

B71

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

97. ÉVFOLYAM • 2021. • 4. SZÁM



**Dr. Kárpáti Sarolta egyetemi tanár köszöntése
70. születésnapja alkalmából**

169- 232 • 2021. augusztus – ISSN 0006 –7768 (print) • HU ISSN 2064 –261X (online)

ky

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:

Kemény Lajos dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Főszerkesztő helyettes:

Marschalkó Márta dr.

Szerkesztő:

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló-Banga J. Mátyás dr.	Korom Irma dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Nagy Károly dr.
Battyáni Zita dr.	Nebenführer László dr.
Daróczy Judit dr.	Oláh Judit dr.
Dobozy Attila dr.	Podányi Beáta dr.
Farkas Beatrix dr.	Remenyik Éva dr.
Gyulai Rolland dr.	Schneider Imre dr.
Holló Péter dr.	Sárdy Miklós dr.
Horkay Irén dr.	Simon Miklós dr.
Horváth Attila dr.	Szegedi Andrea dr.
Hunyadi János dr.	Vasas Lívია dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Várkonyi Viktória dr.
Kobza Black Anikó dr.	Wikonkál Norbert dr.

TARTALOM

97. évf. 2021.4. szám

Sárdy Miklós dr.:

Dr. Kárpáti Sarolta egyetemi tanár köszöntése 70. születésnapja alkalmából 171

Soltész Lilla dr., Szegedi Andrea dr., Gáspár Krisztián dr.:

A pemphigus csoport betegségei és terápiás lehetőségei 174

Kinyó Ágnes dr.:

Atípusos klinikai formák, predisponáló tényezők és új terápiás irányelvek bullosus pemphigoidban 183

Belső Nóra dr., Mihályi Lilla dr., Orosz Zsuzsanna Zita dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr.:

Nyálkahártya pemphigoid (MMP) és terápiás lehetőségei 193

Koszorú Kamilla dr., Sárdy Miklós dr.:

Lineáris IgA dermatosis 199

Görög Anna dr., Malkovics Tamás dr., Sárdy Miklós dr.:

A dermatitis herpetiformis korszerű diagnosztikája és kezelése 204

Plázár Dóra dr., Medvecz Márta dr., Preisz Klaudia dr., Sárdy Miklós dr., Becker Krisztina dr.:

Autoimmun hólyagos betegségek ritka formái 217

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

President of editorial board:

L. Kemény MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Deputy editor – in – chief:

M. Marschalkó MD

Editor:

Gy. Pónyai MD

Editorial board:

M. J. Baló-Banga MD	I. Korom MD
Zs. Bata-Csörgő MD	K. Nagy MD
Z. Battyáni MD	L. Nebenführer MD
A. Dobozy MD	J. Oláh MD
J. Daróczy MD	B. Podányi MD
B. Farkas MD	É. Remenyik MD
R. Gyulai MD	I. Schneider MD
P. Holló MD	M. Sárdy MD
I. Horkay MD	M. Simon MD
A. Horváth MD	A. Szegedi MD
J. Hunyadi MD	L. Vasas PhD
S. Kárpáti MD	V. Várkonyi MD
A. Kobza Black MD	N. Wikonkál MD

CONTENTS

Vol. 97. N°.4. 2021.

Miklós Sárdy:

Laudation of Professor Dr. Sarolta Kárpáti on her 70th birthday 171

Lilla Soltész, Andrea Szegedi, Krisztián Gáspár:

The pemphigus group – diseases and their treatment possibilities 174

Ágnes Kinyó:

Atypical clinical variants, predisposing factors and new therapeutic guidelines in bullous pemphigoid 183

Nóra Belső, Lilla Mihályi, Zsuzsanna Zita Orosz, Zsuzsanna Bata-Csörgő:

Mucous membrane pemphigoid (MMP) and its therapeutic strategies 193

Kamilla Koszorú, Miklós Sárdy:

Linear IgA bullous dermatosis 199

Anna Görög, Tamás Malkovics, Miklós Sárdy:

The novel aspects of the diagnostics and therapy of dermatitis herpetiformis 204

Dóra Plázár, Márta Medvecz, Klaudia Preisz, Miklós Sárdy, Krisztina Becker:

Rare forms of autoimmune blistering diseases 217



Dr. Kárpáti Sarolta egyetemi tanár köszöntése 70. születésnapja alkalmából

Laudation of Professor Dr. Sarolta Kárpáti on her 70th birthday

Prof. dr. Kárpáti Sarolta egyetemi tanár 1975-ben szerzett orvosi diplomát a Budapesti Orvostudományi Egyetemen, bőrgyógyászati munkáját a Heim Pál Gyermekkorházban kezdte, Török Éva professzor asszony vezetése mellett. 1978-ban lett a bőr- és nemigyógyászat, kozmetológia szakorvosa. Már igen korán tudományos kutatással kezdett foglalkozni annak ellenére, hogy nem egyetemi klinikán dolgozott. 1981-ben 6 hónapos ösztöndíjjal a Varsói Egyetem Bőrgyógyászati Klinikáján Stefania Jabłońska professzor asszony irányítása alatt elmélyülhetett a bullosus autoimmun dermatosisok kutatásában.

Sikeres kutatómunkáját megkoronázta, hogy 1988-ban elnyerte az orvostudomány kandidátusa címet, és innentől kutatói pályája meredeken felfelé kezdett

ívelni. 1988-tól, a rangos Alexander von Humboldt ösztöndíjat elnyerve, 3 éven át a Ludwig Maximilian Egyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján kutatóként Münchenben (az akkori igazgató Otto Braun-Falco professzor úr volt). 1991-től 3 éven át az USA Nemzeti Egészségügyi Intézetek (NIH) Bőrgyógyászati Osztályán meghívott vendégkutatóként dolgozott Bethesdában, ahol Stephen Katz és John Stanley iskolájához csatlakozott.

Ezt követően hazatért Budapestre, s tudását 1994-től a Semmelweis Orvostudományi Egyetem (SOTE) Bőr- és Nemikórtani Klinikáján kamatoztatta tovább, kezdetben az Országos Bőr- és Nemikórtani Intézet tudományos főmunkatársaként Prof. Dr. Horváth Attila vezetésével. 1995-ben habilitált, ugyanezen évben

fogadták az MTA doktorává. 1996-tól a SOTE Bőr- és Nemikórtani Klinikájának docense, 1999-től egyetemi tanára lett. Horváth Attila professzor úr nyugdíjazása után, 2004 és 2016 között, a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika igazgatójaként dolgozott. 2016-tól 2021. júniusáig a klinika egyetemi tanáraként, 2021. júliusától pedig professor emeritaként tevékenykedik.

Munkásságából elsőként azt kell kiemelnünk, hogy nevéhez fűződik az alap kutatás világszínvonalú megteremtése a budapesti bőrklinikán. Kutatásai kiterjedtek az autoimmun hólyagos dermatosisokra (főleg a pemphigusra és a dermatitis herpetiformisra), a genetikai eredetű bőrbetegségekre, a terhességi dermatosisokra, valamint a melanomára. Széleskörű nemzetközi kapcsolatokat ápolt, s vezetése alatt 15 PhD hallgató nyerte el doktori címét. Kutatási eredményeit nem csupán rangos bőrgyógyászati lapokban publikálta, hanem a világranglista vezető lapjaiban is, mint a Lancet, a Journal of Cell Biology, a Journal of Experimental Medicine vagy a Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. Összesen jelenleg 668 publikációja van, melyeket közel 4000-es független idézettség jellemez. Professzor asszony össz-impaktfaktora 422,234, Hirsch-indexe 32.

Szakmapolitikai tevékenységei közül kiemelendő, hogy a Magyar Dermatológiai Társulathoz (MDT) pénztárosa, titkára, majd 2007-2008-ban elnöke volt. Éveken át a Bőrgyógyászati Szakmai Kollégium elnöki funkcióját is betöltötte. A European Society of Dermatological Research (ESDR) és a European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) vezetőségi, utóbbi csúcsvezetőségi tagja is volt. 2009-ben a Semmelweis Egyetemen ő rendezte és elnökölte az ESDR első Közép-Kelet Európában szervezett éves tudományos konferenciáját. Számos folyóirat (JID, JAAD, JEADV, EJD, JDDG, JDS) szerkesztőbizottsági tagja is volt. Dolgozott a René Touraine Alapítvány és az Európai Ritka Betegségek (ERN) nemzetközi szervezeteiben is.

Bőrgyógyászati tankönyvet írt számos társszerzővel, ennek szerkesztői feladatait vállalva, a jelenleg használt tankönyv is az ő szerkesztése alatt jelent meg.

Munkásságát számos módon ismerték el. Az MDT 1986-ban Fekete Zoltán pályadíjat, 2006-ban Prof. Dr. Török Éva emlékplakettet, 2009-ben Kaposi Mór emlékéremet adományozott. 1997-ben Széchenyi professzori ösztöndíjat kapott, 2016-ban

a Semmelweis Egyetem arany pecsétgyűrűjével, 2017-ben Semmelweis-díjjal tüntették ki. 2021-ben díjazással járó professor emerita címet vehetett át.

2009-ben tudományos tevékenysége elismeréseként a Német Tudományos Akadémia, a Leopoldina tagjává választották. 1991-ben a Münchener, 2002-ben a Varsói, 2006-ban a Német Bőrgyógyászati Társulat, 2017-ben pedig az ESDR választotta tiszteletbeli tagjává.

Kárpáti professzor asszony nem csupán tudományosan volt igen aktív, hanem 2009-2011 között az EGT-Norvég Alapoknál elnyert pályázattal a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika szinte egész épületét érintő felújítást, modernizálást hajtott végre. Ezzel olyan mértékben javította a munkakörülményeket s az ellátás színvonalát, amihez fogható a klinika történetében csak 100 évvel ezelőtt volt. Nevéhez fűződik a világszínvonalú bőrgyógyászati genetikai és összejt kutatólaboratórium megteremtése is.

Kutatói életművének több igen jelentős eredménye is volt. Ezek közül kimagaslóan a bullosus autoimmun bőrbetegségek kutatásának eredményei, melyeket több különböző kutatócsoporttal való együttműködésben ért el. A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle aktuális tematikus számában ezen kórképek állnak a fókuszban, s az összefoglaló cikkekben több utalás is található Kárpáti professzor asszony publikációira. Egyik legjelentősebb eredménye volt az 1990-es évek elején a desmoglein 3, mint a pemphigus autoantigén vizsgálata, lokalizációja, valamint a lehetséges patogén epitópok analízise. Egy másik, jelentős hozzájárulása volt ismeretünkhöz, hogy kutatócsoportja, melyben magam is dolgoztam, 2001-ben azonosította az epidermalis transzsglutaminázt (TG3) a dermatitis herpetiformis autoantigénjeként. Ugyanezen kutatócsoport állított elő rekombináns technikával működőképes humán szöveti transzsglutaminázt (TG2) is (1999-ben), amelyet azóta is az e kutatócsoport által szabadalmaztatott eljárással használunk a coeliakia és a dermatitis herpetiformis szerológiai diagnosztikájában (szöveti transzsglutamináz ELISA). Továbbá Kárpáti professzor asszony kutatócsoportja mutatta ki a keringő TG3-IgA immunkomplexeket, valamint magas prevalenciájú cryofibrinogenaemiát és a fibrinolysis zavarait kezeletlen dermatitis herpetiformis betegeknel.

A fentiek mellett jelentős eredményeket ért el az epidermolysis bullosa, az ichthyosisok, valamint a melanoma pathologia kutatásában is. Az alap kutatás mellett pedig számos klinikai vizsgálatot is irányított, pl. a pemphigus és a psoriasis életminőség és egészség-gazdaságtani vizsgálatát.

A betegek ellátása során Kárpáti professzor asszonyt a tökéletességre törekvés, a magas szakmai színvonal, a ritka diagnózisok felismerése, és a betegek érdekeinek sokszor makacs és minden ellenállást leküzdő képvisellete jellemezte. A Heim Pál Kórházban töltött éveinek tapasztalatait a bullosis ambulancia mellett a gyermekbőrgyógyászati ambulancián is sikerrel kamatoztatta.

Kimagaslóan nagy számú tanítványa ma is sikerrel kamatoztatja szemléletét a kutatás és a betegellátás ötvözésében. Én magam is azok között vagyok, akik PhD hallgatóként egész karrierjük megalapozását neki köszönhetik, s hálásak vagyunk a tanításért, a sok jó tanácsért, a kutatási ötletekért és a némelykor noszogató motivációért. Méltón mutatta meg nekünk azon hitét, hogy a bőrgyógyászati alap kutatás jelentős mértékben előre viszi a betegellátás ügyét, amit életműve is igazolt.

Kedves Professzor Asszony! Szeretettel köszöntelek 70. születésnapod alkalmából mind a saját, mind kollégáim nevében, s kívánom, hogy még sok-sok évet tölthess közöttünk jó egészségben, idődet legnagyobb szenvedélyednek, a bőrgyógyászati kutatásnak szentelve. Igyekszünk majd életművedet, ötleteidet, szemléletedet továbbvinni, s az új generációknak is továbbadni. A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle ezen számát pedig, mely kutatói pályád egyik legfontosabb témájáról, az autoimmun bullosus bőrbetegségekről szól, engedd meg, hogy Neked szenteljük elismerésünk jeléül.

Budapest, 2021. július 13-án

Hálával és tisztelettel a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika valamennyi jelenlegi és volt dolgozója nevében:

Prof. Dr. Sárdy Miklós

A pemphigus csoport betegségei és terápiás lehetőségei

The pemphigus group – diseases and their treatment possibilities

SOLTÉSZ LILLA DR.^{1,2}, SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2}, GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.^{1,2}

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék¹, Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék²

ÖSSZEFOGLALÁS

A pemphigus csoport betegségei krónikus lefolyásúak, az autoimmun hólyagos kórképek csoportjába tartoznak. Jellegzetes bőr- és nyálkahártya-tüneteket mutatnak. Fő típusai a pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus és paraneoplasticus pemphigus. A szerzők célja a pemphigus csoport betegségeinek bemutatása, valamint a legújabb terápiás lehetőségek összefoglalása a külön részben tárgyalt paraneoplasticus és IgA pemphigus kivételével.

SUMMARY

The diseases of the pemphigus group are chronic conditions belonging to the autoimmune blistering disorders. They appear with characteristic skin and mucous membrane symptoms. Their major forms are pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, and paraneoplastic pemphigus. The aim of this review is to present the diseases of the pemphigus group and to summarize the latest therapeutic options with the exception of paraneoplastic and IgA pemphigus that are discussed separately.

Kulcsszavak:

acantholysis – desmoglein – pemphigus – rituximab

Key words:

acantholysis – desmoglein – pemphigus – rituximab

Rövidítések

ACE – angiotenzin konvertáz enzim;
 CD – differenciációs klaszter;
 COVID-19 – koronavírus betegség-19;
 DIF – direkt immunfluoreszcencia;
 Dsc – desmocollin;
 Dsg – desmoglein;
 ELISA – enzim-kötött immunszorbens teszt;
 HLA – humán leukocita antigén;
 Ig – immunglobulin;
 IIF – indirekt immunfluoreszcencia;
 IVIG – intravénás immunglobulin;
 kDa – kilodalton;
 LE – lupus erythematosus;
 MHC – major hisztokompatibilitási komplex;
 MMF – mikofenolát-mofetil;
 PDAI – pemphigus betegség kiterjedési index;
 PF – pemphigus foliaceus;
 PV – pemphigus vulgaris.

A pemphigus csoport kórképei krónikus lefolyású, hólyagos autoimmun betegségek, ahol az IgG típusú autoantitestek közvetlenül a keratinocyták felszínén lévő desmosomák cadherin típusú adhéziós molekuláihoz a desmogleinekhez (Dsg) képesek kötődni, mely folyamat a keratinocyták sejt-sejt közötti kapcsolatának elvesztéséhez, acantholysishez és következményes intraepidermális hólyagképződéshez vezet (1). A pemphigus vulgaris (PV) és a pemphigus foliaceus (PF) a pemphigus klasszikus formáinak tekinthetők. Ismert továbbá a pemphigus csoporton belül a gyógyszer-indukálta pemphigus, a neonatális pemphigus, a paraneoplasticus pemphigus és az IgA pemphigus. A PV variánsainak tekinthető a pemphigus vegetans és a pemphigus herpetiformis, valamint a pemphigus foliaceus csoporthoz tartozik a pemphigus erythematosus és a fogo selvagem. Jelen írás a pemphigus csoport betegségeit és azok kezelését mutatja be (kivétel a külön részben tárgyalt paraneoplasticus pemphigus és IgA pemphigus).

Epidemiológia

A pemphigus egy ritka betegség, incidenciája földrajzilag és etnikumok szerint változó (1), átlagosan 0,76 - 5 fő/ millió lakosra tehető évente (2), Közép-Európában 1 millió lakosra évente körülbelül 2 új beteg esik (3). Az ashkenázi zsidó populációban gyakoribb az előfordulása, melynek oka, hogy a betegek több

mint 90%-a hordozza a HLA DRB1*0402 haplotípust, amely a népesség többi részében ritkán fordul elő (4). A legtöbb országban a PV gyakoribb, mint a PF, kivétel pl. Finnország, Tunézia és Brazília, ahol a PF endémiás formái figyelhetők meg (1). A betegség megjelenése 50-60 éves kor körül a legjellemzőbb, de előfordulását leírták minden korosztályban. A leggyakoribb gyermekkori pemphigus forma a PF (4). A legtöbb epidemiológiai vizsgálat női dominanciáról számol be (1).

Patogenezis

A pemphigus betegségcsoport fő jellemzője a keratinocyták sejtfelszíni antigénjei (a sejt-sejt közötti adhéziós elemek, a desmosomák) ellen termelődő, jellemzően IgG típusú autoantitestek jelenléte. A PV fő autoantigénjei a 130 kDa molekulásúlyú Dsg3 és a 160 kDa molekulásúlyú Dsg1, míg a pemphigus foliaceus fő autoantigénje a Dsg1 nevű transzmembrán glikoprotein (1. táblázat). Az IgG autoantitestek elsődleges patogén

	Fő (auto) antigének	Tünetek	Szövettan	Differenciál diagnózis
Pemphigus Vulgaris			Suprabasális acantholysis	herpesz szimplex vírus, erythema multiforme majus, Stevens-Johnson szindróma, lichen ruber planus, pemphigoid, lineáris IgA bullosus dermatosis, Hailey – Hailey-kór, Grover-kór
1. Mucosalis típus	Dsg3	Fájdalmas szájnnyálkahártya erosiók		
2. Mucocutan típus	Dsg3 és Dsg1	Laza falú hólyagok és kiterjedt bőrorosiók		
Pemphigus Vegetans	Dsg3, Dsg1 (Dsc1 és Dsc2)	Laza falú hólyagok, erosiók majd fungoid vegetációk, papillomatosus proliferációk	Suprabasális acantholysis, eosinophil spongiosis, papillomatosis, intraepidermális microabscessus	Condyloma acuminatum, condyloma latum, acne inversa, pyoderma, cutan Crohn-betegség
Pemphigus Herpetiformis	Dsg1 és/vagy Dsg3	Urticariaform plakkok, erythemás alapon csoportosan ülő feszes falú vezikulák, bullák herpetiform elrendezésben	Eosinophil spongiosis, subcorneális pustulák, minimális acantholysis	Dermatitis herpetiformis, bullosus pemphigoid, lineáris IgA dermatosis
Pemphigus Foliaceus	Dsg1	Erythemás alapon, hámló, pörkkel fedett erosiók	Subcorneális hólyagképződés	Bullosus impetigo, subcorneális pustulosus dermatosis, subacut cutan LE, seborrhoeás dermatitis
Fogo Selvagem	A fekete légy nyálában lévő LJM1 1 antigén	Felületes bullák az arcon, hajas fejbőrön, törzsön	Subcorneális hólyagképződés	Seborrhoeás dermatitis, impetigo, chronicus cutan LE, szisztémás LE
Pemphigus Erythematosus	Dsg1, nukleáris antigének	A napnak kitett területeken erythemás, hámló, pörkkel fedett erosiók, diszoid plakkok	Superficialis acantholysis mellett a basális sejtsorban vacuoláz degeneráció	Lupus Erythematosus
Gyógyszer-indukálta Pemphigus	Gyógyszerek	A klinikai forma PF és PV is lehet	Suprabasális/ subcorneális hólyagképződés	Egyéb pemphigus típusok illetve PV,PF-nek megfelelő
Neonatalis Pemphigus	Neonatalis Dsg3	Hólyagképződés az újszülöttek bőrén	Suprabasális acantholysis	Impetigo contagiosa, hereditær epidermolysis bullosa

1. táblázat

A pemphigus csoport betegségei és jellemzőik. (Rövidítések: Dsg – desmoglein; Dsc – desmocollin; LE – lupus erythematosus; PF – pemphigus foliaceus; PV – pemphigus vulgaris)

szerepét bizonyítja, hogy minden pemphigusos beteg rendelkezik velük, továbbá az anitestek eltávolításával a betegek széruma nem képes a hólyagképződés előidézésére (5). A legtöbb betegben a betegség aktivitása korrelál az autoantitestek szérumszintjével. A Dsg mellett számos más autoantigént (desmocollin (Dsc) 3, plakoglobin, desmoplakin, plakophilin 3) is azonosítottak a PV patogenezisében (6). A desmoglein azonosításában, a desmosómán belüli lokalizálásában és a lehetséges patogén epitopok meghatározásában jelentős szerepe volt Kárpáti Sarolta és csoportja munkájának (7-9). Az acantholysis kialakulásának hátterében az autoantitestek közvetlen gátló hatása mellett különböző jelátviteli folyamatok (p38 mitogén-aktivált protein-kináz útvonal, Ca²⁺/protein-kináz C útvonal, apoptózis jelátviteli útvonalak) szinergista hatását is bizonyították PV esetén (6,10). Az antigénhez nagy affinitással kötődő IgG típusú antitestek a T-sejt függő izotípus váltás és affinitás érés során jönnek létre, míg bizonyos MHC-II allélok jelenléte (többek között PV esetén DRB1*04:02 és DQB1*05:03; PF esetén a HLA DRB1*04) meghatározó a T- és B-sejt közötti interakció révén létrejövő autoantitest termelésben (11,12).

Környezeti faktorok, patogének szerepe is felmerült a betegség kialakulásának hátterében. A rotavírus fertőzés kapcsán keletkező antitestek egyaránt képesek a vírus replikációjának gátlására és a keresztreakciók révén a keratinocyták közötti adhéziós kapcsolat megakadályozására (13). Azon események (enyhe trauma, gyulladás), melyek a hámban citokinreakciót, mediátorfelszabadulást, proteinázaktivációt váltanak ki, a meggyengült struktúrák mentén hólyagképződést provokálhatnak (4).

A PV társulhat egyéb autoimmun betegségekkel, leggyakrabban rheumatoid arthritisszel, 1-es típusú diabetes mellitusszal, hypothyreosiszal, valamint gyulladással bélbetegségekkel is (1).

Desmoglein kompenzációs elmélet

A hólyagok lokalizációját a Dsg kompenzációs elmélet magyarázza, azaz a Dsg1 és Dsg3 képes kompenzálni egymás funkcióját, ha együtt, ugyanabban a sejtben, egyenlő mértékben expresszálódnak. Ha a beteg széruma csak Dsg1-ellenes IgG-t tartalmaz (PF), akkor a hólyagok csak a bőr epidermisének felszínes rétegeiben jelennek meg, mert ez az egyetlen réteg, ahol a Dsg1 jelen van Dsg3 együttes expressziója nélkül, míg az epidermis mélyebb rétegeiben a Dsg3 jelenléte kompenzálni tudja a Dsg1 funkcióvesztését. Ugyanezen okból kifolyólag bár az anti-Dsg1 IgG kötődik a nyálkahártyához, hólyagok nem képződnek a Dsg3 együttes, fiziológiás expressziója miatt. Ha a szérum csak anti-Dsg3 IgG-t (PV mucosalis típusa) tartalmaz, akkor kevésbé kifejezett a hólyagok kialakulása a bőrben, mivel ott az együttesen expresszáló Dsg1 valamelyest kompenzálja a Dsg3 károsodott működését. A hólyagok ilyenkor suprabasalisán helyezkednek el a bőrben, mert ebben a rétegben a legalacsonyabb a Dsg1 kifejeződése. A nyálkahártyákon azonban a Dsg1 az

alacsony expressziója miatt nem képes kompenzálni a károsodott Dsg3 funkciót. Ha a beteg széruma anti-Dsg1 és anti-Dsg3 IgG-t is tartalmaz, kiterjedt hólyagok és erosiók jönnek létre a bőrön, valamint a nyálkahártyákon egyaránt (PV mucocutan típusa) (5).

Klinikai tünetek – pemphigus vulgaris

A klinikai megjelenés alapján 2 nagy csoport különíthető el: mucosalis típus (nyálkahártya erosiókkal és minimális bőrérzettséggel) és mucocutan típus (a nyálkahártya érintettsége mellett kiterjedt bőrtünetek is megjelennek) (1. táblázat). A nyálkahártya elváltozásai különböző méretű, szabálytalan, fájdalmas erosiókként jelentkeznek, ép hólyagok ritkán figyelhetők meg, mivel a laza hólyagfalak könnyen felszakadnak (1.a ábra). Az erosiók bárhol megjelenhetnek a szájüregben,



1.a,b ábra

A pemphigus vulgaris jellegzetes nyálkahártya a, és bőrtünetei b

a leggyakoribb lokalizáció a buccális és palatinális nyálkahártya, de érintett lehet a szájüreg bármely része, a garat, a nyelőcső, a kötőhártya, az ornyálkahártya, a külső nemi szervek és a végbélnyílás területe is, valamint laryngealis érintettség az esetek 40%-ában előfordulhat (1). Ritkán izolált oesophagealis vagy genitális PV is megjelenhet. A bőrtünetek 20-30%-ban egyszerre kezdődnek a nyálkahártya elváltozásaival, de az esetek többségében több héttel is követhetik azt (3). A primer

bőrelváltozások serosus bennékű, laza falú bullák általában reakciómentes alapon, vagy keskeny erythemás udvarral övezve. A törékeny hólyagok könnyen felszakadnak, így a klinikai képet a fájdalmas, vérző, nedvező, később pörkkel fedett erosiók jellemzik (*1.b ábra*). A tünetek megjelenhetnek lokálisan vagy generalizáltan is. Típusos lokalizáció a seborrhoeás területek (mellkas, arc, fejbőr, interscapularis régió), a mechanikusan igénybevett régiók, valamint a végtagok. Körömérintettség az esetek 47%-ában van jelen (1).

A betegség aktív periódusában a klinikailag tünetmentes bőr fragilitását jelzi, hogy a hám a hólyag környékén vagy a látszólag ép területen erőteljesebb nyomással letörölhető (Nikolsky-tünet), illetve a hólyag óvatos nyomással az épnek tűnő bőrön továbbvándoroltatható (Asboe-Hansen jel/közvetett Nikolsky/Nikolsky II-tünet).

Viszketés általában nem társul a tünetekhez, ugyanakkor a kiterjedt és fájdalmas nyálkahártya elváltozások következtében csökkenhet a táplálék és a folyadék bevitel. A torok érintettsége rekedtséget és nyelési nehézséget okozhat. Megfelelő kezelés nélkül a PV halálos kimenetelű lehet, mivel a bőr és a nyálkahártya elveszíti a barrier funkcióját, ami testnedvek elvesztéséhez, alultápláltsághoz, másodlagos bakteriális, virális fertőzésekhez, sepsishez, szívelégtelenséghez vezethet.

Klinikai tünetek – pemphigus foliaceus

A betegeknél erythemás alapon ülő, hámló, pörkkel fedett erosiók jelennek meg (*1. táblázat*), míg a nyálkahártya érintettség kiterjedt bőrtünetek esetén sem jellemző (*2. ábra*). Mivel a bullák felszínesek és törékenyek, gyakran csak pörk és hámlás látható.



2. ábra

Felületes, helyenként pörkkel fedett erosiók pemphigus foliaceusban

Jellemzően a seborrhoeás régiókat (arc, fejbőr, törzs felső harmada) érinti. A betegség évekig lokalizálódhat, de alkalmanként gyorsan progrediál, akár erythrodermiához is vezetve. A Nikolsky-jel PF esetén is megfigyelhető. A szubjektív tünetek általában nem súlyosak, de égő érzés vagy fájdalom egyaránt előfordulhat.

Egyéb pemphigus formák

A pemphigus vegetans a PV ritka, vegetatív változata (*1. táblázat*). Laza falú hólyagok jellemzik, amelyek erosiókká alakulnak, majd fungoid vegetációkat, hyperkeratotikus vagy papillomatosus proliferációkat képeznek (*3. ábra*), különösen az intertriginous területeken, a hajas fejbőrön és az arc területén. A hólyagok helyett gyakran pustulák jellemzik a korai elváltozásokat, de ezek is hamar vegetatív plakkokká alakulnak. Két



3. ábra

Pemphigus vegetans. Vastag, papillomatosus plakkok, erosió

altípus különíthető el, a súlyos Neumann-típus és az enyhe Hallopeau-típus, de gyakori az átfedés a két változat között. Fő autoantigénjei a Dsg3, Dsg1, de társulhat még Dsc1 és Dsc2 is (4).

A pemphigus herpetiformis a dermatitis herpetiformis klinikai és a pemphigus csoport immunológiai jellemzőit ötvözi (*1. táblázat*). A betegek egy részénél a PF, míg a többi esetben a PV változatának tekinthető, ennek megfelelően Dsg1 és Dsg3 ellen termelődő autoantitestek egyaránt jelen lehetnek. Urticariiform plakkok, erythemás alapon csoportosan ülő feszes falú vezikulák, bullák jellemzik, amelyek herpetiform elrendezésben



4. ábra

Pemphigus herpetiformis. Felületes erosiók herpetiform elrendezésben

jelennek meg (4. ábra). Feltételezik, hogy a patogén IgG autoantitestek aktivitása herpetiform pemphigusban gyengébb lehet, mint a pemphigus klasszikus formáiban, és a prognózisa is kedvezőbb, míg néhány esetben a betegség PF-ba, vagy PV-ba alakulhat át (5).

A **fogo selvagem** („vad tűz”; brazil pemphigus, endémiás PF) a PF olyan változata, melynek klinikai és immunpatológiai tulajdonságai a sporadikus formához hasonlítanak. Leginkább Dél-Amerikában (Brazília) endémiás, de Afrikában is előfordul (1. táblázat). A betegek jellemzően rossz szociális és higiénés körülmények között élnek trópusi folyók, tavak közelében. A fiatal felnőtteket érinti elsősorban. Patogenezisében genetikai, környezeti és immunológiai faktorok egyaránt szerepet játszanak. A brazíliai kórkép esetén feltételezik, hogy egy a *Simulium nigrimanum* (fekete légy) nyálában lévő antigén (LJM11 antigén) ellen irányuló immunválasz Dsg1-el való keresztreakciója triggereli a betegséget (14). A felületes bullák az arcon, hajás fejbőrön, törzsön alakulnak ki, és nyálkahártya-tünet nincs. A tüneteket égő fájdalom kíséri, melyről a kórkép a nevét is kapta (4). A betegség hátterében szignifikáns összefüggést írtak le a DRB1*0404, DRB1*1402 DRB1*1406 allélok hordozása és az endémiás PF kialakulása között (14).

A **pemphigus erythematosusban (Seneac–Usher-szindróma)** a klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések átfedést mutatnak a PF és a lupus erythematosus (LE) között (1. táblázat), de csak néhány betegnél figyelhető meg valóban a két betegség együttes jelenléte, így a pemphigus erythematosus a PF lokalizált változatának tekinthető (5). Elsősorban a napnak kitett területeken (arc, dekoltázs) erythemás, hámló, pörkkel fedett erosiók, discoid plakkok jelennek meg (5. ábra). Nyálkahártya tünetek nem kísérik. A betegek többségében (~ 70%) keringő antinukleáris antitestek is azonosíthatóak (4).

A **gyógyszer-indukált pemphigus** formáiban leggyakrabban a tiol-csoportot tartalmazó készítmények (pl. D-penicillamin, ACE-inhibitorok) provokálhatják a betegséget, ahol megfigyelhetők a pemphigus klinikai, patológiai és immunológiai jellemzői (1. táblázat). Kialakulásának hátterében feltételezhető, hogy a molekulák kölcsönhatásba lépnek a Dsg1 és a Dsg3 szulfhidril csoportjaival, módosítva a desmogleinek antigenitását, ami autoantitest termeléshez vezethet, vagy közvetlenül zavarják a desmogleinek adhéziós funkcióját. Pemphigus kialakulását provokálhatják még a béta-blokkolók, cephalosporinok, a phenylbutazon és a rifampicin is (3). A klinikai forma PF és PV is lehet. A gyógyszerek pemphigust indukáló hatása tartós és a korábban tüneteket nem okozó szedést követően is kialakulhat.

A PV-ban szenvedő anyák újszülöttjeiben átmenetileg jön létre a **neonatalis pemphigus**, melyet a placentán átjutó és a magzati epidermishez kötődő anyai IgG okoz (1. táblázat). Mivel az anyai antitest katabolizálódik, a betegség enyhül. PF-ban szenvedő anyák újszülöttjei esetén ez nem jellemző, melyet szintén a desmoglein kompenzációs elmélet magyaráz (15).



5. ábra

Pemphigus erythematosus. Erythemás, részben pörkkel fedett, kissé hámló plakkok elsősorban az arc területén

Szövettan

A rutin hisztopatológiai analízishez legoptimálisabb a frissen keletkezett (<24 órás) hólyag, az immunfluoreszcens vizsgálathoz a perilezionális bőrterület biopsziája. A pemphigus jellegzetes szövettani képe a keratinocyták közötti sejt-sejt adhézió elvesztése miatt az acantholysis következtében kialakuló intraepidermális hólyagképződés keratinocytá nekrózis nélkül (1. táblázat). A PV esetén az acantholysis általában közvetlenül a bazális sejtréteg felett történik (suprabazális acantholysis). Bár a bazális sejtek elveszítik a laterális dezmoszómális kapcsolatot a szomszédos sejtekkel, hemidezmoszómákon keresztül fenntartják a bazális membránhoz való kötődésüket a jellegzetes *tombstone effektus* szövettani képéhez vezetve. A PF-ra jellemző hólyagok esetén az acantholysis az epidermis felső részében, a stratum granulosum rétegén belül vagy annak szomszédságában látható (subcornealis hólyagképződés). A hólyagüreg néhány acantholyticus keratinocytá (Tzank-sejt) mellett kevés gyulladáso sejtet tartalmazhat, míg a dermis közepes számú gyulladáso sejtet mutathat eosinophil sejtés dominanciával. Az immunfluoreszcenciás vizsgálatokról lentebb írunk.

Diagnózis

A pemphigus diagnózisa 4 kritériumon alapul. Ez a klinikai kép, a szövettani kép, a perilesionális bőr vagy nyálkahártya direkt immunfluoreszcens (DIF) vizsgálata, valamint a specifikus célantigének ellen termelődő autoantitestek szerológiai kimutatása (3). A **DIF** során a betegek bőrén vagy nyálkahártyáján a keratinocyták felszínéhez *in vivo* kötődő IgG típusú antitestek kimutatása történik, amely lépesméz rajzolatot mutató fluoreszcenciát eredményez (a komplement lerakódás nem jellemző). A DIF a legmegbízhatóbb és legérzékenyebb diagnosztikai teszt a pemphigus minden formájában. Ha a DIF negatív, a pemphigus diagnózisa megkérdőjelezhető, bár mintavételi hiba is okozhat negativitást (3). Az **indirekt immunfluoreszcens (IIF)** vizsgálat a beteg szérumban keringő autoantitesteket mutatja ki (ehhez szubsztrátként majom nyelöcső alkalmazható) (16). Az IIF vizsgálat rekombinánsan előállított Dsg1 és Dsg3 expresszálo sejtek felszínén is végezhető (1). Az **enzimköött immunszorbens teszt (ELISA)** során a beteg szérumát olyan lemezekre tesztelik, amelyek a releváns rekombináns fehérjékkel (Dsg1, Dsg3) borítottak. Ezzel a módszerrel vált lehetővé a PV és a PF altípusok szerológiai differenciálása és a patogén autoantitestek kimutatása (mivel az IIF a nem patogén autoantitesteket is detektálja). Az utóbbi miatt az ELISA titer a betegség aktivitásával korrelál, így használható a betegség lefolyásának monitorizálására, a terápiás válaszkészség megítélésére, a terápiás terv felállítására, a relapszusok előrejelzésére (3). További új diagnosztikus módszer a kemilumineszcens enzim immunvizsgálat, az immunprecipitáció és az immunoblot technika, melyeket jelen cikk nem részletez. A PV diagnózisa általában késhet azoknál a betegeknél, akiknél kizárólag szájnyálkahártya érintettség fordul elő. A betegség aktivitásának meghatározása validált pontozási rendszerek, pl. a Pemphigus betegség kiterjedési index (PDAI) és az Autoimmun hólyagos bőrelváltozások betegség aktivitási skála (Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score) segítségével történhet (13, 17). A betegek prognózisát ezen felül az életkor és a társbetegségek jelenléte is befolyásolhatja. A betegség életminőségre gyakorolt hatásának mérésére validált kérdőívek használhatóak (3), melyeket egy a négy magyarországi egyetemi bőrgyógyászati klinika részvételével végzett hazai kutatásban is alkalmaztak és megerősítettek (17).

