálat mellett immunológiai, belgyógyászati, laboratóriumi vizsgálatok szükségesek a diagnózis pontos felállításához. A cutan LE kezelése alapja a fényvédelem, lokális szteroid és belső anti-maláriás szerek alkalmazása.

A „klasszikus” autoimmun betegségek (lupus erythematosus, dermatomyositis, scleroderma) bőrgyógyászati jelentősége kiemelt: a bőrtünetek gyakran megelőzik a szisztémás manifesztációkat, ismeretük, korai felismerésük különös fontosságú. Az autoimmun hólyagos bőrbetegségek (pemphigus, pemphigoid) autoimmun eredete igazolt, az egyes kórképekre jellegzetes autoantigén struktúrák, azok lokalizációja ismert. Ezen kórképek mellett több betegségről feltételezték, majd igazolták az autoimmun eredetet (vitiligo, alopecia areata, idiopatiás krónikus urticaria). Az alábbiakban lupus erythematosus (LE) bőrtüneteinek jelentőségét tárgyaljuk.

Lupus erythematosus (LE)

A betegségnek több alcsoportja van: poliszisztémás tünetekkel rendelkező LE (SLE), bőrre lokalizálódó LE (cutan LE), neonatalis LE (NLE), gyógyszer provokálta LE, komplement deficienciához társuló LE. Bőrtünetek mindegyik kórformában elő-

fordulhatnak – illetve cutan LE bőrtünetek nélkül értelmetlen fogalom. A különböző kórképekben olykor azonos jellegű bőrtünetek észlelhetők, ugyanakkor a bőrtünetek klinikai megjelenési formája a betegség folyamán változó lehet.

Cutan LE

A cutan LE fogalmat sokan szinonimaként használják a krónikus, discoid LE fogalommal.¹ Pontosabb és logikusabb azt a nézetet követni, mely szerint a cutan LE a betegség különböző formái esetén fellépő **specifikus bőrtünetek összességét** jelenti.² Cutan LE tünetei fennállhatnak önmagukban, vagy az autoimmun betegség egyéb szisztémás tüneteivel együtt, vagy LE nem specifikus bőrtüneteivel együtt (SLE-ben a specifikus LE bőrtünetek mellett nem specifikus bőrtünetek gyakori előfordulásával számolhatunk).

A cutan LE csoportosítása a következő:

1. Akut cutan LE
 - a) pillangó erythema
 - b) fényérzékeny lupus dermatitis
2. Szubakut cutan LE (SCLE)

1. ábra

Lupus dermatitis SLE-ben



- a) annularis-polycyklikus bőrtünetek
- b) psoriasiform bőrtünetek
3. Krónikus cutan (discooid) LE (DLE)
 - a) lokalizált DLE
 - b) generalizált DLE
 - c) hypertrophiás (verrucosus) DLE
 - d) LE profundus (lupus panniculitis)

Akut cutan LE tünettana:

Két típusú bőrtünet sorolható ebbe a csoportba: az SLE-re jellegzetes pillangó erythema, az orcákon és az orrháton kiterjesztett pillangó szárnyra emlékeztető, felületes, enyhén hámló, halvány rózsaszín, olykor livid színű erythema, mely nyom nélkül gyógyul. A másik típusú bőrtünet a napfénynek kitett területeken, arcon, szternális területen, hát felső részén, felkaron, alkaron lévő ún. fényérzékeny lupus dermatitis. (1. ábra) Halvány-livid, különböző fokban beszűrt, rendszerint enyhén hámló, nyom nélkül, vagy depigmentáció-pigmentáció, enyhe atrofia hátrahagyásával gyógyuló papulosus, plakkos exanthema. Bullosus forma ritkán fordul elő.

Akut cutan LE tüneteit SLE akut exacerbációjakor észleljük többnyire. Vannak olyan SLE-s betegek, akiknél ezek a bőrtünetek lassabban alakulnak ki, hosszasan fennállnak, ilyen formán az „akut” megjelölés nem pontos. Olykor előfordulnak ezek a tünetek szisztémás folyamat fennállása nélkül is, elsősorban ezért érdemes az akut cutan LE fogalmat használni.

