

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 molekulású Dsg3 és a 160 kDa molekulású 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 szájnyalvókahártya 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 adhézis 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 suprabazalisán 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 elvesztik 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 gyulladásosejtet tartalmazhat, míg a dermis közepes számú gyulladásosejtet mutathat eosinophil sejtes 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 **enzimkötött 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-szóroló 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 deplációhoz 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 energiabevitel, 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 szérumban 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 alappillért 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.