

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 differenciáldiagnóza, 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 Dapson 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 struktúrféhrjéket, pl. a melanoma disztonin-e-t, mely elsősorban a tumor védelmét szolgálná az immunrendszer sejtjei elől, 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 szérumszintje 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 pozitivitás (20). A DIF-vizsgálat során az esetek egy részében a lineáris pozitivitáson 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 pozitivitást, 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 pozitivitást 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 felvitel, 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 felvitel 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 vesztése, 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 összdózis 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 Dapsone 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, ostenidin, 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 Zeno 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.