Szubakut cutan LE (SCLE) tünettana:

Jellegzetes annularis – kör – alakú, illetve több kör összeolvadásából kialakuló, összefolyó, polycyklikus, szélen hámló, a közepén minimális atrofiával, pigmentációval, depigmentációval gyógyuló plakkok, a napfény hatásának kitett bőrfelületre lokalizálódóan (arc, nyak, szternális terület, hát felső része, felkarok). (2. ábra) Olykor psoriasiform, kifejezett parakeratotikus hámlás észlelhető.

Szubakut cutan LE tünetei észlel-

Dr. Marschalkó Márta, Dr. Hidvégi Bernadett
Simmelweis Egyetem Budapest,
Bőr- és Nemikórtani Klinika
1088 Budapest, Mária u. 41.

2. ábra

Annularis, polycyklikus plakkok a háton SCLE-ben.



hetők szubakut cutan LE-ben (SCLE), neonatalis LE-ben, gyógyszer provokálta LE-ben, olykor SLE-ben.

Krónikus cutan LE (DLE) tünettana:

A krónikusan fennálló, discoid LE bőrtünetei tartoznak ebbe a csoportba. A bőrtünetek elsősorban a fénynek kitett területeken: arc, szternális régió, hajas fejbőr fordulnak elő, ritkábban szoliter, gyakrabban multiplex, különböző nagyságú plakkok formájában. Gyakran érintettek a lábujjak, acrák (chilblain lupus), talp nyomásnak kitett területei, itt a hámlás rendszerint kifejezettebb. A folyamat többnyire egy testtájról lokalizált, ritkábban generalizált. Az egyes plakkok jellegzetes morfológiai tulajdonságai: hámlás (a folliculus nyílásokra lokalizálódó, ún. poralis típusú), teleangiectasiák, pigmentáció-depigmentáció, széli rész felé terjedés, heggel vagy atrofiával történő gyógyulás. (3. ábra) A ritkább morfológiai variánsok: lupus tumidus (erős beszűrődés, hyaluronsav depozitummal a dermisben), lupus hypertrophicus, verrucosus (kifejezett hámlással), chilblain lupus.

A cutan LE szövettana jellegzetes: az epidermisben atrofia, a basal réteg hydropikus degenerációja, a basal lamina megvastagodása észlelhető, a dermisben kerek sejtes infiltrátummal. Mindhárom cutan LE formában észlelhetők ezek az eltérések, az

egyes alcsoportokban bizonyos mennyiségi különbségekkel. Immunfluoreszcenciás vizsgálattal a basal membrán területén IgM, IgG és komplement mutatható ki, az esetek

3. ábra

Heges alopeciához vezető DLE a hajas fejbőrön



80-90%-ában. Az immunglobulin, komplement kötődés a basal membrán zóna területén az immunfolyamat jelzője.³ SLE-ben tünetmentes bőrön is kimutatható immunglobulin kötődés, lupus band teszt pozitívításnak nevezzük ezt az eltérést.

Bőrtünetek SLE-ben

SLE esetek 72-85%-ában vannak bőrtünetek, 23-28%-ban első tünetként jelentkeznek. SLE-ben a bőrtünetek igen színesek, a betegség egyéb tüneteivel hasonlóan. Akut cutan LE, szubakut és krónikus cutan LE bőrtünetei egyaránt előfordulhatnak, az SLE-ben gyakran észlelhető nem specifikus bőrtünetekkel együtt. Legjellegzetesebb bőrtünetek: arcon pillangó erythema, fénynek kitett területeken lupus dermatitis, SCLE-re jellegzetes annularis-psoriasiform plakkok, és az esetek 10-20%-ában discoid LE atrofiával, heggel gyógyuló hyper, vagy depigmentált plakkjai az arcon, hajas fejbőrön, törzs felső részén, ujjakon. Bullosus tünetek viszonylag ritkán észlelhetők. Differenciál diagnosztikailag fel-

merülő kórképek: kontakt dermatitis, rosacea, dermatomyositis, toxicoderma, psoriasis, seborrheás dermatitis.

