

Η Δοκιμασία Ζώνης Λύκου

Σύγχρονες απόψεις

Γ. ΑΥΓΕΡΙΝΟΥ, Π. Γ. ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΣ

Α' Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Α. Συγγρός»

Αρκετοί τύποι ανοσοσφαιρινών και διάφοροι παράγοντες του συμπληρώματος είναι δυνατόν να ευρίσκονται σε δέρμα από βλάβη ή και σε υγιές δέρμα ασθενών με ερυθρηματώδη λύκο (ΕΛ).

Επίσης, στα τοιχώματα αγγείων του επιφανειακού χοριακού πλέγματος ανιχνεύονται εναποθέσεις ανοσολογικών στοιχείων, ανεξάρτητα από την παρουσία φλεγμονώδους τοιχωματικής βλάβης του αγγείου. Σε μια υποομάδα ασθενών με ΕΛ, θετικών για το UI-RNP αντιγόνο, μπορεί να παρατηρηθεί φθορισμός στους πυρήνες των κυττάρων της επιδερμίδας με ανοσοσφαιρίνη IgG. Συχνά, ανοσοσφαιρίνες εναποτίθενται στα λεγόμενα «κυτταρικά σωμάτια» (cytoid bodies), στα οποία προσδίδουν το χαρακτηριστικό φθορισμό.

Παρόμοια αυτά, η εναπόθεση ανοσοσφαιρινών αποκλειστικά ή ανοσοσφαιρινών και παραγόντων του συμπληρώματος μαζί σε μία κοκκώδη, συνεχή σαν ζώνη διάταξη, κατά μήκος του χοριοεπιδερμικού συνδέσμου σε δέρμα από βλάβη, αλλά και σε υγιές δέρμα ασθενών με ΕΛ, αποτελεί το κύριο ανοσοπαθολογικό χαρακτηριστικό της νόσου.

Ο όρος δοκιμασία ζώνης λύκου (lupus band test) χρησιμοποιείται για να περιγραφεί η εξέταση τόσο υγιούς, όσο και δέρματος από βλάβη ασθενών με ΕΛ για την ανίχνευση ζώνης λύκου. Αποτελεί ακόμη ένα εργαστηριακό εύρημα με διαγνωστική, αλλά και προγνωστική αξία, σε σχέση κυρίως με το συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο (ΣΕΛ).

Από διάφορους ερευνητές προτιμάται ο όρος «θετική δοκιμασία ζώνης λύκου», όταν πρόκειται να περιγραφούν τα αποτελέσματα της εξέτασης που έγινε σε υγιές δέρμα ασθενών με ΕΛ.

Πρώτοι, οι Burnham και συν. περιέγραψαν την παρουσία ανοσοσφαιρινών και συμπληρώματος κατά μήκος του χοριοεπιδερμικού συνδέσμου σε δέρμα από βλάβη ασθενών με ΕΛ¹. Λίγο αργότερα, ο Cormane ανακάλυψε παρόμοια στοιχεία και σε υγιές δέρμα².

Διάφοροι μορφολογικοί τύποι εναποθέσεως ανοσολογικών στοιχείων έχουν περιγραφεί, δεν υπάρχει όμως γενικότερη παραδοχή στο κατά πόσον αυτές οι μορφολογικές παραλλαγές μπορεί να έχουν σημαντική κλινική σημασία³.

Κλινική, διαγνωστική και προγνωστική σημασία

Για να είναι πιο αξιόπιστη η ερμηνεία των ευρημάτων της δοκιμασίας ζώνης λύκου, πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη ορισμένοι παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο: ο τύπος των ανοσοσφαιρινών που εναποτίθενται και η ένταση του φθορισμού που προκαλείται, η ανατομική θέση λήψεως δέρματος για την εξέταση, η ηλικία και η μορφο-

Διάφοροι μορφολογικοί τύποι εναποθέσεως ανοσολογικών στοιχείων έχουν περιγραφεί, δεν υπάρχει όμως γενικότερη παραδοχή στο κατά πόσον αυτές οι μορφολογικές παραλλαγές μπορεί να έχουν σημαντική κλινική σημασία.



λογία των δερματικών βλαβών, η επίδραση τυχόν θεραπευτικής αγωγής που έχει προηγηθεί, η συνύπαρξη και άλλων συστηματικών νοσημάτων (εκτός του ΕΛ) και τέλος, τα συχνά ψευδώς θετικά ευρήματα^{4,5,6}.

