

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 hegeseddel 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 (Fc α R) 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 enzimatis 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 majomnyelöcső 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	Rovarsípés
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 prednisonon 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 bullózisok 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