Differenciáldiagnózis

A **PV** nyálkahártya-elváltozásainak differenciáldiagnózisa magában foglalja az akut herpeszvírus-fertőzést, az aphthosus stomatitist, erythema multiforme majust, Stevens-Johnson-szindrómát, a lichen ruber planust, a szisztémás lupus erythematosust és a többi nyálkahártyát érintő bullosus autoimmun dermatosist, pl. a nyálkahártya

pemphigoidot (1. táblázat). A PV bőrelváltozásai esetében differenciáldiagnózisként merülhetnek fel a pemphigus egyéb formái mellett a bullous pemphigoid, a lineáris IgA dermatosis, a Hailey–Hailey-kór, az impetigo contagiosa és a Grover-kór is. A **PF** differenciáldiagnózisaihoz a pemphigus egyéb típusai mellett a bullosus impetigo, a subcornealis pustulosus dermatosis, a subacut cutan LE, a psoriasis és a seborrheás dermatitis tartozik. A pemphigus vegetans kezdeti tüneteként megjelenő pustulákat, majd később vegetatív plakkokat condyloma acuminatumtól, condyloma latumtól, acne inversától, pyodermától, cutan Crohn-betegségtől kell elkülöníteni. A beteg gyógyszereinek áttekintése elengedhetetlen a gyógyszerindukálta pemphigus lehetőségének kizárása érdekében.

Terápia

A **középsúlyos-súlyos PV** a szisztémás kortikoszteroidok, immunszuppresszív kezelések megjelenése előtt általában fatális kimenetelű volt; a legtöbb beteg a betegség kialakulásától számított 2–5 éven belül meghalt. A **PF** prognózisa jobb volt, ugyanakkor az akut generalizált érintettséggel járó forma ebben az esetben is súlyos kimenettel társult.

A kezelés célja a bullosus tünetek gyógyulása és kontrollja által a bőr és nyálkahártya funkcionális feladatainak helyreállítása, az újbóli fellángolások megelőzése, a betegek életminőségének javítása, továbbá a hosszú távú immunszuppresszív kezelés mellékhatásainak korlátozása és megelőzése.

A legújabb európai terápiás irányelv alapján a kezelési protokoll felállítása a klinikai tünetek súlyossága és a terápia szempontjából releváns társbetegségek függvényében javasolt, mely kezelés legtöbbször potens és tartós immunszuppresszív terápiát feltételez (3, 18).

A **szisztémás kortikoszteroid terápia** a pemphigus terápia alappilléreinek tekinthető (2. táblázat). A betegség kezdeti fázisában első-vonalbeli kezelés részeként enyhe esetben 0,5-1 mg/kg, középsúlyos-súlyos esetben kezdetben maximum 1 mg/kg napi dózis javasolt, mely a terápia kezdetétől fogva kombinálható szisztémás immunszuppresszív készítményekkel a dózis csökkentése és a mellékhatások elkerülése érdekében. Terápiarezisztens esetekben a dózis max. 1,5 mg/kg napi dózissá emelhető. Fontos, hogy a kezelést per os alkalmazzuk. Továbbá egyes centrumokban napi háromszori adagolást is használnak, mert megfigyelés szerint így gyorsabban bekövetkezhet a remisszió. Intralaesionális kortikoszteroid injekció megfontolandó izolált szájnyálkahártya, ajak vagy bőrtünetek esetén, valamint terápia-rezisztens pemphigus vegetans kiegészítő kezelésekként.

Az első-vonalbeli kezelésként alkalmazott főbb immunszuppresszív, a kortikoszteroiddal együttesen adható, szteroid-spóroló szerek az azatioprin és a mikofenolát-mofetil (MMF). Az **azatioprin** (1,5-3 mg/kg/nap) javasolt kezdő dózisa az első héten 50 mg/nap az idioszinkráziás reakciók észlelése érdekében, amennyiben nincs lehetőség előzetes tiopurin-metiltransferáz

aktivitás meghatározásra. Fő mellékhatásai a hányinger, a hepatotoxicitás és a dózisfüggő mielosuppresszió. A dózis beállítása, amennyiben mérhető, a tiopurin-metiltranszferáz aktivitásának függvényében javasolt, ennek hiányában a maximális javasolt dózis csak szoros laborkontroll mellett alkalmazható. A MMF (2-3 g/nap, szérumszint méréssel javasolt a dózis beállítása) az azatioprinhoz hasonló hatású, de nem mielo- vagy hepatotoxikus, és mellékhatásként elsősorban sinus tachycardia, néha gastrointestinalis panaszok jelentkezhetnek. Ez utóbbi esetben javasolt a napi adagot hetente 1 tablettával (500 mg) emelni a végső adag eléréséig a jobb gastrointestinalis tolerancia érdekében.

Az európai terápiás irányelvek szerint első-vonalbeli terápia a **rituximab** (2. táblázat), mely egy anti-CD20, kiméra típusú monoklonális antitest (3). A CD20 egy transzmembrán glikoprotein, amely specifikusan expresszálódik a B-sejteken. A rituximab B-sejt deplécióhoz és így következményesen a patológiás antitestek redukált termeléséhez vezet, továbbá képes csökkenteni a Dsg-specifikus T-sejtek számát is. Korábban

kezelés részeként is megfontolandó (3). A terápia során 1-1 g rituximab adása javasolt intravénás infúzió formájában 2 hét különbséggel (általában szisztémás kortikoszteroid mellett), ami szükség esetén 6 hónap elteltével ismételhető, majd további 0,5 g alkalmazható a 12. és 18. hónapban valamint 6 havonta ismételve a klinikai állapot és az autoantitest titer függvényében (3). A kezelés kontraindikált súlyos akut infekció, súlyos immunszupprimált állapot, súlyos szívelégtelenség esetén. Terápia-refrakter állapotokban ciklofoszfamid (50 mg/nap vagy i.v. 500–750 mg / hó) harmad-vonalbeli kezelésnek tekinthető pemphigus eseteiben a potenciálisan súlyos mellékhatásai miatt, míg a methotrexát és a ciklosporin nem ajánlott a pemphigus kezelésében (3). Súlyos, terápia-refrakter pemphigusban alkalmazható még intravénás immunglobulin (IVIG) 2 g/kg/ciklus (2–5 egymást követő napon 4 hetente), illetve immunadszorpció/plazmaferezis (minimum 2 ciklus 3-4 egymást követő napon 4 hét különbséggel), mely alkalmas a keringő ellenanyag titer gyors csökkentésére (3). Számos új gyógyszer tesztelése is zajlik klinikai vizsgálatok kereteiben (pl. humanizált

	Enyhe PF	Enyhe PV	Középsúlyos-súlyos PV és középsúlyos-súlyos PF
Első-vonalbeli kezelés	Dapson	Rituximab	Rituximab
	Lokális kortikoszteroid	Szisztémás kortikoszteroid ± azatioprin/MMF	Szisztémás kortikoszteroid ± azatioprin/MMF
	Szisztémás kortikoszteroid Rituximab		
Ha szükséges másod-vonalbeli kezelés	Rituximab	Ha első-vonal csak szisztémás kortikoszteroid: + rituximab	Ha első-vonal csak szisztémás kortikoszteroid: + rituximab vagy + szteroid dózis emelése, vagy + azatioprin/MMF, egyéb immunsuppresszió
	Szisztémás kortikoszteroid ± azatioprin/MMF	Ha első-vonal szisztémás kortikoszteroid + rituximab: szteroid dózis emelése	Ha első-vonal szisztémás kortikoszteroid + rituximab: szteroid dózis emelése, vagy + iv. kortikoszteroid

2. táblázat

A pemphigus terápiás lehetőségei. Részletes adagolás és dozírozás a szövegben.

Az európai terápiás irányelvek alapján (3)

(Rövidítések: MMF – mikofenolát-mofetil; PF – pemphigus foliaceus; PV – pemphigus vulgaris)

klinikai vizsgálatokban a rituximab hatékonyságát másod- vagy harmad-vonalbeli kezelésként súlyos pemphigus eseteiben bizonyították, de még nagyobb hatékonyságot és kevesebb adverz reakciót figyeltek meg akkor, amikor a betegség korai szakaszában kezdték alkalmazni (19,20). A rituximab így a középsúlyos-súlyos PV első-vonalbeli terápiájában 2019-ben lett törzskönyvezve az Európai Gyógyszerügynökség által (18). A legújabb európai terápiás irányelvek alapján azonban a rituximab használata PV és PF enyhe eseteiben az első-vonalbeli

CD-20 ellenes antitest – ofatumumab; humanizált B-sejt aktiváló faktor receptor elleni antitest – lantalumab) (1). A kórkép menedzselésében nagyon fontos folyamat a kezdeti magas dózisú kortikoszteroid terápia leépítése. Amennyiben legalább 2 hétig nem alakultak ki új elváltozások, a szteroid dózisának lassú csökkentése javasolt (21). Az általános ajánlás alapján a metilprednizolon dózisa 10-25%-al csökkenthető 2-3 hetente a 12-20 mg/napi dózis eléréséig, majd ezután 1-4 mg-al 3-4 hetente a klinikai válasz függvényében (3). A szteroid leépítése

gyorsabban, akár 3-6 hónap alatt is lehetséges amennyiben első-vonalban a szteroid kezelés rituximab terápiával kombináltan történt (11). Az adjuváns immunszuppresszív készítmények dózisa a szisztémás szteroid elhagyása után, a minimálisan szükséges fenntartó dózis eléréséig csökkenthető (18), majd a komplett remisszió elérése után 6-12 hónappal elhagyható (3). Amennyiben azonban magas titerben Dsg-ellenes autoantitestek mutathatók ki ELISA technikával, nem javasolt az immunszuppresszív kezelés teljes elhagyása, mivel minden relapszus egyre terápiarezisztensebb betegséget vonhat maga után. Relapszus esetén (1 hónapon belül minimum 3 újonnan megjelenő, nem gyógyuló laesio) a szteroid dózisének visszaemelése, amennyiben a kezelés kizárólag szisztémás kortikoszteroid terápiával történt immunszuppresszív terápia beállítása, vagy rituximab adása javasolt (3). Az európai terápiás irányelvek alapján a középsúlyos-súlyos PF kezelése a PV kezelésével megegyező. Akiknél a PF éveken át lokalizált formában jelenik meg, nem feltétlenül igényelnek szisztémás terápiát, és potens lokális kortikoszteroidok is elegendőek lehetnek a betegség kezeléséhez (3). Dapsone is alkalmazható, ha szövettanilag a neutrofilek dominálnak. Ilyen esetekben 50–100 mg/nap adaggal kell kezdeni, amely a klinikai válaszhoz igazítva 1,5 mg/testtömeg kg-ig emelhető. A pemphigus herpetiformis és pemphigus erythematosus bőrtünetei is jól reagálnak a Dapsone kezelésre. A gyógyszer-indukált pemphigus többségében a kiváltó gyógyszer elhagyásakor a klinikai tünetek spontán regrediálnak, így az erélyes immunszuppresszív kezelés nem szükséges. Adjuváns kezelésként a szekunder infekciók megelőzésére lokális dezinficiáló és hámosító kezelés, a fájdalmas szájnyalakártya-erosiók okozta táplálkozási zavar esetén a megfelelő energiabevétel, szükség esetén fájdalomcsillapítás javasolt. Pemphigus erythematosus esetén kifejezetten fontos a fényvédelem.

Pemphigusban a potenciális relapszusok, valamint az immunszuppresszív kezelés lehetséges mellékhatásai szoros monitorozást igényelnek. A szérum antitestek meghatározása (ELISA módszerrel) 3-6 havonta javasolt (3).

A legújabb terápiás javaslatok a koronavírus betegség (COVID)-19 pandémia kapcsán születtek. Azon autoimmun hólyagos betegségben szenvedőknél, akik az elmúlt 1 évben kaptak rituximabot, súlyosabb COVID-19 infekció lezajlását figyelték meg az egészséges populációhoz viszonyítva (22). Ezért a COVID pandémia idején, amennyiben felmerül rituximab indításának szükségessége, mérlegelni kell ennek kockázatát a hagyományos immunszuppresszív készítményekhez viszonyítva. Az ajánlások alapján COVID-19 fertőzés jelenlétében az immunszuppresszív terápia folytatható, de egyes esetekben leállítása megfontolható, az individuális előny-kockázat arány felmérése után. Mindemellett a lokális kortikoszteroidok, a metilprednizolon (≤ 8 mg/nap dózisban), a dapsone és az IVIG terápia is folytatható (23, 24).

Összefoglalás

A pemphigus krónikus lefolyású, autoimmun hólyagos betegség, hátterében a fő patomechanikai tényező az IgG típusú autoantitestek jelenléte, melyek elsősorban a Dsg1 és 3 ellen termelődnek. A fő klinikai tünetek a bőrön és nyálkahártyákon kialakuló laza falú bullák, melyek könnyen felszakadnak, fájdalmas erosiókká alakulva. A szövettani képet az acantholysis és a következményes suprabasalis (PV), illetve subcornealis (PF) hólyagképződés uralja. A diagnózis gold standard módszere a DIF vizsgálat, míg a keringő antitestek detektálása szerológiai módszerekkel (IIF, ELISA) lehetséges. A legújabb terápiás ajánlásokat a pemphigus típusa és a klinikai súlyosság határozza meg. A terápia alappilléret a szisztémás kortikoszteroid kezelés jelenti, melyet adjuváns immunszuppresszív készítményekkel kombinálva alkalmazhatunk. A rituximab az első biológiai terápia, amely első-vonalbeli kezelésként lett törzskönyvezve pemphigusban.

IRODALOM

1. Egami S., Yamagami J., Amagai M.: Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. *J Allergy Clin Immunol* (2020) *145*(4),1031-47.
2. Kershenovich R., Hodak E., Mimouni D.: Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev.* (2014) *13* (4-5),477–481.
3. Joly P., Horvath B., Patsatsi A. és mtsai.: Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) *34* (9),1900–1913.
4. Preisz K., Kárpáti S., Sárdy M.: Bőrgyógyászat és venerológia. 2. javított kiadás: *Medicina* (2020) 423-432
5. Bologna J.L., Schaffer J., Cerroni L.: *Dermatology*, (2020) *29*, 494-507
6. Cirill N.: Desmosome assembly, homeostasis, and desmosomal disease. *Cell Health and Cytoskeleton* (2016) *8*,9–23.
7. Amagai M., Kárpáti S., Prussick R. és mtsai.: Autoantibodies against the amino-terminal cadherin-like binding domain of pemphigus vulgaris antigen are pathogenic. *J Clin Invest* (1992) *90* (3),919-26.
8. Kárpáti S., Amagai M., Prussick R. és mtsai.: Pemphigus vulgaris antigen, a desmoglein type of cadherin, is localized within keratinocyte desmosomes. *J Cell Biol.* (1993) *122* (2),409-15.
9. Kárpáti S., Amagai M., Prussick R. és mtsai.: Pemphigus vulgaris antigen is a desmosomal desmoglein. *Dermatology* (1994) *89 Suppl 1*,24-6.
10. Furue M., Kadono T.: Pemphigus, a pathomechanism of acantholysis. *Australas J Dermatol* (2017) *58* (3),171-173.
11. Schmidt E., Kasperkiewicz M., Joly P.: Pemphigus. *Lancet* (2019) *394* (10201), 882–94.
12. Kasperkiewicz M., Ellebrecht C.T., Takahashi H.: Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers.* (2017) *3*,17026.

13. *Di Lernia V., Casanova D.M., Goldust M. és mtsai.*: Pemphigus Vulgaris and Bullous Pemphigoid. Update on Diagnosis and Treatment. *Dermatol Pract Concept.* (2020) *10* (3):e2020050.
14. *Hans-Filho G., Aoki V., Hans Bittner N. R. és mtsai.*: An Bras Dermatol. Fogo selvagem: endemic pemphigus foliaceus. (2018) *93*(5),638–650.
15. *Hammers C.M., Stanley J.R.*: Mechanism of disease Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Annu Rev Pathol.* (2016) *23*(11),175–197.
16. *Witte M., Zillikens D., Schmidt E.*: Diagnosis of Autoimmune Blistering. *Diseases. Front. Med.* (2018) *2* (5),296.
17. *Poór A., Péntek M., Rencz F. és mtsai.*: Az életminőség mérése a bőrgyógyászatban: hazai tapasztalatok. *BVSZ* (2019) *95* (3),100–107.
18. *Schmidt E., Sticherling M., Sárdy M. és mtsai.*: S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid: 2019 update. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2020) *18* (5),516-526.
19. *Frampton J.E.*: Rituximab: A Review in Pemphigus Vulgaris. *Am J Clin Dermatol.* (2020) *21* (1),149-156.
20. *Joly P., Maho-Vaillant M., Prost-Squarcioni C. és mtsai.*: First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallelgroup open-label randomised trial. *Lancet* (2017) *389* (10083),2031–2040.
21. *Murrell D.F., Peña S., Joly P. és mtsai.*: Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *Am Acad Dermatol.* (2020) *82* (3),575–585.
22. *Beyzaee A.M., Rokni G.R., Patil A. és mtsai.*: Rituximab as the treatment of pemphigus vulgaris in the COVID-19 pandemic era: A narrative review. *Dermatol Ther.* (2021) *34* (1), e14405.
23. *Kasperkiewicz M., Schmidt E., Fairley J.A. és mtsai.*: Expert recommendations for the management of autoimmune bullous diseases during the COVID-19 pandemic *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2020) *34* (7), e302-e303.
24. *Kasperkiewicz M., Schmidt E., Amagai M és mtsai.*: Updated international expert recommendations for the management of autoimmune bullous diseases during the COVID-19 pandemic *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2021) *Mar* 2;10.1111/jdv.17207.

Érkezett: 2021.07.05.

Közlésre elfogadva: 2021.07.15.

Atípusos klinikai formák, prediszponáló tényezők és új terápiás irányelvek bullosus pemphigoidban

Atypical clinical variants, predisposing factors and new therapeutic guidelines in bullous pemphigoid

KINYÓ ÁGNES DR.

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS

A bullosus pemphigoid az időskor hólyagos betegsége, és egyben a leggyakoribb autoimmun subepidermalis hólyagos betegség. A bőrt és a nyálkahártyát érintő tünetek többnyire feszes falú, erythemás udvarral körülvett hólyagok, eróziók formájában jelentkeznek, azonban az esetek 20 %-ában a hólyagok teljesen hiányozhatnak. A viszkető elváltozások lokalizált és generalizált formában is kialakulhatnak. A szerző a kevésbé típusos, ritka formákat, a betegség hátterében álló prediszponáló tényezőket és az európai irányelvekből átvett terápiás javaslatokat ismerteti.

Kulcsszavak:

bullosus pemphigoid – atípusos bullosus pemphigoid – gyógyszer-indukálta pemphigoid – gliptin – dipeptidil-peptidáz 4-gátló

SUMMARY

Bullous pemphigoid is the most common autoimmune subepidermal blistering disease in elderly people. The disease typically manifests on the skin and the mucosa with tense bullae or erosions with surrounding erythema, but in up to 20% of affected patients, bullae may be completely absent. The localized or generalized skin lesions usually present with itch. The author presents the rare, atypical forms of the disease, the most common triggering and predisposing factors, and the new therapeutic recommendations according to the European guidelines.

Key words:

bullosus pemphigoid – atypical bullous pemphigoid – drug-induced pemphigoid – gliptin – dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors

A bőrt és a nyálkahártyákat érintő, subepidermalis hólyagképződéssel járó bullosus pemphigoid (BP) az idősebb korosztályt érintő autoimmun betegség, amely többnyire kifejezett viszketéssel jár, ezért mind a lokalizált, mind a generalizált formája jelentős életminőségromlást okoz (1). A betegség több okból is az érdeklődés középpontjába került, egyrészt a betegség incidenciája jelentősen nőtt az utóbbi években (2-7), másrészt több új, atípusos forma került felfedezésre, több betegséggel való asszociációra is fény derült, valamint számos gyógyszer esetében igazolódott azok provokáló szerepe. Az utóbbi három tényezőt figyelembe véve már érthető, hogy nőtt a betegség gyakorisága, hiszen a betegek átlag életkora 70 év feletti, és az idősödő nyugati társadalmakban azon felül, hogy magasabb az átlagéletkor, nagyobb az idősek aránya, jóval nagyobb a több betegségben szenvedő, többféle gyógyszert szedő emberek aránya is (2-7). A betegség incidenciája 2,4-23 eset/millió lakos/év, azonban a 80 év feletti korcsoportban ez 190-312 eset/év is lehet.

Több átfogó vizsgálat is történt, és az utóbbi 20 évben 1,9-4,3-szoros növekedésről számoltak be, többek között németországi, egyesült királysági vagy franciaországi adatok alapján (5-7).

Bár a BP-t alapvetően hólyagos betegséggé határozzuk meg, hiszen a lokalizált (1. ábra) vagy testszerte jelentkező, erythemás udvarral körülvett, feszes falú hólyagok, nedvedző eróziók és pörkők határozzák meg a betegséget, azonban a hólyagok az esetek egy részében teljesen hiányozhatnak. Itt alapvetően el kell különíteni azokat a formákat, amikor a prodromális tünetek, a kínzó viszketés és exkoriációk, ekcémához hasonló, maculopapulosus vagy urticariform tünetek jelentkeznek (2. ábra), majd akár több hónap bevezető szakasz után megjelennek a hólyagok is. Az esetek 20 %-ában azonban egyáltalán nem alakul ki hólyag, és prurigoszerű, scabieshez (3. ábra) vagy erythrodermához, esetleg toxikus epidermalis necrolysishez hasonló állapot jellemző a betegség egész lefolyása során (1. táblázat). Mindkét esetben

Levelező szerző: Kinyó Ágnes dr.

e-mail cím: kinyoagnes@gmail.com



1. ábra

Egy 78 éves férfibeteg jobb pretibialis régiójában jelentkező lokalizált BP



2. ábra

Urticariiform BP tünetek

kifejezetten nehéz a betegség differenciáldiagnózisa, és számos esetben találkozunk olyan idős beteggel például, aki több eredménytelen antiscabies kezelésen van túl, és pszichésen is kimerült a több hónapon át fennálló, nem szűnő viszketés miatt. A nyálkahártya tünetek az esetek 10-20 %-ában vannak jelen, rendszerint enyhe formában.

Prediszponáló tényezők

Genetikai faktorok

A BP esetében számos provokáló tényező igazolódott. A többi autoimmun betegséghez hasonlóan ennél a betegségnél is ismert genetikai fogékonyság, hiszen a HLA II. osztályba tartozó HLA-DQB1*03:01 és a BP

kapcsolatát több populációban is igazolták (8). Emellett egy tanulmány leírta, hogy a mitokondriálisan kódolt ATP szintáz 8 gén polimorfizmusa ugyancsak BP-re való fogékonyságot mutatott német betegekben. A veleszületett genetikai faktorokon kívül sok betegség esetében is egyértelmű az összefüggés a BP-vel (2. táblázat).

Neurológiai betegségek

Legtöbb adat a BP és a neurológiai betegségek asszociációjáról született. Míg az azonos korcsoportú kontroll csoportban a neurológiai betegségek aránya 11-19,1% volt, addig a BP betegek között a 42,7-46%-ot is elérte (9,10). Leggyakrabban stroke, demencia, illetve Parkinson-kór, Alzheimer-kór vagy epilepszia szerepel



3. ábra

Scabieshez hasonló, atípusos megjelenésű BP herpetiform hólyagokkal és apró eróziókkal



4. ábra

Prurigo nodularishoz hasonló eróziók és lineáris hegek gliptin-indukálta BP betegben

társbetegségként. Az asszociáció oka nem teljesen tisztázott, több elmélet is született. Egyik elmélet alapja az, hogy a BPAG1, vagyis a disztonin-e mind a központi idegrendszerben, mind a bőrben kifejeződik, de ezeken a helyeken a fehérje különböző izoformái találhatók meg. Egy esetleges degeneratív jellegű idegrendszeri betegség során a neuronális BPAG1 expozíciója történik az immunrendszer számára, és ezt követően egyfajta keresztreakció alakulhat ki a bőr- és az idegrendszeri

Generalizált	Lokalizált
Dyshidrosiform: tenyéri-talpi vesiculák és hólyagok	Pretibialis
Pemphigoid vegetans: intertriginosus vegetatív plakkok	Vulvaris
Pemphigoid nodularis: prurigo nodularishoz hasonló léziók	Peristomalis
Vesicularis pemphigoid: dermatitis herpatitishoz hasonló hólyagszák	Umbilicalis
Kiterjedt, erózív, TEN-like léziók	Amputált végtag distalis részén
Papularis pemphigoid	Bénult végtagon
Eczematosus pemphigoid	Radioterápia helyén
Erythrodermás pemphigoid	Brunsting-Perry
Lichen planus pemphigoides	

1. táblázat

A bullosus pemphigoid atípusos megjelenési formái

izoforma között (11,12). Bár az eddigi közlések szerint a neurológiai társbetegséggel rendelkező BP-s betegekben nagyobb arányban és mértékben fejeződik ki a BPAG1 elleni antitest, a disztonin-e elleni autoimmunitás önmagában nem magyarázza a betegség kialakulását. A legújabb adatok alapján a BPAG2 is megtalálható a központi idegrendszerben, sőt, az idegrendszeri betegségben szenvedő betegek szérumában BP klinikai tünetei nélkül is kimutathatók BPAG2 elleni antitestek. A neurológiai betegségben és társult BP-ben szenvedő betegek szérumában mind a BPAG1, mind a BPAG2 elleni antitestek kimutathatók, tehát ez alapján nagy valószínűséggel mindkét antigén szerepet játszik a betegség kialakulásában. Eddigi ismereteink szerint a neurológiai betegség az esetek 50,3-72%-ában megelőzte a BP kialakulását, de arra is van adat, hogy a BP betegek utánkötése során kétszeres rizikót találtak Parkinson-kórra, vagy háromszoros rizikó volt stroke-ra 3 éven belül a bőrtünetek megjelenését követően (8).

Malignus tumorok

A BP és a malignus tumorok közötti összefüggés eléggé vitatott kérdés. Bár számos tanulmány született, mely azt igazolta, hogy a malignus neoplasiák nagyobb aránya a BP populációban az idősebb életkor következménye, azonban ezzel ellentétben több vizsgálat is kimutatta, hogy bizonyos típusú daganatos betegségek, mint a hematológiai betegségek (elsősorban lymphoid leukaemia), vagy

Neurológiai	Autoimmun és immunmediálta betegségek	Malignomák	Kardiovaszkuláris betegségek
Stroke	Psoriasis	Vesetumor	Thromboembólia
Demencia	Rheumatoid arthritis	Gége tumor	Stroke
Parkinson-kór	Membranosus nephropathia	Hematológiai tumorok	Vénás thrombosis, tüdőembólia
Alzheimer-kór	Lichen planus		
Sclerosis multiplex	Lupus		
Epilepszia	Anaemia perniciosa		
Skizofrénia	Primer biliaris cirrhosis		
	Thyreoiditis		
	Polymyositis		

2. táblázat

A bullosus pemphigoidhoz társuló gyakori társbetegségek. Rövidítés: TEN – toxicus epidermalis necrolysis

Lokalizált/limitált BP enyhe aktivitással	
	<i>Elsőként választandó</i>
	Szuperpotens lokális kortikoszteroid - kivéve az arc Lokalizált betegség esetén csak a tünetekre
	<i>Másodikként választandó</i>
	Per os kortikoszteroid Tetraciklinek + nicotinamid Dapsone Lokális immunmodulátorok (pl. tacrolimus)
Disszeminált BP	
	<i>Elsőként választandó</i>
	Szuperpotens lokális kortikoszteroid - teljes testfelszín, kivéve az arc Per os kortikoszteroid
	<i>Másodikként választandó, adjuváns kezelésként</i>
	Kombinációban vagy önmagában: Azathioprin Mikofenolát Tetraciklinek + nicotinamid Metotrexát
	<i>Harmadikként választandó</i>
	Kombinációban és/vagy önmagában: Anti-CD20 monoklonális ellenanyag (rituximab) Anti-IgE monoklonális ellenanyag (omalizumab) Intravénás immunglobulin (IVIg) Immunadszorpció Plazmaferezis

3. táblázat

Összefoglaló terápiás protokoll BP esetén

a vesetumorok és gégetumorok esetében igenis van összefüggés (8,13). Részben adott a feltételezés, hogy a tumorantigének ellen termelődő autoantitestek könnyebben keresztreagálhatnak a bazálmembrán fehérjéivel, ezáltal hólyagképződést idézve elő, de az is lehetséges hipotézis, hogy a tumorok nagyobb mennyiségben termelnek struktúrfehérjéket, pl. a melanoma disztonin-e-t, mely elsősorban a tumor védelmét szolgálná az immunrendszer sejtjei előtt, és emiatt következik be a későbbiekben ellene autoantitest termelődés.

Autoimmun és immunmediálta betegségek

Az autoimmun vagy immunmediálta betegségek és a BP közötti kapcsolatot erősítik azok az esettanulmányok, melyek a szisztémás lupus erythematosus, a rheumatoid arthritis, a lichen planus, a psoriasis és a BP együttes jelentkezését írják le (8). A BP-s betegekben bekövetkező kardiovaszkuláris eseményekről nagy betegszámú, átfogó vizsgálatok történtek, melyek alapján a BP-ben szenvedő betegek nagyobb arányban halnak meg kardiovaszkuláris betegségben, mint az azonos életkorú nem BP-s egyének, és nagyobb a stroke, a thrombosis és az embolia rizikója is.

Triggerelő faktorok

A BP kialakulásában az előzetesen részletezett predisponáló tényezők mellett olyan faktorok is szerepet játszanak, mint a különböző gyógyszerek vagy akár fizikai tényezők, mint az UV-sugárzás.

Gyógyszerek

Abban, hogy a BP az utóbbi években jobban előtérbe került, lényeges szerepe volt annak, hogy több új gyógyszer esetében derült ki, hogy a szedésük subepidermalis hasadékképződést eredményez. Bár a neuroleptikumok, ACE-gátlók, diuretikumok, egyes antibiotikumok provokáló szerepe évtizedek óta ismert volt a BP patogenezisében, elterjedt alkalmazásuk ellenére sem okoztak olyan egyértelmű, számottevő növekedést a betegség prevalenciájában, mint a dipeptidyl-peptidázgátlók vagy a checkpoint-inhibitorok (8,14-16).

Dipeptidyl-peptidáz 4-gátlók

A dipeptidyl-peptidáz 4-gátlók (DPP4-gátlók), más néven gliptinek, új típusú antidiabetikumok, melyeket 2006. óta alkalmaznak a diabetológiában. A gyógyszercsoport az úgynevezett inkretinek révén fejti ki hatását, csökkenti az éhomi és étkezés utáni vércukor szintet, és fokozza az inzulinszintézist és -felszabadulást, viszont a glükagontermelésre gátló hatása van. Bár Magyarországon az utóbbi években sitagliptin kerül felírásra a legnagyobb mennyiségben (56,9%), mégis vildagliptin vált ki leggyakrabban BP-t, ezt 31,8%-ban írják fel a gliptinek közül, míg a 9 %-ban felírt linagliptin és a BP között kisebb mértékű összefüggés van (17). Az egyébként még forgalomban lévő alogliptin, saxagliptin

hatóanyagú gyógyszerek és a sitagliptin esetében is csak szórványos eseteket észleltünk eddig. A gliptinek által kiváltott hólyagos bőrtünetek klinikai megjelenésüket tekintve sokszor eltérnek a klasszikus BP tüneteitől. Elsősorban japán klinikusok észlelték a gliptin-indukálta BP esetében az úgynevezett nem gyulladós formát, amikor a betegség tünetei kevésbé kisebb kiterjedtségben láthatók, kevesebb vagy kisebb hólyagokkal, és a hólyagok körüli erythema, valamint a léziók körüli eosinophil beszűrődés hiányzik vagy enyhébb mértékű (18,19). Különösen jellemző ebben a betegcsoportban a prurigo nodularishoz hasonló, atípusos megjelenés (4. ábra). Hasonló jelenséget tapasztaltunk a magyar gliptin-indukálta betegcsoportokban is, viszont az átfogó, nagy betegszámú európai tanulmányok ezzel szemben nem tudták megerősíteni az atípusos, kevésbé gyulladós forma szignifikáns jelenlétét a DPP4-indukálta betegekben (17). Bár a gliptin-indukálta BP patomechanizmusa nem teljesen tisztázott, a DPP4, mint plazminogén aktivátor, növeli a plazmin szintjét, ami képes hasítani a XVII-es kollagént, emellett pedig feltehetően immunológiai hatással is rendelkezik, mivel az immunsejtek, köztük a T-sejtek felszínén is megtalálható (18,19).

Immun-checkpoint inhibitorok

A szolid tumorok kezelésében alkalmazott monoklonális PD-1 és PD-L1-gátló ellenanyagok checkpoint inhibitorokként a T-sejt-mediálta immunválaszt erősítik fel, és ez különböző autoimmun folyamatok aktiválásához vezethet, többek között BP kialakulásához (8). Az első, 2015-ös pembrolizumab által indukált esetközlést követően nivolumab és durvalumab indukálta eseteket is közöltek, onkológiai használatuk főleg metasztatikus melanómában, urothelialis carcinómában vagy vesesejtes tumorokban gyakori.

TNF α -gátlók

A tumor nekrosis faktor alfa (TNF α) szerepe a BP kialakulásában nagyrészt tisztázott, hiszen a hízósejtek szekretálják a betegség gyulladós fázisában, és a TNF α szérum szintje korrelál a betegség súlyosságával és a léziók számával. A TNF α -gátlók, mint monoklonális ellenanyagok, sikeresen alkalmazott terápiát jelentenek több autoimmun vagy immunmediálta betegségben, mint a rheumatoid arthritis, psoriasis vagy hidradenitis suppurativa. A TNF α -gátlók elterjedtebb használatával egyre több BP esetközlés született mind adalimumab, mind infliximab és etanercept alkalmazása során (8). Certolizumabbal indukált eset érdekes módon nem szerepel az irodalomban.

A fenti gyógyszereken kívül jól ismert a fizikai tényezők, mint az UV-fény, radioterápia vagy fotodinamias terápia BP-provokáló szerepe, de születtek közlemények vakcinák, szervtranszplantáció vagy vírusinfekciók triggerelő szerepéről is (8).

Diagnosztika

A BP diagnóza a jellegzetes klinikai kép és a típusos hematoxin-eozin (HE) festéssel látható szövettani kép mellett az alábbi immunológiai tényezők közül legalább egy fennállása esetén mondható ki: (1) lineáris IgG és/vagy C3 depozitumok a bazálmembrán mentén direkt immunfluoreszcens vizsgálattal (DIF), (2) indirekt immunfluoreszcenciával (IIF) detektált, bazálmembrán-ellenes keringő autoantitestek, és (3) ELISA vizsgálattal kimutatott anti-BP180 antitestek jelenléte (20). A fenti kritériumok mellett a BP diagnózisát erősíti az anti-BP230 antitestek jelenléte ELISA vizsgálattal, vagy a vérképben látható eosinophilia, esetleg az immunoblot vizsgálattal a 180 és/vagy 230 kDa-nál megjelenő pozitívitás (20). A DIF-vizsgálat során az esetek egy részében a lineáris pozitívításon belül kivehető egy úgynevezett n-fogazottság, melyben a recézetségen belül a minta felső részében láthatók ívelt boltozatok, és ritkábban látható az u-fogazottság, amikor az íveltség a minta alsó részében látható, és egy növekvő fűhöz hasonló mintázatot láthatunk (21). Az n-fogazottság jellemző a BP esetek nagy részére, míg az u-minta epidermolysis bullosa acquisitában vagy a bullosus SLE egyes formáiban látható. A normál HE festésnél subepidermalis hasadékképződés látható, a hólyagban eosinophil és/vagy neutrophil sejtekkel és a hólyag körül dermalis eosinophil és/vagy neutrophil sejtjes beszűrődéssel. Az atípusos esetekben előfordulhat a hólyag hiánya és a subepidermalis hasadékképződés sem látható, viszont eosinophil spongiosis segíti a diagnózist az immunfluoreszcens eredmények mellett. Az ELISA vizsgálattal végzett kvantitatív BP180 és BP230 elleni antitest kimutatás nem csak a diagnózist segíti, hanem a betegség nyomonkövetésére is kiválóan alkalmas, hiszen a betegség lefolyása során észlelt titercsökkenés a terápiás hatékonyságot igazolja vissza. Főleg az atípusos esetekben előfordulhat, hogy a szokványos ELISA vizsgálat nem mutat pozitívítást, ilyenkor álnegativitás esete mellett laminin γ 1 vagy laminin 332 lehet az elsődleges antigén. A DPP4-gátlók által indukált esetekben az atípusos, nem gyulladásos klinikai kép mellett az ELISA vizsgálat során több esetben negativitást, vagy pozitívítást esetén alacsonyabb titer értékeket detektáltak (17-19). Ennek hátterében pedig az igazolódott, hogy gliptin indukálta esetekben a XVII-es kollagén középső részénél történik a hasadás, nem a „16-os nem-kollagén doménen” (NC16A) belül, és mivel a gyárilag készült kitekkel végzett BP180 ELISA vizsgálat a NC16A domén ellenes autoantitesteket ismeri fel, ezekkel nem detektálhatók a XVII-es kollagén más doménjei ellen termelődött autoantitestek ezekben az esetekben (18,19).