Έτσι, διαπιστώνεται σημαντική ποικιλία ευρημάτων, ανάλογα με την ανατομική περιοχή από την οποία έχει ληφθεί δέρμα για την εξέταση, είτε αυτό προέρχεται από βλάβη ΕΛ, είτε από υγιή περιοχή, π.χ. σε δέρμα από το πρόσωπο ασθενούς που εξετάζεται για ζώνη λύκου, παρουσιάζονται συχνότερα θετικά αποτελέσματα από ότι σε δέρμα του κορμού. Επίσης, η ζώνη λύκου εμφανίζεται πολύ συχνότερα θετική σε δέρμα από βλάβη σε ηλιοεκτεθειμένες εκτατικές περιοχές, παρά σε δέρμα από βλάβη ή υγιές δέρμα σε καλυμμένες καμπτικές περιοχές^{7,8}. Ακόμη και όταν εξετάζονται πολλαπλά δείγματα δέρματος της ίδιας ανατομι-

κής περιοχής, μπορεί να διαπιστωθούν διαφορές στην ύπαρξη και στη σύσταση της ζώνης λύκου, που έχει και πειραματικά διαπιστωθεί σε υβριδικά πρότυπα ΣΕΛ (N2B/N2WF1).

Από τις πρώτες διαπιστώσεις ήταν ότι η ζώνη λύκου παρουσιαζόταν πολύ συχνά (90%) σε δέρμα από βλάβες δισκοειδούς ΕΛ. Όμως, μεταγενέστερες μελέτες αναφέρουν σημαντικά μικρότερη συχνότητα (60-80%). Επιπλέον, τονίζεται ότι θετική ζώνη λύκου είναι πιθανότερο να βρίσκεται σε βλάβες δισκοειδούς ΕΛ πάνω από τον τράχηλο, ενώ σε βλάβες του κορμού το ποσοστό είναι αρκετά μικρότερο (20-50%). Ακόμη, δέρμα από βλάβες ασθενών με υποξύ ΕΛ φαίνεται να παρουσιάζει μικρότερη συχνότητα θετικής ζώνης λύκου (60%) από το αντίστοιχο δέρμα ασθενών με δισκοειδή ΕΛ⁹.

Η ανεύρεση θετικής ζώνης λύκου σε υγιές δέρμα ασθενών με ΕΛ^{4,5,6} ποικίλλει. Έτσι, στο υγιές δέρμα ασθενών με εντοπισμένο δισκοειδή ΕΛ, η δοκιμασία ζώνης λύκου σπάνια αποβαίνει θετική. Η θετική δοκιμασία ζώνης λύκου σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να προσανατολίζει προς τη διάγνωση ΣΕΛ. Στον υποξύ ΕΛ, μόνο κατά 25% περίπου αποβαίνει θετική η δοκιμασία ζώνης λύκου από υγιές δέρμα⁸.

Για πολλά χρόνια μετά την ανακάλυψή της, η θετική ζώνη λύκου σε δέρμα από βλάβη ή σε υγιές δέρμα ασθενών με ΕΛ εθεωρείτο εύρημα μεγάλης αξίας για τη νόσο.

Σχετικά πρόσφατα, και με την εξέλιξη της τεχνικής του ανοσοσφαιρισμού, έγινε φανερό ότι παρόμοια ευρήματα μπορεί να υπάρξουν σε υγιές ή σε δέρμα από βλάβη και άλλων δερματοπαθειών, όπως ο ομαλός λειχήνας, η ροδόχρον νόσος, οι αγγειίτιδες^{6,9}. Στις περισσότερες από αυτές τις δερματοπάθειες, η κύρια ανοσοσφαιρίνη που εναποτίθεται στη ζώνη είναι η IgM, ενώ φαίνεται ότι η εναπόθεση IgG είναι πλέον ειδική για τον ΕΛ.

