

*Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Szent-Györgyi Albert  
Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika  
(igazgató: dr. Dobozy Attila egyetemi tanár)*

## **Diagnosztikus problémák autoimmun urticariában Diagnostic problems in autoimmun urticaria**

HUSZ SÁNDOR DR., MIHÁLYI LILLA DR. ÉS DOBOZY ATTILA DR.

### **ÖSSZEFOGLALÁS**

Az autoimmun urticariát az idiopátiás krónikus urticariás csoportból a múlt század végén sikerült leválasztani. Az idiopátiás krónikus urticariás betegekben a jellegzetes klinikai tünetek megléte mellett az autoimmun urticaria diagnózisának felállítására az FcεR1α ellenes autoantitestek kimutatására az autoszérumbőrpróbát javasolja az irodalom. Szerzők vizsgálták egészséges egyéneknél (20 személy), idiopátiás krónikus urticariában (24 beteg) és különböző bőrbetegségeknél (50 beteg) a próba specifitását. Megállapították, hogy a tömény szérummal végzett autoszérumbőrprick teszt sok esetben (37,2%) adhat aspecifikus reakciót. Ezért javasolják 1/10 és 1/100 hígításban is elvégezni az autoszérumbőrpróbát az aspecifikus pozitívítások elkerülése és az autoimmun urticaria diagnózisának pontosabb felállítása érdekében.

#### **Kulcsszavak:**

**autoimmun urticaria - hígításos autoszérumbőrprick intracután**

### **SUMMARY**

Autoimmune urticaria was earlier separated from the group of idiopathic chronic urticaria. It is now established that circulating autoantibodies against the high-affinity IgE receptor or against IgE are detected in patients with idiopathic chronic urticaria. The autologous serum skin test was suggested besides the characteristic clinical symptoms.

Twenty healthy persons, 24 patients with idiopathic chronic urticaria and 50 patients with different dermatological diseases were investigated with the autologous serum skin test. The test with undiluted serum was positive in many cases (37,2%) both urticaria patients and healthy persons and also in subjects with other dermatological diseases. These positive reactions are nonspecific. Accordingly, 1:10 and 1:100 dilutions are suggested for the test, avoiding nonspecific reactions, and in order to establish a better diagnostic possibility in patients with autoimmune urticaria.

#### **Key words:**

**autoimmun urticaria - diluted auto serum skin test**

Az urtica az irha felső részének ödémás duzzanata, amely különböző mediátor anyagok felszabadulását követő érpermeabilitás fokozódás és savókiáramlás útján jön létre. Az ilyen alapon kialakuló sok csalánkiütéssel járó betegséget urticariának nevezzük. Megkülönböztetünk akut és krónikus urticariás formákat. Az akut urticariák gyógyszer vagy étel fogyasztása miatt gyorsan alakulnak ki és viszonylag gyorsan tünetmentesednek is. A krónikus urticaria heterogén etiológiai tényezők következtében jön létre és gyakran terápiazisztenst. Azokat a csalánkiütéseket soroljuk ebbe a csoportba, amelyek 6 hétnél hosszabb ideig állnak fenn. A csalánkiütés kialakulásában és fenntartásában immunológiai és nem immunológiai okok egyaránt felelőssé tehetőek. Az urticaria patogenetikai csoportosítása Czarnetzki beosztása szerint lehetséges, amelyet kissé módosítottunk (7, 8, 14).

Sajnos sokszor a leggondosabb kivizsgálással sem lehet az urticaria okát kideríteni. Az ilyen csalánkiütések az ún. idiopátiás krónikus urticariás csoportba tartoznak (3, 4).

A múlt század 90-es éveinek elejétől több munkacsoport vizsgálata alapján (1, 2, 3, 4, 5, 12) ebből a csoportból egy jól meghatározható betegséget lehetett leválasztani, amelyet autoimmun urticariának neveztek el azon megfigyelés alapján, hogy az ilyen betegeknek FcεR1α ellenes autoantitestek mutathatók ki. A betegség rutin diagnosztikájában legelfogadottabb az autoszérumbőrprick intracután bőrpróba. A bőrpróba-hoz a beteg szérumának 0,1 ml-ét adják be töményen, illetve feles hígításban.