SLE-ben változó gyakorisággal lépnek fel ún. nem specifikus bőrtünetek. Ezek cutan vasculitis (40-50%), Raynaud tünet (8-10%), fekélyek, thrombophlebitis, szájnyalhártya plakkok-fekélyek (10-25%), alopecia (10-40%), urticaria (7-10%). Allergiás vasculitis tapintható purpurákkal, fekélyképződéssel a lábszáron, bokáján fordul elő, kialakulásáért antinukleáris antigén-ellenanyag immunkomplexek a felelősek.⁴ Antifoszfolipid ellenanyag szindrómára jellegzetes livedo reticularis, livedo vasculitis, mikroinfarctusok, elhalások, fekélyek, (4. ábra) thrombophlebitis szintén a lábszárakra, acrákra lokalizálódik elsősorban.⁵ Alopecia gyakran kíséri a betegséget, különböző megjelenési formában. Akutan fellépő diffúz hajhullás SLE aktivitására utaló tünet. Alopecia areata gyakori tünet. Hajas fejbőrre lokalizálódó DLE következtében maradandó, heges alopecia marad vissza. Raynaud tünetet hasonlóan egyéb szisztémás autoimmun betegségekhez, SLE-hez is társulhat. SLE-ben a digitalis arteriák lumen szűkülésének oka fokális vasculitis vagy thrombosis. Immunkomplex vasculitis (leukocytoklasztikus vasculitis) krónikus urticaria klinikai képében is manifesztálódhat – ebben az esetben a csalánok hosszabb ideig, 2-3 napig, olykor 1 hétig is, stabilan fennállnak, bevérizhetnek, a klinikai képet urticaria vasculitisnek nevezzük.⁶

A színes bőrgyógyászati klinikai tünetekhez a szisztémás megbetegedés jelei, laboratóriumi eltérések, szervi érintettség sokfélesége társul.^{7,8}

Bőrtünetek SCLE-ben

A szubakut és a discoid LE elsősorban bőrgyógyászati megbetegedés, a diagnózis mindkét esetben a jellegzetes bőrtüneteken alapul, SCLE-ben az annularis vagy psoriasiform léziók jelenlétén. SCLE bőrtünetek kialakulásában a napfény provokáló szerepe igazolt.⁹ A betegségre jellegzetesek az anti-Ro/SSA és anti-La/SSB ribonukleoprotein típusú cytoplasma ellenanyagok. Ro/SSA ellenanyag LE egyéb formáiban is kimutatható, de SCLE-ben a gya-

koriság kiemelkedő a többi alcsoport-hoz képest.¹⁰ A Ro/SSA ellenanyag-nak patogenetikai szerepet tulajdonítanak LE fényérzékeny bőrtünetek, neonatalis LE bőrtünetek és neonatalis LE-ben előforduló szív block, vezetési zavar kialakulásában, antitest dependens cellularis cytotoxicitás mechanizmusa révén.¹¹

Az esetek 15-20%-ában DLE bőrtünetei is kísérhetik a folyamatot.

A betegség jóindulatú lefolyású, szisztémás tünetek, súlyos szervi manifesztációk ritkán fordulnak elő. Általános tünetek, immunszerológiai pozitivitás, laboratóriumi eltérések gyakoribbak, mint DLE-ben. Gyakran észlelhető általános tünetek: ízületi panaszok, fáradékonyság, hőemelkedés, Raynaud tünet, ANA, rheuma faktor pozitivitás. Súlyos vese érintettség, központi idegrendszeri tünetek előfordulása ritka. A betegség lefolyása, prognózisa jó, de az esetek egy részében valódi SLE alakulhat ki. (Az ARA kritériumok alapján az esetek 50%-ában felállítható az SLE diagnózisa. Kérdés, hogy nem helyesebb-e ilyenkor SCLE-s bőrtünetekkel járó SLE-t diagnosztizálnunk.)

A bőrtünetek differenciál diagnosztikája: superficialis mycosis, erythema annulare centrifugum, mycosis fungoides, ekzema, psoriasis a leggyakrabban felmerülő kórképek. A diagnózist szövettani, immunfluoreszcenciás vizsgálattal tudjuk igazolni.

Bőrtünetek DLE-ben

Jellegzetes bőrtünet a discoid plakk (l. fent), többnyire lokalizált, ritkábban generalizált formában. A betegség krónikus, évekig, évtizedekig áll fenn, hullámzó lefolyást mutatva: a nyári hónapokban, napsugárzás hatására aktiválódnak a tünetek, új bőrtünetek alakulnak ki, a téli időszakban heg, atrofia hátrahagyásával gyógyulnak. A legfontosabb provokáló tényező a napfény¹², emellett egyéb faktorkok: hideg, nyomás, mechanikai trauma is kiválthatják a bőrtüneteket. Differenciál diagnosztikailag polymorf fényexanthema, seborrheás folyamatok, kontakt dermatitis, mycosis superficialis jönnek szóba. A diagnózist szövettani, immunfluoreszcenciás vizsgálattal erősítjük meg. DLE-ben a szisztémás tünetek, laboratóriumi eltérések hiányoznak, vagy 1-2 tünet jelentkezik