Bár a diagnózist nem szerves része, de azt kiegészítheti, illetve a terápia bevezetése előtt mindenképp javasolt egy részletes laborvizsgálat elvégzése. A vérképben látható eosinophilia igen gyakori BP-ben, de atípusos esetekben, különösen a gliptin-indukálta nem gyulladásos formákban ez teljesen hiányozhat. A vérkép, a transzaminázok, a vesefunkció,

az éhgyomri vércukor érték, a C-reaktív protein, a süllyedés kezdeti meghatározása nagyon fontos a későbbi terápia szempontjából.

Terápia

Az adekvát kezelés megkezdése előtt a fentiek ismeretében javasolt a beteg kórtörténete, a diagnosztikai eltérések alapján a lehetséges rizikófaktorok keresése és eliminálása, valamint a társbetegségek pontos meghatározása. Alapvetően más a megközelítés, ha egy vildagliptint szedő, diabeteses betegnél vagy egy TNF α -gátlót kapó rheumatoid arthritises betegnél alakul ki BP, hiszen ezekben az esetekben a gyógyszerek provokáló szerepe miatt elsősorban azok elhagyása vagy lecserélése jön szóba. Lényeges szempont a betegség kiterjedtségének, súlyosságának meghatározása. 10% bőrfelszín érintettség alatt enyhe, 10-30% között mérsékelt, míg 30% felett súlyos BP-ről beszélünk. A betegség kimenetele során beszélhetünk betegség kontrollról, amikor már nem jelentkeznek új hólyagok, illetve megszűnik a viszketés, és a korábbi tünetek regrediálni kezdenek (20,21). Relapszusnak nevezzük azt, ha 3-nál több lézió jelenik meg 1 napon belül, legyen az hólyag, erózió, eczematosus vagy urticariform plakk, vagy egy nagy, 10 cm-nél nagyobb tünet alakul ki, és nem mutat spontán gyógyulást 1 héten belül, vagy ha a meglévő léziók progrediálnak, vagy ha a beteg viszketése annak ellenére is fennáll, hogy a látható bőrtünetek alapján már elérte a betegség kontroll állapotát (20,21).

Lokalizált/limitált betegség enyhe tünetekkel

Enyhe BP esetén szuperpotens kortikoszteroid adása javasolt helyi kezelés formájában, vagyis clobetasol propionát 0,05% krém vagy kenőcs lokális alkalmazása a bőrre (3. táblázat) (20). Lokalizált tünetek esetében csak a tünetes területekre javasolt napi egyszeri felvitelle, maximum napi 10-20 g összdózisban. A disszeminált, de enyhe aktivitást mutató BP léziók esetében ugyancsak napi egyszeri felvitelben javasolt 20 g összdózisú clobetasol propionát, de a teljes testen, a tünetes és a tünetmentes bőrön való alkalmazással (20). 45 kg testsúly alatt csak napi 10 g alkalmazása ajánlott. A dóziscsökkentés csak a betegség kontroll elérését 15 nappal követően javasolt. Ha a fenti terápia mellett 1-3 héten belül nem jelentkezik javulás, a clobetasol dózisa 40 g-ig emelhető. A lokális immunmodulátorok, pl. tacrolimus alkalmazásáról egy-egy esetiport számolt be, ezért erről terápiás konszenzus nincs, de esetenként megpróbálható az adása.

Mérsékelt BP esetén ugyancsak a lokális clobetasol alkalmazása javasolt, azonban 30-40 g napi összdózisban, napi kétszeri felvitelben, az ép és hólyagos területeket is beleértve, a teljes testfelszínen az arc kivételével (20,22). 45 kg testsúly alatt csak napi 20 g felvitelle ajánlott. Amennyiben szükséges, a lokális kezelés szisztémás kezeléssel is kombinálható. Ebben az esetben a bázisterápia a per os kortikoszteroid, max. 0,5 mg/ttkg/

nap prednizolon ekvivalens dózisban. A 0,5 mg/ttkg/napnál alacsonyabb dózis effektív alkalmazásáról nincsenek tudományos eredmények, de az idős korosztályban igen gyakran fordul elő, hogy ilyen magas dózis nem adható, és a gyakorlatban akár napi 10 mg prednizolon is hatékony szokott lenni. Szükség esetén a kortikoszteroid egyéb per os adjuváns kezeléssel egészíthető ki. Az idősebb betegekben mindenképp megfontolandó a szteroidspórolás a kortikoszteroidok ismert mellékhatásai miatt (vérnyomás emelkedése, iatrogen diabetes mellitus, izom- és csontállomány vesztesége, bőratrophia), hiszen egy olyan betegpopulációról van szó, ahol jóval nagyobb a diabetes aránya, valamint a sarcopeniáé és az osteoporosisé is (20). Az adjuváns kezelés enyhe, ill. mérsékelt formákban lehet tetraciklin származékok adása, itt elsősorban csak a doxiciklin alkalmazása javasolt, napi 200 mg dózisban, napi kétszeri adagolásra elosztva (20,22). A nicotinamid adása hazánkban kevésbé ismert, azonban erre is vannak evidenciák, a maximális napi összdózisa 2 g. A metotrexát BP-ben ugyancsak remek kiegészítő kezelés, mivel a betegség által érintett idősebb populációban jó mellékhatás profillal eredményes, és 5-15 mg/hét dózisban mind per os, mind subcutan injekció formájában adható (20,22). Legfőbb veszélye időseknel a túladagolás, amit az injekciós forma megelőz. Ugyancsak enyhe/mérsékelt formában lehetséges a diaminodifenilszulfon per os bevezetése, maximum 1,5 mg/kg/nap dózisban (20,22). A terápia során az elsődleges cél a tünetmentes állapot elérése és a terápia leállítása vagy egy minimális fenntartó dózis (pl. 0,1mg/ttkg/nap prednizolonekvivalens vagy 10 mg metotrexát) elérése a kezelés megkezdésétől számított 6 hónapon belül (20,22).

Disszeminált betegség súlyos tünetekkel

A BP kiterjedt, nagy testfelszín érintő, súlyos tünetei esetén is fontos a lokális kortikoszteroid terápia. A mérsékelt betegséghez hasonlóan napi 30-40 g összdózisban, ezt napi kétszeri felvitelben, az ép és hólyagos területeket is beleértve, a teljes testfelszínen az arc kivételével (20,22). 45 kg testsúly alatt csak napi 20 g felvitel ajánlott. A dózis csökkentése 15 nappal a betegség kontroll elérését követően javasolt, ez napi egyszeri alkalmazást jelent, napi 15-20 g összdózisban 1 hónapig, majd a 2. hónaptól kétnaponta egyszer javasolt ezt a mennyiséget helyileg alkalmazni. Teljes remisszió esetén a 3. hónaptól heti 2 alkalom, a 4. hónaptól heti 1 alkalom javasolt, majd a terápia el is hagyható, vagy ez a heti egyszeri fenntartó dózis 9 évekig folytatható még. Relapszus esetén az eggyel nagyobb dózissal kell visszalépni, a kezelés abbahagyását követően jelentkező relapszus esetén pedig lokalizált fellángolás esetén napi 10 g, mérsékelt tünetek esetén napi 20 g, és kiterjedtebb relapszus esetén napi 30 g a javasolt dózis.

Szisztémás kezelésként az elsőként választandó terápia mindenképp a per os kortikoszteroid. A 0,5 mg/ttkg/nap bevezető dózis az esetek nagy részében elégséges a betegség kontroll eléréséhez (20,22). Bár kiterjedt

tünetek esetén korábban bevált, hatékony terápia volt az 1 mg/ttkg/nap dózis BP-ben, de nagyobb volt a halálozási ráta, és magasabb arányban jelentkezett mellékhatás, ezért bevezető dózissnak mindenképp max. 0,5 mg/ttkg/nap javasolt. Ez növelhető 0,75 mg/ttkg/nap dózissra, súlyosabb esetekben a későbbiek folyamán akár 1 mg-ra is, azonban az 1 mg/ttkg/nap feletti dózissnak, ellentétben a pemphigussszal, további terápiás hatékonyságnövelő hatása nincs, viszont jelentős rizikót jelent (20). Terápiarezisztencia esetén egyes centrumok inkább az adott napi dózis háromfelé osztott adását javasolják, mert megfigyelésük szerint a terápiarezisztencia vagy a túl lassú javulás leggyakoribb oka a hajnalban már elégtelen kortikoszteroid szérumszint. Ugyanezen okból nem javasolt a kortikoszteroidok napi egyszeri intravénás adása. Másodlagos lehetőségként több immunszuppresszáns adása is szóba jön, ezeket lehet monoterápiában, illetve per os kortikoszteroiddal kombinálva is adni, viszont az elsővonalbeli alkalmazásukra nincs magas szintű evidencia. Az azatioprin a pemphigusshoz hasonlóan jó adjuváns 2-2,5 mg/ttkg dózisban per os, de a gyakori gastrointestinalis és hepatotoxikus mellékhatások miatt alkalmazása nem mindig lehetséges (20,22). Az idősebb betegekben a metotrexát jó adjuváns alternatíva, sőt, monoterápiában is kiváló, akár lokális szteroid terápiával kiegészítve (20,22). Heti 5-15 mg dózis szteroid terápia mellé, vagy 10-20 mg monoterápiában per os vagy subcutan alkalmazásban viszonylag kevés mellékhatással a beteg által jól tolerált terápiás lehetőség. Hazánkban kevésbé ismert és elterjedt, de Európában kedvelt immunszuppresszáns a mikofenolát mofetil, 1-2 g/nap dózisban vagy a mikofenolsav 720-1440 mg/nap dózisban per os (20,22). Legfőbb előnye, hogy se nem nephro-, se nem hepatotoxikus, és máj-, ill. veseelégtelenségben is alkalmazható. A napi 200 mg doxiciklin per os monoterápiában vagy nikotinammiddal kombinálva, ez utóbbi max. 2 g/nap dózisban szintén hatékony lehet kiterjedt tünetek esetén is (20,22). A Dapson adása 1-1,5 mg/ttkg/nap, a chlorambucil 2-4 mg/nap, és a ciklosporin adása 2-5 mg/ttkg/nap dózisban esetenként mérlegelendő lehet még a terápiás palettán, azonban az idős populációban ezek a szerek általában kontraindikáltak (20,22).

A BP esetében a fenti kezelési lehetőségekre gyógyhajlamot nem mutató esetek viszonylag ritkák. A terápiarezisztens BP-ben harmadvonalbeli kezelésként az irányelvek szerint IVIg adása javasolt 2 g/kg dózisban, ezt általában 3-5 napra elosztva, és ezeket a ciklusokat 4-6 hetente ismételve (20,22). Az immunadszorpció vagy a plazmaferézis mellett még a rituximab a terápiás lehetőség, a pemphigusshoz hasonló protokoll szerint 1000 mg adandó 14 nap különbséggel (20,22). A mellékhatásprofilját tekintve idősekben és koronavírus járvány idején kockázatos rituximab mellett egyre több esettanulmány számol be az anti-IgE hatású monoklonális ellenanyag, az omalizumab hatékonyságáról BP-ben. Mivel az utóbbi időben előtérbe került a bazálmembrán

ellen termelődő IgE-típusú ellenanyagok lehetséges, valamint a hízósejtek fontos szerepe a BP tünettában, az omalizumab hatékonysága nem meglepő, alkalmazása havonta 300 mg dózisban ajánlott (20,22). A ciklofoszfamid a harmadvonalbeli kezelések között is háttérbe szorult, ma már nem alkalmazzuk.

A kezelés során a cél a szteroid dózisának fokozatos csökkentése, és egy fenntartó dózis elérése, lehetőleg a kezelés kezdetétől számított 4 hónapon belül (20). Amennyiben nem jelentkeznek új léziók, és a korábbiak gyógyulást mutatnak, tehát elértük a betegség kontrollt, akkor a szteroid dózisa 25%-kal csökkenthető 7-14 naponta (20,22). 20 mg prednisonon-ekvivalens dózis alatt lassabban, 2-4 hetes intervallumokban javasolt a további leépítés. A hosszútávú, fenntartó kezelés lényege, hogy a kortikoszteroid dózisa napi 7,5 mg prednisonon-ekvivalens dózis alatt legyen. Relapszus esetén a szteroid dózist javasolt visszaemlíteni a két lépéssel azelőtti dózissal. Ha a betegség kontrollt nem sikerül elérni a kortikoszteroid adása mellett, még napi háromszori adás mellett sem, akkor adjuváns terápia elkezdése vagy a már meglévő adjuváns átváltása szükséges másik immunszuppresszánsra (20,22).

A bőrtünetek lokális kezelését a fent említett helyi kortikoszteroid mellett ki lehet egészíteni antiszeptikumokkal, továbbá fuzidinsav, otenidin, nagyobb eróziók, sebek esetén pedig atraumatikus kötszerek, kisebb váladékozás esetén kenőcsstül vagy impregnált ezüstlap, váladékozó sebek esetén akár habzivacs kötszerek alkalmazása is szóba jön (22). A hólyagok kezelésénél a nagyobb hólyagok punctioja, majd a hólyagfedél visszasimítása előnyös lehet a bakteriális felülfertőződés megelőzése érdekében.

A betegek gondozása

A betegek kezelése és gondozása kezdetben 14 naponta, majd a későbbiekben 3, illetve 6 havonta javasolt (20,22). A terápia bevezetése előtt mindenképp javasolt egy kiindulási laboratóriumi vizsgálat, ahogy ezt a diagnosztikai résznél fentebb javasoltuk. Mivel a tumorról való asszociáció gyakoribb a betegek között, klinikai gyanú (pl. fogyás, ismeretlen okú láz) esetén érdemes a laboratóriumi vizsgálatot tumormarkerekkel kiegészíteni. A kortikoszteroidok alkalmazása miatt a jellemzően idős, II. típusú diabetesre hajlamos idős betegeknél a vércukorértékek rendszeres ellenőrzése a kezelés kezdetén nagyon fontos, még kizárólag helyi kezelés esetén is, hiszen 90%-os testfelületről már a 30-40 g clobetasol jelentős mértékben felszívódik. Azatioprin bevezetésekor a kezelés megkezdését követően, amennyiben a kezelés előtt nincs lehetőségünk a tiopurin-metiltranszferáz deficienciát kizárni, a vérkép és a transzaminázok kontrollja 1 hét után javasolt. Immunszuppresszív terápia előtt a biológiai terápiákhoz hasonlóan HBV, HCV és HIV szerológia, valamint TBC kizárása (mellkas RTG és QuantiFERON® vizsgálat) is javasolt. Elhúzódó szteroidkezelés esetén a csontsűrűség vizsgálata évente javasolt a BP-s betegeknél.

Védőoltások

Különösen aktuális a vakcináció kérdése a BP-vel kezelt, immunszuppresszióban részesülő idős betegeknél. Azon betegeknél, akik 20 mg-nál nagyobb prednisonon-ekvivalens kortikoszteroid dózist kapnak legalább 2 hete vagy egyéb immunszuppresszív kezelésben részesülnek, a szezonális influenza, H1N1, pneumococcus és SARS-CoV-2 védőoltás beadása ajánlott (20). Élő, gyengített kórokozóval való védőoltás kontraindikált (20).

IRODALOM

- Bernard P, Antonicelli F.: Bullous pemphigoid: A review of its diagnosis, associations and treatment. *Am J Clin Dermatol.* (2017) 18(4), 513-528.
- Fania L, Di Zenzo G, Didona B és mtsai.: Increased prevalence of diabetes mellitus in bullous pemphigoid patients during the last decade. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2018) 32(4), 153-e154.
- Schmidt E., Spindler V., Eming R. és mtsai.: Meeting Report of the Pathogenesis of Pemphigus and Pemphigoid Meeting in Munich, September 2016. *J Invest Dermatol.* (2017) 137(6), 1199-1203.
- Kridin, K., Ludwig R.J.: The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front. Med. (Lausanne).* (2018) 5, 220.
- Langan S.M., Smeeth L., Hubbard R. és mtsai.: Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris - Incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* (2008) 337(7662), 160-163.
- Hübner F., Recke A., Zillikens D. és mtsai.: Prevalence and age distribution of pemphigus and pemphigoid diseases in Germany. *J Invest Dermatol.* (2016); 136(12), 2495-2498.
- Joly P., Baricault S., Sparsa A. és mtsai.: Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol.* (2012) 132(8), 1998-2004.
- Moro F, Fania L, Sinagra JLM és mtsai.: Bullous Pemphigoid: Trigger and Predisposing Factors. *Biomolecules.* (2020) 10(10), 1432.
- Taghipour K., Chi C., Vincent A. és mtsai.: The Association of Bullous Pemphigoid with Cerebrovascular Disease and Dementia. *Arch. Dermatol.* (2010) 146(11), 1251-1254.
- Langan S.M., Groves R.W., West J.: The Relationship between Neurological Disease and Bullous Pemphigoid: A Population-Based Case-Control Study. *J Invest Dermatol.* (2011) 131(3), 631-636.
- Lai Y., Yew Y., Lambert W.: Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2016) 30 (12), 2007-2015.
- Laffitte E., Burkhard P., Fontao L. és mtsai.: Bullous pemphigoid antigen 1 isoforms: Potential new target autoantigens in multiple sclerosis? *Br J Dermatol.* (2005) 152(3), 537-540.
- Ong E., Goldacre R., Hoang U. és mtsai.: Associations between bullous pemphigoid and primary malignant cancers: An English national record linkage study, 1999-2011. *Arch Dermatol Res.* (2013) 306(1), 75-80.
- Béné J., Moulis G., Bennani I. és mtsai.: French Association of Regional Pharmacovigilance Centres. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol.* (2016) 175, 296-301.
- Arai M., Shirakawa J., Konishi H. és mtsai.: Bullous Pemphigoid and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: A Disproportionality Analysis Based on the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Diabetes Care.* (2018) 41, e130-e132.

16. *Benzaquen M., Borradori L., Berbis P. és mtsai.*: Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol.* (2018) 78, 1090-1096.
17. *Kinyó Á, Hanyecz A, Lengyel Z és mtsai.*: Clinical, Laboratory and Histological Features of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Related Noninflammatory Bullous Pemphigoid. *J Clin Med.* (2021) 10(9), 1916.
18. *Horikawa H, Kurihara Y, Funakoshi T és mtsai.*: Unique clinical and serological features of bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Br J Dermatol.* (2018) 178(6), 1462-1463.
19. *Izumi K, Nishie W, Mai Y és mtsai.*: Autoantibody Profile Differentiates between Inflammatory and Noninflammatory Bullous Pemphigoid. *J Invest Dermatol.* (2016) 136(11), 2201-2210.
20. *Feliciani C., Joly P., Jonkman M.F. és mtsai.*: Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol.* (2015) 172(4), 867-77.
21. *Terra JB, Meijer JM, Jonkman MF és mtsai.*: The n- vs. u-serration is a learnable criterion to differentiate pemphigoid from epidermolysis bullosa acquisita in direct immunofluorescence serration pattern analysis. *Br J Dermatol.* (2013) 169(1), 100-5.
22. *Eming R, Sticherling M, Hofmann SC és mtsai.*: S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2015) 13(8), 833-44.

Érkezett: 2021.06.23.

Közlésre elfogadva: 2021.07.01.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között nem vállal felelősséget.

Nyálkahártya pemphigoid (MMP) és terápiás lehetőségei

Mucous membrane pemphigoid (MMP) and its therapeutic strategies

BELSŐ NÓRA DR.¹, MIHÁLYI LILLA DR.¹, OROSZ ZSUZSANNA ZITA DR.²,
BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Szemészeti Klinika, Szeged²

ÖSSZEFOGLALÁS

A nyálkahártya pemphigoid (MMP) egy autoimmun, sub-epithelialis hólyagképződéssel járó betegség. Leggyakrabban az orális és oculáris mucosán, ritkábban a nasopharynx, oesophagus, larynx területén és az anogenitális régióban jelentkezik. A diagnózis alapját a klinikai kép és a szövettan együtt adja, az epithel bazális membránja mentén lineáris IgG, IgA, vagy C3 depozíció detektálható. Enyhébb esetben a helyi vagy intralézionális szteroid terápia mellett egyéb gyulladáscsökkentő gyógyszerek, immunomodulánsok (dapson) vagy antibiotikum (doxycyclin) adása javasolt. Súlyos lefolyás esetén szisztémás terápiát alkalmazunk, kortikoszteroidot egyéb immunosuppresszív szerekkel kiegészítve, illetve biológiai terápiát (rituximab és TNF α -gátlók) vagy kombinált IVIG és rituximab kezelést.

Kulcsszavak:

autoimmun hólyagos betegség –
nyálkahártya pemphigoid –
cicatrizáló pemphigoid

SUMMARY

Mucous membrane pemphigoid (MMP) is an autoimmune subepithelial blistering disease. Oral and ocular mucosae are the most frequently affected areas, but the nasopharynx, esophagus, larynx and anogenital region can also be involved. It is characterized by linear deposition of IgG, IgA, or C3 along the basement membrane zone. In low-risk cases topical, intralesional corticosteroids are administered, together with anti-inflammatory, immunomodulatory (dapson) drugs or antibiotics (doxycycline). In severe, high-risk cases we apply systemic corticosteroids and immunosuppressive agents, or biological therapies (rituximab and anti-tumour necrosis factor drugs), or combination treatment of rituximab and intravenous immunoglobulins (IVIG)

Key words:

autoimmune bullous skin disease –
mucous membrane pemphigoid –
cicatricial pemphigoid

A nyálkahártya pemphigoid (MMP) egy ritka, krónikus autoimmun hólyagos betegség. Jellemzője a bazális membrán mentén lineárisan lerakódott IgG, IgA vagy C3 (1,2). A nőket és elsősorban az idősebb, 60 év feletti korosztályt érinti gyakrabban. Egy az Egyesült Királyságban végzett vizsgálat szerint a frissen diagnosztizált cicatrizáló conjunctivitisek 61%-nak háttérében az oculáris MMP állt, a betegség incidenciája átlagosan 1:1.000.000 fő / év (3). Gyermekeknél még ritkább a betegség előfordulása, eddig 50 alatti esetszámról találunk adatot a szakirodalomban (4).

A betegség patogenezise összetett és egyelőre nem pontosan feltárt. Az autoantitestek elsősorban a bullosus pemphigoid antigén 2 (BP Ag2, BP180, XVII-es kolla-

gén), a BP Ag1 (BP230, dystonin-e), a laminin 332, az $\alpha\beta 4$ integrin és a VII. típusú kollagén ellen termelődnek (5). A dystonin-e egy intracelluláris fehérje, míg a XVII-es kollagén és az $\alpha\beta 4$ integrinek transzmembrán proteinek. Az MMP-ben a fő target antigén (Ag) a BP Ag2. Az antitest-indukált, komplement-mediált immunfolyamat az epithelben hasadék-képződést eredményez. Passzív immunizációs vizsgálatokban újszülött egerekbe adott anti-BP Ag2 ellenanyag subepidermalis hasadék és gyulladás kialakulásához vezetett (6). Lymphocyták, eosinophil sejtek, neutrophil sejtek és hízósejtek vándorolnak a bazális membrán zónához (BMZ). Az epithelium és az alatta lévő szövet közti hasadékképződés direkt citotoxikus hatás és lysosomal proteolitikus enzim aktiváció

hatására következnek be. MMP-ben szenvedő betegeknél számos vizsgálatban leírták a conjunctiva CD4⁺ T sejtek és Langerhans-sejtek általi fokozott infiltrációját, ami az MMP patogenezisében a sejtes immunitás fontos szerepét jelzi (7). Oculáris cicatrizáló pemphigoidban conjunctiva biopsziában Th17 lymphocyták fokozott jelenlétét detektálták (8). Az MMP HLA-DR4 és HLA-DQB1*0301 haplotípus asszociált betegség (9). Egyes szerzők a betegség hátterében az “epitope spreading” mechanizmusát feltételezik, mely szerint egy elsődleges szöveti károsodás során a bazális membrán rejtett antigénjei elérhetővé válnak az autoreaktív T sejtek számára, ami egy másodlagos autoimmun válasz kialakulásához vezet (10).

Klinikai tünetek

Leggyakrabban a szájüregben jelentkeznek hólyagok, melyek könnyen kifakadnak, fájdalmas eróziók kialakulását eredményezik, melyek sokszor a betegség egyetlen klinikai manifesztációját képezik (1. ábra). Gingivális érintettségben desquamatív gingivitis jelentkezik, ami a fogak mentén lividvörös csík megjelenését eredményezi, melyhez szájszárazság, desquamatio és bullaképződés társul (11). A lokalizációtól függetlenül közös jellemző a gyakori hegeképződés. Az enyhe, alacsony kockázatú be-



1. ábra

Orális nyálkahártya pemphigoid

tegségben csak az orális mucosa és/vagy a bőr érintett, itt a hegesedés kismértékben jellemző. Ezzel szemben a súlyos, magas kockázatú betegcsoportban, akiknél az oculáris, nasopharyngealis, oesophagealis, laryngealis és genitális mucosa érintettség van jelen (2.a,b ábra), a hegesedési tendencia is magasabb. Ezekben az esetekben a kezelés ellenére is rossz a betegség prognózisa. Az oculáris érintettség vaksághoz vezethet (3. ábra). A laryngealis mucosa hegesedése rekedt, alig hallható hangot, stricturet, stridoros légzést, dyspnoét, hirtelen félrenyelést, fulladást, a nyelőcső hegesedése stenosis révén nyelészavar kialakulását eredményezheti, az anogenitalis hegesedés szexuális funkciózavar miatt a beteg életminőségét jelentősen rontja. Irodalmi adatok szerint az MMP 85%-ban az orális, 65%-ban az oculáris, 20-40%-ban a nasalis, 20%-ban az anogenitális és/vagy pharyngealis, 5-15%-ban a laryngea-



2.a, b ábra

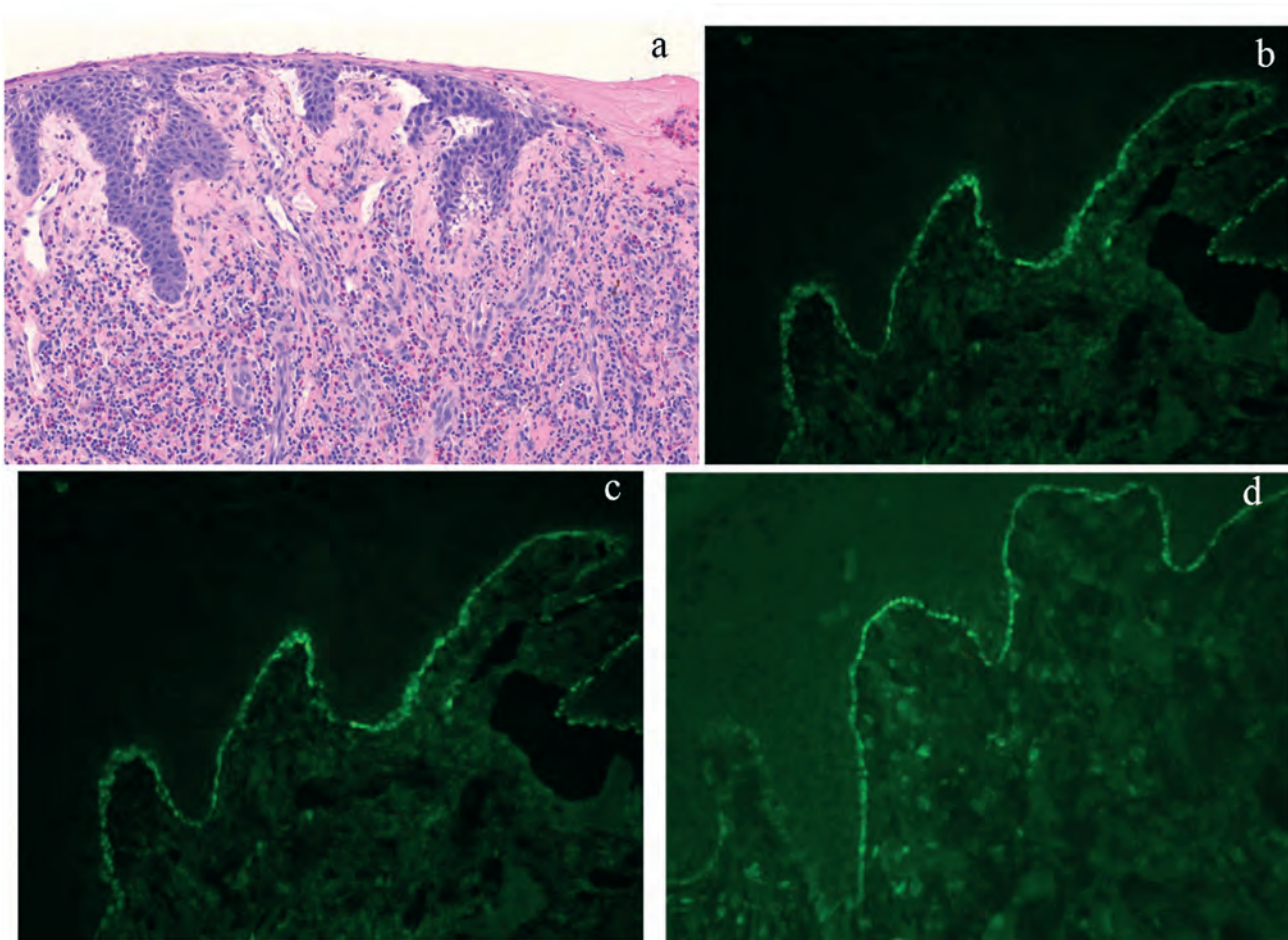
Genitális régióra lokalizált nyálkahártya pemphigoid



3. ábra

Oculáris cicatrizáló pemphigoid: kötőhártya hegesedés, symblepharon képződés, limbális szaruhártya homály

lis és 5-15%-ban az oesophagealis nyálkahártyát érinti. Bőrtünetek az esetek 25-30%-ában jelentkeznek (12,13). A diagnózist a klinikai tünetek, a DIF vizsgálat és a szérumban antitest meghatározás (ELISA, immunoblot) alapján lehet felállítani. ELISA vizsgálattal a BP180/BP230 és a VII. típusú kollagén ellenes antitesteket lehet kimutatni és a standard ELISA hiányában Western blot segíthet a BP180, laminin 332 (IgG4), LAD-1 (IgG) és LAD-1 (IgA) antitestek detektálásában (14). DIF vizsgálattal a BMZ mentén folytonos IgG, IgA és/vagy C3 depozitumokat látunk (4.a,b,c,d ábra). Az indirekt immunfluoreszcenciás vizsgálat során a beteg keringő autoantitestjeinek meghatározását végezzük. A sóhasított bőr (salt-split skin) technika lényege, hogy a normál bőrt 1M koncentrációjú sóoldattal hasítjuk a bazális membrán mentén a lamina lucidában, majd a bőrmintát a beteg szérumával inkubáljuk. Az ellenanyagok vagy a hólyagfedélhez (BP antigének), vagy a hólyag alaphoz (laminin 332, VII. kollagén) kötődnek a különböző pemphigoid kórfarmákban. Mivel MMP-ben a kötődési mintázat nem specifikus, illetve gyakran nem detektálhatók keringő autoantitestek, ez a vizsgálat nem feltétele a diagnózis felállításának.



4. ábra

- a, Subepidermalis hasadékképződés, valamint az irhában eosinophil granulocytákat is tartalmazó mononuclearis beszűrődés látható (HE festés, 100x-os nagyítás),
 b, Salt-split skin technikával készült metszeten epidermalis basalmembrán pozitívitas látható (40x nagyítás),
 c, IgG-vel közepes intenzitású linearis basalmembrán festődés látható (DIF vizsgálat, 40x-es nagyítás),
 d, C3-mal közepes intenzitású linearis basalmembrán festődés látható (DIF vizsgálat, 40x-es nagyítás)

Differenciál diagnózis

Az MMP korai felismerését gyakran nehezíti, hogy a kezdeti stádiumban nem specifikusak a tünetek, illetve gyakran nem kerül sor biopsziára. A DIF nagyban hozzájárul a diagnózis felállításához, de más subepitheliális hólyagképződéssel járó betegségek, mint pl. a bullosus pemphigoid (BP), epidermolysis bullosa acquisita (EBA) vagy a bullosus systemás lupus erythematosus (BSLE) esetén kizárólagosan nem alkalmazható, ezekben az esetekben a keringő antitestek meghatározása is szükséges. Az MMP-ben jellemzően sokkal kevesebb a keringő antitest a BP-hez viszonyítva. Különbösg viszont, hogy az MMP-s betegek vérében keringő antitestek a BP Ag2 antigén C-terminális részéhez kötődnek, ezzel szemben a BP-s betegek antitestjei ugyanezen autoantigen NC16A doménjéhez (15), ez is lehet oka annak, hogy a BP-ban alkalmazott standard ELISA nem feltétlenül mutatja az antitest jelenlétét. Ez egyben arra is utal, hogy az antitest válasz epitop specifikus. Az MMP-t rutin szövettani vizsgálattal könnyen el lehet differenciálni más mucocutan érintettséggel járó betegségektől, mint pl. a lichen

planus, erythema multiforme és pemphigus vulgaris, de más, subepithelialis autoimmun betegségek esetén önálló diagnosztikai módszerként nem használható. A differenciáldiagnózis alapját minden esetben a klinikai kép és a DIF vizsgálattal kiegészített szövettani vizsgálat kettőse kell, hogy adja (16), bár azt is meg kell jegyezzük, hogy egy DIF vizsgálat negatív volta nem zárja ki a diagnózist. Egyes szerzők ismételt biopsziák vételét javasolják, ami a napi klinikai gyakorlatban lényegében kivitelezhetetlen.

Kezelés

A kezelési stratégia

Az MMP-s betegek kezelését a betegség súlyossága és az érintett területek határozzák meg. Az alacsony kockázatú betegeknél (orális mucosa és/vagy bőr érintettség) a jelenlegi irányelvek szerint a helyi kezelés elégséges lehet. Ezzel szemben a tapasztalat az, hogy a csak helyi kezelést kapó betegeknél az MMP progressziója során egyéb mucosa érintettség is jelentkezik, ennek késői diagnózisa

már súlyos kórfolyamatok kialakulását eredményezheti. A súlyos, magas kockázatú betegeknel a helyi kezelést szisztémás szerek adásával kombináljuk.

Helyi kezelés

Első vonalban erős hatású, vagy szuperpotens helyi kortikoszteroidokat alkalmazunk, mint pl. a clobetasol propionate és betamethasone dipropionate. Desquamatív gingivális léziókra gél-bázisú szuperpotens kortikoszteroidokat adunk napi 2-4 alkalommal. A kezelés előtt a nyálkahártyát érdemes puha törlőkendővel áttörölni, így a gyógyszer adherenciája fokozható. A beteg ezután 30 percig ne egyen, ne igyon. Alternatívaként javasolt 5 ml dexamethasone oldattal öblögetés (0,1 mg/ml). A kezelés leépítését fontos fokozatosan elvégezni, a kezelések gyakoriságának csökkentésével, illetve kombinált szteroid-tacrolimus terápiával (hétköznap tacrolimus, hétvégén szteroid). A helyi kezelés elhúzódó alkalmazásakor mindig gondolnunk kell a szteroid mellékhatásokra, a betegeket szorosan kell kontrollálni. A gyakori secunder candida infekció miatt ezekben az esetekben antifungális prophylaxis megfontolandó.

A helyi szteroid kezelésre nem reagáló tünetekre intralézionális kortikoszteroid kezelés javasolt. A szájnálkahártya léziókat 0,1 ml/cm² triamcinolon 10 mg/ml oldattal kell kezelni.