Irodalmi adatok szerint a krónikus urticaria kiváltó okának tisztázása széles körű kivizsgálás ellenére is gyakran sikertelen marad. Gratten és mtsai (3) szerint a krónikus urticariák 35%-át a fizikai urticariák alkotják. Közvetlenül ezután az idiopátiás krónikus urticariák a leggyakoribbak 28%-os előfordulási valószínűséggel, majd az utóbbi 10 évben az idiopátiás urticariából leválasztott autoimmun urticariák állnak 24%-os előfordulási gyakorisággal. Az



Vizsgált személyek	n	Átlagéletkor
<b>Egészséges személyek</b> 10 nő, 10 férfi (19-31 év)	20	24 év
<b>Urticariás betegek</b> 16 nő, 8 férfi (20-71 év)	24	43 év
<b>Egyéb bőrbetegségben szenvedők:</b>		
<b>Ulcus cruris</b> 12 nő, 8 férfi (40-74 év)	20	62 év
<b>Psoriasis</b> 7 nő, 3 férfi (21-69 év)	15	45 év
<b>Ekcéma</b> 3 nő, 2 férfi (26-68 év)	5	42 év
<b>Erysipelás</b> 4 nő, 1 férfi (45-71 év)	5	63 év
<b>Bőrdaganat</b> 2 nő, 3 férfi (47-68 év)	5	58

1. táblázat

A vizsgálatban résztvevő személyek adatai

egyéb urticariák ennél sokkal kisebb százalékban fordulnak elő (allergiás urticaria, urticaria vasculitis, fertőzés eredetű urticaria stb.).

Tekintettel arra, hogy az autoimmun urticariák ilyen magas százalékban fordulnak elő a fenti anyagban és egyéb szerzőknél is (3, 5, 15), célul tűztük ki annak vizsgálatát, hogy mennyire specifikus az autoszérumbőrpróba ezen urticaria diagnózisának felállítására.

## Betegek és módszerek

Összesen 24 idiopátiás krónikus urticarás betegben (kizártuk a fizikai urticariát, valamint az egyéb etiológiai tényezők: étel, gyógyszer, gócfertőzés szerepét), 20 egészséges személyben és 50 különböző bőrbetegségben szenvedő egyén esetében végeztünk autoszérumbőrpróbát. A vizsgált egyének adatait táblázatban foglaltuk össze (1. táblázat).

A tesztelés során az alkar bőrébe proximálról disztál felé haladva, egymástól 4 cm távolságban intrakután injekciókat adtunk: 0,1 ml tömény szérumból, 0,1-0,1 ml-t a szérumból fiziológiás sóoldattal 10-szeresére, illetve 100-szorosára hígított oldatból, végül negatív kontrollként 0,1 ml fiziológiás sóoldatot. Pozitív kontrollként a megkarcolt bőrfelületre 1 csepp 10 µg/ml töménységű hisztamin oldatot cseppentettünk. Az eredményt 15 és 30 perc múlva olvastuk le. A hiteles bőrpróba feltétele volt, hogy a beteg a vizsgálatot megelőzően legalább 3 napig ne szedjen antihisztamin tartalmú készítményt.

Pozitívnak értékeltük a próbát, ha a saját szérumból, illetve a szérumból hígításainak befecskendezési helyén 2 mm, vagy nagyobb urticaria volt látható. Ha a szérumból beadásának helyén csak erythema alakult ki, akkor a próbát negatívnak vélelmeztük.

## Eredmények

Az eredményeinket táblázatos formában foglaltuk össze (2. táblázat). Mind egészséges egyénekben, mind egyéb bőrbetegségben viszonylag sok esetben találtunk tömény szérumból pozitív autoszérumbőrpróbát. Összesen 70 egyén esetében 25 (35,7%) pozitív reakciót találtunk. Az urticariás betegcsoportban 24 egyén közül 10 (41%) esetben volt pozitív a teszt. Gyakorlatilag egészséges egyénekben 30%-ban és a bőrbetegségek csoportjában 38%-ban kaptunk pozitív reakciót a tömény szérumból.