enyhe formában (ízületi panasz, izolált ANA pozitivitás, leukopenia). Az esetek egy részében (5-10%) alakul át szisztémás folyamattá. Előre megjósolni, hogy kik az SLE jelöltek, nem lehet. Rossz prognosztikai jel a nő nem fiatal kezdeti, életkori, korán jelentkező szisztémás eltérések és laboratóriumi jelek. Szisztémás folyamat kialakulására utaló klinikai tünetek: hajhullás, ízületi fájdalom, lázas állapot, fáradékonyság, Raynaud tünet, fekélyek a szájbán, fejfájás, görcsroham, psychosis, dyspnoe, pleuralis fájdalom fellépése.

A fentiekben felsorolt adatok alapján látható, hogy LE-ben a bőrtünetek diagnosztikus jelentősége nagy. A gyakorló orvos feladata:

1. a bőrtünetek korrekt diagnosztizálása

2. LE pontos klasszifikálása, a bőrtünetek értékelése és beillesztése a klinikai képbe.

Mi okozza a diagnosztikus problémákat?

1. LE különböző formái között a határ nem merev, a kórképek átalakulhatnak (DLE átmehet SCLE-be, SLE-be)

2. Ugyanazok a bőrtünetek különböző altípusokban is jelen lehetnek.

(DLE-s bőrtünetek SCLE-ben, SLE-ben; SCLE-s bőrtünetek SLE-ben; DLE- és SCLE bőrtünetei együttesen SLE-ben)

3. Gyakran fordulnak elő a betegség folyamán egyéb típusú bőrtünetek is

4. Gyakoriak az LE-re nem specifikus olyan bőrtünetek, melyek egyéb autoimmun betegségben is előfordulnak (vasculitis, Raynaud tünet, urticaria).

A fentiekből látható, hogy a diagnosztika belgyógyász, immunológus, bőrgyógyász szakorvos segítségével történő komplex feladat. A betegek szoros követése, gondozása a családorvos segítségével történik. A családorvosnak ismernie kell a bőrtünetek jelentőségét, a diagnosztikai lehetőségeket, a megelőzés és a kezelés alapelveit, szisztémás betegség gyanúja esetén elvégzendő vizsgálatok körét, a rutin laboratóriumi vizsgálatok, antinukleáris ellenanyag vizsgálatok, kiegészítő immunológiai vizsgálatok értékelését, a kezelés alapelveit.

Cutan LE esetén igazolnunk kell, hogy szisztémás folyamat nem áll-e fenn, rutin laboratóriumi, immun-szerológiai vizsgálatok (ANA, anti-

4. ábra

Anticardiolipin ellenanyaghoz társult
vasculitis, fekély,
livedo a lábszáron SLE betegen



DNS, anti-Ro/SSA, anticardiolipin),
szerum komplement meghatározás
végzendők és szervi manifesztáció
(vese, központi idegrendszer, máj
érintettség) kizárandó. A vizsgálá-
tok negativitása esetén is szükséges
a további obszerváció.

Kezelés

A szisztémás folyamat kezelése
immunológus, belgyógyász szakor-
vos feladata. A cutan LE kezelésében
alapvető a fényvédelem, megfelelő
ruházat választása, széles spektrumú
– mind UVB, mind UVA-val szem-
ben hatásos fényvédő rendszeres
használata, olyan munkakör válasz-
tása, ahol a fényexpozíció elkerülhe-
tő. A maradandó, zavaró, torzító he-

gekre, atrofiára kozmeti-
kai fedés alkalmazandó.