Második választásként rezisztens tünetekre topikális tacrolimus terápiát (0,1%) javasolt alkalmazni kezdetben napi 2-3 alkalommal, majd a klinikai tünetek javulásának függvényében le kell építeni. A tacrolimust számos T-sejt mediált betegségben, pl. atopiás dermatitis, psoriasis használjuk. Több esettanulmány és klinikai vizsgálat számol be a tacrolimus jótékony hatásáról lichen planusban, pemphigus vulgarisban és krónikus graft versus host reakcióban. Bár az MMP-s léziók helyi tacrolimus terápiájáról kevés adat áll rendelkezésre, ezek alapján azonban az orális mucosa, bőr és conjunctiva érintettség esetén jó eredmények érhetők el (17,18). A gyakorlatban azt tapasztaljuk, hogy hosszútávon a beteg-együttműködés ebben az indikációban alacsony.

Szisztémás terápia

Ha a helyi, illetve intralézionális terápiák hatástalannak bizonyulnak, vagy szem, garat, és nyelőcső érintettség van ("magas kockázatú" betegek), elengedhetetlen a szisztémás kezelés indítása.

Kortikoszteroidok

A szisztémás kortikoszteroidok gyors hatásúak. Fontos, hogy leépítésüket fokozatosan végezzük. A kezdő dózis 0,5 mg/ttkg/nap prednizolon ekvivalens. Ha 1-2 héten belül nem látunk szignifikáns javulást, 1,5 mg/ttkg/nap-ig titrálhatjuk fel a szteroid dózisát. Adjuvánsként szteroidspóroló szerekkel kombináljuk. A szteroid hosszútávú használata során számos ismert mellékhatás jelentkezhet:

hyperglycaemia, hypertonia, hyperlipidaemia, osteoporosis, gyomorfekély, másodlagos infekciók, illetve szteroid pszichózis (19). Ezek miatt a szisztémás szteroid terápiát a klinikai tünetek függvényében a lehető legrövidebb ideig kell alkalmazni. A szteroid mellékhatások kivédése érdekében szupplementációs terápiaként káliumot, H₂ receptor antagonistát vagy PPI-t, citrocalciumot és D vitamint adunk a betegnek. Javasolt az osteoporosis mértékét évente DEXA vizsgálattal monitorozni. Amennyiben az osteoporosis folyamata felgyorsul a szteroid terápia mellékhatásaként, a betegnek biszfoszfonátot kell adni.

Dapson

Számos vizsgálat igazolja a dapson hatékonyságát MMP-ben. 50 mg/nap dózissal indítunk. A beteg hemoglobin szintjét egy hét után ellenőrizni kell, illetve minden dózisemelést követően 1 héttel. Ha nem jelentkezik anaemia és annak megfelelő klinikai tünetek (légszomj, fáradtság, palpitáció), neutropenia, agranulocytosis, illetve a methemoglobin szint nem nő szignifikánsan, javasolt a dapson dózisát lassan, hetente 25 mg-mal feltittrálni. Az effektív dózis 100-200 mg/nap (20).

A haemolysis és methaemoglobinaemia miatt szorosan kontrolláljuk a beteget. G6PD deficiencia esetén az extenzív haemolysis kialakulásának esélye nagyobb. Amennyiben elérhető a G6PD deficiencia meghatározás, szűrjük a betegeket (21). Egy másik lehetséges komplikáció a dapson túlérzékenység, melyre láz, lymphadenopathia, májkárosodás és pustulák megjelenése jellemző. Ez a szindróma a kezelés első 4-5 hetében jelentkezik. A betegnél hemoglobin és májenzim szintek rendszeres monitorozása javasolt.

Szteroidspóroló szerek

Azathioprin

Kortikoszteroidokkal kombinálva adjuváns terápiaként adjuk 1-3 mg/ttkg/nap dózisban. 8-12 hét után fejti ki hatását, míg a szteroid ennél jóval előbb. A kezelés bevezetése előtt, amennyiben lehetséges, érdemes a beteget tiopurin metiltransferáz (TPMT) deficienciára szűrni, ebben a populációban a mieloszuppresszió kialakulásának nagyobb az esélye. Mellékhatásait (pl. májtoxicitás, túlérzékenység, neutropenia) rendszeresen monitorozzuk.

Mikofenolát-mofetil (MMF)

Autoimmun hólyagos betegségekben használjuk. Immunszuppresszív hatását az inozin-monofoszfát-dehidrogenáz reverzibilis gátlásán keresztül fejti ki, így a purin szintézist csökkenti, melynek a T és B lymphocyták proliferációjában elsődleges szerepe van. Dózis maximuma 1-2,5 g/nap 2 részre osztva. Kortikoszteroidokkal kombinálva MMP-ben kifejezetten hatékony. Staines és mtsai számos esettanulmány alapján azt találták, hogy a MMF az MMP-s betegek nagy többségében jó gyulladás kontrollt eredményezett minimális mellékhatásokkal (22). Az MMF hatékony és biztonságos terápia az MMP kezelésében.

Methotrexát (MTX)

Alacsony dózisú MTX monoterápia az elsőknek választandó enyhe-középsúlyos oculáris cicatrizáló pemphigoidban (23). Klinikai tünetektől függően 10-25 mg/hét dózisban alkalmazzuk. A betegek többsége jól tolerálja. Folsav adását is javasolják 24 órával az MTX bevétele után.

Cyclophosphamid

A cyclophosphamid immunszuppresszív hatását a lymphocyták számának csökkentése és ezáltal a termelő ellenanyag mennyiségének csökkenése révén fejti ki. Gyors hatású, elsősorban súlyos, refrakter MMP-ben javasolják. Magas kockázatú betegeknél szteroid kezeléssel kombinálva választandó terápia. Súlyos esetekben 3 napos lökés terápiában alkalmazzuk napi 1 g vagy 10-15 mg/ttkg/nap dózisban 100 mg dexamethasonnal kombinálva (24). Ezt a kezelést a klinikai tünetek függvényében megismételhetjük. Idősebbeknél az elhúzódó kezelés javasolt. Rendszeres kvalitatív vérkép meghatározás és vizeletvizsgálat szükséges.

Biológiai terápia

Egyre több közlés születik a TNF α -gátlók jótékony hatásáról MMP-ben. A konvencionális immunszuppresszív terápiára nem reagáló súlyos MMP-s betegeknél az etanercept kifejezetten hatékonyak bizonyult, bár kontrollált klinikai vizsgálatokról még nincs adat (25). Az etanercept off-label javasolt olyan súlyos MMP-s betegek kezelésére, akik agresszív immunszuppresszív terápiát igényelnek (26).

Intravénás immunoglobulin (IVIg)

Immunmoduláns, nagyszámú egészséges donor plazmájából származó polyclonalis antitestet tartalmaz. Blokkolja a komplement rendszert, gátolja a B lymphocytákat és a T sejt választ. Adjuváns terápiaként adjuk MMP-ben. Dózisa 2 g/ttkg 4 hetente 4-6 hónapig. Leépítése fokozatosan történjen, az egyes kezelési periódusok 2 héttel történő kitolásával. 16 hetes tünetmentes periódus elérését követően a kezelés leállítható. Ritkán anaphylaxia jelentkezhet a kezelés alatt. Ugyancsak ritka, egyéb súlyos mellékhatásai lehetnek az aszeptikus meningitis, akut veseelégtelenség, magas vérnyomás és trombotikus történések. Rituximabbal kombinálva hatékony lehet oculáris cicatrizáló pemphigoidban és súlyos, refrakter MMP-ben (5,27).

Rituximab

A rituximab egy kiméra monoklonális antitest, ami az érett, aktivált B sejtek felszínén expresszálandó CD20 markerhez köt, így ezen sejtek depléciójához vezet. Ennek időtartama dóziszfüggő, átlagosan 2 évig hatásos a terápiás dózis (2x1 g 2 hét különbséggel (28)) alkalmazásakor. Leggyakoribb mellékhatása: infúziós reakció és túlérzékenységi reakció (láz, hidegrázás, bronchospasmus, pruritus és hypotensio). Terhességben kontraindikált. Rituximab és IVIG kombinációs kezelés igen hatékony lehet

oculáris cicatrizáló pemphigoidban és súlyos, refrakter MMP-ben. Bár a rituximab hosszútávú hatásairól MMP-ben még nincs elég adat, az eddigi ismereteink szerint a rituximab kevésbé hatásos MMP-ben, mint PV-ben (29). Ennek az lehet a magyarázata, hogy az IgA domináns MMP-s betegeknél olyan memória B sejtekből származó plazmasejtek termelnek permanensen IgA-t, melyek az anti-CD20 terápiára rezisztensek. Ugyanakkor egy tanulmányban 25 súlyos, refrakter, szemre, pharynxra, larynxra vagy oesophagusra lokalizálódó MMP-s beteget kezeltek rituximabbal, 1 ciklus (375 mg/m² hetente adva összesen 4 hétig) kezelés után 17 betegben komplett remisszió alakult ki. Az összes beteg emellett dapson, sulfasalazin és/vagy egyéb immunszuppresszáns terápiát is kapott. A remisszió eléréséhez szükséges idő átlagosan 12 hét volt. A kezelést követően 10 betegnél relapszus alakult ki, ebből 8 beteg a második ciklus rituximab kezelés után komplett remisszióba került (30).

Tetraciklinek

A minocyclin gyulladáscsökkentő hatásának köszönhetően egy biztonságos alternatíva lehet MMP-s betegek kezelésében. Számos közlés van a tetracyclin és nicotinamide kombinált terápia hatékonyságáról MMP-ben (31,32). A nicotinamid (B3 vitamin) vagy niacin-származék 500-2500 mg/nap dózisban alkalmazandó. Ismert mellékhatásai magasabb dózisoknál: hepatotoxicitás, pruritus és flushing.

Egyéb, nem farmakológiai kezelések

Sebészi kezelés

Nem gyógyítja a betegséget, de számos súlyos komplikációt kezel, így a vakságot, felső légutak stenosisát, oesophagealis és anogenitális stricturák kialakulását. A szervek funkciójának helyreállításában és a betegek életminőségének javításában nagy szerepe lehet. Szemészeti beavatkozásként a szemhéjműtétek, tarsorrhaphia, cornea graft beültetés, amnion membrán transzplantáció és keratoplastica jön szóba. A legjobb hatást a műtétet követő 4. héten tapasztalták (33). Mindazonáltal a sebészi beavatkozás ronthatja is a tüneteket. Javasolt a műtétet akkor elvégezni, amikor a betegség egyensúlyban van megfelelő immunszuppresszív terápia mellett.

A betegség lefolyása

A terápiás válasz készség az MMP-s betegek körében nagyon különböző, a prognózis kiszámíthatatlan. A relapszusok és progressziók gyakoriak, főként orális, oculáris, laryngealis, oesophagealis és genitális érintettség esetén. A kezelés menetét egyénileg, a betegség súlyossága és az érintett területek, illetve a terápiás válasz készség alapján kell meghatározni.

Összefoglalás

Az MMP lefolyása krónikus, gyakori fellángolásokkal és remissziókkal. A klinikusoknak a diagnózis felállításához a klinikai tünetek mellett a szövettant és az immunszelológiát együtt kell értékelniük. Gyakran multidiszciplináris együttműködés szükséges a diagnózis felállításához és a betegség megfelelő kezeléséhez. A progresszív esetekben szisztémás immunuszuppresszív terápia adása szükséges. Minden kezelés ellenére nagyon gyakori komplikáció a hegesezés. A sebészi kezelés nem kuratív, de a szervek működésének javításában jelentős szerepe lehet.

IRODALOM

1. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ és mtsai.: The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol.* (2002) 138, 370–9.
2. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* (2013) 381, 320–32.
3. Radford CF, Rauz S, Williams GP és mtsai.: Incidence, presenting features, and diagnosis of cicatrizing conjunctivitis in the United Kingdom. *Eye* (2012) 26, 1199–208.
4. Kharfi M, Khaled A, Anane R és mtsai.: Early Onset Childhood Cicatricial Pemphigoid: A Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Dermatol* (2010) 27, 119–24.
5. Yeh SW, Usman AQ, Ahmed AR. Profile of autoantibody to basement membrane zone proteins in patients with mucous membrane pemphigoid: long-term follow up and influence of therapy. *Clin Immunol* (2004) 112, 268–72.
6. Lazarova Z, Hsu R, Yee C, és mtsai.: Human Anti-Laminin 5 Autoantibodies Induce Subepidermal Blisters in an Experimental Human Skin Graft Model. *J Invest Dermatol* (2000) 114, 178–84.
7. Bodaghi B, Bertin V, Paques M és mtsai.: Limbal conjunctival Langerhans cell density in ocular cicatricial pemphigoid: an indirect immunofluorescence study on Dispase-split conjunctiva. *Curr Eye Res.* (1997) 16, 820–4.
8. Lambiase A, Micera A, Mantelli F és mtsai.: T-helper 17 lymphocytes in ocular cicatricial pemphigoid. *Mol Vis.* (2009) 15, 1449–55.
9. Chagury AA, Sennes LU, Gil JM és mtsai.: HLA-C*17, DQB1*03:01, DQA1*01:03 and DQA1*05:05 Alleles Associated to Bullous Pemphigoid in Brazilian Population. *Ann Dermatol.* (2018) 30, 8.
10. Huff SB, Vasu S, Kaffenberger BH.: Epitope spread in chronic mucosal GVHD: mucous membrane pemphigoid resolution with rituximab. *Int J Dermatol.* (2019) 58, 240–1.
11. Chan LS.: Ocular and oral mucous membrane pemphigoid (cicatricial pemphigoid). *Clin Dermatol.* (2012) 30, 34–7.
12. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA.: Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology* (2004) 111, 45–52.
13. Chan LS.: Mucous membrane pemphigoid. *Clin Dermatol* (2001) 19, 703–11.
14. Holsche MM, Zillikens D, Schmidt E.: Mucous membrane pemphigoid. *Hautarzt.* (2018) 69, 67–83.
15. Yancey KB, Egan CA.: Pemphigoid: clinical, histologic, immunopathologic, and therapeutic considerations. *JAMA*(2000) 284, 350–6.
16. Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E.: Pemphigoid diseases: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Autoimmunity* (2012) 45, 55–70.
17. Assmann T, Becker J, Ruzicka T és mtsai.: Topical tacrolimus for oral cicatricial pemphigoid. *Clin Exp Dermatol* (2004) 29, 674–6.
18. Lee HY, Blazek C, Beltraminelli H és mtsai.: Oral mucous membrane pemphigoid: complete response to topical tacrolimus. *Acta Derm Venereol.* (2011) 91, 604–5.
19. Moghadam-Kia S, Werth VP.: Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. *Int J Dermatol.* (2010) 49, 239–48.
20. Sollecito TP, Parisi E.: Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin North Am.* (2005) 49, 91–106.
21. Rhodes LE, Tingle MD, Park BK és mtsai.: Cimetidine improves the therapeutic/toxic ratio of dapsone in patients on chronic dapsone therapy. *Br J Dermatol.* (2006) 132, 257–62.
22. Staines K, Hampton PJ.: Treatment of mucous membrane pemphigoid with the combination of mycophenolate mofetil, dapsone, and prednisolone: a case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* (2012) 114, 49–56.
23. McCluskey P, Chang JH, Singh R és mtsai.: Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* (2004) 111, 796–801.
24. Musette P, Pascal F, Hoang-Xuan T és mtsai.: Treatment of cicatricial pemphigoid with pulse intravenous cyclophosphamide. *Arch Dermatol.* (2001) 137, 101–2.
25. Schulz S, Deuster D, Schmidt E és mtsai.: Therapeutic effect of etanercept in anti-laminin 5 (laminin 332) mucous membrane pemphigoid. *Int J Dermatol.* (2011) 50, 1129–31.
26. Canizares MJ, Smith DI, Connors MS, Maverick KJ és mtsai.: Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etanercept in 3 patients. *Arch Dermatol.* (2006) 142, 1457–61.
27. Foster CS, Chang PY, Ahmed AR.: Combination of rituximab and intravenous immunoglobulin for recalcitrant ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary report. *Ophthalmology* (2010) 117, 861–9.
28. Srikumaran D, Akpek EK.: Mucous membrane pemphigoid: recent advances. *Curr Opin Ophthalmol.* (2012) 23, 523–7.
29. Shetty S, Ahmed AR.: Critical analysis of the use of rituximab in mucous membrane pemphigoid: a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* (2013) 68, 499–506.
30. Lamberts A, Euverman HI, Terra JB és mtsai.: Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. *Front Immunol.* (2018) 9.
31. Reiche L, Wojnarowska F, Mallon E.: Combination therapy with nicotinamide and tetracyclines for cicatricial pemphigoid: further support for its efficacy. *Clin Exp Dermatol.* (1998) 23, 254–7.
32. Sakamoto K, Mori K, Hashimoto T és mtsai.: Antiepileptic Cicatricial Pemphigoid of the Larynx Successfully Treated With a Combination of Tetracycline and Niacinamide. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* (2002) 128, 1420.
33. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T és mtsai.: Visual Improvement after Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation. *Ophthalmology* (2013) 120, 193–200.

Érkezett: 2021.07.13.

Közlésre elfogadva: 2021.07. 15.

Lineáris IgA dermatosis

Linear IgA bullous dermatosis

KOSZORÚ KAMILLA DR., SÁRDY MIKLÓS DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai
Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A lineáris IgA dermatosis egy ritka, gyermekeket és felnőtteket egyaránt érintő autoimmun hólyagos betegség. Jelen tanulmány célja a kórkép összefoglalása klinikai, diagnosztikai és terápiás szempontból. A szubepidermális résképződés következtében a bőrön feszes falú hólyagok jelennek meg, a klinikai képet továbbá urticariform plakkok, erosiók és az elválások jellegzetes anuláris vagy lineáris mintázatban való csoportosulása jellemzi. Emellett hegesezéssel járó nyálkahártya érintettség is kialakulhat, mely maradandó szövődményeket okozhat. A definitív diagnózishoz elengedhetetlen a specifikus, antitest kimutatáson alapuló vizsgálatok elvégzése. A betegség általában jóindulatú lefolyást mutat, első vonalbeli kezelésként dapson választandó.

Kulcsszavak:

**lineáris IgA dermatosis – hólyagos
bőrbetegségek – autoimmun betegségek –
direkt immunfluoreszcencia – dapson**

SUMMARY

Linear IgA bullous dermatosis is a rare autoimmune blistering disorder, affecting both children and adults. The goal of this review is to summarize the clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of the disease. Subepidermal, tense blisters, urticariform plaques and erosions develop on the skin, typically in a grouped pattern. Annularly arranged lesions are referred to as "cluster of jewels", while lesions forming a linear or arched pattern are named "string of pearls". Mucosal involvement is also present in some cases, and scarring may lead to permanent complications. Specific autoimmune diagnostic tests are essential for the definitive diagnosis. The first line treatment is dapson and the disease shows a benign course in most cases.

Key words:

**linear IgA bullous dermatosis –
vesiculobullous skin diseases – autoimmune
diseases – direct immunofluorescence –
dapson**

A lineáris IgA dermatosis (LAD) egy ritka, IgA autoantitestek által mediált, szubepidermális hólyagképződéssel járó autoimmun betegség. Előfordulása országonként jelentősen eltér, németországi adatok szerint a prevalencia 24,5/millió lakos a 18 évnél fiatalabbak közt, felnőttekben pedig valamivel ritkább (1). A globális incidencia 0,2-2,3/millió lakos között mozog, a nemek közti megoszlásban nincs egyértelmű különbség (2). A betegség bármely életkorban kialakulhat, azonban megfigyelhető két csúcs a 3-5 éves, illetve 60 év fölötti korosztályban. A klinikai megjelenés átfed más autoimmun bullózissal, többek közt bullosus pemphigoiddal (BP) és dermatitis herpetiformis-szal (DH). A hasonló tulajdonságok miatt a LAD sokáig nem volt egyértelműen elkülönítve ezen kórképektől, kb. 40 éve tartják számon önálló entitásként, melynek életkor alapján megkülönböztethető gyermek- és felnőttkori formája (3).

Etiológia és patomechanizmus

Szerzett, legtöbb esetben idiopátiás betegségről van szó. Sok más autoimmun betegséghez hasonlóan azonban a kialakulás összefügghet külső tényezők, úgymint gyógyszer, infekció, trauma, égés vagy allergének provokáló szerepével, ritkán pedig paraneoplasztikus szindrómaként is felléphet. Ezek közül legjelentősebb és leggyakrabban megfigyelt a vancomycin által indukált forma. Genetikai hajlamosító tényezőként egyes HLA-antigéneket azonosítottak, úgy, mint HLA-B8, HLA-Cw7 és HLA-DQ2, továbbá a tumor necrosis factor 2 (TNF2) allélt (4).

A patomechanizmus hasonló a gyermek- és felnőttkori formákban: a dermoepidermális junkció (DEJ) mentén lerakódó IgA antitestek a granulociták IgA receptorainak (FcαR) kereszt kötése révén granulocita infiltrációt és aktivációt váltanak ki, valamint reaktív oxigéngyökök termelését indukálják, melynek eredményeként

Levelező szerző: Koszorú Kamilla dr.

e-mail cím: koszoru.kamilla@med.semmelweis-univ.hu

dermoepidermális szeparáció alakul ki (5), (6). A bazálmembrán számos alkotóeleme ellen képződhetnek IgA antitestek, melyek közül a LAD kialakulásában egyértelmű szerepe van a kollagén XVII-nek (BP180), valamint a kollagén XVII extracelluláris doménjének enzimatisz emésztése során keletkező két további, egy 120 és egy 97 kDa-os proteinek (LAD-1 és LABD-97), esetenként pedig a dystonin-e (BP230) antigénnek. Valamivel ritkábban megfigyelhető kollagén VII, laminin 332, vagy laminin γ 1 ellenes IgA antitestek képződése is, azonban ezen kórformák besorolása máig vitatott; egyes szerzők a LAD ritka variánsainak tartják, míg más klasszifikáció szerint ilyenkor IgA epidermolysis bullosa acquisitáról, IgA laminin-332 nyálkahártya-pemphigoidról, vagy IgA laminin- γ 1 pemphigoidról beszélhetünk.

Klinikai kép

A betegség lefolyása általában benignus és néhány hónap vagy év alatt remisszióba kerül, azonban előfordulnak súlyos és terápiarezisztens esetek. A klinikai megjelenés rendkívül változatos. A prodromális fázisban jelentkezhet viszkető, égő érzés, majd felnőttekben jellemzően a törzsön, a gluteális régióban és a végtagok extensor felszínén jelentkeznek a bőrtünetek. Gyermekekben gyakran először az anogenitális régióban alakulnak ki hólyagok, melyek onnan terjednek tovább a végtagokra, kéz- és lábfejre, valamint az arcra. Jellegetes lokalizáció minden életkorban a periorális régió. A viszketés gyakori kísérő tünet, és kínzó mértékű lehet. A szubepidermális elhelyezkedésnek megfelelően a hólyagok feszes falúak, serosus vagy véres bennükiek, és kialakulhatnak ép bőrön vagy urticariform plakkok felszínén. A léziók gyakran csoportosan láthatók, jellegzetes a gyűrűszerű hólyagkoszorúk („cluster of jewels”) képe (1. ábra), valamint a lineárisan vagy ív alakban rendeződő



1. ábra

A karon számos, anulárisan elhelyezkedő vesicula („cluster of jewels”)

elváltozások együttese („string of pearls”) (2. ábra). Az egyes léziók – erythema exsudativum multiforméra emlékeztető módon – lehetnek targetoid megjelenésűek.



2. ábra

Lineárisan elhelyezkedő hólyagok a felkaron („string of pearls”)

Összességében a bőrtünetek dominálnak, de a felnőttek kb. 80%-ában és a gyermekek kb. 64%-ában kialakulnak nyálkahártya tünetek is, akár a betegség első jeleként (7). Leggyakrabban a szájüreg és a szemek érintettek, de az orrban, oesophagusban, gégében és a genitáliákon is kialakulhatnak hólyagok, melyek gyorsan erodálódnak. A szájüregben típusosan a buccalis mucosán vagy a szájpadon figyelhetők meg vesiculák, bullák, erosiók. Kialakulhat erosiv gingivitis vagy cheilitis is. Szemek érintettsége esetén fájdalom, belövelltség, váladékozás és idegentest-érzés a jellemző tünetek. Esetenként a léziók hegesedéssel gyógyulnak, ami a lokalizációnak megfelelően súlyos komplikációkhoz vezethet: oesophagus strictura, légúti obstrukció, symblepharon képződés, akár vakság is kialakulhat.

Diagnosztika

A diagnózis három alappilléret a klinikum, a szövettan és az autoimmun diagnosztikai vizsgálatok adják. A klinikai megjelenés és a szövettani kép sokszor hasonlít egyéb hólyagos betegségekre, melyektől el szükséges differenciálni a kórképet. A szövettani vizsgálathoz egy lézionális biopszia szükséges, mely ideális esetben egy intakt hólyagot vagy annak szélét is tartalmazza. A bazálmembrán mentén a kezdeti, urticariform stádiumban neutrofil granulociták infiltrációja látható esetenként mikroabszcesszus képződéssel, később pedig szubepidermális résképződés és kevert sejtes gyulladáshoz infiltrátum, neutrofilek dominanciájával. A LAD diagnosztikájában a szövettani vizsgálat specificitása elmarad az antitest kimutatáson alapuló technikáktól, így elsősorban megerősítő, ill. differenciáldiagnosztikai szerepe van.

Diagnosztikus jelentőségű a direkt immunfluoreszcens (DIF) vizsgálat, mellyel a bazálmembrán mentén kötődő autoantitestek közvetlenül kimutathatók. Ehhez legoptimálisabb a perilezionális biopszia egy hólyag vagy erosio mellőli, még épnek tűnő területéről. A mintát fiziológias NaCl oldatba kell helyezni és abban szállítani; formalin-fixált vizsgálati anyag nem alkalmas

DIF diagnosztikára. A bazálmembrán mentén látható lineáris, IgA pozitív festődés patognomikus LAD-ra két eset kivételével: domináló nyálkahártya tünetek esetén nyálkahártya pemphigoid, kollagén VII ellenes antitestek jelenléte esetén pedig IgA epidermolysis bullosa acquisita a diagnózis. Előfordulhat lineáris vagy granuláris C3 csapadék, valamint BP-hez hasonló lineáris IgG festődés a bazálmembrán mentén, utóbbi intenzitása azonban LAD esetén elmarad az IgA intenzitásától.

A keringő ellenanyagok titere általában alacsony, szérumból való kimutatásuk nem mindig lehetséges. Indirekt immunfluoreszcens (IIF) vizsgálattal a felnőttek kb. 30%-ánál, gyermekeknek pedig kb. 75%-ánál detektálhatók a bazálmembrán különféle antigénjei ellen irányuló IgA antitestek a szérumból (7). A vizsgálat szenzitívebb sóhasított bőrön, mint majomnyelűcső szubsztráton. A BP180, LAD-1, LABD-97 és BP230 ellen irányuló antitestek sóhasított bőrön az epidermális oldalon kötődnek, így a hólyagfedél mentén figyelhető meg fluoreszcencia, míg a kollagén VII, laminin 332 és laminin γ 1 ellenes antitestek a dermális oldalon detektálhatók (8). LAD diagnosztikájára alkalmas kereskedelmi ELISA egyelőre nem elérhető, azonban kísérleti körülmények közt módosított, eredetileg BP diagnosztikájára használatos BP180 és BP230 ELISA-val sikeresen detektáltak specifikus keringő IgA antitesteket LAD-os betegek szérumából. Szintén lehetséges immunoblot vizsgálattal kimutatni pl. LAD-1 ellenes specifikus antitesteket. Ezek a vizsgálatok költségességük és nehéz elérhetőségük miatt nem használatosak elterjedten, de komplex, problémás esetekben a kombinált szerológiai vizsgálat segíthet megerősíteni a diagnózist (8).

A specifikus, antitest kimutatásra irányuló vizsgálatoknak kiemelkedő szerepe van továbbá a differenciáldiagnosztikában. A legfőbb elkülönítendő kórképeket az 1. táblázat tartalmazza (1. táblázat).

Terápia

Az esetleges provokáló faktorok (pl. gyógyszer) azonosítása és eliminálása elengedhetetlen, melyek közül leggyakrabban a vancomycin szerepét figyelték meg. A LAD gyógyszeres kezelésével kapcsolatban egyelőre nem készült randomizált kontrollált vizsgálat, a rendelkezésre álló adatok esettanulmányokra és a klinikai tapasztalatra támaszkodnak, azonban a dapson első vonalbeli alkalmazásáról széleskörű egyetértés van. Gyermekekben a kezdő dózis napi 0,5 mg/kg, melyet fokozatosan lehet emelni legfeljebb napi 2 mg/kg-ig. Felnőtteknél az induló napi dózis 50 mg, melyet 150 mg/nap mennyiségig lehet emelni (9). A dózist fokozatosan kell feltitrálni, figyelembe véve a terápiás választ és az esetleges mellékhatásokat. A pozitív hatás általában már néhány nap után észrevehető: a viszketés enyhül és nem alakulnak ki új léziók. Fenntartó kezelésként a minimális effektív dózist adagoljuk, melyet a tüneti kontrollhoz szükséges aktuális igények szerint lehet változtatni: megfelelő compliance esetén a beteg magának is igazíthatja a napi adagot. Dózis-dependens mellékhatások a legtöbb betegnél észlelhetők változó mértékben: methaemoglobinaemia, haemolyticus anaemia, neutropenia, fejfájás, fáradékonyág. Ritka, de súlyos, dózistól független idioszinkráziás reakciók is kialakulhatnak, pl. korai reakcióként DRESS-szindróma, hipo-, vagy agranulocytosis képében. Több éves adagolás után néha perifériás motoros neuropátia is jelentkezhet. A kezelés megkezdése előtt a haemolyticus anaemiára hajlamosító glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD) hiány kizárása célszerű, továbbá kötelező a teljes vérkép, máj- és vesefunkció vizsgálata. A terápia során az első hónapban hetente, majd további két hónapig kéthetente javasolt monitorozni a teljes vérképet, valamint 2-4 hetente javasolt ellenőrizni a máj- és vesefunkciós paramétereket. A továbbiakban háromhavonta javasolt ellenőrizni a

A lineáris IgA dermatosis differenciáldiagnosztikája	
Autoimmun hólyagos betegségek	Nem autoimmun betegségek
Dermatitis herpetiformis Duhring	Fix gyógyszerexanthema
Bullosus pemphigoid	Erythema exsudativum multiforme
Epidermolysis bullosa acquisita	Toxicus epidermalis necrolysis
Lineáris IgA/IgG-dermatosis	Porphyria cutanea tarda
Nyálkahártya pemphigoid	Bullosus impetigo
Pemphigus vulgaris és foliaceus	Herpes simplex és zoster
Paraneoplasztikus pemphigus	Rovarscipés
Bullosus szisztémás lupus erythematosus	Erosiv kontaktdermatitis
	Bullosis diabetorum
	Artificialis dermatitis

1. táblázat

A lineáris IgA dermatosis differenciáldiagnosztikája

fenti értékeket. A dapson kontraindikált, amennyiben G6PD-hiány, anaemia, neutropenia vagy csökkent szöveti oxigenizációt okozó kardiovaszkuláris vagy pulmonális betegség áll fent. Kiegészítésként a tünetekre lokálisan alkalmazhatóak szteroidos externák, továbbá napi 3x200 mg C-vitamin és 3x400 NE D-vitamin szedése csökkentheti a hipoxia indukálta mellékhatásokat (pl. fejfájás).

A dapson legtöbbször jól tolerálható és hatásos, ám időnként szükséges lehet másik kezelési alternatíva választása. Nem megfelelő tüneti kontroll esetén a dapson mellé, vagy helyette adható szisztémás kortikoszteroid, melynek kezdeti dózisa legfeljebb napi 0,5 mg/kg prednisolon ekvivalens. Terápiarezisztens esetekben továbbá rituximab, kolhicin, azathioprin, mykofenolát mofetil, metotrexát, valamint intravénás immunglobulin kezelés is felmerül. Kiegészítésként immunadszorpciós terápia segíthet. Amennyiben a beteg a dapsont nem tolerálja, szóba jön az alacsonyabb toxicitású sulfapyridin adása. Enyhe és csak bőrelváltozásokkal járó formában a lokális szteroidos externák akár monoterápiában is alkalmazhatók.

Összegzésként elmondható, hogy a LAD ugyan egy ritka betegség, gyermekkorban mégis a leggyakoribb autoimmun bullózisosok közé tartozik. Adekvát és időben megkezdett terápiával elkerülhetők az irreverzibilis komplikációk, ez azonban csak precíz diagnózis birtokában lehetséges, melyhez elengedhetetlenek a specifikus autoimmun diagnosztikai vizsgálatok.

IRODALOM

1. *Hübner F, König IR, Holsche MM, mtsai.*: Prevalence and age distribution of pemphigus and pemphigoid diseases among paediatric patients in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) *34(11)*, 2600-2605.
2. *Fortuna G, Marinkovich MP.*: Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Clin Dermatol.* (2012) *30(1)*, 38-50.
3. *Chorzelski TP, Jablonska S.*: IgA linear dermatosis of childhood (chronic bullous disease of childhood). *Br J Dermatol.* (1979) *101(5)*, 535-542.
4. *Collier PM, Wojnarowska F, Welsh K, mtsai.*: Adult linear IgA disease and chronic bullous disease of childhood: the association with human lymphocyte antigens Cw7, B8, DR3 and tumour necrosis factor influences disease expression. *Br J Dermatol.* (1999) *141(5)*, 867-875.
5. *van der Steen LP, Bakema JE, Sesarman A, mtsai.*: Blocking Fcα receptor I on granulocytes prevents tissue damage induced by IgA autoantibodies. *J Immunol.* (2012) *189(4)*, 1594-1601.
6. *Recke A, Trog LM, Pas HH, mtsai.*: Recombinant human IgA1 and IgA2 autoantibodies to type VII collagen induce subepidermal blistering ex vivo. *J Immunol.* (2014) *193(4)*, 1600-1608.
7. *Wojnarowska F, Marsden RA, Bhogal B, mtsai.*: Chronic bullous disease of childhood, childhood cicatricial pemphigoid, and linear IgA disease of adults. A comparative study demonstrating clinical and immunopathologic overlap. *J Am Acad Dermatol.* (1988) *19(5)*, 792-805.
8. *Cozzani E, Di Zeno G, Gasparini G, mtsai.*: Autoantibody Profile of a Cohort of 54 Italian Patients with Linear IgA Bullous Dermatitis: LAD-1 Denoted as a Major Auto-antigen of the Lamina Lucida Subtype. *Acta Derm Venereol.* (2020) *100(4)*, adv00070.
9. *Juratli HA, Sárdy M.*: Lineare IgA-Dermatose [Linear IgA bullous dermatosis]. *Hautarzt.* (2019) *70(4)*, 254-259.

Érkezett: 2021.06.07.

Közlésre elfogadva: 2021.07.05

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Iroda vezetője: Beja Katalin

Nyílt hozzáférés Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm.bor@semmelweis-univ.hu

Tel.: 36-1-267-4685

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY**

Adress of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Leader of the office: Katalin Beja

Internet: www.derma.hu Open access

E-mail: huderm.bor@semmelweis-univ.hu

Phone: 36-1-267-4685

A dermatitis herpetiformis korszerű diagnosztikája és kezelése

The novel aspects of the diagnostics and therapy of dermatitis herpetiformis

GÖRÖG ANNA DR., MALKOVICS TAMÁS DR., SÁRDY MIKLÓS DR.

Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A jelen összefoglaló munkában a szerzők a dermatitis herpetiformis klinikai jellemzőit és patomechanizmusát ismertetik röviden, majd a kórkép diagnosztikai algoritmusát részletezik. Bemutadják a kórkép korszerű kivizsgálási és kezelési protokollját az Európai Bőr- és Nemigyógyász Akadémia (EADV) 2021-ben megjelent bizonyíték és konszenzus alapú (S2) irányelvei tükrében.

SUMMARY

In the present review, the authors briefly describe the clinical features and pathomechanism of dermatitis herpetiformis and detail the diagnostic algorithm of the disease. The up-to-date protocol for the management of the disease is presented in light of the evidence- and consensus-based (S2) guideline published by the European Academy of Dermatology (EADV) in 2021.

Kulcsszavak:

**dermatitis herpetiformis – coeliakia –
transzglutamináz – gluténmentes diéta –
dapson – irányelv**

Key words:

**dermatitis herpetiformis – coeliac disease –
transglutaminase – gluten-free diet – dapsone
– guidelines**

Rövidítések:

BM	bazálmembrán
DH	dermatitis herpetiformis
DIF	direkt immunfluoreszcens
ELISA	enzime-linked immunosorbent assay
EMA	endomysium antitest
G6PDH	glükóz-6-foszfát dehidrogenáz
GMD	gluténmentes diéta
GSE	gluténszenzitív enteropathia
HLA	humán leukocytá antigén
IDDM	inzulin-dependens diabetes mellitus
IIF	indirekt immunfluoreszcencia
MHC	major histocompatibility complex
NCGS	non-coeliac gluten sensitivity
PV	pemphigus vulgaris
TG	transzglutamináz
TG1	transzglutamináz 1 (keratinocytá transzglutamináz)
TG2	transzglutamináz 2 (szöveti transzglutamináz)
TG3	transzglutamináz 3 (epidermalis transzglutamináz)

A dermatitis herpetiformis (DH) egy intenzív viszketéssel és subepidermalis hólyagképződéssel járó autoimmun bullosis, amit *Louis Adolphus Duhring* (University of Pennsylvania, Philadelphia, Egyesült Államok) írt le először 1884-ben (1). A gluténszenzitív enteropathia (GSE, lisztérzékenység, coeliakia) extraintestinalis megjelenési formája.