Vizsgált személyek	n	Tömény szérumból (pozitív esetek száma)	Tízszeres hígítás (pozitív esetek száma)	Százszoros hígítás (pozitív esetek száma)
<b>Egészséges személyek</b>	20	6	0	0
<b>Urticariás betegek</b>	24	10	7	1
<b>Egyéb bőrbetegségben szenvedők:</b>				
<b>Ulcus cruris</b>	20	7	0	0
<b>Psoriasis</b>	15	5	1	0
<b>Ekcéma</b>	5	3	0	0
<b>Erysipelás</b>	5	2	0	0
<b>Bőrdaganat</b>	5	2	0	0

2. táblázat

A tömény szérumból és a hígítási sorozattal végzett autoszérumbőrpróba eredményei



A tízszeres hígítással végzett bőrpróba már értékelhető különbséget mutatott. Egészséges egyénekben egy esetben sem kaptunk pozitív reakciót. A bőrbetegségek közül egy psoriasisban szenvedő beteg esetében kaptunk pozitív reakciót 1/10 hígításban, egyébként a reakció minden esetben negatívnak bizonyult. Egy, a táblázatban nem szereplő autoimmun betegségben szenvedő sclerodermás betegben ugyancsak találtunk 1/10 hígításban pozitív reakciót.

Az idiopatiás krónikus urticariás csoportban tömény szérummal tíz esetben, 1/10 hígításban 7 esetben, 1/100 hígításban 1 esetben kaptunk pozitív reakciót.

### Megbeszélés

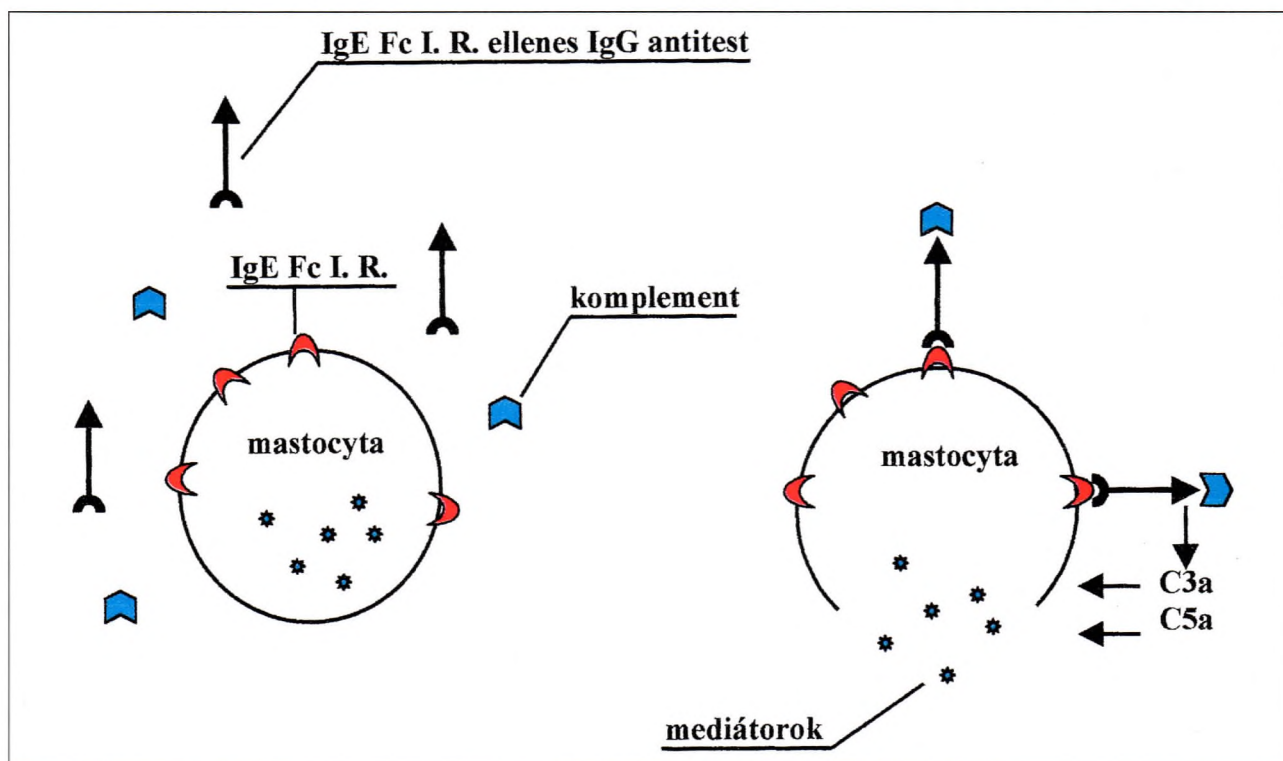
Az autoimmun urticariában IgG ritkábban IgE típusú autoantitestek mutathatók ki a magas affinitású IgE receptor alfa alegysége (FcεR1α) ellen. A mediátor felszabadulás pontos mechanizmusa nem ismert. Lehetséges direkt módon is, de elképzelhető komplement dependens folyamat is (1. ábra). Az ilyen mechanizmus alapján kialakuló urticariás betegség meglehetősen terápiareszisztens formák közé tartozik (1, 2, 3, 4, 5, 12).