A belső kezelés alapja
az antimaláriás gyógyszeres
kezelés: chloroquin
(125-500 mg/d – 3 mg/
kg/d alatti dózisban aján-
lott, hazánkban rendelke-
zésre áll), hydroxychloro-
quin (6,5 mg/kg/d alatti
dózisban, Magyarorszá-
gon nincs forgalomban).
A retinopathia kizárására
rendszeres szemészeti
kontroll szükséges! Kiter-
jedt tünetek esetén,
amennyiben az antima-
láriás kezelés eredmén-
ytelen, a második vonalbe-
li szerek közül retinoid,
azathioprine, dapsone,
arany, clofazimine, tha-
lidomid kísérelhető
meg.^{13,14}

Külső kezelésre lokális
szteroidok – kenőcs, lo-
kális infiltrálás formájá-
ban – használatosak. A
potens szteroidok mel-
lékhatásaira (szteroid
akne, rosacea, atrofia), el-
sősorban az arcon lévő
léziók esetén, ügyelnünk
kell! Csak aktív tünetek
esetén alkalmazzuk eze-
ket, rövid ideig, és csak a

gyulladt területen! A gyógyult marad-
ványtünetek kezelése felesleges, sőt
káros. A beteget a lokális kezelés mel-
lékhatásairól, veszélyeiről fel kell vi-
lágosítani, el kell kerülni, hogy ő maga
kezdemenyezze több orvosnál is a
külső szteroidok nagy mennyiségben
történő felírását és kontrollálatlan al-
kalmazását. Jó eredmények érhetők el
a lokális retinoidokkal, elsősorban ki-
fejezett hámlás esetén. Kiegészítő lo-
kális kezelésként felületes szénsavhó
fagyasztás ajánlott. Belső szteroidot
csak kiterjedt tünetek esetén, megfon-
tolt indikáció alapján adunk!

SCLE kezelés alapjaiban megegye-
zik a DLE-ben leírtakkal, kiegészítve
azzal, hogy kiterjedtebb bőrtünetek,
szisztémás tünetek, laboratóriumi
eltérések esetén belső szteroid, szük-

ség esetén egyéb immunszuppressz-
zív kezelés alkalmazandó.

Minden cutan LE-ben szenvedő
beteg szorosan obszerválandó szisz-
témás folyamat, szervi manifesztáció
kizárása céljából!

Irodalomjegyzék:

- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. *Dermatology*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1991
- Smollen JS, Zielinski CC. *Systemic lupus erythematosus. Clinical and experimental aspects*. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1987
- David-Bajar KM, Davis BM. *Pathology, immunopathology and immunohistochemistry in cutaneous lupus erythematosus*. Lupus 1997, 6. 145-157
- Swerlick RA, Lawley TJ: *Cutaneous vasculitis: its relationship to systemic disease*. Med. Clin. North Amer. 1989, 73. 1221-1235
- Sontheimer RD. *The anticardiolipin syndrome*. Arch. Dermatol. 1987, 123. 590-595
- Berg R, Kantor CR, Bergfeld WF: *Urticarial vasculitis*. Internat. J. Derm. 1986, 27. 468-472
- Gergely P: *SLE és rokon körképek*. In.: *Klinikai Immunológia*. Szerk. Petrányi Gy, Dobozsy A, Gergely P, Pálóczi K, Szegedi Gy, Szemere P. Medicina, Budapest, 2000, 429-439.
- Gergely P. *Klinikai Immunológia*. Medintel, 1997
- Lefebvre WP, Norris DA, Ryan SR. és mtsai: *Ultraviolet light induces binding of antibodies to selected nuclear antigens on cultured human keratinocytes*. J Clin. Invest 1984, 74. 1545-1551
- Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN: *Subacute cutaneous lupus erythematosus*. Arch. Dermatol. 1988, 124. 897-902
- Lee LA, Weston WL, Krueger GG, és mtsai: *Animal model of antibody binding in cutaneous lupus*. Arthritis Rheumatism, 1986, 29, 782-788
- Bennion SD, Norris DA. *Ultraviolet light modulation of autoantigens, epidermal cytokines and adhesion molecules as contributing factors of the pathogenesis of cutaneous* LE. Lupus, 1997, 6. 181-192
- Ruzicka T, Meurer M, Bieber T: *Efficiency of acitretin in the treatment of cutaneous lupus erythematosus*. Arch. Dermatol. 1988, 124, 897-902
- Werth VP, Dutz JP, Sontheimer RD: *Pathogenetic mechanisms and treatment of cutaneous lupus erythematosus*. Current Opinion in Rheumatology 1997, 9. 400-409

Lapozza fel Internetes oldalainkat:

<http://www.medlist.com/HIPPOCRATES>
<http://www.medlist.com/Magyar/Orvosok>

<http://www.medlist.com/DOCTuTOR>
<http://www.medlist.com/Magyar/Szerzok>

Spinerette Information Systems USA