A DH egy multifaktoriális kórkép, kialakulásában genetikai, immunológiai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. Genetikai háttere azonos, patogenezise részben megegyezik a coeliakiával.

Míg coeliakiában a transzglutamináz 2 (TG2, szöveti transzglutamináz) az autoantigén (2), DH-ban a TG3 (epidermalis transzglutamináz), mely a dermalis papillák csúcsán és az erek falában kicsapódva TG3-IgA immunkomplexek formájában hozzák létre a jellegzetes bőrtüneteket (3,4).

A genetikailag fogékony egyéneknél a glutén intolerancia bármely életkorban kialakulhat (5). Esetükben az alapvető gabonafélék kóros adaptív és természetes immunválaszt válhatnak ki, melyek már nem csak a glutén, hanem az ahhoz kovalensen kötődő TG2 ellen is irányulnak, és egy környezeti antigén indukálta, gluténmentes diéta (GMD)

mellett reverzibilis autoimmun kórkép, a coeliakia alakul ki (6). A TG-ok közötti epitop homológia vezethet egyéb glutén-indukálta autoimmun kórképek, mint a DH (7), vagy a glutén-indukálta neurológiai megbetegedések, mint glutén-ataxia, ill. egyéb glutén-neuropátiák kialakulásához (8).

Ma már az Európai Gyermekgasztroenterológiai, Hepatológiai és Táplálkozástudományi Társaság (ESPGHAN) legfrissebb ajánlásában a GSE-t szisztémás immunmediált kórképként definiálják (9).

A GSE patomechanizmusának rövid áttekintése

A TG2 a vékonybélben subepithelialis helyezkedik el a kötőszövetben, és fő feladata a fehérjék egymással való kovalens keresztkötése, azonban elegendő szubsztrát hiányában a glutamin gyököket deamidálni is képes (10). A glutén egyik fehérje frakcióját, a gliadint az intestinalis proteázok bizonyos kóros körülmények között nem tudják lebontani, a prolinban és glutaminban gazdag fehérje ezért ilyenkor a vékonybél hengerhámsejtjein csak részben lebontva juthat át, és a vékonybél lamina propriájának kötőszöveti rétegéhez transzportálódik. Az abszorpció helyén a TG2 elegendő szubsztrát hiányában a gliadin szelektív deamidálását katalizálhatja, ill. ún. autokatalízis jöhet létre, azaz a TG2 képes saját magát kovalensen összekötni a deamidált gliadinnal. Az antigénprezentáló sejtek genetikai predispozíció esetén ezt követően nem csak a gliadin molekulákat, hanem a kovalensen kötött gliadin-TG2 komplexeket is felveszik és prezentálják az adaptív immunrendszernek. T-sejt mediált adaptív Th1 válasz, valamint humorális immunválasz, B-sejt aktiváció alakul ki (6,11,12). Mindez a tolerancia elvesztéséhez, TG2 autoimmunitáshoz, coeliakia kialakulásához vezet, mátrix metalloproteázok, gyulladáscsökkentő citokinek termelődnek, a vékonybél mucosa károsodik, boholyatrophia, kriptaahiperplázia alakul ki (6,12).

Autoantitestek GSE-ban

A coeliakiát keringő, főként IgA típusú TG2, gliadin és deamidált gliadin peptid elleni autoantitestek jellemzik (10,13,14). Mivel a TG2 egy ubikviter enzim, s valamennyi szövetben megtalálható, így a TG2-ellenes autoantitesteket eleinte különböző szövetekben detektálták (akkoriban még nem tudva, hogy mi ellen irányulnak ezek az autoantitestek). Először az antiretikulin antitestet (ARA) írták le, mint coeliakia specifikus antitestet, amit a különböző szubsztrátok (vese, máj) indirekt immunfluoreszcens festődése alapján nevezték el. Az ARA a rácsrostok mintázatát követte fagyasztott metszeteken (15). Az endomysium ellenanyagot (EMA) 1983-ban *Chorzelski és munkatársai* írták le, amit majom nyelöcsövön, az autoimmun bullosisok diagnosztikájánál alkalmazott szubsztráton mutattak ki. IgA kötődést

figyeltek meg a simaizom rostok kötőszöveti rétegének (endomysium) megfelelően DH-s betegek savójával inkubálva (16). Felismerték, hogy az EMA a GSE specifikus markere, és leírták, hogy jelenléte a vérben glutén dependens (17). Az IgA típusú humán jejunumhoz kötődő antitestet (JEA) *Kárpáti és munkatársai* írták le először DH-ban (1988), majd coeliakiában (1990). Tekintve, hogy a JEA a DH-s és a coeliakiás betegek vékonybélben kimutatható kóros IgA festődéssel azonos lokalizációt mutatott, a JEA a GSE autoantitestjének volt tekinthető (13,18). 1997-ben Dieterich és munkatársai azonosították a TG2-t, mint a coeliakia autoantigénjét (2), később a TG2 ellenanyagok kimutatására ELISA módszert fejlesztettek ki (19,20). Ebben *Kárpáti* professzor asszonynak jelentős szerepe volt, és a jelenleg is használt humán TG2 ELISA ma is az ő szabadalmában leírt módszeren alapul. TG2 knockout egéren coeliakiás és DH-s savókat vizsgálva EMA, ARA és JEA festődést sem lehetett kimutatni, ami bizonyította, hogy az ellenanyagok megegyeznek, antigénjük a TG2 (10).

A vékonybélben a bazálmembrán mentén lerakódó immunglobulin festődést *Dicke és munkatársai* írták le először (21), később *Kárpáti és munkatársai* igazolták az intestinalis IgA festődés specificitását DH-ban (18). 2004-ben *Korponay-Szabó és munkatársai* mutatták ki, hogy az intestinalis IgA festődés TG2-specifikus DH-ban és coeliakiában egyaránt (22). Glutén dependensen változik, szigorú GMD mellett eltűnik, ismételt glutén fogyasztás hatására újra megjelenik (23). A szerológiai vizsgálat nem csak a differenciáldiagnosztikában nyújt segítséget, hanem a követésnél, a diétás együttműködés megítélésénél, valamint a néma/látens formák felismerésénél is nélkülözhetetlen.

A DH patomechanizmusa

A DH-t a tankönyvek a klasszikus autoimmun bullosisok közé sorolják a dermalis papillák csúcsán lerakódó granuláris IgA csapadék miatt, amit 1969-ben van der Meer írt le először (24), és amiről azóta kiderült, hogy kórjelző DH-ban. *Kárpáti és munkatársai* ultrastrukturális vizsgálták az IgA jelenlétét (25), és megállapították, hogy a dermalis papillákban különböző kötőszöveti struktúrák mentén lerakódó „DH testecskék” találhatóak rendszertelen megoszlást mutatva. A klasszikus autoimmun bullosisokkal ellentétben a keringő IgA antitestek nem kötődnek a dermis struktúrális elemeihez a direkt immunfluoreszcenciának (DIF) megfelelő lokalizációban (21), oldhatatlan csapadék formájában lerakódnak a papilláris dermisben. A dermalis IgA antigénje a leírását követően több mint három évtizedig ismeretlen maradt. 2001-ben *Kárpáti* professzor asszony és *Sárdy* professzor úr nemzetközi kollaborációban azonosította a transzglutamináz 3-at (TG3, epidermalis transzglutamináz), mint a dermalis IgA autoantigénjét (3), és elsőként mutatta ki jelenlétét a bőrben. DH-ban és

coeliakiában is jelen vannak TG3 elleni IgA antitestek, így önmagában a TG3 antitest jelenléte nem magyarázza a DH és a coeliakia közötti különbséget. Azonban DH-ban kimutatható egy nagy aviditású keringő TG3 elleni IgA antitest populáció, ami a TG2-vel nem mutat keresztreakciót és coeliakiában nincs jelen (3,12). Az IgA és a TG3 a papillaris granulomokban és az érfalakban kolokalizálódik (3,26). A közelmúltban elsőként azonosítottunk keringő TG3-IgA immunkomplexeket DH-ban, melyek a dermalis papillák csúcsán precipitálódva a bőrtünetek kialakulásáért felelősek. A keringő TG3-IgA immunkomplex mennyisége glutén dependensen változik, és jelen lehet a keringésben olyan esetben is, amikor keringő TG3 ellenanyag nem mutatható ki (4).

Érdekes, hogy a TG3 és az IgA tünetmentes betegeknél évekkal a GMD után is kimutatható a bőrben (27). Ennek oka valószínűleg az immunkomplex kovalens kötődése az extracelluláris mátrixhoz a papillaris dermisben, hiszen a TG3 megőrzi enzimátikus aktivitását a dermalis immunkomplexen belül, ami magyarázza a hosszú ideig megmaradó, irreverzibilisen kötött IgA precipitátumot a bőrben (28).

Habár a kóros IgA és TG3 festődést tünetmentes DH-s bőrterületen is ki lehet mutatni, mégis típusos predilekciós helyeken jönnek létre a klinikai tünetek, ezért azt feltételezzük, hogy a tünetek kialakulásához egyéb helyi tényezők is szükségesek (29).

A DH patomechanizmusában a TG3 autoimmunitás kialakulása valószínűleg a TG2 és a TG3 közötti epitope spreading mechanizmus útján néhány coeliakiás páciensnél keringő TG3-IgA immunkomplexek kialakulásához vezet, de a glutén-indukált közvetlen TG3 autoimmunitás sem kizárható, a vékonybélben ezidáig nem sikerült kimutatni (12,30).

Fibrinogén-fibrin-fibrinolízis patológia DH-ban

A dermalis IgA-TG3 csapadékban a TG3 megőrzi enzimátikus aktivitását és fibrinogént köt, mely az IgA-TG3 lokalizációjával megegyezik és hasonló intenzitású festődést mutat (31). A betegek egy részénél akrálisan a kezujjakon, esetenként a lábujjakon petechiák, purpurák jelennek meg (32). Kutatócsoportunk publikálta, hogy kezeletlen betegeknél váratlanul magas a cryofibrinogenaemia előfordulása, míg GMD és/vagy dapsion terápia mellett ez jelentősen csökken, vagy megszűnik (33).

Csökkent fibrinolitikus potenciált és megváltozott fibrin szerkezetet észleltünk kezeletlen DH-s betegeknél. A kimutatott változások dapsion hatására részben reverzibilisek voltak, ami arra utal, hogy a fibrin(ogén) turnover szerepet játszik a DH patomechanizmusában (34). Ez alátámasztja azokat a korábbi megfigyeléseket, amelyek a hemosztázis egyensúlyának felborulását összefüggésbe hozták a bőrtünetek megjelenésével, és a korábban sikeresen alkalmazott antikoaguláns terápia hatékonyságának háttérére is rávilágíthatnak (35).

A TG6 patológia DH-ban

A TG2, a TG3 és a TG6 génje is a 20-as kromoszómán található. Mindhárom fehérje a glutén-indukálta autoimmunitás célfehérjéje lehet IgA típusú autoantitestek képződésén keresztül, melyek coeliakia esetében a bélben (TG2), DH esetében a bőrben (TG3), glutén ataxia/neuropátia esetén a központi idegrendszerben rakódnak le (TG6). Továbbá mindhárom enzim képes kötni és deamidálni a gliadint, bár eltérő specificitással (36).

Gluténérzékenységhez kapcsolatosan emiatt előfordulhatnak neurológiai tünetek is. Közülük leggyakoribb a glutén ataxia, a glutén neuropátia és a glutén encefalopátia. Megjelenhetnek a DH diagnózisát követően, de akár a neurológiai tünetek meg is előzhetik a bőrtünetek megjelenését. A komplex transzglutamináz autoimmunitás oki szerepét támasztja alá, hogy a neurológiai tüneteket mutató betegeknél keringő anti-TG6 IgA/IgG ellenanyagok mutathatók ki. A neurológiai tünetek gyakorisága DH-ban nem ismert, egy kisebb populáción végzett felmérés szerint 39%-uknál volt igazolható a keringő TG6 elleni IgG/IgA autoantitestek jelenléte, de nem igazoltak a gluténérzékenységgel összefüggést mutató neurológiai eltérést.

A gluténérzékenységhez köthető neuropátiák közül gyakran fordul elő vékony rost neuropátia (SFN). Az A δ - és C-típusú rostok károsodása miatt a bőrön fellépő fájdalomról, paradox égő érzésről, a simogatás, tapintás érzékelésének kieséséről számolt be a glutén neuropátia miatt kezelt páciensek több mint fele. Axonhossz independens formában AGA pozitív vékony rost neuropátiák (SFN) ritkán jelentkezhetnek. A vékonyrost neuropátia tüneteit mutató betegek, akiknél a glutén oki szerepe volt igazolható, 46,2%-ban mutatták az ataxia tüneteit is. Mivel a kórkép nem közismert és interdiszciplináris gondolkodás szükséges a diagnosztikában, ezért sokszor hosszú éveket késik a diagnózis és az oki terápia, a GMD bevezetése (37).

A DH epidemiológiája

A DH egy ritka kórkép, epidemiológiájáról eltérő nemzetközi adatok állnak rendelkezésre. Előfordulása csökkenő tendenciát mutat a coeliakiával ellentétben. A DH prevalenciája 15-75/100.000 fő közé tehető, az incidenciája 1-3,5/100.000 fő/év (38). Az elmúlt évtizedekben a betegek átlagéletkora a diagnózis időpontjában folyamatosan nőtt, általában az ötödik és hatodik évtizedben jelentkeznek a klinikai tünetek, de bármikor kialakulhat (38,39). A DH a férfiakat gyakrabban érinti (fi:nő=3:2), ellentétben a coeliakiával és a gyermekkori esetekkel, ahol női dominancia jellemző (fi:nő=2:3) (38,40-42).

Észak-Európában és az Egyesült Államokban, Utah-ban a leggyakoribb, Dél-Amerikában is előfordul, Ázsiában és Afrikában azonban rendkívül ritka. Európa déli részein és Magyarországon a DH gyermekkori előfordulása gyakoribb, északon ritkább, Finnországban az összes eset mindössze 4%-a (42-44).

A DH eddigi legmagasabb incidenciáját (75/100.000 fő) Finnországban írták le, közel 40 év adatai alapján (1970-2009). Míg a nyolcvanas években Finnországban szinte megegyezett a DH és a coeliakia előfordulása, ma nyolcszor ritkább a DH (38).

Utah-ban a DH prevalenciája 11,2/100.000 fő volt 1987-ben, az incidencia 1/100.000 fő/év (45). Hasonló adatokat közöltek az Egyesült Királyságban, ahol az incidencia 1,2/100.000 fő/év (46). Szerbiában jelentősen alacsonyabb, 0,14/100.000 fő/év-es incidenciát publikáltak (47). Számos európai országból nincs elérhető adat, ezekben az országokban a DH incidenciája feltételezhetően még alacsonyabb.

A DH diagnosztikai jellemzői

2021-ben az Európai Bőr- és Nemigyógyászati Akadémia (EADV) támogatásával és az Európai Dermatológiai Fórum (EDF) együttműködésével, egy 27 tagú interdiszciplináris team részvételével bizonyíték és konszenzus alapú ajánlásokat tettünk a DH korszerű diagnosztikájáról és kezeléséről (48). Ennek tükrében ismertetjük a DH kivizsgálási és kezelési protokollját. A biztos diagnózis felállításáig a GMD és a dapson bevezetése nem ajánlott, a diagnosztikát befolyásolhatja, álnegatív eredményt kaphatunk.

Kórtörténet

A kórtörténet felvételénél fontos rákérdezni a családi anamnézisére, a bőrtünetek kezdetére és jellegére (pl. viszketés, égő érzés), a hasi panaszokra (krónikus, visszatérő hasi fájdalom, puffadás, hasmenés, székrekedés, fogyás, hányinger, stb.). Térjünk ki a malabszorpció, a coeliakia, esetleges társbetegségek tüneteire, várható terhekre a dapson mellett előforduló esetleges anyai és magzati haemolyticus anaemia, következményes neonatalis hyperbilirubinaemia miatt. Kérdezzünk rá a gyakori társbetegségekre, azok tüneteire, különös tekintettel a Hashimoto-thyreoiditisre, 1-es típusú diabetes mellitusra, anaemia perniciosára, stb.

Klinikai jellemzők

A fizikális vizsgálat során a bőrtünetek mellett a szájüreg, a gastrointestinalis rendszer vizsgálata is fontos. A malabszorpció/coeliakia jeleire, úgymint a hasi fájdalom, súlyvesztés, puffadás, anaemia, krónikus hasmenés, perifériás oedema, krónikus fáradtság, steatorrhoea és az esetleges társbetegségek tüneteire is ki kell térni.

Bőrtünetek

A DH klinikai képére a feszülésnek vagy nyomásnak kitett felszíneken, elsősorban a könyökök, térdék és a glutealis régió felett jelentkező, viszkető, ezért excoriált, polimorf tünetek (csoportosan ülő vesiculák, hámló, excoriált papulák és plakkok, papulovesiculák) jellemzőek, valódi hólyagok ritkán láthatóak (1.a,b,c,d ábra). A

klasszikus predilekciós helyeken kívül érintett lehet a váll, hát, fejbőr, nyak is. Leírtak ritka, izoláltan arcon jelentkező, foltos megjelenésű, urticariform tünetekkel vagy palmoplantaris keratosisal járó, prurigóra, vagy leukocytoclasticus vasculitisre emlékeztető formákat is. A bőrtünetek szimmetrikus, gyakran csoportos, „herpetiform” megoszlást mutatnak, innen származik az elnevezése. A tünetek lokalizációja sokkal jellegzetesebb, mint maguk az elemi jelenségek. A Nikolskij-jel negatív, a tünetek hegesedés nélkül gyógyulnak, időnként postinflammatorikus hyper- vagy hypopigmentáció hátrahagyásával (3,30,44).

Az acralis petechiák, purpurák jellegzetesek a kórképre, akár bevezető tünete is lehetnek a DH-nak. Elsősorban a kéz-, illetve lábujjakon láthatóak, a fizikális vizsgálat során a dermatoscopia segítségünkre lehet (1.a,b,c,d ábra) (30,32).

A szájnyálkahártya ritkán érintett DH-ban. Apró hólyagok, erosiók, erythemás maculák fordulhatnak elő a buccán és a nyelven; társuló manifeszt coeliakiánál gyakrabban észlelhetőek (44,49). A leggyakoribb fogászati eltérések közé tartozik a fogzománc károsodás, horizontális barázdák, apró gödröcskék és az elszíneződés (50).

Gastrointestinalis tünetek és egyéb társbetegségek

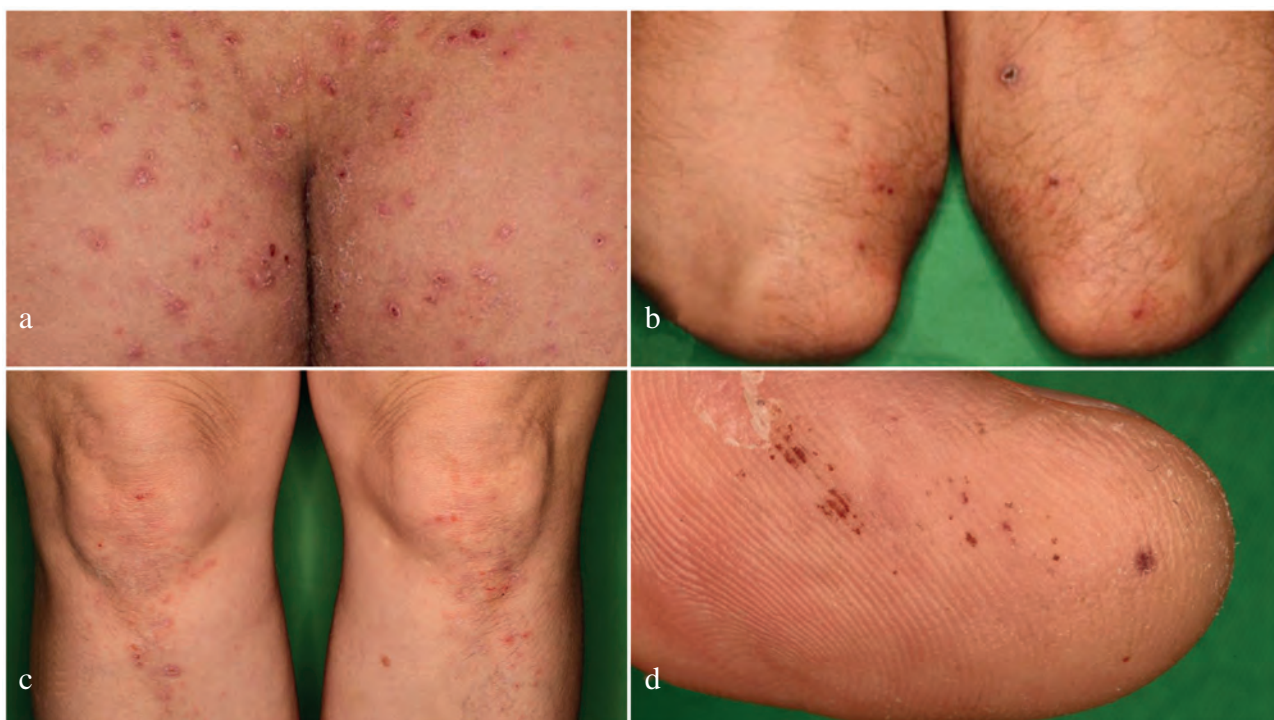
DH-ban előfordulhatnak (kb. 15-20%) a coeliakiára jellemző gastrointestinalis tünetek (pl. krónikus diarrhoea, puffadás, székrekedés, hasi fájdalom, fogyás, stb.), azonban ritkábban, és általában enyhébb formában jelentkeznek. Gyermekeknél leírtak malabszorpciót, csökkent növekedési rátát és vashiányt is. Ritkán a coeliakiához hasonlóan társulhat meddőséggel, nefropátiával, neuropátiával, cerebellaris ataxiával, stb. A gastroenterológiai vizsgálat mellett pajzsmirigy betegség és diabetes mellitus irányában további vizsgálatok javasoltak, klinikum függvényében lymphoma/leukaemia kizárása is szükséges. Addison-kór, vitiligo, alopecia areata és egyéb autoimmun betegségek is nagyobb arányban fordulnak elő DH esetén (51,52).

Szövettani vizsgálat

Javasolt a formalinban fixált lézionális biopszia rutin szövettani vizsgálata, mely önmagában nem diagnosztikus, a hisztológiai kép gyakran aspecifikus. A DH szövettani képére jellemző a subepidermalis hólyagképződés, a perivascularis lymphohistiocyter beszűrődés, a dermalis papilla területén neutrophil és eosinophil granulocytákból álló microabscessus és fibrin depozitum (53) (2. ábra). Önmagában a rutin szövettani vizsgálat nem alkalmas az egyéb autoimmun bullosisoktól (pl. lineáris IgA dermatosis, bullosus pemphigoid vagy epidermolysis bullosa acquisita) történő elkülönítésre.

Direkt immunfluoreszcencia

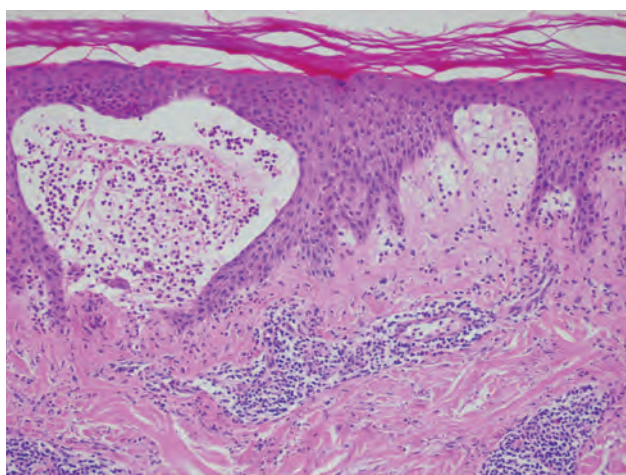
A diagnosztika alapja, a „gold standard” a perilezionális ép bőr direkt immunfluoreszcens vizsgálata, amit javasolt



1. ábra

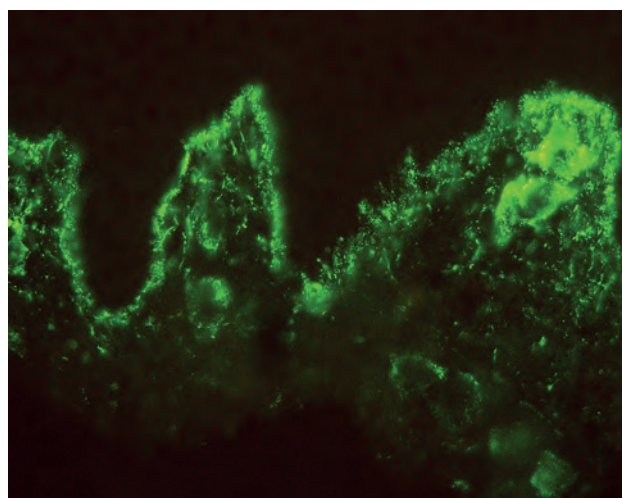
DH klinikai képe. A gluteális régió (a), a könyökök (b) és a térdék (c) felett szimmetrikusan elhelyezkedő csoportos, helyenként excoriált, erythemás papulák. Akrális purpurák a hüvelykujjon (d)

valamelyik predilekcionális területen elvégezni, pl. gluteális régióból. Fontos, hogy a mintát nem szabad formalinba helyezni, laborba szállítása fizeszolgálatos NaCl oldatban vagy erre a célra szolgáló transzport médiumban történjen! Granuláris/fibrilláris IgA precipitátum látható a dermalis papillák csúcsán (3. ábra) és a dermoepidermalis junció mentén. Ritkábban a dermalis erek falában, az elastikus rostok mentén, a muscili arrector pili, a szőrtüszők rostjai és a verejtékmirigyek bazálmembránja mentén is megjelenik IgA festődés (51,54,55).



2. ábra

A DH-s bőr szövettani képe (HE, 20x). Subepidermalis hólyagképződés, perivascularis lymphohistiocytar beszűrődés, a dermalis papilla területén neutrophil és eosinophil granulocytákból álló microabscessus és fibrin depozitum látható



3. ábra

A DH-s bőr DIF képe perileszionális területről (FITC-konjugált anti-humán IgA, 40x). Granuláris IgA csapadék a dermalis papillák csúcsán

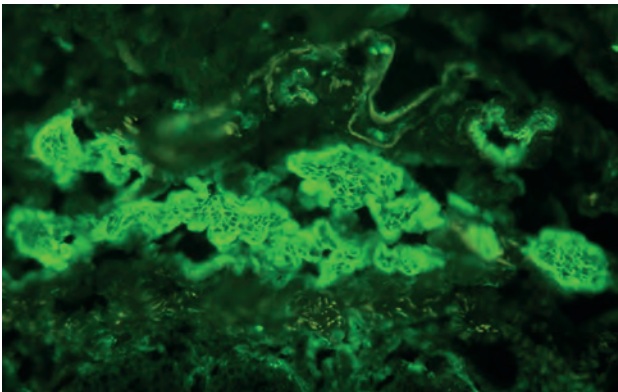
Ritkán álpozitív IgA fluoreszcencia előfordulhat olyan coeliakiás betegeknél, akiknél egyéb bőrgyógyászati kórkép alakul ki (pl. kontakt dermatitis, psoriasis vulgaris), hiszen a típusos IgA fluoreszcencia coeliakiás betegek tünetmentes bőrén is jelen lehet (56). Álnegativitás szintén előfordulhat, elsősorban technikai okok, valamint az IgA immunkomplexek foltos megoszlása miatt, akár ismételt mintavétel esetén is (57). Ezekben a meglehetősen ritka esetekben egyéb minor diagnosztikai kritériumok támaszthatják alá a diagnózist.

Szerológiai vizsgálatok

DH-ban a TG2 és TG3 elleni IgA autoantitestek indirekt immunfluoreszcenciával (IIF) és ELISA módszerrel detektálhatóak. Csak az IgA-típusú autoantitestek játszanak szerepet a diagnosztikában, az IgG-típusú autoantitestek nem szenzitívek és nem is specifikusak, de IgA deficiencia esetén coeliakiában hasznosak lehetnek. DH teljes IgA deficienciánál nem alakul ki, csak részleges IgA deficienciával társuló esetekről számoltak be, ezért csak kivételes esetekben lehet jelentősége. Míg coeliakia esetén szenzitivitásuk meghaladja a 95%-ot, DH-ban ez az érték mindössze 70% körüli. Ezért minden esetben indokolt a DIF vizsgálat elvégzése a diagnózis felállításához. Ez segíthet a coeliakiához társuló, de a DH-hoz nem köthető bőrtünetek differenciáldiagnosztikájában (58,59). A szerológiai vizsgálatoknak a diagnózis felállítása mellett a GMD monitorozásában (kvantitatív TG2 alapú tesztek) és a differenciáldiagnosztikában van jelentősége.

Indirekt immunfluoreszcencia (IIF)

Az IIF a szérumban lévő endomysium elleni antitestek kvalitatív és szemikvantitatív meghatározására alkalmasak DH-ban és coeliakiában. A vizsgálat majom nyelőcső szubsztráton javasolt, pozitívítás esetén retikuláris, lépesmézre emlékeztető festődés látható a simaizom rostok mentén (4. ábra). Fagyasztott metszeteken vagy biochipen lévő gyári metszeteken vizsgálható, és egyéb simaizmot tartalmazó szubsztráton is elvégezhető, pl. humán köldökszinór, appendix, nyúl nyelőcső. Az EMA a kezeletlen DH-s betegek kb. 60-90%-ánál



4. ábra

Pozitív EMA vizsgálat. Retikuláris, lépesmézre emlékeztető IgA festődés a simaizom rostok mentén majom nyelőcső szubsztráton (FITC-konjugált anti-humán IgA, 80x)

pozitív, a specificitása közel 100%-os, gyermekeknél általában szenzitívebb (60,61). A szemikvantitatív EMA és a kvantitatív anti-TG2 IgA ELISA szenzitivitása és specificitása nem mutat szignifikáns különbséget, ezért csak az egyik vizsgálat elvégzése javasolt, hiszen az autoantigén megegyezik. Az ESPHGAN ajánlás az anti-TG2 IgA ELISA-t javasolja elsőként, mert szélesebb

körben elérhető, kvantitatív módszer (9). Az EMA vizsgálat inkább megerősítő tesztként javasolt a magas specificitása miatt. A reticulin és jejunalis antitest vizsgálatot a mindennapi gyakorlatban nem alkalmazzuk.

TG2 ELISA

A keringő IgA típusú TG2 autoantitestek a GSE specifikus markerei, DH és coeliakia esetén is javasolt a vizsgálatuk. A konvencionálisan elérhető rekombináns, kvantitatív humán TG2 ELISA használata javasolt. DH-ban az anti-TG2 IgA antitestek szérum szintje korrelál a boholiatrophia súlyosságával. Gyermekeknél legalább 10x-es TG2 IgA antitest titer emelkedésnél a coeliakia bélbiopszia nélkül is igazolható, hiszen a súlyos bélatrophia noninvazív markere DH-ban és coeliakiában egyaránt (9). A TG2 ELISA pozitív prediktív értéke magas DH-ban, önmagában azonban nem elég a diagnózishoz az esetleges fals pozitívitás miatt, és a TG2 IgA negativitás sem zárja ki a DH-t.

TG3 ELISA

Bár a TG3 antitestek a DH szenzitív markerei és TG2 ellenanyag hiányában is jelen lehetnek, a coeliakiás betegek egy részénél is kimutathatóak bőrtünetek hiányában. Emiatt a TG3 antitest vizsgálat a TG2 ellenanyagokkal együtt, azok mellett értékelendő, önmagában nem diagnosztikus DH-ra, bár magas a pozitív prediktív értéke. Negativitása nem zárja ki a DH-t (3).

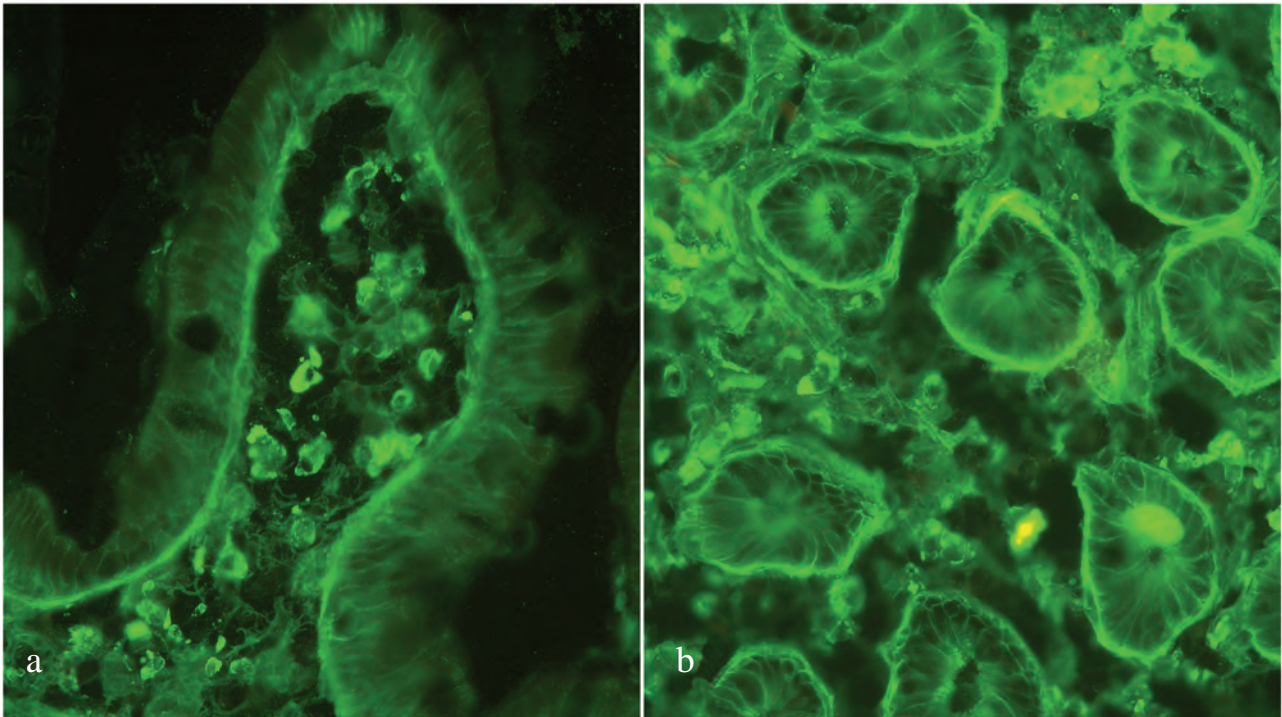
Gliadin ELISA

A gliadin és deamidált gliadin peptid elleni antitestek vizsgálata rutinszerűen nem javasolt DH-ban és coeliakiában az alacsony szenzitivitásuk és specificitásuk miatt (9). Egyes adatok szerint a deamidált gliadin peptid elleni antitestek szenzitivitása kissé magasabb, specificitása kissé alacsonyabb DH-ban, mint a TG2 elleni antitesteké, emiatt kérdéses esetekben vizsgálatuk megfontolandó (62,63).

Vékonybél biopszia

A DH leggyakrabban klinikailag tünetmentes, különböző súlyosságú GSE-hez társul, melyre gyakran a bőrtünetek hívják fel a figyelmet. A páciensek negyedénél boholiatrophia egyáltalán nem mutatható ki a vékonybélben (22).

A diagnosztika részeként javasolt a gastroduodenoscopia elvégzése a GSE súlyosságának megítélése céljából. Legalább 4 biopszia szükséges az aboralis duodenum és egy a bulbus területéről a szenzitivitás növelése érdekében. TG2-specifikus IgA antitestek fagyasztott mintákon DIF módszerrel kimutathatóak a vékonybélben is (5.a, b ábra), mely már diszkrét morfológiai eltéréseknél is igazolja a diagnózist, és jól szemlélteti, hogy a DH nem csak a bőr megbetegedése (13,64). Az alacsony vasraktár (alacsony



5. ábra

Vékonybél DIF festődése DH-ban (FITC-konjugált anti-humán IgA, 40x). Kóros IgA festődés a bazálmembrán alatt (a) és a crypták körül (b) a duodenumban

szérum ferritin szint) malabszorpciót jelezhet, DH-ban sokkal ritkábban látható, mint coeliakiában hasonló fokú vékonybél atrophia esetén.