Πρόσφατες μελέτες, επίσης, απέδειξαν ότι εάν 4 ή περισσότερα από τα 7 κύρια ανοσολογικά στοιχεία (ανοσοσφαιρίνες και παράγοντες συμπληρώματος) ανευρίσκονται στο υγιές δέρμα, η διαγνωστική αξία για τον ΣΕΛ ανέρχεται σε 94%¹⁰. Πάντως, η άποψη ότι η θετική δοκιμασία ζώνης λύκου σε υγιές δέρμα αποτελεί σημαντικό προγνωστικό στοιχείο, όσον αφορά στη νεφρίτιδα επί ΣΕΛ, εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη¹⁰. Ωστόσο, μια σημαντική αναδρομική μελέτη παρουσιάζει στοιχεία που ενισχύουν την άποψη ότι υφίσταται σχέση μεταξύ της παρουσίας ζώνης λύκου σε ηλιοεκτεθειμένο δέρμα και στον κίνδυνο νεφρικής νόσου και πρώιμου θανάτου¹³.

Ενδεικτικές είναι, επίσης, οι εργασίες που υποστηρίζουν τη σχέση μεταξύ της ανιχνεύσεως θετι-

⇒ κής δοκιμασίας ζώνης ήλυκου σε υγιές δέρμα και των τίτλων κυκλοφορούντων αντισωμάτων κατά της διπλής έλικας του DNA (dsDNA)^{12,14,15}. Είναι χαρακτηριστικό ότι ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που χορηγούνται θεραπευτικώς ελαττώνουν τον τίτλο των αντισωμάτων dsDNA και συγχρόνως εξασθενίζουν ή εξαφανίζουν τη ζώνη ήλυκου^{10,13}. Οι ερευνητές όμως, δεν προτείνουν την αντικατάσταση της εξετάσεως για αντισώματα dsDNA στον ορό των ασθενών με την παρακολούθηση της θετικότητας ή μη της δοκιμασίας ζώνης ήλυκου.

Μηχανισμοί σχηματισμού

Η εξέταση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο απέδειξε ότι τα ενεργά ανοσοολογικά στοιχεία που συσσωρεύονται στη ζώνη ήλυκου εντοπίζονται στο συνδετικό ιστό της περιοχής, κάτω από τη βασική μεμβράνη (στο άνω θηλώδες τμήμα του χορίου), ενώ σε μικρότερο βαθμό συμμετέχουν οι υπενδοθηλιακές περιοχές των μικρών αγγείων^{16,17}. Παλαιότερες μελέτες, σε υγιές δέρμα ασθενών με ΣΕΛ, έχουν δείξει αντισωματική δραστηριότητα, τόσο έναντι συστατικών του κυτταρικού πυρήνα, όσο και έναντι στοιχείων της βασικής μεμβράνης¹⁸. Μεταγενέστερες ερευνητικές εργασίες υποστηρίζουν ότι ασθενείς με ΣΕΛ εμφανίζουν συχνά μικρούς τίτλους αντισωμάτων, που στρέφονται κατά του αντιγόνου της επίκτητης πομφολυγώδους επιδερμιδολήυσεως (προκολληγόνο τύπου VII)¹⁹.

Πειραματικές μελέτες σε ποντίκια, που είχαν εκτεθεί σε υπεριώδη ακτινοβολία, έδειξαν ότι υπάρχει τάση να εντοπίζονται στο χοριοεπιδερμικό όριο αντισώματα εναντίον διαφόρων πυρηνικών αντι-

γόνων²⁰. Αυτό ίσως να σχετίζεται με την παρατηρούμενη τάση πυρηνικών στοιχείων (π.χ. DNA) για σύνδεση με το κολληγόνο τύπου IV, που είναι στοιχείο της βασικής μεμβράνης²¹. Μια ισχυρότερη απόδειξη της δραστηριότητας κατά του DNA στη ζώνη ήλυκου προσέφερε η ανεύρεση κοινών ιδιότυπων αντι-DNA αντισωμάτων στο χοριοεπιδερμικό σύνδεσμο σε δέρμα ασθενών, τόσο με ΔΕΛ, όσο και με ΣΕΛ²².

