

Kronik İdiyopatik Ürtikerli Olgularda Tüberkülin Deri Testi Yanıtı ve T-lenfosit Alt Grupları

Tuberculin Skin Reactivity and T-lymphocyte Subgroups in Patients with Chronic Idiopathic Urticaria

Burhan Engin, Mustafa Özdemir, İnci Mevlitoğlu

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Özet

Amaç: Otolog serum testinin (OST) otoimmün ürtiker tanısında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmada OST ve hüresel immünite belirleyicilerinin ilişkili olup olmadıklarını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla 68 hasta ve 37 kontrol grubuna OST ve tüberkülin deri testi (TDT) uygulandı ve T-lenfosit alt grupları ölçüldü.

Bulgular: OST kontrol grubuna göre ürtikerli hastalarda anlamlı olarak pozitif bulundu. TDT yanıtı 32 hastada pozitif. T-lenfosit alt grupları CD4: %41.3±3.4, CD8: %34±6.5, CD4/CD8: %1.2, CD3: %66±8.8 şeklindeydi.

Sonuç: Sonuç olarak kronik ürtiker hastalarında OST'nin, TDT yanıtı ve T-lenfosit alt grupları ile ilişkili olmadığını belirledik. (*Turkderm 2007; 41: 54-6*)

Anahtar Kelimeler: Kronik idiyopatik ürtiker, tüberkülin deri testi, T-lenfosit alt grupları

Summary

Background and Design: It has been demonstrated that the autologous serum skin test (ASST) has an important role in clinical test for detection of autoimmune-based urticaria. The aim of this study was to evaluate the ASST and cell immunity modifiers.

Materials and Methods: We examined 68 patients and 37 control subjects, performed ASST and tuberculin skin reactivity (TST) and measured T-lymphocyte subsets.

Results: ASST was significantly positive in urticaria patients compared to control subjects. Thirty-two patients had positive TST reactivity. T-lymphocyte subsets were as follows: CD4: %41.3±3.4, CD8: %34±6.5, CD4/CD8: %1.2, CD3: %66±8.8. ASST was not related to the TST reactivity and T-lymphocyte subsets.

Conclusion: These data provided that ASST does not seem to be associated with TST reactivity and T-lymphocyte subsets. (*Turkderm 2007; 41: 54-6*)

Key Words: Chronic idiopathic urticaria, tuberculin skin test, T-lymphocyte subgroups

Kronik idiyopatik ürtiker (KIÜ) toplumda sıklıkla görülen ancak etyolojisi çok iyi bilinmeyen dermatolojik bir hastalıktır¹⁻⁵. KIÜ etyolojisinde otoimmünite en önemli neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Otolog serum testi (OST) bu hastalarda kolayca tanıya gitmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Hüresel immünitenin bu hastalarda bozulduğuna dair elimizde yeterli bilgi bulunmamaktadır⁶⁻¹¹.

Kronik ürtikerli hastalarda sıklıkla bildirilen otoimmünitenin T-lenfosit yanıtı ile bağlantılı olduğu bilinmektedir⁸. Çalışmamızda KIÜ'li hastalarda tüberkülin deri testi (TDT) ve T-lenfosit alt grupları ile hüresel immünitenin sorgulanmasını amaçladık. KIÜ'li hastalarda

otoimmünite tespitinin bu yöntemlerle OST'ye yardımcı olarak yapılabileceğini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Nisan-Ağustos 2006 tarihleri arasında Dermatoloji kliniğimize başvuran ve KIÜ tanısı konulan 24 erkek ve 44 kadın toplam 68 hasta alındı. KIÜ tanısı için ürtiker şikayetinin 6 haftadan fazla bir süredir devam ediyor olması ve neden olabilecek etyolojik ajanların dışlanması esas alındı. Bu amaçla hastalardan detaylı bir anamnez alındı ve fizik muayene yapıldı. Rutin biyokimya tahlilleri her hastada ayrıca değerlendirildi.



rildi. Olguların yaşı, cinsiyeti, ve ürtiker süresi kaydedildi. Hastalar araştırma süresince antihistaminik, kortikosteroid ve immünsüpresif tedavi almadı. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet oranı hasta grubu ile uyumlu 37 sağlıklı kişi seçildi.