Kezelésében ciklosporin A, intravénás immunglobulin adását, illetve plazmaferézis elvégzését javasolják (3, 4, 10, 14). Magunk Cortrozyin depot injekció adásával, illetve szteroid kezeléssel is értünk el jó eredményeket.

Az autoimmun urticaria diagnózisa nem megoldott. Az irodalom ma is legelfogadottabbnak az autoszérum intrakutan bőrpróbát tartja. Használják ELISA tesztet, illetve Western blot technikát is az autoantitestek kimu-

tatására, de ezek az eljárások nem terjedtek el. Ugyancsak alkalmazzák egészségesek bazofil sejtjeinek aktiválását a beteg szérummal és nézik a hisztamin felszabadulást (3, 5, 13).

Magunk jelenleg legjobbnak ugyancsak az autoszérum bőrpróbát tartjuk, de úgy véljük, hogy a tömény vagy feles hígítással végzett tesztelés aspecifikus reakciókhoz is vezet. Ennek igazolására végeztük vizsgálatainkat egészséges egyénekben és különböző bőrgyógyászati betegségekben. Az egészséges személyekben és egyéb bőrbetegségekben tömény szérummal kapott pozitív bőrteszt lehetséges magyarázata a szérumban kis koncentrációban jelenlévő autoantitesteknek tudható be. Ezek az autoantitestek Greaves (4) és Sabroe (12, 13) közlése szerint más Ig alosztályba tartoznak, mint az autoimmun urticaria kiváltásáért felelős ellenanyagok. Számos szerző számolt be immunreaktív, hisztamin felszabadító autoantitestek előfordulásáról, valamint más hisztamin felszabadulást okozó anyagról urticariával nem járó egyéb kórképekben és autoimmun betegségekben – pl. dermatomyositisben, pemphigusban és sclerodermában (3, 5, 12). A psoriasis arthropathias betegben és a sclerodermában talált 1/10 hígításban kimutatott pozitív autoszérum bőrteszt is ilyen módon magyarázható. A psoriasis patogenezisében régóta szerepet tulajdonítanak immunológiai folyamatoknak. A betegeknek gyakran emelkedik a szérum immunglobulin szint és a keringő immunkomplexek mennyisége, valamint magasabb az egészséges személyeknél is megtalálható stratum corneum ellenes komplement kötő antitest titer. A betegek egy részénél antinukleáris antitestek, mások rheumafaktorok mutathatók ki (6, 9, 11).



1. ábra

Az autoimmun urticaria lehetséges patomechanizmusa



Mint eredményeinkből látható, egészséges egyéneknél és nem urticariás bőrgyógyászati betegségekben is viszonylag nagy számban találtunk a tömény szérummal történő tesztelés esetén pozitív reakciókat. Ezeket aspecifikusnak tartjuk.

Vizsgálatainkból az is kitűnik, hogy a szérum 1/10 vagy 1/100 hígításban végzett bőrpróbák esetén ezek az aspecifikus reakciók kiiktathatók. *Sabroe és munkatársai* (13) is igyekeztek standardizálni a tesztelést, azonban többirányú méréseik ellenére is maradtak aspecifikus leletek. Végső és teljes mértékben elfogadható specifikus teszt csak akkor lesz elérhető, ha direkt módon, gyárilag előállított ELISA lemezek lesznek elérhetőek, megbízható antigén használatával. Addig első megközelítésként marad az autoszérum intrakután bőrteszt.