A DH diagnosztikai kritériumai

A DH diagnózisa felállítható az alábbi két diagnosztikai kritérium teljesülése esetén (6. ábra):

1. DH-nak megfelelő klinikai tünetek
2. pozitív DIF vizsgálat

Amennyiben a klinikum nem megfelelő, a diagnózis nem állítható fel. Típusos, DH-ra jellemző klinikai tünetek esetén, ha két mintavételt követően is negatív a DIF vizsgálat, a következő minor kritériumok kombinációjával támasztható alá a diagnózis:

- DH-nak megfelelő rutin szövettani vizsgálat
- Legalább egy, magas diagnosztikus értékű szerológiai vizsgálat pozitivitása (TG2, TG3 ELISA, vagy EMA)
- Duodenum biopsziával igazolt coeliakia
- DH-nak megfelelő HLA vizsgálati eredmény
- Pozitív jód patch teszt/ jód provokációs próba
- Dapson kezelésre adott gyors terápiás válasz (részleges remisszió egy héten belül 100 mg napi dózis mellett)
- hosszútávú GMD-ra adott válasz

Ellentmondó vagy összeegyeztethetetlen eredmények esetén a páciens további kivizsgálása egy DH diagnosztikában és ellátásban nagy tapasztalattal rendelkező centrumban javasolt. Ellentmondó eredményeknél a vizsgálatok ismétlése javasolt.

Ajánlott kiegészítő vizsgálatok DH-ban

HLA tipizálás

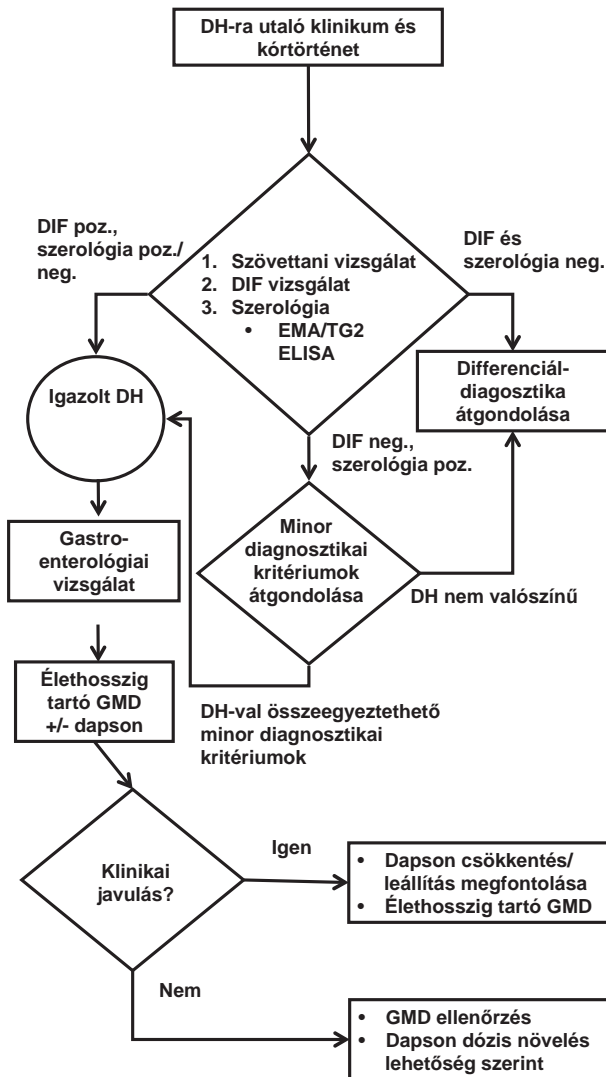
A HLA DQ2/DQ8 tipizálás rutinszerűen nem javasolt, pozitivitása önmagában nem támasztja alá a diagnózist. A magas negatív prediktív értéke miatt elsősorban a DH/coeliakia kizárásában van klinikai jelentősége válogatott esetekben. Igazolt DH-nál az egyenesági rokonok coeliakia szűrése javasolt (se IgA, anti-TG2 IgA, IgG ELISA) (9).

Társbetegségek szűrése

A társbetegségek közül a szubklinikus pajzsmirigy betegség a leggyakoribb, emiatt DH-ban ezirányú szűrővizsgálat elvégzése javasolt a diagnózis felállításakor és a követés során is (legalább a TSH szint meghatározásával, lehetőség szerint autoantitestek vizsgálatával) (65). Egyéb autoimmun kórkép irányában történő vizsgálat elvégzése a klinikum függvényében megfontolandó. Mivel a lymphoproliferatív betegségek előfordulása alacsonyabb DH-ban, mint coeliakiában, szűrésük szintén csak klinikai gyanú esetén javasolt.

Cardiovascularis kockázat felmérése

A gluténmentes termékek zsírtartalma gyakran magasabb, több sót és cukrot tartalmaznak ízfokozás és állagjavítás céljából. Ez kedvezőtlenül befolyásolhatja a cardiovascularis rizikót az elhízás, emelkedett szérum lipid-szint, inzulin-rezisztencia, metabolikus szindróma



6. ábra

A DH diagnosztikája. Rövidítések: DIF, direkt immunfluoreszcencia; EMA, endomysium antitest; TG2, transzglutamináz 2; GMD, gluténmentes diéta

és atherosclerosis kockázatának növelésével. Továbbá fontos megjegyezni, hogy a DH-ban tüneti terápiaként alkalmazott dapson súlyos mellékhatásokat okozhat magas cardiovascularis rizikójú pácienseknél (66,67).

Emiatt javasolt a 40 évnél idősebb férfiak és az 50 évnél idősebb nők cardiovascularis rizikójának felmérése elsőként a kórtörténet felvételénél (pl. dohányzás, hypertonia, diabetes, hyperlipidaemia, hyperuricaemia). Klinikum függvényében ajánlottak a kardiológiai szűrővizsgálatok (szükség esetén EKG, carotis Doppler UH, echocardiographia, kardiológiai konzílium) mind a diagnózis felállításakor, mind a gondozás során.

Malabszorpció és egyéb vizsgálatok

A malabszorpció okozta anaemia, vitamin-, és ásványianyag-hiány frissen diagnosztizált coeliakia esetén

még mindig nagy arányban fordul elő. Emiatt DH-ban fontos a tápláltsági szint felmérése (68,69). Alacsony vasraktár (alacsony ferritin szint) gyakran kimutatható anaemia hiányában is DH-ban, emiatt a vérkép mellett javasolt a szérum ferritin szint meghatározása. A felszívódás megítélésének legjobb módszere a vékonybél szövettani vizsgálata, az abszorpciós tesztek (D-xylose teszt, H₂-kilégzési teszt) nem elég érzékenyek a GSE kimutatására, ezért rutinszerű alkalmazásuk nem ajánlott. A DEXA vizsgálattal igazolt alacsonyabb csontsűrűség felszívódási zavart jelezhet. A csonttritkulás coeliakiában gyakoribb, ami megnövekedett csonttörési kockázathoz vezet (70,71). Úgy tűnik azonban, hogy a kezeletlen DH-s páciensek csontsűrűsége nem különbözik az átlag populációtól (72,73), így a rutinszerű osteodensitometria nem javasolt egyéb rizikófaktorok hiányában.

A DH differenciáldiagnosztikája

A DH-t viszkető, apró vesiculákkal, excoriált tünetekkel járó kórképektől kell elkülöníteni. Leggyakrabban autoimmun bullosisok jelentkeznek hasonló klinikummal. Az autoimmun bullosisok közül linearis IgA dermatosis (LAD), bullosus pemphigoid (BP), anti-laminin- γ -1 pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita (EBA), bullosus szisztémás lupus erythematosus, pemphigus herpetiformis és IgA pemphigus jelenthet differenciáldiagnosztikai nehézséget, melyben elsősorban a DIF vizsgálat és a keringő autoantitestek IIF és ELISA vizsgálata nyújt segítséget. Ritkán a coeliakia egyéb autoimmun bullosissal is társulhat, pl. EBA, LAD.

A nem autoimmun kórképek közül elsősorban atópiás dermatitistől, egyéb ekzémáktól, folliculitistól, prurigo nodularistól, scabiestől és morsustól kell elkülöníteni (44,51). Coeliakiában DH-tól függetlenül a bőrben granuláris IgA depozitumokat lehet kimutatni a dermalis papillák csúcán. Így coeliakiában a DIF önmagában nem elég a diagnózishoz, a szövettani vizsgálat, GMD-ra adott válasz, a klinikum mind szükséges a pontos diagnózis felállításához (56).

Az utóbbi években előtérbe került a nem coeliakiás gluténszenzitivitás, mint új entitás, melyhez szintén társulhatnak DH-ra emlékeztető bőrtünetek, és coeliakiához hasonló hasi panaszok kísérhetik (74). A diagnosztikában a negatív DIF és a TG ellenanyagok hiánya segít.

A dermatitis herpetiformis kezelése

DH-ban javasolt elsődleges terápia:

- élethosszig tartó szigorú GMD +/- dapson

További lehetőségek:

- sulfasalazin
- potens lokális kortikoszteroid
- antihisztamin

A DH oki terápia az élethosszig tartó szigorú gluténmentes diéta (GMD). Súlyos, kiterjedt bőrtünetek esetén dapson adásával egészíthetjük ki. A GMD-t csak a teljes diagnosztikát követően ajánlott elkezdni.

A diéta mellett minden egyéb csak tüneti terápia, a GSE-ra, egyéb szervi érintettségre nincs hatással, ezért csak kiegészítő kezelésként javasolhatóak, a GMD-t nem helyettesítik. A tüneti terápia súlyos, a páciens számára nem tolerálható, kifejezetten viszkető bőrtünetek esetén, diétahibánál, vagy a megfelelő diétára rezisztens bőrtünetek esetén jön szóba. A leghatékonyabb tüneti terápia a dapson, mely már 3-4 nap után látványosan enyhíti a panaszokat (a gyors terápiás válasz egyben a diagnózist is alátámasztja). Az egyéb terápiás lehetőségek, mint pl. a sulfasalazin, antihisztaminok, potens lokális kortikoszteroid készítmények kevésbé hatékonyak, abban az esetben jönnek szóba, ha a dapson kontraindikált, vagy a páciens nem tolerálja/elutasítja (75,76).

Gluténmentes diéta

Igazolt DH esetén élethosszig tartó szigorú GMD javasolt. A diéta bevezetésével a coeliakia-asszociált hasi panaszok viszonylag gyorsan enyhülnek, csökken a keringő TG2-specifikus IgA ellenanyagok szintje, valamint a lymphoproliferatív betegségek kockázata, regenerálódik a vékonybél nyálkahártya (77). A bőrtünetek a diéta kezdete után csak lassan javulnak, hónapokig, akár évekig is tarthat a teljes tünetmentesség elérése (78). A dermalis IgA precipitátum a szigorú GMD ellenére akár évekig is kimutatható a bőrben. Ezt valószínűleg az magyarázza, hogy a TG3 aktív marad a dermisben és az IgA-t szorosan az extracelluláris mátrixhoz köti (31). Ismételt glutén fogyasztás mellett a bőrtünetek általában visszatérnek, akár több évtizedes GMD után is (79). Előfordulnak refrakter esetek, melyeknél a bőrtünetek nem múlnak szigorú GMD hatására, a bőrtünetekkel ellentétben a vékonybél nyálkahártya regenerálódik (80). Ez eltér a refrakter coeliakiától, amely a GSE diéta mellett sem javul, és a szövödmények, a vékonybél lymphomák kialakulási esélye jelentősen megnő (81).

A diéta további előnye a csontsűrűség növekedése, a refrakter DH megelőzése és az életminőség javítása. A GMD-val kapcsolatos további részletek megtalálhatóak az ESPGHAN legfrissebb ajánlásában (9).

Magyarországon a 41/2009/EK rendelet alapján (2009. január 20.) a „gluténmentes” kifejezés akkor tüntethető fel, ha a gluténtartalom a fogyasztó számára értékesített élelmiszerben nem haladja meg a 20 mg/kg-ot. Az Európai Bizottság 2016. július 20-tól megszüntette a különleges táplálkozási célú élelmiszerek kategóriáját, ami a gluténérzékenyek számára változást eredményezett, az élelmiszerek címkéin feltüntetett jelölések módosításával könnyebbé vált a gluténmentes termékek kiválasztása. A „nagyon alacsony glutén tartalmú” (<100 mg/kg) élelmiszerek sem fogyaszthatóak DH és coeliakia esetén. A diéta során a búza, rozs, árpa, ezek keresztezett változatai, a kamut és a tritikálé teljes kerülése javasolt. A zab több tanulmány szerint is fogyasztható, nem toxikus, amennyiben a gyártó biztosítja a gluténmentességet (82,83).

A diagnózis felállításánál irányítsuk dietetikushoz a

pácienseket a megfelelő, kiegyensúlyozott, a szükséges protein, rost, ásványi anyag, és vitamin bevitt biztosító étrend kialakításához, különös tekintettel egyéb diétás szükségletek fennállása esetén. Társuló 1-es típusú diabetes további kihívást jelenthet a páciensek számára, a gluténmentes élelmiszerek, gabonák glikémiás indexe sokszor magasabb (84).

A túlsúly/elhízás a coeliakiás betegeket is (feltehetően a DH-s betegeket is) érinti, emiatt kezdetben, és a gondozás során is fontos felhívni a figyelmet a megfelelő, normokalóriás étrendre a cardiovascularis rizikó csökkentése céljából (85). A túlzott jóid bevitel kerülése javasolt (pl. tengeri étel, multivitaminok), nem megfelelő GMD mellett relapsushoz vezethet (86,87).

Dapson

A dapson terápia az alábbi esetekben javasolt DH-ban

- súlyos/nem tolerálható bőrtünetek
- GMD mellett refrakter bőrtünetek
- a páciens nem fogadja el/nem tudja tartani a szigorú GMD-t

A dapson terápia fő kontraindikációi

- glükóz-6-foszfát dehidrogenáz (G6PDH) deficiencia
- anaemia, neutropenia
- súlyos, a szöveti oxigenizációt rontó kardiológiai és pulmonológiai kórképek

DH-ban az elsőként választandó tüneti terápiás szer a dapson, mely rendkívül hatékony, a bőrtünetmentesíti, de az enteropathiára és a dermalis IgA precipitátumra nincs hatással (55). A bőrtünetek, a viszketés dapson hatására már 3-4 nap után látványosan enyhülnek, a dapson terápia felfüggesztését követően néhány nap múlva visszatérnek (51).

A terápia előtt javasolt a szérumban G6PDH aktivitás meghatározása. A kezdő dózis a bőrtünetek súlyosságától, ill. a G6PDH-aktivitástól függően lehet alacsony vagy magas. Ha az alacsony dózis mellett döntünk, napi 25 mg vagy 2x25 mg adása javasolt a lehetséges mellékhatások minimalizálása céljából. Ezt követően a napi dózist hetente 25 mg-mal növelhetjük az optimális dózis (de max. 200 mg/nap) eléréséig. A fenntartó fázisban 0,5-1 mg/kg napi dózis mellett általában a viszketés megszűnik és megakadályozza az új bőrtünetek kialakulását (51,75,76). Súlyos esetben napi 50 mg vagy napi 2x50 mg kezdő dózis megfontolandó, ha a G6PDH-deficiencia kizárható. A remisszió elérése esetén a tünetmentességet biztosító minimális fenntartó dózissal kell áttérni.

Ha 150 mg napi dózis felett egy hét alatt nem javulnak a tünetek, a diagnózis revíziója szükséges, terápiaváltás megfontolandó. A szigorú GMD hatására a dapson dózist hamarabb tudjuk csökkenteni, később teljesen elhagyhatjuk (88,89).

A kezdő dózis gyermekeknél 1-2 mg/kg egy vagy két részre osztva naponta, a maximális napi dózis 50 mg. A fenntartó dózis egyéni, általában a kezdő dózis 10-25%-a

elegendő. Csökkent vesefunkció esetén dóziscsökkentés nem szükséges, de májenzim-szint emelkedés, ismert májbetegség esetén óvatosság, a májenzimek rendszeres kontrollja szükséges. A dapson terápiát a teljes remisszió eléréséig kell folytatni. Relapsus esetén a dózist a páciens átmenetileg emelheti, az elhagyást követő súlyos relapsus esetén a terápia újraindítható. A szigorú GMD döntő jelentőségű DH-ban, a tünetmentesség elérését követően a későbbi relapsusok a diétahiba következményei. Néhány nappal vagy akár néhány hónappal az ismételt glutén bevitelt követően is fellángolhatnak a bőrtünetek (51).

A dapson kezelés mellékhatásai

A dapson mellékhatásai többnyire dózisfüggőek, valamilyen mértékben mindenkinél megjelennek, de fiatalok, középkorúak jellemzően jól tolerálják (51,75,76). Ritkán túlérzékenységi reakció is felléphet, ezért a bevezetését követően eleinte a betegek szoros követése, heti rendszerességű labor vizsgálat javasolt (*1.táblázat*). A leggyakoribb dózisfüggő mellékhatások: methaemoglobinaemia, haemolyticus anaemia (rapidán, a terápia első napján is kialakulhat, de általában néhány hét után alakul ki), neutropenia, fejfájás, gyengeség, szédülés, fáradtság és hasi panaszok, mint pl. hányinger, hányás (75,76,90).

Ezek a mellékhatások leggyakrabban G6PDH-hiány esetén, szöveti oxigenizációt csökkentő társbetegség fennállásakor, ill. időseknél fordulnak elő (91). Így ezekben az esetekben óvatosság, szorosabb monitorozás szükséges (51,92).

Ha a methaemoglobin-szint 20-40% között van, szédülés, fejfájás, cyanosis, tachycardia, gyengeség alakulhat ki, és dóziscsökkentés javasolt (92,93). 45% felett (általában 200 mg/nap dózis felett) súlyos állapothoz, acidózishoz, dyspnoéhoz, arrythmiához, eszméletvesztéshez vezethet (92,93).

Az antioxidánsok, melyek jó redukálószerrek, mint pl. a C-vitamin (3x200 mg/nap) és az E-vitamin (3x400 mg/nap), jelentősen enyhíthetik a tüneteket, C-vitamin adása profilaktikusan is javasolt.

A dapson túlérzékenységi reakció általában DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) szindróma képeben jelentkezik a terápia első 2-6 hetében, dózisfüggetlenül. Láz, bőrtünetek, belszervi eltérések, mint pl. vese-, májkárosodás jellemzi (51,93,94). A dapson szindróma egy ritka (1%), de súlyos mellékhatás, mely esetén a terápia felfüggesztése, szisztémás kortikoszteroid adása szükséges. Viszketés, lymphadenopathia, eosinophilia és fényérzékenység is előfordulhat (76,92). Hypo-, ill. agranulocytosis is kialakulhat a kezelés elején, ezért szükséges heti rendszerességű minőségi vérkép kontroll az első 3 hónapban (76,90,92).

A perifériás motoros neuropátia típusosan több év után alakul ki, irreverzibilis, általában magas dózisok mellett alakul ki (90,92).

A dapson, bár áthatol a placentán, terhesség során adható. Kiválasztódik az anyatejbe, így enyhe haemolyticus anaemiát okozhat a csecsemőknél. Csecsemő-, ill. gyermekkorban biztonságosan adható 1-2 mg/kg/nap dózisban, G6PDH-hiány esetén okozhat elsősorban problémát (90,92).

Gyakoriság	Javasolt vizsgálatok
A terápia kezdete	Anamnézis, klinikum Vérkép reticulocytá számmal Májenzimek Vesefunkció Szérum G6PD szint (amennyiben nem elérhető, alacsony kezdő dózis ajánlott)
Első hónapban hetente Második és harmadik hónapban kéthetente	Anamnézis, klinikum Vérkép reticulocytá számmal MetHb 150 mg/nap dózis felett
Első három hónapban kéthetente	Májenzimek Vesefunkció
Háromhavonta	Anamnézis, klinikum perifériás neuropátia neurológiai vizsgálat kiegészítve Vérkép reticulocytá számmal MetHb 150 mg/nap dózis felett Májenzimek Vesefunkció

G6PDH, glükóz-6-foszfát dehidrogenáz, MetHb, methemoglobin

1. táblázat

Diagnosztikai vizsgálatok dapson terápia alatt DH-ban. Komorbiditás vagy eltérő laborparaméterek esetén szorosabb követés, dóziscsökkentés, vagy a terápia felfüggesztése megfontolandó (43,76, 92)

Egyéb terápiás lehetőségek

Kivételes esetekben, ha a dapson kontraindikált vagy a szigorú GMD nem kellően hatékony, egyéb terápiás lehetőségek is szóba jöhetnek. Ezekről azonban csak esetközlések érhetők el, alkalmazásuk csak speciális esetekre korlátozódik (*2. táblázat*).

Összefoglalás

Amennyiben a bőrtünetek, illetve az anamnézis alapján DH felmerül, rutin szövettani, DIF vizsgálat és szerológia szükséges. DIF pozitivitás esetén a diagnózis felállítható (6.ábra). Ha a DIF az ismételt mintavételnél is negatív, de

a szerológia pozitív, a minor diagnosztikai kritériumok segíthetnek a diagnózis felállításában. Igazolt DH esetén élethosszig tartó szigorú GMD javasolt, egyes esetekben tüneti terápiaként dapson adása szükséges lehet. Relapsus esetén szerológiai vizsgálat, a GMD monitorozása javasolt. A dapson egyénre szabottan, a klinikai tünetek súlyossága, az esetleges társbetegségek és a rendszeresen elvégzett laborvizsgálatok függvényében kell adagolni.

Terápia	Megjegyzések
Sulfasalazin, sulfapiridin, sulfametoxipiridazin ↑	Kevésbé hatékony, mint a dapson, változó dózisok (1-4 g/nap sulfasalazin, 0.25-1.5 g/nap sulfametoxipiridazin). Európában a sulfapiridin és a sulfametoxipiridazin csak az állatorvosi gyakorlatban engedélyezett.
Tetracyclin, nikotinamid ↑	Tetracyclin 4x500 mg és nikotinamid 2x500 mg/nap.
Colchicin ↑	Hatékonyság nem megítélhető.
Ciklosporin ↓	A publikált dózisok veszélyes tartományban (5-7 mg/kg).
Potens lokális kortikoszteroidok ↑	Részben hatékony, hosszútávú alkalmazása várható mellékhatások miatt kerülendő.
Szisztémás kortikoszteroid ↓	Nem javasolt, nem hatékony.

↑ megfontolható

↓ nem javasolt

2. táblázat

Egyéb terápiás lehetőségek DH-ban (35,95-99)

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki Dr. Kuroli Enikőnek a szövegtani kép elkészítésért és Szigetvári Csillának az immunfluoreszcens vizsgálatok előkészítéséért.

IRODALOM

- Duhring LA: Landmark article, Aug 30, 1884: Dermatitis herpetiformis. By Louis A. Duhring. JAMA. (1983) 250(2), 212-216.
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M és mtsai: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nat Med. (1997) 3(7), 797-801.

- Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B és mtsai: Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. J Exp Med. (2002) 195(6), 747-757.
- Görög A, Németh K, Kolev K és mtsai: Circulating transglutaminase 3-Immunoglobulin A immune complexes in dermatitis herpetiformis. J Invest Dermatol. (2016) 136(8), 1729-1731.
- Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR: Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. World J Gastroenterol. (2012) 18(42), 6036-6059.
- Stamnaes J, Sollid LM: Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. Semin Immunol. (2015) 27(5), 343-352.
- Reunala T, Salmi TT, Hervonen K: Dermatitis herpetiformis: Pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet. Acta Derm Venereol. (2015) 95(8), 917-922.
- Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA és mtsai: Gluten sensitivity: from gut to brain. Lancet Neurol. (2010) 9(3), 318-330.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I és mtsai: European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. J Pediatr Gastroenterol Nutr. (2020) 70(1), 141-156.
- Korponay-Szabó IR, Laurila K, Szondy Z és mtsai: Missing endomysial and reticulin binding of coeliac antibodies in transglutaminase 2 knockout tissues. Gut. (2003) 52(2), 199-204.
- Iismaa SE, Mearns BM, Lorand L és mtsai: Transglutaminases and disease: lessons from genetically engineered mouse models and inherited disorders. Physiol Rev. (2009) 89(3), 991-1023.
- Sárdy M: A dermatitis herpetiformis patogenezeise. BVSZ. (2004) 80(4), 185-194.
- Kárpáti S, Burgin-Wolff A, Krieg T és mtsai: Binding to human jejunum of serum IgA antibody from children with coeliac disease. Lancet. (1990) 336(8727), 1335-1338.
- Kaukinen K, Collin P, Laurila K és mtsai: Resurrection of gliadin antibodies in coeliac disease. Deamidated gliadin peptide antibody test provides additional diagnostic benefit. Scand J Gastroenterol. (2007) 42(12), 1428-1433.
- Seah PP, Fry L, Hoffbrand A V és mtsai: Tissue antibodies in dermatitis herpetiformis and adult coeliac disease. Lancet. (1971) 1(7704), 834-836.
- Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H és mtsai: IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. Ann N Y Acad Sci. (1983) 420, 325-334.
- Chorzelski TP, Rosinska D, Beutner EH és mtsai: Aggressive gluten challenge of dermatitis herpetiformis cases converts them from seronegative to seropositive for IgA-class endomysial antibodies. J Am Acad Dermatol. (1988) 18(4 Pt 1), 672-678.
- Kárpáti S, Kósnai I, Török É és mtsai: Immunoglobulin A deposition in jejunal mucosa of children with dermatitis herpetiformis. J Invest Dermatol. (1988) 91(4), 336-339.
- Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tuderman L és mtsai: Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. J Invest Dermatol. (1999) 113(1), 133-136.
- Sárdy M, Odenthal U, Kárpáti S és mtsai: Recombinant human tissue transglutaminase ELISA for the diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. Clin Chem. (1999) 45(12), 2142-2149.
- Dick HM, Fraser NG, Murray D: Immunofluorescent antibody studies in dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol. (1969) 81(9), 692-696.

22. *Korponay-Szabo IR, Halttunen T, Szalai Z és mtsai*: In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut*. (2004) *53*(5), 641-648.
23. *Salmi TT, Hervonen K, Laurila K és mtsai*: Small bowel transglutaminase 2-specific IgA deposits in dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol*. (2014) *94*(4), 393-397.
24. *van der Meer JB*: Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. An immunofluorescent study. *Br J Dermatol*. (1969) *81*(7), 493-503.
25. *Kárpáti S, Meurer M, Stolz W és mtsai*: Dermatitis herpetiformis bodies. Ultrastructural study on the skin of patients using direct preembedding immunogold labeling. *Arch Dermatol*. (1990) *126*(11), 1469-1474.
26. *Preis K, Sárdy M, Horváth A és mtsai*: Immunoglobulin, complement and epidermal transglutaminase deposition in the cutaneous vessels in dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2005) *19*(1), 74-79.
27. *Reunala T, Salmi TT, Hervonen K és mtsai*: IgA antiepidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis: A significant but not complete response to a gluten-free diet treatment. *Br J Dermatol*. (2015) *172*(4), 1139-1141.
28. *Rose C, Armbruster FP, Ruppert J és mtsai*: Autoantibodies against epidermal transglutaminase are a sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a normal or gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol*. (2009) *61*(1), 39-43.
29. *Donaldson MR, Zone JJ, Schmidt LA és mtsai*: Epidermal transglutaminase deposits in perilesional and uninvolved skin in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol*. (2007) *127*(5), 1268-1271.
30. *Kárpáti S*: Dermatitis herpetiformis: Close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci*. (2004) *34*(2), 83-90.
31. *Taylor TB, Schmidt LA, Meyer LJ és mtsai*: Transglutaminase 3 present in the IgA aggregates in dermatitis herpetiformis skin is enzymatically active and binds soluble fibrinogen. *J Invest Dermatol*. (2015) *135*(2), 623-625.
32. *Karpati S, Torok E, Kosnai I*: Discrete palmar and plantar symptoms in children with dermatitis herpetiformis. *Duhring. Cutis*. (1986) *37*(3), 184-187.
33. *Bognár P, Görög A, Kárpáti S*: High prevalence of cryofibrinogenaemia in dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2016) *30*(3), 517-518.
34. *Görög A, Németh K, Szabó L és mtsai*: Decreased fibrinolytic potential and morphological changes of fibrin structure in dermatitis herpetiformis. *J Dermatol Sci*. (2016) *84*(1), 17-23.
35. *Shah SA, Ormerod AD*: Dermatitis herpetiformis effectively treated with heparin, tetracycline and nicotinamide. *Clin Exp Dermatol*. (2000) *25*(3), 204-205.
36. *Stammaes J, Dorum S, Fleckenstein B és mtsai*: Gluten T cell epitope targeting by TG3 and TG6; Implications for dermatitis herpetiformis and gluten ataxia. *Amino Acids*. (2010) *39*(5), 1183-1191.
37. *Zis P, Sarrigiannis PG, Rao DG és mtsai*: Small fiber neuropathy in coeliac disease and gluten sensitivity. *Postgrad Med*. (2019) *131*(7), 496-500.
38. *Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H és mtsai*: Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: A 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol*. (2011) *165*(2), 354-359.
39. *Mansikka E, Salmi TT, Kaukinen K és mtsai*: Diagnostic delay in dermatitis herpetiformis in a high-prevalence area. *Acta Derm Venereol*. (2018) *98*(2), 195-199.
40. *Mooney PD, Hadjivassiliou M, Sanders DS*: Coeliac disease. *BMJ*. (2014) *348*, g1561.
41. *Hervonen K, Salmi TT, Kurppa K és mtsai*: Dermatitis herpetiformis in children: A long-term follow-up study. *Br J Dermatol*. (2014) *171*(5), 1242-1243.
42. *Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Czinner A és mtsai*: High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. (1999) *28*(1), 26-30.
43. *Antiga E, Verdelli A, Calabro A és mtsai*: Clinical and immunopathological features of 159 patients with dermatitis herpetiformis: an Italian experience. *G Ital Dermatol Venereol*. (2013) *148*(2), 163-169.
44. *Bolotin D, Petronic-Rosic V*: Dermatitis herpetiformis: Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol*. (2011) *64*(6), 1017-1024.
45. *Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ és mtsai*: The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Utah. *Arch Dermatol*. (1992) *128*(12), 1608-1610.
46. *West J, Fleming KM, Tata LJ és mtsai*: Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: Population-based study. *Am J Gastroenterol*. (2014) *109*(5), 757-768.
47. *Milinković M V, Janković S, Medenica L és mtsai*: Incidence of autoimmune bullous diseases in Serbia: a 20-year retrospective study. *JDDG*. (2016) *14*(10), 995-1005.
48. *Görög A, Antiga E, Caproni M és mtsai*: S2k guidelines (consensus statement) for diagnosis and therapy of dermatitis herpetiformis initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2021) *35*(6), 1251-1277.
49. *Lähteenoja H, Irjala K, Viander M és mtsai*: Oral mucosa is frequently affected in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol*. (1998) *134*(6), 756-758.
50. *Aine L, Mäki M, Reunala T*: Coeliac-type dental enamel defects in patients with dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol*. (1992) *72*(1), 25-27.
51. *Caproni M, Antiga E, Melani L és mtsai*: Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2009) *23*(6), 633-638.
52. *Reunala T, Collin P*: Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. (1997) *136*(3), 315-318.
53. *Warren SJP, Cockerell CJ*: Characterization of a subgroup of patients with dermatitis herpetiformis with nonclassical histologic features. *Am J Dermatopathol*. (2002) *24*(4), 305-308.
54. *Dmochowski M, Gornowicz-Porowska J, Bowszyc-Dmochowska M*: An update on direct immunofluorescence for diagnosing dermatitis herpetiformis. *Postep dermatologii i Alergol*. (2019) *36*(6), 655-658.
55. *Barnadas MA*: Dermatitis herpetiformis: A review of direct immunofluorescence findings. *Am J Dermatopathol*. (2016) *38*(4), 283-288.
56. *Beutner EH, Baughman RD, Austin BM és mtsai*: A case of dermatitis herpetiformis with IgA endomysial antibodies but negative direct immunofluorescent findings. *J Am Acad Dermatol*. (2000) *43*(2 Pt 2), 329-332.
57. *Dahlbom I, Korponay-Szabó IR, Kovács JB és mtsai*: Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. (2010) *50*(2), 140-146.
58. *Al-Toma A, Volta U, Auricchio R és mtsai*: European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J*. (2019) *7*(5), 583-613.
59. *Muddasani S, Rusk AM, Baquerizo Nole KL*: Gluten and skin disease beyond dermatitis herpetiformis: a review. *Int J Dermatol*. (2021) *60*(3), 281-288.

60. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J és mtsai: Tissue transglutaminase and endomysial antibodies-diagnostic markers of gluten-sensitive enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol.* (2001) 98(3), 378-382.
61. Kasperkiewicz M, Dährich C, Probst C és mtsai: Novel assay for detecting celiac disease-associated autoantibodies in dermatitis herpetiformis using deamidated gliadin-analogous fusion peptides. *J Am Acad Dermatol.* (2012) 66(4), 583-588.
62. Sugai E, Hwang HJ, Vázquez H és mtsai: New serology assays can detect gluten sensitivity among enteropathy patients seronegative for anti-tissue transglutaminase. *Clin Chem.* (2010) 56(4), 661-665.
63. Mansikka E, Hervonen K, Salmi TT és mtsai: The prevalence of severe villous atrophy in dermatitis herpetiformis: A 45-year experience in 393 patients. *J Clin Gastroenterol.* (2017) 51(3), 235-239.
64. Balas A, Vicario JL, Zambrano A és mtsai: Absolute linkage of celiac disease and dermatitis herpetiformis to HLA-DQ. *Tissue Antigens.* (1997) 50(1), 52-56.
65. Valitutti F, Iorfida D, Anania C és mtsai: Cereal Consumption among Subjects with Celiac Disease: A Snapshot for Nutritional Considerations. *Nutrients.* (2017) 9(4).
66. Norsa L, Shamir R, Zevit N és mtsai: Cardiovascular disease risk factor profiles in children with celiac disease on gluten-free diets. *World J Gastroenterol.* (2013) 19(34), 5658-5664.
67. Deora V, Aylward N, Sokoro A és mtsai: Serum Vitamins and Minerals at Diagnosis and Follow-up in Children With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* (2017) 65(2), 185-189.
68. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Berkenpas M és mtsai: Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients.* (2013) 5(10), 3975-3992.
69. Lucendo AJ, García-Manzanares A: Bone mineral density in adult coeliac disease: an updated review. *Rev Esp enfermedades Dig organo Of la Soc Esp Patol Dig.* (2013) 105(3), 154-162.
70. Heikkilä K, Pearce J, Mäki M és mtsai: Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* (2015) 100(1), 25-34.
71. Di Stefano M, Jorizzo RA, Veneto G és mtsai: Bone mass and metabolism in dermatitis herpetiformis. *Dig Dis Sci.* (1999) 44(10), 2139-2143.
72. Lewis NR, Logan RFA, Hubbard RB és mtsai: No increase in risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* (2008) 27(11), 1140-1147.
73. Fortuna G, Marinkovich MP: Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *Clin Dermatol.* (2012) 30(1), 38-50.
74. Faina V, Paolino G, Bavastrelli M és mtsai: Classification of cutaneous manifestations in patients with non-celiac gluten sensitivity and wheat allergy. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2017 Dec 12; 85(2):469-72. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(17\)32811-6/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(17)32811-6/fulltext)
75. Antiga E, Caproni M: The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* (2015) 8, 257-265.
76. Bolotin D, Petronic-Rosic V: Dermatitis herpetiformis. Part II. Diagnosis, management, and prognosis. *J Am Acad Dermatol.* (2011) 64(6), 1024-1027.
77. Collin P, Salmi TT, Hervonen K és mtsai: Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med.* (2017) 49(1), 23-31.
78. Rai S, Kaur A, Chopra CS: Gluten-Free Products for Celiac Susceptible People. *Front Nutr.* (2018) 5, 116.
79. Leonard J, Haffenden G, Tucker W és mtsai: Gluten challenge in dermatitis herpetiformis. *N Engl J Med.* (1983) 308(14), 816-819.
80. Hervonen K, Salmi TT, Ilus T és mtsai: Dermatitis herpetiformis refractory to gluten-free dietary treatment. *Acta Derm Venereol.* (2016) 96(1), 82-87.
81. Rubio-Tapia A, Murray JA: Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut.* (2010) 59(4), 547-557.
82. Juhász M, Zágoni T, Tóth M és mtsai: [Celiac disease today: review of the growing knowledge]. *Orv Hetil.* (2000) 141(48), 2583-2593.
83. Hardman CM, Garioch JJ, Leonard JN és mtsai: Absence of toxicity of oats in patients with dermatitis herpetiformis. *N Engl J Med.* (1997) 337(26), 1884-1887.
84. Scaramuzza AE, Mantegazza C, Bosetti A és mtsai: Type 1 diabetes and celiac disease: The effects of gluten free diet on metabolic control. *World J Diabetes.* (2013) 4(4), 130-134.
85. Tortora R, Capone P, De Stefano G és mtsai: Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* (2015) 41(4), 352-359.
86. J. Z.: Bullous diseases. St. Louis, Mosby - Year Book, (1993) 157-212 p.
87. Taylor TB, Zone JJ: Sensitivity of transglutaminase 3 in the IgA aggregates in dermatitis herpetiformis skin to potassium iodide. *J Invest Dermatol.* (2018) 138(9), 2066-2068.
88. Andersson H, Mobacken H: Dietary treatment of dermatitis herpetiformis. *Eur J Clin Nutr.* (1992) 46(5), 309-315.
89. Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA és mtsai: 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.* (1994) 131(4), 541-545.
90. Cardones ARG, Hall RP 3rd: Management of dermatitis herpetiformis. *Immunol Allergy Clin North Am.* (2012) 32(2), 275-281.
91. Wakelin SH, Maibach HI, Archer CB.: Handbook of Systemic Drug Treatment in Dermatology. 2nd ed. CRC Press; (2015) 147-153 p.
92. Zhu YI, Stiller MJ: Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol.* (2001) 45(3), 420-434.
93. Coleman MD: Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol.* (1993) 129(5), 507-513.
94. Sener O, Doganci L, Safali M és mtsai: Severe dapsone hypersensitivity syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* (2006) 16(4), 268-270.
95. Goldstein BG, Smith JGJ: Sulfasalazine in dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol.* (1990) 22(4), 697.
96. Paniker U, Levine N: Dapsone and sulfapyridine. *Dermatol Clin.* (2001) 19(1), 79-86.
97. Silvers DN, Juhlin EA, Berczeller PH és mtsai: Treatment of dermatitis herpetiformis with colchicine. *Arch Dermatol.* (1980) 116(12), 1373-1384.
98. Stenveld HJ, Starink TM, van Joost T és mtsai: Efficacy of cyclosporine in two patients with dermatitis herpetiformis resistant to conventional therapy. *J Am Acad Dermatol.* (1993) 28(6), 1014-1015.
99. Wang Y, Yang B, Zhou G és mtsai: Two Cases of Dermatitis Herpetiformis Successfully Treated with Tetracycline and Niacinamide. *Acta Dermatovenereol Croat.* (2018) 26(3), 273-275.