Çalışmaya alınan olguların tümünün serumları ayrıştırıldı ve sağ ön kola serum fizyolojik ile karşılaştırılmalı olarak dermis içine uygulandı. Ürtiker plağı 30 dakika sonra değerlendirildi ve serum fizyolojiktan 1.5 mm ve daha büyük olan plak pozitif olarak değerlendirildi.

Olguların tümüne "Mantoux" yöntemiyle 0,1 mL (5TÜ) PPD solüsyonu kullanılarak TDT sol kol ön yüze uygulandı. Sonuçlar 72 saat sonra bir araştırmacı tarafından değerlendirildi ve oluşan endürasyonun çapı her iki grupta ayrı ayrı ölçüldü. TDT yapılmadan önce hastalar bilgilendirildi ve onayları alındı.

Çalışmaya alınan olguların rutin biyokimyasal incelemeleri ile T-lenfosit alt grup analizleri yapıldı. T-lenfosit alt grup analizleri Çocuk İmmünoloji Laboratuvarı'nda "Flow-Cytometry" yöntemi kullanılarak yapıldı ve normal değerler; CD4: %27-57, CD8: %19-38, CD4/CD8: 0.6-3.3, CD3: %58-82 olarak alındı.

İstatistiksel değerlendirmeler için χ^2 ve Student's t-test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin < 0.05 olması kabul edildi.

Bulgular

Toplam 68 hastanın 24'ü (%35) erkek, 44'ü (%65) kadın olup, yaş ortalaması 34±4 idi. Kontrol grubunun ise 16'sı (%43) erkek, 21'i (%47) kadın idi ve yaş ortalaması 29±3 olarak bulundu. Hastalar kronik ürtiker şikayetinin sürelerine göre değerlendirildiğinde ortalama süre 18±3 ay olarak kaydedildi.

OST hastaların %52'sinde (36/68) ve kontrol grubunun %10'ünde (4/37) pozitif olarak tespit edildi. KİÜ'li hastalarda OST pozitifliği kontrol grubuna göre anlamlı derecede pozitif olarak değerlendirildi.

TDT'nin endürasyon çapı KİÜ'li hastalarda 8,6±4.2 mm ve kontrol grubunda 7.8±6.2 mm olarak bulundu. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Testin pozitifliğini etkileyebilecek parametreler değerlendirildiğinde; yaş, cinsiyet ve kronik ürtiker süresi ile TDT pozitifliği arasında ilişki saptanmadı.

T-lenfosit alt grup analizinde ortalama değerler; CD4: %41.3±3.4, CD8: %34±6.5, CD4/CD8:%1.2, CD3: %66±8.8 olarak ve normal sınırlarda bulundu. Kontrol grubundaki T-lenfosit alt grup değerleri de normal sınırlarda bulundu. Çalışmaya alınan olguların T-lenfosit alt grup analizleri ile TDT yanıtı ve OST yanıtları açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

OST yanıtı pozitif olan ve olmayan KİÜ'li hastaların TDT ve T-lenfosit alt grup analizleri açısından kendi içlerinde ve kontrol grubuna karşı yapılan kıyaslamalarında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Tartışma

Önceleri idiyopatik olarak bilinen ürtiker olgularında kişinin kendi serumunun dermal injeksiyonu neticesinde klinik, immünolojik ve histolojik olarak klasik ürtiker plaklarına benzeyen lezyonlar gelişmiştir. KİÜ'li hastaların %30-60'ında OST'nin pozitif olduğu saptanmıştır^{10,12-14}. Testin sensitivitesi yaklaşık olarak %70 ve spesifitesi %80 olarak belirtilmiştir^{2,7,9,15-17}. Olgularımızda OST pozitifliğini normal popülasyona göre

anamlı bulduk. Bu testin histamin ve mast hücre yanıtına bağlı olduğu ve pasif olarak sağlıklı bireylere aktarılabileceği belirtilmiştir. Ancak dolanan immün komplekslerin bu yanıtın sorumlu olup olmadığı tartışmalıdır. KİÜ'li hastaların ancak %50'sinde dolanan otoantikörler tespit edilmiştir^{15,18}. Aynı şekilde serumda belli bir derecede tespit edilmiş inaktif IgE'nin inaktif olduğu serumda da otolog serum testi pozitifliği değişmemiştir^{6,15,19,20}. Bu durumda sadece OST'nin pozitif olduğu ürtiker hastalarını 'otoimmün' olarak değerlendirmek doğru olmayacaktır^{2,3,7,11}. İn situ ve serumdaki hücre immün yanıt göstergelerinin belirlenmesi, dolanan otoantikörlerin gösterilmesinde spesifik bir test olarak kabul edilmeyen otolog serum testinin desteklenmesinde yararlı olabilir. Bu amaçla OST ile beraber aynı hasta grubunda ve kontrol grubunda TDT yanıtına baktık ve T-lenfosit alt grup analizlerini yaptık.