Αυτές οι παρατηρήσεις, μαζί με το ότι η ζώνη ήλυκου βρίσκεται συχνότερα σε δερματικές περιοχές με μεγάλη επιδερμική διαφοροποίηση (turnover), ενισχύουν την υπόθεση για το σχηματισμό της ζώνης ήλυκου. Σύμφωνα με αυτή, πυρηνικά συστατικά, που ελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της επιδερμικής διαφοροποίησης, συνδέονται πιθανότατα με κολληγονικά στοιχεία του χοριοεπιδερμικού συνδέσμου και έτσι δημιουργούν τις προϋποθέσεις για τον εντοπισμό αντιπυρηνικών αντισωμάτων σε αυτή την περιοχή²³. Πάντως, η μελέτη γύρω από το θέμα συνεχίζεται και πιθανότατα στο άμεσο μέλλον θα έχουμε περισσότερες πληροφορίες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bumham TK, Neblett TR, Fine C. The application of the fluorescent antibody technique to the investigation of lupus erythematosus and various dermatoses. *J Invest Dermatol* 1963; 41:451-457.
2. Germane RH. «Bound globulin in the skin of patients with chronic discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1964, i:534-539.
3. Bumham TK, Fine C. The immunofluorescent «band» test for LE. Morphologic variations of the band of localised immunoglobulins at the dermalepidermal junction in LE. *Arch Dermatol* 1969; 99:413-421.
4. Southerner RD, Gilliam JN. Regional variation in the deposition of subepidermal immunoglobulin in N2B/N2WF1 mice: Association with epidermal DNA synthesis. *J Invest Dermatol* 1979; 72:35-40.
5. Kay DM, Tuffanelli DL. Immunofluorescent techniques in clinical diagnosis of cutaneous disease. *Ann Intern Med* 1969; 71:753-762.

6. Dahl MV. Usefulness of direct immunofluorescence in patients with lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1983; 119:1010-1014.
7. Jacombs ML, Schned ES, Byrystm JC. Variability of the lupus band test. *Arch Dermatol* 1983; 119:883-887.
8. Southeimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol* 1979; 115:1409-1415.
9. Smith CD, Marino C, Rothfield NF. The clinical utility of the lupus band test. *Arthritis Rheum* 1984; 27:382-387.
10. Dahl MV, Gilliam JN. Direct immunofluorescence in lupus erythematosus. In: Bentner EM, Choezelski TP, Bean SF (eds) *Immunopathology of the Skin*. 3rd ed, Wiley, New York, 1987; 235-256.
11. Gilliam JN, Cheatum DE, Hurd ER et al. Immunoglobulin in clinical uninvolved skin in systemic lupus erythematosus: Association with renal disease. *J Clin Invest* 1974; 53:1434-1439.
12. Provost TT, Andreas GA, Maddison PJ. Lupus band test in untreated SLE patients: Correlation of immunoglobulin deposition in the skin of the extensor forearm with clinical renal disease and serological abnormalities. *J Invest Dermatol* 1980; 74:407-412.
13. Davis BM, Gilliam JN. Prognostic significance of subepidermal immune deposits in uninvolved skin of patients with systemic lupus erythematosus: a ten year longitudinal study. *J Invest Dermatol* 1984; 83: 242-248.
14. Pennebaker JB, Gilliam JN, Ziff M. Immunoglobulin classes of DNA binding activity in serum and skin in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1977; 60:1331-1339.
15. Southeimer RD, Gilliam JN. A reappraisal of the relationship between subepidermal immunoglobulin deposits and DNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1979; 72:29-36.
16. Wolff HH, Schreiner E, Wolff K. Immunoglobulins at the dermaepidermal junction in lupus erythematosus: ultrastructural investigations. *Arch Dermatol Forsch* 1973; 246:197-202.
17. Ueki H, Wolff HH, Braun-Falco O. Cutaneous localization of human gammaglobulins in lupus erythematosus. An electron microscopical study. *Arch Dermatol Forsch* 1974; 248:297-304.
18. Landry M, Sams WM. Systemic lupus erythematosus. Studies of the antibodies bound to skin. *J Clin Invest* 1973; 52:1871-1878.
19. Briggaman RA, Gammon WR, Woodley DT. Epidermolysis bullosa acquisita of the immunopathological type (dermolytic pemphigoid). *J Invest Dermatol* 1985; 85:795.
20. Natali PG, Tah EM. Experimental skin lesions in mice resembling systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1973; 16:579-583.
21. Izui S, Lambert P, Meischer PA. In vitro demonstration of a particular affinity of glomerular basement membrane and collagen for DNA. *J Exp Med* 1976; 144:428-436.
22. Isenberg P, Dudeney C, Wojnaroska F. Detection of crossreactive anti-DNA antibody: idiotypes on tissue-bound immunoglobulins from skin biopsies of lupus erythematosus. *J Immunol* 1985; 135:261-269.
23. Gilliam JN. The significance of cutaneous immunoglobulin deposits in lupus erythematosus and N2B/N2WF1 hybrid mice. *J Invest Dermatol* 1975; 65:154-160.