Érkezett: 2021.07.11.

Közlésre elfogadva: 2021.07.16.

Autoimmun hólyagos betegségek ritka formái

Rare forms of autoimmune blistering diseases

PLÁZÁR DÓRA DR., MEDVECZ MÁRTA DR., PREISZ KLAUDIA DR.,
SÁRDY MIKLÓS DR., BECKER KRISZTINA DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai
Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők az autoimmun hólyagos betegségek ritka formáira vonatkozó korszerű ismereteket foglalják össze, különös tekintettel a klinikai kép és a differenciáldiagnosztika aspektusaira, valamint az új terápiás modalitásokra. Az elmúlt években az ismertebb pemphigus és pemphigoid kórképek mellett a ritka formákról szerzett ismeretanyag is jelentősen bővült. Bár terápia vonatkozásában egyelőre nincs jelentős különbség az egyes altípusok között, differenciáldiagnosztikájuk, pontos ismeretük segítheti valós prevalencia feltérképezését, valamint a célzott terápiák jövőbeni bevezetését.

SUMMARY

The authors summarize up-to-date knowledge about the rare forms of autoimmune blistering diseases, focusing on their clinical features, differential diagnosis and the modern therapy modalities. Besides the well known pemphigus and pemphigoid diseases, the knowledge about the rare autoimmune blistering diseases has been expanded. Although at this time, there is no significant difference between these diseases with regard to their therapy, the differential diagnosis is important for knowing their exact prevalences and it may lead to individual targeted therapies in the future.

Kulcsszavak:

epidermolysis bullosa acquisita – IgA pemphigus - paraneoplastic pemphigus – lichen planus pemphigoides – anti p-200 pemphigoid – anti-laminin gamma-1 pemphigoid – autoimmun hólyagos bőrbetegségek

Key words:

epidermolysis bullosa acquisita - IgA pemphigus, paraneoplastic pemphigus -lichen planus pemphigoides - anti p-200 pemphigoid - anti-laminin gamma-1 pemphigoid - autoimmune blistering diseases

Rövidítésjegyzék:

AIBD= *autoimmune blistering disease*, autoimmun hólyagos betegség

BP= bullosus pemphigoid

COL7= VII. típusú kollagén

COL17= XVII. típusú kollagén

DIF= direkt immunfluoreszcencia

EBA= epidermolysis bullosa acquisita

IEN= intraepidermalis neutrophil dermatosis

IF= immunfluoreszcencia

IIF= indirekt immunfluoreszcencia

IVIG= intravénás immunglobulin

LAD= lineáris IgA dermatosis

LRP= lichen ruber planus

LPP= lichen planus pemphigoides

PNP= paraneoplasticus pemphigus

SPD= subcornealis pustulosus dermatosis

Levelező szerző: Plázár Dóra dr.

e-mail cím: plazar.dora@med.semmelweis-univ.hu

Az autoimmun hólyagos betegségek (AIBD) olyan, nem csak bőrgyógyászati szempontból fontos kórképek, melyekben az epidermis integritásáért felelős desmosomák, valamint az epidermis-dermis kapcsolatát biztosító hemidesmosomák és a basalis membrán zóna proteinjai ellen antitestek termelődnek. Az antigén-antitest kapcsolódás a keratinocyták, valamint a hámkötőszövet közötti kapcsolatok károsodását okozza, mely klinikailag hólyagok kialakulásában nyilvánul meg (1). A hólyagképződés szintje attól függ, hogy melyik kapcsolóstruktúra ellen termelődik patogén ellenanyag. A pemphigus betegségcsoportban intraepidermalis, flaccid, ún. acantholyticus hólyagok alakulnak ki, mert a desmosomák működésének károsodása következtében a keratinocyták szétválhatnak. A hemidesmosomák és a basalis membrán alkotóelemei működésének sérülése a pemphigoid csoportban subepidermalis hólyagképződéshez vezet. Az e csoportba tartozó kórképekben a

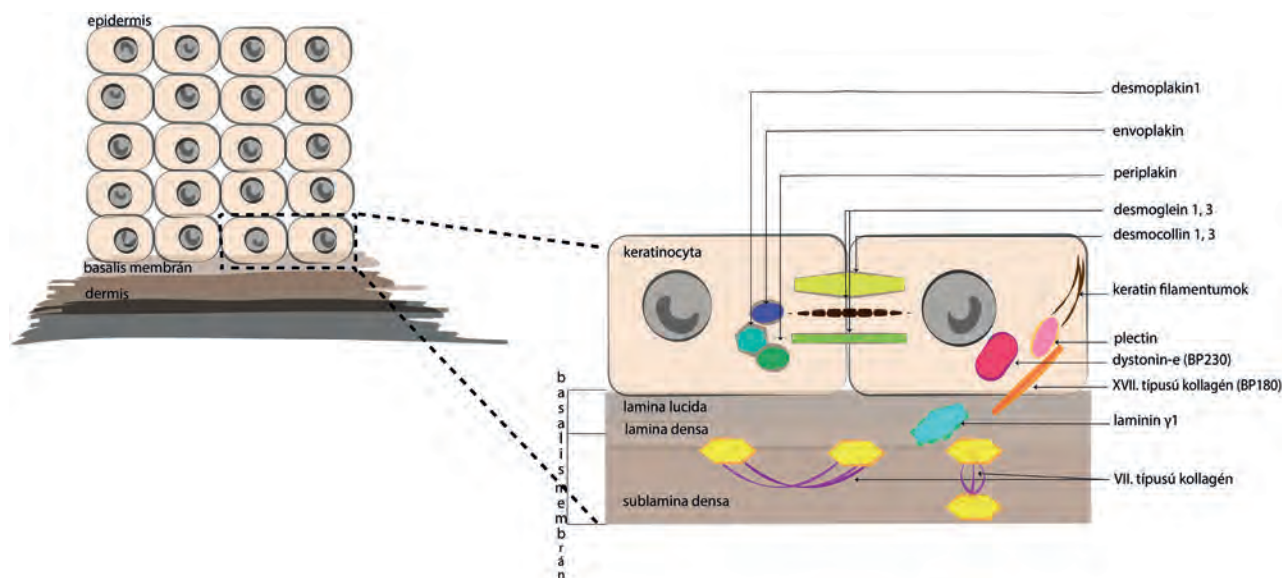
	Intraepidermalis hólyagképződés (desmosomák)		Subepidermalis hólyagképződés (hemidesmosomák, BM proteinek)		
Kórkép neve	IgA pemphigus	Paraneoplasticus pemphigus- <i>kevert, ún, kettős részképződés</i>	Lichen planus pemphigoides	P200 pemphigoid	Epidermolysis bullosa acquisita
Antigének	dsc1, dsg1, dsg3	envoplakin, periplakin, plectin, dezmozoplakin 1-2, BPAg1, dsg1, dsg3, dsc1-3, A2ML1 proteáz inhibitor, BPAg2	BPAg1 COL17(=BPAg2)	laminin- γ -1, ismeretlen p-200 kDa protein	COL7
Ellenanyagok típusa	IgA, C3	IgG, C3	IgG, C3 IgM	IgG, C3, (IgA, IgE)	IgG, C3 (IgA, IgM, IgE)
Immunfluoreszcens festődés (ellenanyagok lokalizációja)	intercelluláris	intercelluláris, lineáris	lineáris	lineáris	lineáris
Salt-split skin	-	-	epidermalis	dermalis	dermalis

1. táblázat

Az autoimmun hólyagos betegségek egyes ritka formáinak jellemzői

hólyagok fedele a teljes és intercelluláris kapcsolatait megtartott epidermis, ezért jellegzetesen feszes, álló falú bullák alakulnak ki (1-3). A két nagy betegségszámú klasszikus, ismertebb kórképei mellett számos ritka forma került leírásra (1. táblázat). Subepidermalis, feszes bullák képződésével járó ritka AIBD többek között az epidermolysis bullosa acquisita (EBA), a lichen planus pemphigoides (LPP) és a laminin- γ -1 pemphigoid, míg

az IgA pemphigusban intraepidermalisan alakulnak ki petyhüdt falú hólyagok. A daganatokhoz társuló, ún. paraneoplasticus pemphigusban (PNP) mind sub-, mind intraepidermalis-, ún. kettős részképződés figyelhető meg (1. ábra) (1, 4). Valamennyi kórkép szignifikáns életminőség romlással jár, a stigmatizáló bőrtüneteken felül a potenciális társbetegségek, szekunder infekciók, valamint a terápia mellékhatásai akár életet veszélyeztető



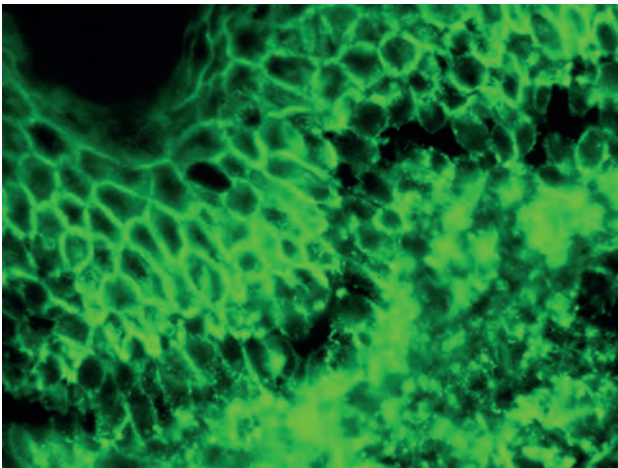
1. ábra

A különböző AIBD-k patomechanizmusában eltérő kapcsolóstruktúrák ellen kialakult immunválasz játszik szerepet

állapotokat is előidézhetnek. Két, AIBD „specifikus” életminőséget mérő pontrendszer áll ma a klinikusok rendelkezésére, az „*autoimmune bullous disease quality of life*” (ABQOL), valamint a „*treatment-based autoimmune bullous disease quality of life*” (TABQOL) (5).

Diagnosztika

Ma az AIBD-k rutin diagnosztikájában a jellegzetes klinikai tüneteken túl a szövettani és a szerológiai vizsgálat játszik szerepet. Szövettan esetén a mintavétel a lézióból történik, melyen az általában kevert gyulladásos infiltrátum mellett a hólyagképződés szintje határozható meg. A hagyományos szövettani vizsgálat mellett direkt immunfluoreszcens (IF) technikával végzett szövettan is szükséges a bőrben *in vivo* található immunkomplexek kimutatására. A direkt IF-hez (DIF) perilezionális mintavétel szükséges, mert a hólyagból vett mintából sokszor nem mutatható ki a vizsgálni kívánt patogén antitest (1, 6). A DIF-hez használt, fagyasztott bőrmetszeteken a szöveti autoantitestek festődése elhelyezkedésüknek megfelelően pemphigoidban lineáris, pemphigusban intercelluláris (2. ábra). A tárgyalt subepidermalis hólyagképződéssel járó kórképekben IgG, ritkábban IgA



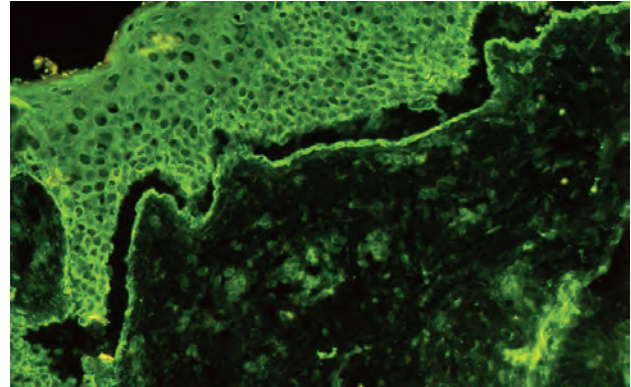
2. ábra

Intercellularis fluoreszcencia IgA-ellenes antitesttel és intraepidermalis acantholysis DIF képe IgA pemphigusban

és IgM típusú autoantitest, valamint C3 komplement lerakódás figyelhető meg (6). IgA pemphigusban a szöveti immunoglobulin IgA típusú (7).

A szerológiai vizsgálatok háromfélék lehetnek: indirekt IF (IIF), ELISA és immunoblot technikák. Mindegyik vizsgálat a szérumban található keringő antitestek kimutatására szolgál. Az IIF segítségével kimutatható, hogy a keringő antitestek milyen struktúrákhoz kötődnek. A sóhasított bőr (salt-split skin (SSS)) technika is IIF technika, ennek segítségével a subepidermalis hólyagképződéssel járó kórképek tovább differenciálhatók aszerint, hogy az 1 M NaCl-ban kezelt bőrmintában keletkező arteficialis hólyag epidermalis vagy dermalis

oldalához kötődnek a hozzáadott antitestek (8). LPP-ben az autoantitestek az epidermalis, p200 pemphigoidban és EBA-ban a dermalis oldalon válnak láthatóvá (3. ábra) (5, 9, 10).



3. ábra

A sóhasított bőr technika a subepidermalis hólyagképződéssel járó AIBD-k további differenciálására szolgál. Epidermolysis bullosa acquisitában és laminin γ 1 pemphigoidban az antitestek kötődése az ábrán látható képhez hasonlóan dermalis

Az ELISA lehetővé teszi az egyes betegségekben előforduló különböző specifikus proteinek ellen irányuló patogén antitestek detektálását. Immunoblot során pedig lehetőség van az adott betegségben előforduló antigének molekulásúly alapján történő meghatározására. Ezt a technikát csak a ritka kórképek diagnosztizálására használjuk, és rutinszerűen nem elérhető, csak néhány európai centrumban (11).

IgA pemphigus

Intercelluláris IgA dermatosis néven is ismert. Patomechanizmusában a pemphigus vulgarishoz hasonlóan a keratinocyták sejt felszíni komponensei ellen termelődő IgA típusú antitestek játszanak szerepet (12). Számos krónikus és malignus folyamattal hozták összefüggésbe, a pontos etiológia azonban egyelőre tisztázatlan. Két fő altípusa az ún. subcornealis pustulosus dermatosis (SPD) és az intraepidermalis neutrophil dermatosis (IEN). Bár az IgG-mediálta pemphigushoz képest enyhébb lefolyású kórkép, a pontos diagnózis felállítása és a megfelelő kezelés megválasztása elengedhetetlen (13).

Etiológia, patomechanizmus

Irodalmi adatok szerint a betegség leginkább lymphoproliferatív kórképekkel és szolid tumorokkal együtt fordul elő. A leggyakrabban IgA monoklonális gammopathia, ezen kívül többek között IgA típusú myeloma multiplex, T-sejtes lymphoma és tüdődaganat szerepelt a komorbiditások között. A malignus társbetegségeken kívül kiemelendő társuló colitis ulcerosa és Sjögren-szindróma, valamint a HIV koinfekció is (12).

A betegség hátterében a keratinocytá sejt felszínén

található sejtadhéziós, ún. desmosomalis és nem-desmosomalis glikoproteinek ellen termelődő IgA típusú antitestek által kiváltott autoimmunválasz áll. Míg SPD-ben a desmocollin-1, IEN-ben a desmoglein-1 és desmoglein-3 viselkednek antigénként. A desmoglein-1 molekulát, mint az IEN egyik autoantigénjét klinikánk professzora, *Prof. Dr. Kárpáti Sarolta* írta le elsőként (7, 14).

Az antitestek kötődése erős gyulladáshoz autoimmunválaszt indukál, az epidermisben neutrophil sejtes infiltráció alakul ki (12).

Klinikum

A klinikai képre jellemző a törzsön, a végtagokon és a hajlatokban kialakuló, viszkető, fájdalmas, flaccid vesiculák, pustulák jelenléte, melyek sokszor anuláris plakkok széléin jelentkeznek (4. ábra). Ritkábban előfordulhat fej-nyaki, illetve mucosalis, sőt palmoplantaris érintettség is. A hólyagok hamar rupturálnak és sárgás pörkkel fedett erosiók képződnek (12).



4. ábra

Az IgA pemphigus klinikai képe. A törzsön és a felső végtagon számos erythemás alapú hólyag. A léziók fájdalmasak lehetnek, viszkethetnek

Terápia

A kórkép kezelésére súlyos, kifejezett tünetek esetén napi 0,5-1 mg/ttkg prednisolonekvivalens induló dózisban alkalmazott szisztémás kortikoszteroidok választandók, a mellékhatások szoros monitorozása mellett. Emellett dapon adásának jótékony hatásáról számol be az irodalom, egy nemrég megjelent összefoglaló közlemény szerint ez a leggyakrabban alkalmazott gyógyszer az IgA pemphigus terápiájában (12). A terápia rezisztens betegek esetében colchicin, azathioprin, mycophenolat mofetil, methotrexat, valamint rituximab és adalimumab adása kísérhető meg (15).

Differenciáldiagnózis

Differenciáldiagnosztikai szempontból egyrészt az ún. Sneddon-Wilkinson betegség, más néven a klasszikus subcornealis pustulosus dermatosis jön szóba. A tünetek

jellege, lokalizációja megegyezik az IgA pemphigus azonos nevű altípusában látottakkal, DIF vizsgálattal azonban a két betegség elkülöníthető, ugyanis Sneddon-Wilkinson betegségben nincsenek desmocollin-1 ellenes IgA antitestek (16). További hasonló klinikai képet mutató betegség a psoriasis pustulosa, amelyben szintén subcornealis, apró pustulák jelentkeznek, és anuláris tünetek is előfordulhatnak. A flaccid bullák jelenléte miatt felmerülő pemphigus foliaceus elkülönítése szintén DIF vizsgálattal lehetséges. Pemphigus foliaceusban a desmoglein-1 ellen termelődő antitestek IgG típusúak (17). Szóba jöhet még a dermatitis herpetiformis és bakteriális infekció is (12).

Lichen planus pemphigoides

A kórképet először Kaposi Mór írta le 1882-ben. Korábban a lichen ruber planus (LRP) egy variánsának gondolták, de az antitest-depozitumok, majd később az antigénként viselkedő XVII. típusú kollagén azonosítását követően önálló entitásként került leírásra (9). A lichenoid tünetek mellett jellegzetesek a bullosus pemphigoidra (BP) emlékeztető, subepidermalis, feszes falú hólyagok (5. ábra). Számos esetben írták le ACE-gátlók, valamint HBV infekció provokáló szerepét. Egyelőre nincs konszenzus az LPP terápiájában, gyógyszeres kezelésként lokális és szisztémás kortikoszteroidok, valamint dapon, szisztémás immunszuppresszívumok és retinoidok adása jöhet szóba (9, 18, 19).



5. ábra

Lichen planus pemphigoidesben a lichenoid tünetek és bullák, erosiók együtt fordulnak elő (nyíl). A lábszár felszínén lichen ruber planusra jellemző fehéres, lividvörös papulák láthatók (csillagok)

Etiológia, patomechanizmus

A BPAg2, azaz a XVII-es kollagén (COL17) egy 180 kDa molekulású (és ezért BP180-nak is nevezett), a dermatoepidermalis junctioban elhelyezkedő hemidesmosomalis struktúrprotein. A COL17 ellenes autoantitestek legtöbbször a membránközeleli NC16A subdoménhez kötődnek, de a fehérje C-terminális része is antigénként viselkedik (20). Hasonlóan a bullosus pemphigoidhoz (BP), a 230 kDa tömegű dystonin-e (BP230 vagy BPAg1) ellen is termelődik antitest. Két, 130 kDa és 200 kDa molekulású antigén ellen termelődő, még nem azonosított ellenanyagot is leírtak (9).

Klinikum

Az LPP két önálló betegség jellegzetes tüneteit is mutatja. Az egyik a típusos LRP, melynek bőrtüneteire jellemzőek a viszkető, fehéres Wickham-rajzolatot és Köbner-jelenséget mutató, lividvörös, poligonális papulák és plakkok. Döntően a buccalis és a genitális mucosán fehéres rajzolat is látható lehet, mely a nyálkahártya laphámjának kóros elszarusodására utal. Szövettanilag fokális hyperkeratosis, a dermatoepidermalis junctio szintjében látható sávszerű lymphocytás beszűrődés, valamint a basalis keratinocyták apoptosisa (PAS pozitív, ún. *Civatte-testek*) figyelhetők meg (9, 21, 22). A körömágy érintettsége aszimmetrikus körömdystrophiával, s akár az egész körömlémez elvesztésével is járhat. Kizárólag a nyálkahártyákat érintő esetekről is beszámoltak. A hólyagok típusosan a lichenoid bőrtünetek után, általában egészségesnek tűnő bőrfelszínen alakulnak ki (9).

Differenciáldiagnózis

Bullosus LRP-ben a hólyagok többnyire a lichenoid papulák vagy plakkok területén alakulnak ki, míg BP-ben általában urticariform plakkok társulnak következményes erosiókkal. Az LPP megjelenésekor a páciensek átlagéletkora általában jóval alacsonyabb a BP-ben szenvedő betegekéhez képest (23). El kell különíteni továbbá az erythema multiformétól és az atípusos subacut cutan lupus erythematosustól is. PNP-ben nemcsak a klinikai kép lehet hasonló, BP180 (=BPAg2) ellenes autoantitestek is kimutathatók (9, 24).

Terápia

Hübner és mtsai lokális dexamethason, 3 hetente 3 napig tartó 100mg/nap per os prednisolon lökéskészítés és 20 mg/nap acitretin per os jótékony hatásáról számolnak be. Alternatívaként, vagy a szteroid terápia adjuvánsaként 100 mg/nap dóziszú dapson, 1000-2000 mg/nap, két dózissal elosztott mycophenolát mofetil, 1,5-3 mg/ttkg, szintén két dózisban adott azathioprin, 7,5-20 mg/nap dóziszú methotrexat, illetve 2x500 mg/nap tetracyclin és 2x500 mg/nap nikotinamid kombinációja jöhet szóba (9).

Anti-200 pemphigoid / anti-laminin γ 1 pemphigoid

Az 1996-ban Zillikens és Hashimoto által leírt betegségben autoantitestek mutathatók ki egy 200 kDa tömegű, basalis membrán zónában elhelyezkedő protein ellen (25). *Dainichi és mtsai* a betegek 90%-ánál kimutatták, hogy a belőlük vett szérum reagál a laminin γ 1 C terminálisával, ezért a kórképet anti-laminin γ 1 pemphigoid néven említik (10, 26). Egyelőre az anti-laminin γ 1 antitestek direkt patogénitására nincs bizonyíték, a valódi patogén 200-kDa tömegű autoantigén molekuláris azonosítása várat magára (25). Sokszínű klinikuma a BP és az EBA jellegzetes tüneteire emlékeztethet, és bár – e két betegséghez képest – jóval benignusabb kórképként tartják számon, súlyos lefolyású esetekről is beszámoltak (25, 27, 28). Egy friss áttekintő közlemény szerint 1996 és 2018 között a világon összesen 113, valamennyi diagnosztikai kritériumot kimerítő eset került leírásra. Érdekes, hogy az esetek körülbelül 44%-át Japánból jelentették (10).

Etiológia, patomechanizmus

A laminin γ 1 egy extracelluláris mátrix glycoprotein, mely különböző laminin heterotimerek kialakításában vesz részt (26). Annak ellenére, hogy az anti-laminin γ 1 autoantitestek hasznos diagnosztikai markernek bizonyulnak, a patogenetikai szempontból releváns autoantigént még nem azonosították (25). Az anti-p200 pemphigoidos betegek szérumában található autoantitestek patogének, azonban a patogénitásuk nem a laminin γ 1 autoantitestek által közvetített, a két különböző egérmódelben végzett kísérlet során – bár a laminin γ 1 ellenes autoantitestek kötődtek a basalis membrán zónához-, egyik esetben sem volt látható hólyagképződés (10, 29, 30).

Az autoantitestek az esetek döntő többségében IgG, ritkábban IgA típusúak, de egy friss japán esettanulmány eosinophil sejtes szöveti infiltrációról és eosinophilia mellett szöveti és keringő IgE antitestekről számolt be (31).

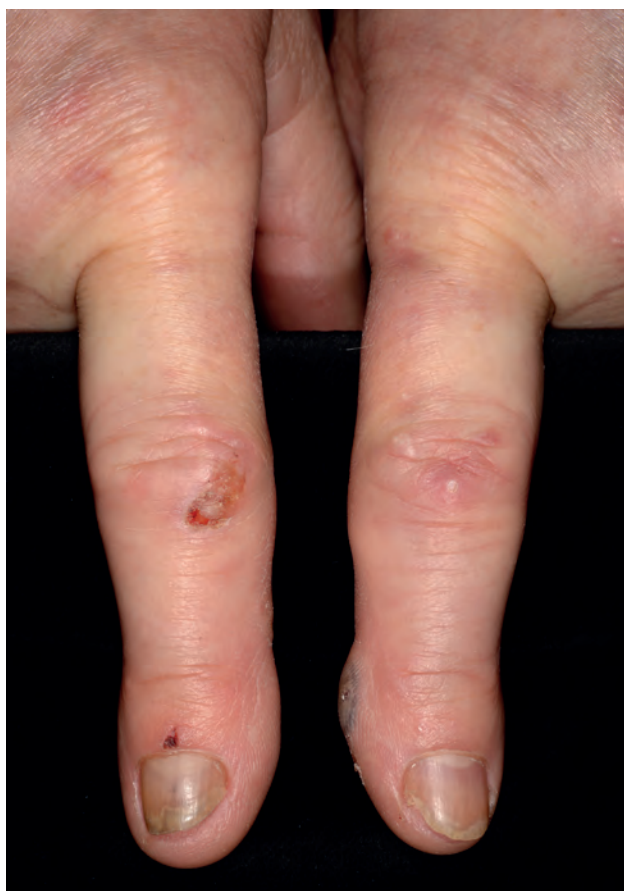
Anti-laminin γ 1 pemphigoid és psoriasis

Az anti-laminin γ 1 pemphigoid eredetileg úgy került először leírásra, mint psoriasisban szenvedő betegekben kialakult, ismeretlen antigén kiváltotta pemphigoid. Ismert tény, hogy bullosus pemphigoid betegpopulációban a psoriasis előfordulása szignifikánsan magasabb, és az anti-laminin γ 1 pemphigoidos betegek harmada szenved ebben a betegségben. Több elmélet is létezik e két betegség együttes előfordulásának magyarázatára. A neutrofil infiltráció, valamint az általuk termelt kemoattraktánsok emelkedett szintje mindkét betegséget jellemzik. A neutrofilok számos metalloproteáz szintetizálnak, melyek a mátrixproteinek degradációjához, majd a degradált proteinek antigén epitópként való viselkedéséhez vezethetnek. Szintén a neutrofilokból felszabaduló mátrix metalloproteáz (MMP9) fokozza a laminin degradációját psoriasisban,

a laminin fragmentumok pedig serkentik a MMP9 expresszióját. E „pozitív visszacsatolás” hozzájárulhat a laminin γ 1 autoantitest-termelés-küszöbénecsökkenéséhez, ezáltal az antitestek fokozott termeléséhez, így az anti-p200 pemphigoid kialakulásához (32). Az öregedés is növelheti a fehérjekomponensek ellen kialakuló immunválasz kockázatát (33). Psoriasisban a keratinocyták *turnovere* extrém mértékben fokozott, így a körülöttük lévő extracelluláris mátrix egy „öregedőbb” mátrix képét utánozhatja, elősegítve az AIBD-k kialakulását (32).

Klinikum

A tünetek sok subepidermalis hólyagképződéssel járó AIBD-vel átfedést mutathatnak, a viszkető, erythemás plakkok és feszes falú vesiculák, bullák jellemzően a törzsön és a végtagokon alakulnak ki (6. ábra). Az irodalom



6. ábra

Onychodystrophia és a jobb metacarpophalangealis ízület felett kialakult, erodálódott bulla anti-laminin γ 1 pemphigoidban. A lézió kialakulásában feltehetően mechanikus trigger játszott szerepet.

szerint a betegek átlagéletkora 65,5 év, és több mint egyharmadukban nyálkahártya tünetek is jelentkeznek, leggyakrabban a szájban, illetve gyakori a fej-nyaki régió érintettsége is. A betegek 20%-ánál írtak le palmoplantaris tüneteket. Hegesedés és miliumok előfordulhatnak (10, 34).

Terápia

A kis esetszám, a különböző, olykor ellentmondásos irodalmi adatok, illetve a randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok hiánya miatt egyelőre nincs arany standard a betegség terápiájában. Lokális és szisztémás kortikoszteroidok, adjuváns terápiként dapson, hosszú hatású tetracyclinek, cyclosporin, azathioprin, mycophenolát mofetil, nicotinamid, i.v. immunoglobulin, methotrexat, colchicin, valamint plazmaferesis jön szóba (10).

Epidermolysis bullosa acquisita

Az EBA egy klinikailag sokszínű kórkép, melyben a VII. típusú kollagén (COL7) ellen termelődő szöveti és keringő antitestek mutathatók ki. A VII. típusú kollagén az ún. horgonyzó fehérjék fő komponense, mely az epidermist az alatta fekvő basalis membránon keresztül a dermishez köti. Hibás működése következtében a két réteg közötti kapcsolat megszakad, a bőr sérülékennyé válik, hólyagok, erosiók, hegek, miliumok jelennek meg (35, 36). A COL7 nemcsak a bőrben található meg. Szerepet játszik a retina epithelsejtjeinek *Brunch-membrán-* és az alatta fekvő choriokapilláris réteghez való rögzítésében, valamint a mucosális réteget a submucosához kapcsolja, így súlyos esetben vakság, oesophagus stricturák és ízületi contracturák alakulhatnak ki (37, 38). Korábban két fő klinikai variánsát, az ún., klasszikus mechanobullosus és a gyulladós formát különböztették meg (36). Más osztályozás klasszikus/mechanobullosus és nem klasszikus/nem mechanobullosus csoportokat különít el (38). Egy német kutatás szerint prevalenciája 2,8/ millió fő. Bármely életkorban előfordulhat, két életkori csúcsa a második és a hetedik évtizedre tehető (39). Bár számos más kórképpel összefüggésbe hozták, eddig csupán a Crohn-betegséggel való kapcsolata tűnik vitathatatlanak, mely az EBA-ban szenvedő betegek 25%-ában jelen van (5). A helyesen megválasztott terápia a hosszú távú szövődmények és a mortalitás csökkentése érdekében elengedhetetlen (37).

Etiológia, patomechanizmus

A COL7 molekulát felépítő kollagén pro- α 1 (VII) polipeptidok döntő többségét a keratinocyták, kisebb részüket a dermalis fibroblastok szintetizálják. Egy centrális, helikális kollagén doménból és két globuláris, ún. NC (*non-collagenous*) doménból állnak. A peptid N terminálisánál az NC1, a C terminálisánál az NC2 domén helyezkedik el. Három kollagén pro- α 1 (VII) polipeptid egy COL7 monomerré, majd a monomerek antiparallel dimerekké állnak össze, miközben a molekula C terminális eltávolításra kerül. A dimerek alkotják a horgonyzó COL7 molekulát, mely így a dermist a basalis membránon keresztül az epidermishez rögzíti (40). EBA-ban mind az NC1, mind az NC2 doménok epitópjai antigénként viselkednek (41, 42). Az autoantitestek legnagyobb hányada IgG, de a betegek 10%-ában IgA

antitesteket is detektáltak. Néhány esetben IgE és IgM típusú autoreaktív immunglobulinokról is beszámoltak (43). A COL7 autoantitestek termelődése CD4+ T sejt-dependens, és a folyamatban szerepet játszanak a neutrofil granulocyták is. Igazolták, hogy ún. antigénprezentáló (APC) sejtek – B sejtek, makrofágok, dendritikus sejtek – jelenléte nélkül a COL7-specifikus CD4+ T sejt válasz hiányzik. Lényegesnek tűnik a reguláló T sejtek (Treg) hiánya is (44-46).

Klinikum

Öt különböző fenotípusa került leírásra eddig, a *Roenigk és mtsai* által lejegyzett klasszikus mechanobullosus forma és négy ún. nem klasszikus, nem mechanobullosus forma, melyek klinikailag a BP-re, a nyálkahártya-pemphigoidra, a lineáris IgA dermatosisra vagy a Brunsting-Perry pemphigoidra hasonlítanak. A korábbi irodalmi adatok alapján nem mindig volt egyértelmű, hogy mely altípusok tartoznak az ún. gyulladáshoz, az ún. gyulladáshoz. A legfrissebb konszenzus alapján a BP-szerű variáns egyértelműen ebbe a kategóriába sorolandó, és mind a nyálkahártya-EBA, mind az IgA-EBA jelentkező gyulladáshoz tartozhat. A Brunsting-Perry pemphigoid-szerű EBA ezzel ellentétben általában nem jár gyulladáshoz. Az EBA két leggyakoribb megjelenési típusa a klasszikus mechanobullosus és a BP-szerű variáns. A klinikai tünetek akár egy betegen belül is változhatnak a betegség éve alatt, sőt a BP-szerű forma klasszikus és nyálkahártya-pemphigoid-szerű formába is alakulhat. Függetlenül az altípustól, valamennyi betegnél megfigyelhető a bőr- és a nyálkahártya fokozott sérülékenysége, a hólyagok már enyhe traumát követően azonnal kialakulhatnak (38).

Klasszikus/mechanobullosus forma

2017-ben született konszenzus az EBA klasszikus megjelenési formájának klinikai kritériumrendszeréről. Ezek a bőr sérülékenysége, a traumának kitett területeken kialakuló feszes falú hólyagok és a nem gyulladt alapú erosiók, melyek hegek és miliumok hátrahagyásával gyógyulnak (38). Leggyakrabban a könyök, térd, kéz, láb és a sacralis régió bőrfelületei érintettek. A nyálkahártyán is kialakulhatnak tünetek. Előfordulhat hegesedő alopecia és onychodystrophia is (36). Enyhébb formáit a porphyria cutanea tardától és a pseudoporphyriától, súlyosabb eseteit a kezek és az ujjak fibrosisa miatt az örökletes epidermolysis bullosától kell elkülöníteni (36, 38).

Nem klasszikus / Nem mechanobullosus formák

Bullosus pemphigoid-szerű forma

A BP messze a leggyakrabban előforduló pemphigoid csoportba tartozó kórkép (3). Leggyakrabban a törzsön és a hajlatokban megjelenő feszes falú hólyagok, gyulladt alapú erosiók, urticariform plakkok és intenzív viszketés

jellemzik. Nyálkahártya tünetek is előfordulhatnak. A BP-szerű EBA-ban e karakterisztikus tünetek mellett atípusos léziók is megfigyelhetők. Érintett lehet az arc, valamint a végtagok fesztítő felszíne, bullák a gyulladáshoz hasonlóan atrophias hegek és miliumok alakulhatnak ki (5, 38).