Eredményeink alapján javasoljuk a módszerünkben leírt hígítási sorozattal történő tesztelést. Autoimmun urticaria feltételezett diagnózisként akkor értékeljük a tesztet, ha legalább 1/10 hígításban is 2 mm vagy annál nagyobb urtica provokálható. Természetesen a beteg anamnesztikus adatai, az egyéb etiológiai tényezők kizárása, a hagyományos terápia iránti rezisztencia szintén fontos a pontos diagnózis felállításához. Ekkor és csakis ekkor jönnek szóba az irodalomban javasolt immunmoduláló kezelések.

## IRODALOM

1. *Bindslev-Jensen C., Finzi A., Graves M. et al.*: Chronic urticaria diagnostic recommendations. *J. Eur. Acad. Dermatol.* (2000) 14, 175-180.
2. *Claveau J. Lavoie A., Brunet C. et al.*: Chronic idiopathic urticaria: Possible contribution on histamine-releasing factor to pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.* (1993) 92, 132-137.
3. *Grattan C. E. H., Sabroe R. A., Greaves M.*: Chronic urticaria. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2002) 46, 645-657.
4. *Greaves M.*: Current reviews of allergy and clinical immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2000) 14, 197-211.
5. *Hide M., Davin M., Francis B. et al.*: Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *New Eng. J. Med.* (1992) 328, 1599-1604.
6. *Hunziker T.*: Circulating immun complexes in patients with psoriasis: do they exist? *Exp. Dermatol.* (1992) 1, 149-151.
7. *Husz S., Dobozy A.*: Urticaria. *Transzfúzió* (1998) 31, 51-59.
8. *Husz S.*: Az urticaria patogenezise, klinikai formái és kezelése. *Med. Anon.* (2002) 5, 37-41.
9. *Kemény L., Dobozy A.*: A psoriasis pathogenesisének immunológiai vonatkozásai. *The pathogenesis of psoriasis. Kórház* (1996) 3, 31-34.
10. *Olasz K., Török L.*: Terápiarezisztens autoimmun patogenezisű, krónikus urticaria sikeres kezelése cyclosporin a-val 3 eset kapcsán. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2000) 76, 19-21.
11. *Reeves W.*: Autoimmune mechanisms in psoriasis. *Semin. Dermatol.* (1991) 10, 217-224.
12. *Sabroe, R. A., Seed, P. T. Stat C. et al.*: Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FCER1 or anti-IgE autoantibodies. *J. Am. Acad. Dermatol.* (1999) 40, 443-450.
13. *Sabroe, R. A., Grattan C. E. H. Francis, M. et al.*: The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br. J. Dermatol.* (1990) 140, 446-452.
14. *Szegedi A., Irinyi B., Hunyadi J.*: A krónikus urticaria. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2002) 78, 101-106.
15. *Török L., Kirschner Á.*: Az autológ serum próba jelentősége krónikus urticariában. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2001) 77, 163-165.

Érkezett: 2003. x. 10.

Közlésre elfogadva: 2003. x. 27.

## HAZAI HÍREK

A Magyar Dermatológiai Társulat Cutan Lymphoma Munkacsoportja **2003. XI. 7-én** tudományos ülést tartott, CD30+ lymphoproliferatív folyamatok a bőrben témakörben

### Elhangzott előadások:

Dr. Korom Irma:

SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

*Lymphomatoid papulosis, klinikai, szövettani jellegzetességek.*

Dr. Vajda Adrienne:

Magyar Honvédség Központi Honvédkórház Bőrgyógyászati Osztály, Budapest

*CD 30+anaplasticus, nagy sejtes lymphoma cutan manifestációja*

Dr. Szalai Zsuzsa:

Heim Pál Gyermekkorház, Budapest

*CD 30+cutan anaplasticus, nagy sejtes lymphoma gyermekkori esete*

Dr. Szomor Árpád:

Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika

*CD 30+lymphoma*

Az ülésen a CD 30+primer cutan lymphoproliferatív folyamatok diagnosztikus, terápiás protokolljára, országos regiszter elkészítéséhez tervezetet készítettek.

*Dr. Marschalkó Márta* e. docens

Semmelweis Egyetem Bőr- és Nemikórtani Klinika

marmar@bor.sote.hu