Sıklıkla otoimmün mekanizma sonucunda ortaya çıkan KİÜ olgularında hücre immüniteyi belirlemek hastaların takibi ve tedavinin yönlendirilmesi açısından önemlidir. Ülkemizde BCG aşısı doğumdan sonra ve 6 ve 12 yaşlarında tüm çocuklara uygulanmaktadır. Bu aşının yardımcı T hücre yanıtının oluşumunda immünoadjuvan bir rol oynadığı bilinmektedir²¹⁻²³. TDT yanıtını yaş, immünsüpresif ilaç kullanımı ve beslenme durumu etkileyebilir. Hastalarımızda ve kontrol grubunda yanıt pozitiflik yapabilecek bu faktörlerden hiçbiri mevcut değildi. TDT yanıtının hücre immüniteyi belirlemede kullanılabilecek basit bir test olduğu bilinmektedir²⁴⁻²⁶. Çalışmamızda KİÜ'li olguların yaklaşık yarısında TDT pozitifliği bulunmuştur. Bu yanıtın OST sonucu ve KİÜ süresi ile bağlantılı olmadığı ve hücre immün yanıt göstergeleri olan T-lenfosit alt grupları ile ilişkili olmadığı saptanmıştır.

KİÜ hastalarında yapılan moleküler immünopatoloji çalışmalarında başlangıçta mast hücrelerinin aktive olduğu ve sonrasında yardımcı T lenfositlerinin rol oynadığı hücre immüniteyi hiper-sensitivite reaksiyonunun geliştiği bildirilmiştir. Bu sonuçta göre T lenfositlerinin inflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir⁸. Serumda "Flow-Cytometry" yöntemi ile bazofil aktivasyon belirteçleri çalışılmış ve bazofil CD203c ekspresyonunun OST sonucu ile paralellik gösterdiği belirlenmiştir¹⁵. T-lenfosit alt gruplarının normal serumdaki oranlardan farklı olarak KİÜ'de hastadan hastaya farklı sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir. Ancak bununla beraber yeni çalışmalarda CD4/CD8 oranının CD4 lehine arttığı gözlenmiştir^{8,27}.

OST yanıtlarının 24 saat sonra yapılan biyopsilerinin değerlendirildiği bir çalışmada CD4 T-lenfosit oranları CD8 hücrelerinden fazla bulunmuştur^{7,8}. Bu sonuçla beraber diğer inflamatuvar dermatozlarda olduğu gibi CD4 T lenfositlerinin hastalığın patojenezinde en önemli rol oynayabileceği üzerinde durulmuştur. Ayrıca mast hücre degranülasyonunu tetikleyen histamin serbestletici faktörlerin yönlendiricisi olabileceği belirtilmiştir. T-lenfosit alt gruplarının ürtikeryal deri alanlarında etkilenmeyen deri bölgelerine göre daha az oranda tespit edilmesi T-lenfositerinin KİÜ hastalarında sistemik olarak aktive olduğunu göstermiştir⁸. Çalışmamızda KİÜ'li olgularda ve kontrol grubunda serumda CD4, CD8, CD4/CD8 ve CD3 oranlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu yanıtlar OST pozitifliği açısından değerlendirildiğinde yine anlamlı bir sonuç çıkmamıştır.

TDT yanıtının in situ immün hücreler tarafından oluşturulduğu bilinmektedir²⁸. Bununla beraber hücre immün yanıt göstergeleri olan T-lenfosit alt gruplarının da her iki grupta

TDT yanıtının pozitif ve negatif olanlarında anlamlı birliktelik göstermemesi otoimmünitenin tespitinde bu uygulamaların geçersiz olduğunu gösterebilir. Belki de immün sistemi hedef alan tedavilerin kısmi başarısızlığında otoimmün ürtiker tespitinin tam olarak yapılamayışı rol oynamaktadır.

Sonuç olarak KIÜ'li hastalarda TDT yanıtı ve T-lenfosit alt gruplarının oranı normal popülasyona göre anlamlı farklılık göstermemektedir. OST yanıtında pozitiflik elde edilen hastalarda da TDT yanıtı ve T-lenfosit alt gruplarının oranını normal bulduk. Bu durumda hücrel immünite belirleyicilerinin KIÜ'li hastalarda otoimmünite tespitinde OST'ne yardımcı olarak kullanılmaları doğru olmayacaktır.

Kaynaklar

- Lorette G, Giannetti A, Pereira RS, Leynadier F, Murrieta-Aguttes M: One-year treatment of chronic urticaria with mizolastine: efficacy and safety. *J Eur Acad Dermatol* 2000; 14: 83-90.
- Başkan EB, Türker T, Gülten M, Tunali S: Lack of correlation between *Helicobacter pylori* infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2005; 44: 993-5.
- Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L et al: Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 29-31.
- Baiardini I, Giardini A, Pasquali M et al: Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003; 58: 621-3.
- Pigatto PD, Valsecchi RH: Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 2000; 55: 306-8.
- Bakos N, Hillander M: Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2003; 42: 613-5.
- Caproni M, Giomi B, Volpi W et al: Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. *Clin Immunol* 2005; 114: 284-2.
- Caproni M, Volpi W, Macchia D et al: Infiltrating cells and related cytokines in lesional skin of patients with chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test. *Exp Dermatol* 2003; 12: 621-8.
- Greaves MW: Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 2000; 55: 309-20.
- Emre S, Özçelik S, Akyol M: The relationship between autologous serum skin test and thyroid antibodies in patient with chronic idiopathic urticaria. *Türkiye Klinikleri Dermatol* 2004; 14: 149-55.
- Aytekin S, Türkmen H: Investigation of autologous serum skin test and etiological factors in 31 patients with chronic urticaria. *Türkiye Klinikleri Dermatol* 2001; 11: 141-5.
- Asero R, Tedeschi A, Lorini M et al: Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Dermatol* 2001; 31: 1105-10.
- O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black A et al: Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 138: 101-6.
- Tedeschi A, Suli C, Lorini M, Airaghi L: Successful treatment of chronic urticaria. *Allergy* 2000; 55: 1097-8.
- Sabroe RA, Greaves MW: Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* 2006; 154: 813-9.
- Grattan CEH, O'Donnell BF, Francis DM et al: Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365-72.
- Grattan C, Powell S, Humphreys F: Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 2001; 144: 708-14.
- Kaya Tİ, Akyol A. Pathogenesis of urticaria: Recent advances in the subject of chronic idiopathic urticaria pathogenesis. *Türkiye Klinikleri Dermatol* 1999; 9: 41-50.
- Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW: Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 645-57.
- Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM et al: The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140: 446-52.
- Yılmaz M, Bingöl G, Altıntaş D, Kendirli SG: Correlation between atopic diseases and tuberculin responses. *Allergy* 2000; 55: 664-7.
- Jang AS, Son MH: The association of airway hyperresponsiveness and tuberculin responses. *Allergy* 2002; 57: 341-5.
- Grüber C, Paul KP: Tuberculin reactivity and allergy. *Allergy* 2002; 57: 277-80.
- Kumar P, Thompson JJ, Frey DJ et al: Delayed hypersensitivity skin tests and subsequent renal transplant outcome. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 104-7.
- Matsuyama W, Kubota R, Hashiguchi T et al: Purified protein derivative of tuberculin upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in T lymphocytes in vitro. *Immunology* 2002; 106: 96-101.
- Ribeiro-Rodrigues R, ResendeCo T, Rojas R et al: A role for CD4+CD25+ T cells in regulation of the immune response during human tuberculosis. *Clin Exp Immunol* 2006; 144: 25-34.
- Gach JE, Sabroe RA, Greaves MW, Kobza Black A: Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *Br J Dermatol* 2001; 145: 340-3.
- Kantarçı G, Altınöz H, Şahin S, Manga G, Taşan G: Tuberculin positivity: A serious problem before transplantation in Turkey. *Transplant Proc* 2006; 38: 646-8.