Nyálkahártya-pemphigoid-szerű forma

Ebben a gyulladáshoz tartozó altípusban döntően vagy kizárólag a nyálkahártyán fordulnak elő a léziók. Érintett lehet az oralis, a nasalis, a laryngealis, az oesophagealis, az analis és genitális nyálkahártya, valamint a conjunctiva is. A hegesedő léziók atrophias hegeket, összenövéseket, szűkületet hagyhatnak hátra. Súlyos esetben oesophagus-, valamint életveszélyes larynx- és tracheostenosis alakulhat ki. Tünetei nagyon gyakran átfedést mutatnak a klasszikus, névadó nyálkahártya-pemphigoiddal, ezért sokszor akként is diagnosztizálják. Ez conjunctivalis vagy laryngealis érintettség esetén célszerűnek tűnhet, ugyanis ebben az esetben a súlyos szövődmények elkerülése végett a nyálkahártya-pemphigoidban alkalmazott erélyesebb kezelésre is szükség lehet. Az összes EBA-s beteg körülbelül 60%-ában vannak nyálkahártyatünetek, ebből 5-10% tartozik ebbe az alcsoportba (36).



7. ábra

Epidermolysis bullosa acquisita lineáris IgA dermatosis-szerű megjelenési formája az arcon.

Brunsting-Perry pemphigoid forma

Elsősorban a fej és a nyak érintett. A bőrtünetek közül hiányoznak az urticariform plakkok. A néha bevezetett subepidermális hólyagok atrophias hegek hátrahagyásával gyógyulnak. Csupán a bőrön jelentkeznek a tünetek, a nyálkahártyák épek maradnak (5, 47).

Lineáris IgA dermatosis (LAD)-szerű forma

Az IgA-EBA egy szintén az EBA családjába tartozó kórkép, melyben lineáris IgA depozitumok láthatók a

Javasolt terápia	Irányelv		
	JDA	BSD	FSD
Megjelenés éve	2019	2018	2011
Elsővonalas terápia	<i>enyhe</i> : lokális kortikoszteroid±adjuvánsok <i>közepes, súlyos és terápiarezisztens</i> : lokális és szisztémás kortikoszteroid±adjuvánsok	<i>nem súlyos</i> : colchicin vagy dapson <i>súlyos*</i> : IVIG, szisztémás kortikoszteroid vagy <i>i.v.</i> pulzatis kortikoszteroid	<i>nem súlyos</i> : lokális kortikoszteroid <i>diffúz</i> : colchicin, dapson vagy sulfasalazin, lokális kortikoszteroid <i>súlyos</i> : cyclosporin A vagy IVIG
Másodvonalas terápia	Isd. <i>közepes, súlyos és terápiarezisztens</i>	Isd. adjuváns terápia	<i>nem súlyos</i> : cyclosporin A vagy mycophenolát mofetil <i>súlyos</i> : rituximab vagy extracorporalis photopheresis
Harmadvonalas terápia	Isd. refrakter terápia	Isd. refrakter	<i>nem súlyos</i> : IVIG, rituximab, extracorporalis photopheresis
Adjuváns terápia	<i>enyhe</i> : colchicin, dapson vagy szisztémás kortikoszteroid <i>közepes, súlyos és terápiarezisztens</i> : colchicin, dapson, azathioprin, <i>p.o./i.v.</i> cyclophosphamid, cyclosporin A, mycophenolát mofetil, vagy <i>p.o.</i> methotrexát, <i>i.v.</i> pulzatis kortikoszteroid, plazmaferezis, <i>i.v.</i> cyclophosphamid, rituximab	<i>nem súlyos, részleges terápiás válasszal</i> : szisztémás kortikoszteroidok <i>súlyos</i> : mycophenolát mofetil, cyclosporin A, azathioprin	
Refrakter terápia	IVIG	<i>nem súlyos</i> : szisztémás kortikoszteroid <i>súlyos</i> : rituximab	

**súlyos*: ocularis, laryngealis, oesophagialis érintettség vagy diffúz bőrtünetek

2. táblázat

Az epidermolysis bullosa acquisita különböző terápiás irányelvei a Japán Dermatológiai Egyesület (JDA), a Brazil (BSD) és a Francia Dermatológiai Társaság (FDS) szerint

Patel, P.M., Jones, V.A., Murray, T.N. és mtsai.: *A Review Comparing International Guidelines for the Management of Bullous Pemphigoid, Pemphigoid Gestationis, Mucous Membrane Pemphigoid, and Epidermolysis Bullosa Acquisita. Am J Clin Dermatol 21, 557–565 (2020) 3. számú táblázata alapján*

basalis membránban. Megjelenése hasonlíthat LAD-ra (7. ábra), a feszes falú bullákon túl anuláris és gyrált plakkok, miliumok és hegesedés alakulhatnak ki, utóbbi súlyosabb esetekben a nyálkahártyát is érintheti (38, 48).

Terápia

Az EBA terápia nagy kihívást jelent a kis esetszám és a randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok hiánya miatt (49). Az elsőként választandó terápia általában 0,5-2,0 mg/kg/nap kezdő dózisú szisztémás kortikoszteroid. Colchicin, dapson, methotrexat, azathioprin, cyclosporin, mycophenolát mofetil és cyclophosphamid alkalmazható

kiegészítő kezelésként. Irodalmi adatok vannak intravénás immunglobulin (IVIG), rituximab, plasmapheresis, immunadsorptio, valamint extracorporalis photopheresis alkalmazásáról. Egy 2018-ban megjelent metaanalízis szerint IVIG és rituximab alkalmazása után teljes remisszió alakult ki (43).

Egy múlt évben megjelent friss közlemény az aktuális terápiás irányelveket foglalja össze (50). A tünetek súlyosságát a *Bullous Pemphigoid Disease Area Index* (BPDAI) pontrendszerrel határozták meg, alapja a bőrtünetek kiterjedtsége és a nyálkahártya-érintettség (50, 51). Három nemzetközi irányelv ismert az EBA terápiájában, ezeket a 2. táblázat foglalja össze. A

terápiás ajánlásokat a kórkép egyes altípusai szerint egyik nemzetközi protokoll sem különíti el (50-52).

Differenciáldiagnózis

Az altípusok előfordulási gyakorisága az egyes kontinenseken eltérő. Míg Európában a klasszikus mechanobullosus, addig az ázsiai országokban a BP-szerű forma gyakoribb. A különböző variánsok tünetei átfedést mutathatnak. Az EBA nemcsak klinikailag, hanem szövettanilag és immunológiailag is megegyezhet a BP-vel. Atípusos tünetek, heggel gyógyuló léziók és miliumok, fej-nyaki lokalizáció, nyálkahártya érintettség, valamint fiatalabb kori manifesztáció esetén az EBA diagnózisa jöhet szóba. Nyálkahártyatünetek esetén nagyon fontos a nyálkahártya-EBA diagnózis megerősítése vagy kizárása, ugyanis ebben az esetben a súlyos mucosális tünetek agresszívebb, multidiszciplináris terápiás megközelítést igényelnek (38).

A kezelés megválasztása során elsődleges szempont a progresszió, valamint a hegedés következtében kialakuló potenciális szövődmények megelőzése. Fontos a mechanikai trauma kerülése, valamint immunszuppresszánsok megfelelő dózisban történő alkalmazása (37, 53).



8. ábra

Paraneoplasticus pemphigusban szenvedő beteg súlyos, kiterjedt bőr- és nyálkahártyatünetei. A kórkép prognózisa igen rossz

Paraneoplasticus pemphigus

A PNP egy ritka, de rendkívül súlyos, potenciálisan fatális kimenetelű megbetegedés, mely valamilyen neoplasiához társul. A kórképet először *Anhalt és mtsai* írták le 1990-ben. 2001-ben *Nguyen és mtsai* paraneoplasias autoimmun sokszervi szindrómaként (PAMS= *paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome*) definiálták, rávilágítva a betegség szisztémás természetére. Mortalitása magas, irodalmi adatok szerint 90% feletti (4, 24). Leggyakrabban 45 és 70 éves kor között fordul elő, de gyermekkorban is megjelenhet (24). A klinikai kép sokszínű, számos altípusát különböztetik meg (54). Egyéb pemphigustól való elkülönítésben segíthet a patkány hólyag szubsztráton végzett IIF, mert ez rendkívül gazdag plakinokban, s a plakin ellenes antitestek más pemphigusban nem találhatóak meg (55, 56).

Etiológia, patomechanizmus

Az esetek túlnyomó többségében, irodalmi adatok szerint körülbelül 84%-ban lymphoproliferatív kórképekhez társul, de ismert megjelenése sarcomák, thymoma, valamint a bőr, a nyelv, a vagina laphámsejtes daganatai, a tüdő, a gyomor és a vastagbél carcinomái mellett is (7, 8). Felnőttekben leggyakrabban non-Hodgkin lymphomához, krónikus lymphoid leukaemiához és Castleman betegséghez társul, utóbbi gyermek- és kamaszkorban a leggyakoribb ok (7).

Bár patomechanizmusa egyelőre nem teljesen tisztázott, a bőrtünetek hátterében a tumorsejtek ellen kialakult immunválasznak tulajdonítanak nagy szerepet, mely során az autoantitestek keresztreakálnak desmosomális és hemidesmosomális antigénnel. A leggyakrabban azonosított antitestek a plakin család fehérjéi, az envoplakin, a periplakin, a desmoplakin-1 és desmoplakin-2, a plectin, valamint a BP antigének ellen alakultak ki (4). A desmosomális desmoglein és desmocollin, valamint az A2ML1 proteáz inhibitor ellenes autoantitestek egyes esetekben szintén kimutathatók voltak (55). A celluláris immunrendszer PNP-ben betöltött kulcsszerepéről egyre több irodalmi adat áll rendelkezésre. Citotoxikus T lymphocyták, NK sejtek és macrophagok nagy számban találhatóak a papillaris dermisben. Immunhisztokémiai vizsgálattal a legnagyobb mennyiségben CD68+ monocytákat és CD8+ T sejteket azonosítottak, utóbbiak megnövekedett interferon-gamma és tumornekrózis faktor-alfa termelése keratinocytá apoptózist indukált (4).

Klinikum

Bár egyelőre nem született konszenzus, négy fő tünet tekinthető a PNP minimum kritériumának. Jellemző a súlyos és perzisztáló stomatitis, az acantholysis vagy dermoepidermalis határon húzódo, ún. interface dermatitis szövettani képe, anti-plakin antitestek jelenléte, valamint a háttérben megbújó malignitás. A kórkép általában fájdalmas, vérzékeny orális erosiókkal kezdődik, mely akár a nyelv egész területére is ráterjedhet (4). Egyes esetekben

a klasszikus pemphigusban észlelhető fájdalmas orális erosiók és cutan hólyagok dominálnak, máskor erythema multiforme, LRP vagy cutan graft versus host betegség tüneteire hasonló lichenoid, polymorph, vörös papulák és plakkok figyelhetők meg. Gyakori és karakterisztikus tünet a súlyos, makacs orális és conjunctivalis mucositis lichenoid bőrtünetekkel kombinálva, mely segíthet elkülöníteni a pemphigus vulgaristól és az LRP-től (56, 57). A kiterjedt tünetek és a nyálkahártya-érintettség Stevens-Johnson szindróma gyanúját vehetik fel (58). A betegekben a Nikolskij-tünet pozitív lehet. A bőrtünetek jellegzetesen a nyálkahártyatünetek kialakulása után jelennek meg, és rendkívül változatosak lehetnek (8. ábra). Petyhüdt vagy feszes falú bullák, gyulladt papulák, plakkok alakulhatnak ki, de extrém esetben a toxikus epidermalis necrolysisre emlékeztető kiterjedt hámfosztottság is megfigyelhető (4).

Az extracutan manifesztációk közül nem ritka az ocularis érintettség, mely cornealis erosiók, hegesedő conjunctivitis formájában jelentkezik (4, 59).

Szövődményként myasthenia gravis okozta izomgyengeség is kialakulhat a keringő, a neuromuscularis junctioban és az izomban található acetylcholin receptor és -észteráz enzim, izomspecifikus kináz, ryanodin receptor és titin ellen termelő autoantitestek miatt az érintett betegek 30-40%-ában (57).

A kórkép legsúlyosabb szövődménye az életet veszélyeztető restriktív bronchiolitis, valamint a következményes bronchiolitis obliterans, mely még agresszív terápia alkalmazása esetén is irreverzibilis. Irodalmi adatok alapján pulmonális szövődmény kialakulása esetén a maximális túlélés 27, anélkül 42 hónap (60). Egy japán tanulmány szerint egy nemrégiben azonosított antigén, az epiplakin megjelenése és a bronchiolitis obliterans kialakulása korrelációt mutat. Az epiplakin a bronchiolusok hámfájában expresszálandó antigén, állatkísérletekben az epiplakin ellenes antitestek kóros változásokat idéztek elő a bronchialis epithelben (61).

Terápia

A PNP kezelésében a szisztémás kortikoszteroidok a leggyakrabban választott szerek. A szteroid monoterápia sikertelensége esetén a kezelés cyclophosphamiddal, azathioprinnal, mycophenolát mofetillel egészíthető ki. IVIG és plazmapheresis jótékony hatásáról is beszámoltak (55). A humorális immunválaszt moduláló, rituximab és ibrutinib szintén ígéretes szereknek bizonyulnak (62). Minthogy a PNP patogenezisében nemcsak humorális, hanem celluláris folyamatok is szerepet játszanak, így ezekkel a szerekkel teljes remisszió nem érhető el. Az alemtuzumab egy CD52 ellenes antitest, mely marker mind a B, mind a T sejteken megtalálható, hatékony szer lehet mindkét útvonal gátlásában. A tocilizumab egy IL-6 receptor ellenes monoklonális antitest, mely két esetben

hatékonyan csökkentette a mucosist, a bronchiolitis obliterans kezelésében azonban hatástalannak bizonyult. Terápia-refrakter tüdőérintettség esetén végső esetben tüdőtranszplantáció jöhet szóba (55, 63).

Prognózis

A PNP kimenetele elsősorban az alapbetegségtől függ. Castleman betegségben, benignus thymomában a tumor eltávolítása után néhány betegnél gyors javulás volt észlelhető (24). A bőrtünetek azonban nem mindig regrediálnak a primer tumor hatékony kezelésének hatására, egy esetközlés szerint a nyálkahártya-PNP malignus thymoma eltávolítása után is fennmaradt (64). Malignus tumorokkal való előfordulás esetén a prognózis kedvezőtlen, nem csak a rosszindulatú megbetegedés magasabb mortalitása miatt, hanem azért is, mert ezekben az esetekben a PNP sokkal súlyosabb lehet, valamint kevésbé reagál az alkalmazott terápiára. Az alapbetegség progressziója, valamint az agresszív immunszuppresszív terápia miatt kialakult szepszis következtében a betegek többsége egy éven belül meghal. Egy francia tanulmány szerint a kombinált terápiában részesülő betegek túlélési aránya jobb. A PNP tekintetében rossz prognosztikai faktornak számít a tüdőérintettség, valamint a toxikus epidermalis necrolysis-szerű forma (65).

Köszönetnyilvánítás

A közlemény a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal NKFI FK_19-131916 azonosítószámú „Új neminvaszív optikai képalkotó technikák ritka dermatológiai kórképekben” projekt keretében jött létre. Kutatóhelyünk Referencia Központként az ERN Skin „European Reference Network for rare or low prevalence complex diseases” tagja.

IRODALOM

1. Witte M, Zillikens D, Schmidt E.: Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases. *Frontiers in Medicine* (2018) 5, 296.
2. Daniel BS, Murrell DF.: Review of autoimmune blistering diseases: the Pemphigoid diseases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (2019) 33(9), 1685-94.
3. Baum S, Sakka N, Artsi O és mtsai.: Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmunity Reviews* (2014) 13(4), 482-89.
4. Amber KT, Valdebran M, Grando SA.: Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome (PAMS): Beyond the single phenotype of paraneoplastic pemphigus. *Autoimmunity Reviews* (2018) 17(10), 1002-10.
5. Koga H, Prost-Squarcioni C, Iwata H és mtsai.: Epidermolysis Bullosa Acquisita: The 2019 Update. *Frontiers in Medicine* (2019) 5, 362.
6. Jindal A, Rao R, Bhogal B.: Advanced diagnostic techniques in autoimmune bullous diseases. *Indian Journal of Dermatology* (2017) 62(3), 268-78.

7. Hegazy S, Bouchouicha S, Khaled A és mtsai.: IgA pemphigus showing IgA antibodies to desmoglein 1 and 3. *Dermatology Practical & Conceptual* (2016) 6(4), 31-33.
8. Jindal A, Rao R, Bhogal BS.: Advanced Diagnostic Techniques in Autoimmune Bullous Diseases. *Indian Journal of Dermatology* (2017) 62(3), 268-78.
9. Hübner F, Langan EA, Recke A.: Lichen Planus Pemphigoides: From Lichenoid Inflammation to Autoantibody-Mediated Blistering. *Frontiers in Immunology* (2019) 10, 1389.
10. Kridin K, Ahmed AR.: Anti-p200 Pemphigoid: A Systematic Review. *Frontiers in Immunology* (2019) 10, 2466.
11. Witte M, Zillikens D, Schmidt E.: Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases. *Frontiers in Medicine* (2018) 5, 296.
12. Kridin K, Patel PM, Jones VA és mtsai.: IgA pemphigus: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2020) 82(6), 1386-92.
13. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunologic Research* (2018) 66(2), 255-70.
14. Kárpáti S, Amagai M, Liu WL és mtsai.: Identification of desmoglein 1 as autoantigen in a patient with intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis type of IgA pemphigus. *Experimental Dermatology* (2000) 9(3), 224-8.
15. Tsuruta D, Ishii N, Hamada T és mtsai.: IgA pemphigus. *Clinics in Dermatology* (2011) 29(4), 437-42.
16. Watts PJ, Khachemoune A.: Subcorneal Pustular Dermatitis: A Review of 30 Years of Progress. *American Journal of Clinical Dermatology* (2016) 17(6), 653-71.
17. Chatterjee M, Meru S, Vasudevan B és mtsai.: Pemphigus foliaceus masquerading as IgA pemphigus and responding to dapsone. *Indian Journal of Dermatology* (2012) 57(6), 495-97.
18. Onprasert W, Chanprapaph K.: Lichen Planus Pemphigoides Induced by Enalapril: A Case Report and a Review of Literature. *Case Reports in Dermatology* (2017) 9(3), 217-24.
19. Jang SH, Yun SJ, Lee SC és mtsai.: Lichen planus pemphigoides associated with chronic hepatitis B virus infection. *Clinical and Experimental Dermatology* (2015) 40(8), 868-71.
20. Sekiya A, Kodera M, Yamaoka T és mtsai.: A case of lichen planus pemphigoides with autoantibodies to the NC16a and C-terminal domains of BP180 and to desmoglein-1. *British Journal of Dermatology* (2014) 171(5), 1230-35.
21. Weston G, Payette M.: Update on lichen planus and its clinical variants. *International Journal of Women's Dermatology* (2015) 1(3), 140-49.
22. Goldscheider I, Herzinger T, Varga R és mtsai.: Childhood Lichen Planus Pemphigoides: Report of Two Cases Treated Successfully with Systemic Glucocorticoids and Dapsone. *Pediatric Dermatology* (2014) 31(6), 751-53.
23. Liakopoulou A, Rallis E.: Bullous lichen planus - a review. *Journal of Dermatological Case Reports* (2017) 11(1), 1-4.
24. Paolino G, Didona D, Magliulo G és mtsai.: Paraneoplastic Pemphigus: Insight into the Autoimmune Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences* (2017) 18(12), 2532.
25. Laufer Britva R, Amber KT, Cohen AD és mtsai.: Treatment and clinical outcomes in anti-p200 pemphigoid: a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (2020) 34(3), 465-72.
26. Dainichi T, Koga H, Tsuji T és mtsai.: From anti-p200 pemphigoid to anti-laminin gamma1 pemphigoid. *The Journal of Dermatology* (2010) 37(3), 231-8.
27. Commin M-H, Schmidt E, Duvert-Lehembre S és mtsai.: Clinical and immunological features and outcome of anti-p200 pemphigoid. *British Journal of Dermatology* (2016) 175(4), 776-81.
28. Rousseau L, Droitcourt C, Ropars N és mtsai.: Successful treatment of severe anti-p200 pemphigoid in a heart transplant recipient with a single cycle of rituximab. *Journal of the American Academy of Dermatology Case Reports* (2017) 3(3), 175-77.
29. Koga H, Ishii N, Dainichi T és mtsai.: An attempt to develop mouse model for anti-laminin $\gamma 1$ pemphigoid. *Journal of Dermatological Science* (2013) 70(2), 108-15.
30. Vafia K, Groth S, Beckmann T és mtsai.: Pathogenicity of autoantibodies in anti-p200 pemphigoid. *PLOS One* (2012) 7(7), 41769.
31. Komatsu-Fujii T, Dainichi T, Kaku Y és mtsai.: Anti-laminin $\gamma 1$ pemphigoid with IgE autoantibodies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (2020) 34(6), 276-78.
32. Dainichi T, Kabashima K.: Interaction of Psoriasis and Bullous Diseases. *Frontiers in Medicine* (2018) 5, 222.
33. Watanabe M, Natsuga K, Nishie W és mtsai.: Type XVII collagen coordinates proliferation in the interfollicular epidermis. *eLife* (2017) 6, 26635.
34. Goletz S, Hashimoto T, Zillikens D és mtsai.: Anti-p200 pemphigoid. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2014) 71(1), 185-91.
35. Kasperkiewicz M, Sadik CD, Bieber K és mtsai.: Epidermolysis Bullosa Acquisita: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Options. *The Journal of Investigative Dermatology* (2016) 136(1), 24-33.
36. Vorobyev A, Ludwig RJ, Schmidt E.: Clinical features and diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *Expert Review of Clinical Immunology* (2017) 13(2), 157-69.
37. Kumetz EA, Meyerle JH, Rivard SC.: Epidermolysis Bullosa Acquisita: A Case Report. *The American Journal of Case Reports* (2020) 21, 919432.
38. Prost-Squarcioni C, Caux F, Schmidt E és mtsai.: International Bullous Diseases Group: consensus on diagnostic criteria for epidermolysis bullosa acquisita. *The British Journal of Dermatology* (2018) 179(1), 30-41.
39. Hübner F, Recke A, Zillikens D és mtsai.: Prevalence and Age Distribution of Pemphigus and Pemphigoid Diseases in Germany. *The Journal of Investigative Dermatology* (2016) 136(12), 2495-98.
40. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L és mtsai.: Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *Anais Brasileiros de Dermatologia* (2020) 95, 551-69.
41. Schmidt T, Hoch M, Lotfi Jad SS és mtsai.: Serological diagnostics in the detection of IgG autoantibodies against human collagen VII in epidermolysis bullosa acquisita: a multicentre analysis. *The British Journal of Dermatology* (2017) 177(6), 1683-92.
42. Vorobyev A, Ujiie H, Recke A és mtsai.: Autoantibodies to Multiple Epitopes on the Non-Collagenous-1 Domain of Type VII Collagen Induce Blisters. *The Journal of Investigative Dermatology* (2015) 135(6), 1565-73.
43. Awata H, Vorobyev A, Koga H és mtsai.: Meta-analysis of the clinical and immunopathological characteristics and treatment outcomes in epidermolysis bullosa acquisita patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13(1), 153.
44. Samavedam UKSRL, Iwata H, Müller S és mtsai.: GM-CSF Modulates Autoantibody Production and Skin Blistering in Experimental Epidermolysis Bullosa Acquisita. *The Journal of Immunology* (2013) 1301556.
45. Sitaru AG, Sesarman A, Mihai S és mtsai.: T Cells Are Required for the Production of Blister-Inducing Autoantibodies in Experimental Epidermolysis Bullosa Acquisita. *The Journal of Immunology* (2010) 184(3), 1596-603.
46. Haeberle S, Wei X, Bieber K és mtsai.: Regulatory T-cell deficiency leads to pathogenic bullous pemphigoid antigen 230 autoantibody and autoimmune bullous disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2018) 142(6), 1831-42.
47. Eichhoff G.: Brunsting-Perry Pemphigoid as Differential Diagnosis of Nonmelanoma Skin Cancer. *Cureus* (2019) 11(8), 5400.
48. Gottlieb J, Ingen-Housz-Oro S, Alexandre M és mtsai.: Idiopathic linear IgA bullous dermatosis: prognostic factors based on a case series of 72 adults. *British Journal of Dermatology* (2017) 177(1), 212-22.

49. Witte M, Koga H, Hashimoto T és mtsai.: Discovering potential drug-targets for personalized treatment of autoimmune disorders - what we learn from epidermolysis bullosa acquisita. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* (2016) 20(8), 985-98.
50. Patel PM, Jones VA, Murray TN és mtsai.: A Review Comparing International Guidelines for the Management of Bullous Pemphigoid, Pemphigoid Gestationis, Mucous Membrane Pemphigoid, and Epidermolysis Bullosa Acquisita. *American Journal of Clinical Dermatology* (2020) 21(4), 557-65.
51. Santi CG, Gripp AC, Roselino AM és mtsai.: Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita - Brazilian Society of Dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia* (2019) 94(2 Suppl 1), 33-47.
52. Ujiie H, Iwata H, Yamagami J és mtsai.: Japanese guidelines for the management of pemphigoid (including epidermolysis bullosa acquisita). *The Journal of Dermatology* (2019) 46(12), 1102-35.
53. Kumetz EA, Meyerle JH, Rivard SC.: Epidermolysis Bullosa Acquisita: A Case Report. *American Journal Case Reports* (2020) 21, 919432-32.
54. Wieczorek M, Czernik A.: Paraneoplastic pemphigus: a short review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* (2016) 9, 291-95.
55. Kim JH, Kim S-C.: Paraneoplastic Pemphigus: Paraneoplastic Autoimmune Disease of the Skin and Mucosa. *Frontiers in Immunology* (2019) 10, 1259.
56. Preisz K, Kárpáti S.: Paraneoplastic pemphigus. *Orvosi hetilap* (2007) 148(21), 979-83.
57. Wang R, Li J, Wang M és mtsai.: Prevalence of myasthenia gravis and associated autoantibodies in paraneoplastic pemphigus and their correlations with symptoms and prognosis. *British Journal of Dermatology* (2015) 172(4), 968-75.
58. Preisz K, Horváth A, Sárdy M és mtsai.: Exacerbation of paraneoplastic pemphigus by cyclophosphamide treatment: detection of novel autoantigens and bronchial autoantibodies. *The British Journal of Dermatology* (2004) 150(5), 1018-24.
59. Gong H, He K, Qu Y és mtsai.: Analysis and improvement of vehicle information sharing networks. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* (2016) 452, 106-12.
60. Wu S, Gao D, Zhang Y és mtsai.: Follicular lymphoma with paraneoplastic pemphigus as the first symptom: a case report and review of the literature. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* (2020) 13(7), 1915-23.
61. Tsuchisaka A, Numata S, Teye K és mtsai.: Epiplakin is a paraneoplastic pemphigus autoantigen and related to bronchiolitis obliterans in Japanese patients. *Journal of Investigative Dermatology* (2016) 136(2), 399-408.
62. Ito Y, Makita S, Maeshima AM és mtsai.: Paraneoplastic pemphigus associated with B-cell chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib and rituximab. *Internal Medicine* (2018) 57(16), 2395-2398.
63. Gu L, Ye S.: Tocilizumab Cannot Prevent the Development of Bronchiolitis Obliterans in Patients With Castleman Disease-Associated Paraneoplastic Pemphigus. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* (2019) 25(5), 77-78.
64. Lim JM, Lee SE, Seo J és mtsai.: Paraneoplastic Pemphigus Associated with a Malignant Thymoma: A Case of Persistent and Refractory Oral Ulcerations Following Thymectomy. *Annals of Dermatology* (2017) 29(2), 219-22.
65. Ouedraogo E, Gottlieb J, de Masson A és mtsai.: Risk factors for death and survival in paraneoplastic pemphigus associated with hematologic malignancies in adults. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2019) 80(6), 1544-49.

Érkezett: 2021.07.05.

Közlésre elfogadva: 2021.07.16.

Hazai Hírek



A Semmelweis Egyetem ünnepségén **Prof. Dr. Kárpáti Sarolta**, a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika egyetemi tanára, *professor emerita* címben részesült.

Sok szeretettel gratulál
a Szerkesztőbizottság

Hazai Hírek



2021. június 25 -én a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján a „*Dr. Földvári Ferenc Alapítvány*” kuratóriuma, az Alapítvány korábbi díjazottjai, a klinika munkatársai *Dr. Földvári Ferenc* professzor emlékére ünnepséget tartott.

Az 1981-től 1993-ig, majd 2005-től ismételten – és jelenleg is – folyamatosan működő Alapítvány *célja* a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán dolgozó, az Alapítvány követelményeinek megfelelő fiatal klinikai szakorvos díjazása. A díjat a Klinika tanszékvezetője és a Kuratórium döntése alapján évente, a névadó születésnapjára emlékezve adják át.

Az ünnepség során a Klinika igazgatója *Prof. Dr. Sárdy Miklós* méltatta *Földvári Ferenc* professzor munkásságát, ismertette a díj megítélésének szempontjait.

Az Alapítvány díját 2021-ben *dr. Becker Krisztina* klinikai adjunktus vehette át.

„Dr. Földvári Ferenc Alapítvány” díjazottak**1982-1993**

Dr. Ablonczy Éva
Prof. Dr. Baló-Banga Mátyás
Dr. Berecz Margit
Dr. Bíró Judit
Dr. Hársing Judit
Dr. Jakab Éva
Prof. Dr. Marschalkó Márta
Dr. Molnár László
Dr. Simon Gyula
Dr. Somlai Beáta
Prof. Dr. Soós Gyöngyvér
Prof. Dr. Temesvári Erzsébet
Prof. Dr. Török Ibolya
Dr. Takácsi Terézia
Dr. Várkonyi Viktória

2005-2021

Prof. Dr. Wikonkál Norbert
Prof. Dr. Holló Péter
Dr. Preisz Klaudia
Dr. Bottlik Gyula
Dr. Pónyai Györgyi
Dr. Hidvégi Bernadett
Dr. Ostorházi Eszter
Dr. Kuzmanovszki Daniella
Dr. Szakonyi József
Dr. Tóth Béla
Dr. Medvecz Márta
Dr. Bánvölgyi András
Dr. Tóth Vera
Dr. Tamási Béla
Dr. Becker Krisztina

2021. június 25.

Prof. emer. Temesvári Erzsébet
az Alapítvány képviselője

Útmutató Szerzőinknek a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlébe írott közleményekhez

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle célja a dermatovenerológia és kozmetológia területeinek fejlesztése, a tudományág módszertanának terjesztése, a tudományág hazai és külföldi eredményeinek ismertetése, a tudományos eredmények gyakorlati felhasználásának elősegítése, a magyar kutatási eredmények minél szélesebb körű megismertetése belföldön és külföldön egyaránt, a hazai és nemzetközi dermatológusok tudományos ismereteinek bővítése és orvostudományi nevelése.

Kérjük szerzőinket, hogy a szerkesztőség és a nyomda munkájának megkönnyítése érdekében a kézirat szerkesztését a következő irányelvek szerint végezzék:

A publikálás feltétele, hogy a cikket korábban nem jelentették meg, a kézirat benyújtását az összes szerző jóváhagyta, a közlemény a Helsinki deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait nem sérti. Ezenkívül összeférhetlenségi nyilatkozatot, beleegyező nyilatkozatot, és állatkísérletekkel kapcsolatos nyilatkozatot minden közleményhez kérünk mellékelni.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti, a beküldött kéziratok egy peer review eljárás mennek keresztül.

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

- a dolgozat magyar nyelvű címe (legyen rövid és fedje a tartalmát),
- a dolgozat angol nyelvű címe,
- a szerzők teljes neve, eltérő munkahelyű szerzők esetén felső index hozzárendelésével felsorolva, majd a nevük alatt az intézmény/intézetek pontos megnevezése, város megjelölésével, a megfelelő felső index hozzárendelésével, valamint a levelező szerzőnél név és az e-mail cím,

Például: **KISS PÉTER DR., NAGY PÉTER²**

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemi-kórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹; Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika²

- magyar nyelvű összefoglaló,
- kulcsszavak (max. 4-6).

Levelező szerző: név

e-mail: levelezoszerzo.neve@email.hu

A kézirat 2. oldala tartalmazza az angol nyelvű összefoglalást és kulcsszavakat, szintén 4-6 szóval.

Mind a magyar, mind az angol nyelvű kulcsszavak megadása a MeSH (Medical Subject Headings) szótár alapján történjen.

Az összefoglalók többes szám 3. személy használatával írójának és tartalmazzák a közlemény célját, a vizsgálati adatokat, az eredményt és a megbeszélést, értelemszerűen, pontosan kivonatolva. A leütés-szám az angol és magyar absztrakt esetében is minimum 600, maximum 750 leütés legyen

A kézirat 3. oldalától kezdődik a közlemény szövege. A kézirat A/4 méretben, Times New Roman 12 méretű betűvel, kettes sortávolsággal, oldalszámozva, egy sorban kb. 60-80 leütéssel, egy oldalon 28-30 gépelt sorral készül. A dőltbetűs kiemelések (kurzív): a szerzők nevei, az ábrákra és a táblázatokra történő hivatkozások. Ha a word fájlban küldött kéziratban alkalmazzák a dőlt betűs és a félkövér kiemeléseket, a külön jelölés nem szükséges. Az apró betűs (petit) szedésre szánt szövegrészek is kettes sortávolságúak és a szöveg bal oldalán vonallal, vagy a szöveg elején jelöltek.

A kézirat terjedelme: referátumnál, összefoglalónál 10-20 oldalt, eredeti közleménynél 10-15 oldalt, kazuisztika, terápiás közlemény esetén 20 oldalt nem meghaladó terjedelmű.

A dolgozatban lehetőleg a szokásos tagolás alkalmazása javasolt. A dolgozat bevezetése exponálja a kézirat tárgyát, az anyag és módszer fejezetben az alkalmazott módszereket olyan mértékig kell részletezni, hogy az reprodukálható legyen. Az eredmények között csak a lényeges adatokat szükséges felsorolni. A megbeszélés alfejezet akkor indokolt, ha megvitatható anyag van. A köszönetnyilvánítás a dolgozat szövege és az irodalomjegyzék közé kerül petit jelzéssel.

Az irodalomjegyzék (IRODALOM) külön oldalon, folytatott oldalszámozással a szerzők neve, az idézett cikk címe, a folyóirat nemzetközi rövidítése (National Library of Medicine's Title Abbreviation/NLM katalógus – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>), megjelenés éve, kötetszám és oldalszám (-tól, -ig) adatokat tartalmazza. Háromnál több szerző esetén, az első három szerző neve után „mtsai.” rövidítés alkalmazandó.

Hivatkozásminták:

1. *Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor G.A.*: Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev.* (2005) 85(2), 679-715.
2. *Eyre H.J., Lange D.P., Morris L.B.*: Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; (2002) 768 p.
3. *Kaul S., Diamond G.A.*: Good enough: a primer on the analysis and interpretation of non-inferiority trials. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4];145(1):62-9. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>.

A táblázatokat excel fájlban, az ábrákat külön-külön jpg vagy pdf fájl formátumban kérjük megküldeni. Az ábraaláírás külön lapra írandó, az ábraszöveg legyen rövid. Csak igen jó minőségű fotók, ábrák közzétehetőek, tekintettel az Interneten való megjelenésre. Az ábrákat lektorhoz való küldés előtt a szerkesztőbizottság több tagja véleményezi. Betegképfotóknak közzétevése előtt minden esetben szükséges a beteg írásbeli beleegyezése, melyet a kézirattal együtt kérünk mellékelni. A felismerhetőség elkerülése érdekében a szemek takarása kötelező, a szövegben a monogramok jelölése is kerülendő. Korábban már közölt ábra, kép csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető a forrás megjelölésével.

A dolgozatban kerülendő az idegen szavak halmozása. A rövidítéseket első használatkor zárójelben javasolt megadni. Nem alkalmazható rövidítés a címben és az összefoglalásban.

Az egységes helyesírás érdekében az Orvosi Helyesírás Szótár (Akadémia Kiadó, 1992.) által ajánlott írásmód az irányadó.

A kéziratokra vonatkozó irányelvek a „szponzorált” közleményekre is érvényesek.

A szerzőktől kérjük, hogy a kéziratokat elektronikus úton (E-mail) juttassák el a szerkesztőségbe, a levelező szerző e-mail címének feltüntetésével.

Klinikai fotókat csak a csatolt betegbeleegyező nyilatkozáttal tudunk közzéadni.

A lapban megjelent közlemények idézésekor használt rövidítésre a Bőrgyógy. Vener. Szle. helyett BVSZ javasolt.

Javasoljuk a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle előző lapszámainak megtekintését.

Kérdés esetén állunk rendelkezésre az (1) 267-4685 telefonszámon, vagy e-mailen.

Szerkesztőség e-mail címe: huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu