

Oculáris cicatrizáló pemphigoid addicionális lokális immunszupprimáns kezelése

Supplemental topical immunosuppressant therapy of ocular cicatricial pemphigoid

BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR.¹, WIKONKÁL NORBERT DR.¹, FODOR KÁROLY DR.¹,
HÁRSING JUDIT DR.¹, SILLÓ PÁLMA RÉKA DR.¹, BAUSZ MÁRIA DR.²,
LUKÁTS OLGA DR.², FODOR ESZTER DR.², KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika¹,
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Tömő utcai egység²

ÖSSZEFOGLALÁS

A pemphigoid csoportba tartozó oculáris cicatrizáló pemphigoid a conjunctiva hegesedésével járó, akár vak-sághoz vezető autoimmun megbetegedés. A korábban egyedüli terápiaként elérhető szisztémás immunszupprimáns szerek, illetve a sorozatos szemészeti műtétek a folyamat teljes megállítására nem, csak esetleges lassítására, a tünetek enyhítésére voltak alkalmasak. Az alább ismertetett esetünk kapcsán egy Magyarországon kevésbé ismert, az irodalmi adatok szerint a szisztémás terápia mellett kiegészítő szerként jó terápiás eredményeket felmutató módszer bevezetéséről, illetve további lehetséges terápiás eljárásokról, az időben elkezdett kezelés fontosságáról számolunk be.

Kulcsszavak:
ocularis cicatrizáló pemphigoid -
cyclosporin A - mitomycin C - lokális terápia

SUMMARY

Ocular cicatricial pemphigoid is an autoimmune disease, part of the pemphigoid group. Even with therapy, it often leads to scarring of the conjunctiva, which may eventually results in blindness. The usual pemphigoid therapy protocols, that combines systemic use of immunosuppressants and ophthalmological surgical interventions are not able to fully control the progression, it can only modify the course of the disease and ease the symptoms.

Here we report the implementation of a relatively unknown therapeutic approach in Hungary, which has been proven to be beneficial as a supplemental therapy in addition to systemic drugs, according to the literature. We recommend this procedure as alternative approach and emphasize the importance of starting the adequate therapy in time.

Key words:
ocular cicatricial pemphigoid - cyclosporin A -
mitomycin C - topical treatment

A pemphigoid csoport egy heterogén, főként a bőrt, illetve ritkábban a nyálkahártyákat érintő, subepidermalis vesiculák, bullák megjelenésével járó autoimmun betegségcsoport. Míg a leggyakoribb forma, a bullosus pemphigoid (BP) esetében az elváltozások nyom nélkül gyógyulnak, addig egy másik altípusban, az ún. nyálkahártyákat érintő csoportba (MMP – mucosus membrane pemphigoid) tartozó ún. hegesedő pemphigoid (CP – cicatrizáló pemphigoid) csoportban a hólyagok, erosiók nyomán torzító hegesedések alakulnak ki. A hegesedő pemphigoidok egyik leggyakoribb altípusa az ún. hegesedő oculáris pemphigoid (OCP – ocularis cicatrizáló pemphigoid), mely elsősorban a conjunctivát involválja. A gyulladás, il-

letve a hegesedések következtében, megfelelő kezelés hiányában a conjunctiva teljesen eltorzulhat, symblepharon alakulhat ki, ezzel pedig az adott szemén súlyos látászavar, idővel vakság jön létre (1, 6, 17).

Terápiája korábban elsősorban a szisztémás immunszuppresszió és a szemészeti műtéti beavatkozások kombinációjából állt, ezek azonban részleges, és semmiképpen sem tartós eredményt nyújtottak (6, 17).

Esetünket azért tartottuk bemutatásra érdemesnek, mivel a fenti terápiás módszerek kiegészítéseként egy hazánkban kevésbé ismert lokális kezelés speciális indikációban történő alkalmazását mutatja be. Ezzel jól példázva, hogy a lokális terápiás lehetőségek ismerete és haszná-

lata mind a bőrgyógyászatban általánosságban, mind ezen belül az autoimmun bullosus kórképek esetében a szisztémás kezelések folyamatos fejlődése ellenére sem elhanyagolható, ezek önálló, vagy kiegészítő terápiáiként való alkalmazásával jelentős eredmények érhetőek el.

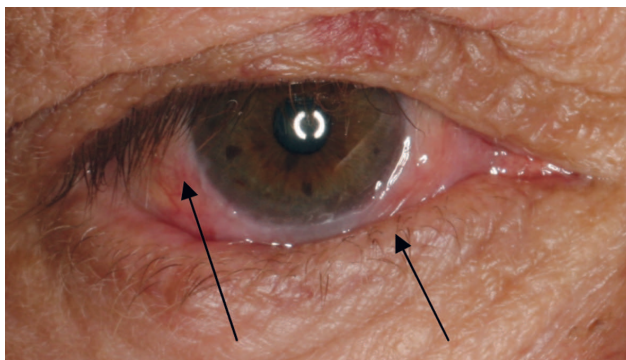
Esetismertetés

63 éves férfibeteg esetét ismertetjük, kinek anamnézisében egyéb szemészeti megbetegedés nem szerepel, korábban szemészeti szereket, így szemcseppeket, vagy egyéb externákat nem használt. Jelen panaszai 2008 elején indultak el a conjunctivát érintő hegesedő tünetek formájában, egyéb bőrtünet vagy nyálkahártya tünet hiánya mellett.

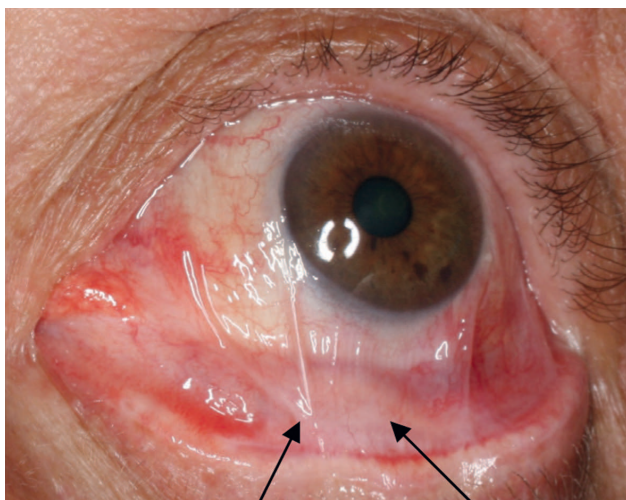
Az elvégzett direkt immunofluoreszcens vizsgálat a basalmembrán mentén lineáris C3, IgG és IgA depositumokat írt le, mely típusos bullosus pemphigoidnak felelt meg, így a klinikai képpel egybevetve ocularis cicatrizáló pemphigoid diagnózisa felállítható volt. Kiemelendő, hogy az indirekt IF vizsgálat első alkalommal negatív eredményt mutatott, mely önmagában a diagnózist nem kizáró tényező, ugyanakkor a megismételt vizsgálat már pozitív eredményt adott.

Ezt követően a lehetséges terápiák közül szisztémás szteroid beállítását nem láttuk indokoltnak, egyebek mellett a várható csekély terápiás siker és az igazolt csökkent glükóz tolerancia (IGT) miatt is. Alternatívaként a szisztémás azathioprin beállítása mellett döntöttünk (2x50mg dózisban), amit a beteg jól tolerált.

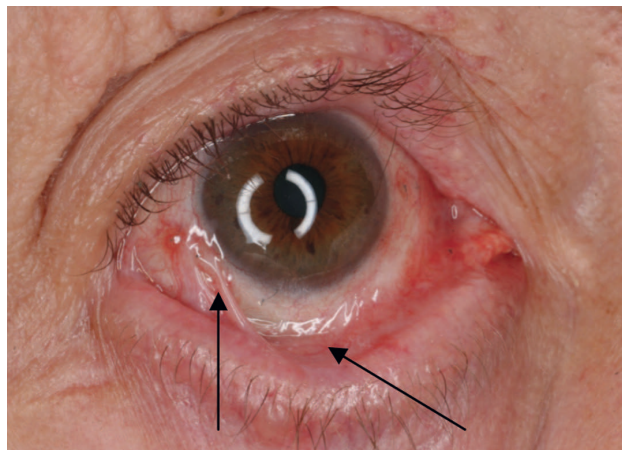
A diagnózis felállítását követően (1. a/b. ábra) néhány hónappal szükségessé vált a jobb oldalon amnionplasticával együtt végzett symblepharolysis műtét elvégzése, melyre az Semmelweis Egyetem I. Szemészeti Klinikán került sor. Az első műtétet követő nyolc hónapban az azathioprin folyamatos adása mellett a rendszeres pilla-



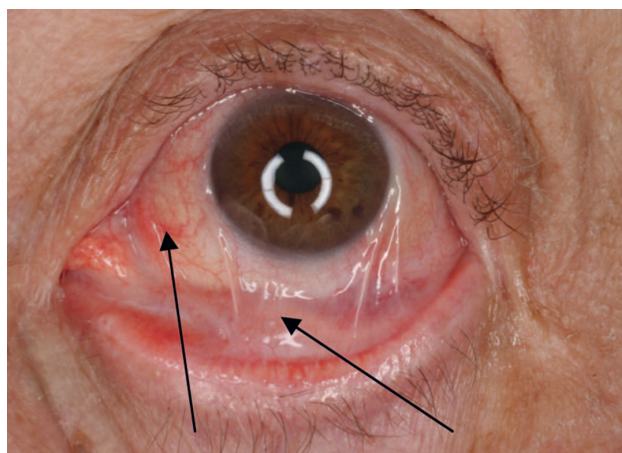
1a. ábra
Erythemás conjunctiva, befelé forduló pillaszőr



1b. ábra
Hegesedő conjunctiva, symblepharon



2a. ábra
Kifejezett hegesedés, symblepharon képződés



2b. ábra
Fokozott erythema, symblepharon képződés

szőr epilálási beavatkozásokon túl többszöri, mindkét oldalon végzett trichiasis ellenes műtétekre volt szükség, ez alatt a beteg folyamatosan kortikoszteroid tartalmú szemcseppeket használt.

A fenti komplex terápia ellenére a jobb oldalon elvégzett amnionplasticát követően mindössze nyolc hónappal ismételt súlyos, a cornea épségét veszélyeztető symblepharon alakult ki, ezért ismételt amnionplastica, symblepharolysis opust kellett elvégezni. (2. a/b. ábra)

Felmerült ugyan más immunuszupprimáns gyógyszerre való váltás lehetősége, de methotrexate adásával járó rizikót a beteg „rossz compliance”-sre viszonyítva kívántuk vállalni. Dapson adásától pedig az azathioprinhez viszonyítva általánosságban gyengébb hatásfoka miatt nem volt terápiás javulás várható, így azathioprin adásának folytatása mellett döntöttünk.

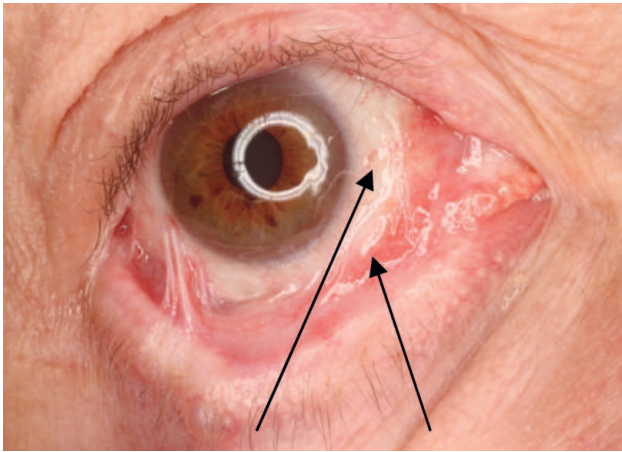
Ezt követően, a szemész kollégákkal való többszöri konzultáció, és a külföldi publikációk eredményeinek értékelése alapján indult el a cyclosporin A tartalmú szemcsepp használata.

Azóta a szisztémás azathioprin és a fenti lokális cyclosporin A kezelés folytatása mellett két év telt el az utolsó szemészeti műtét óta.

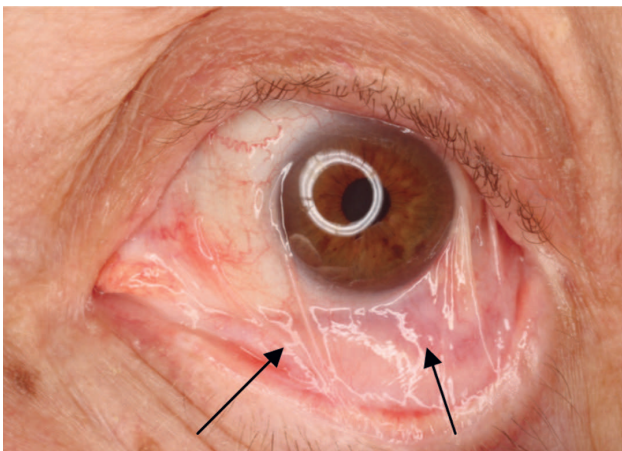
A beteg rendszeres bőrgyógyászati és szemészeti kontroll alatt áll, időszakosan egy-egy pillaszőr epilációját eltekintve egyéb beavatkozás nem vált szükségessé. (3. a/b ábra)

Ugyan a folyamat még ezen terápia mellett is lassú progressziót mutat, egyértelmű terápiás siker, hogy a két évvel ezelőtti műtét során kialakított jobb oldali alsó áthajlás jelenleg is fennáll, ezáltal biztosítva a könny funkcionálisát, így a cornea és a látás épségét.

A folyamat várható lefolyását tekintve a jövőben nem zárható ki egy ismételt szemészeti opus szükségessége sem. Azonban a korábbiakban a szemészeti műtétek között eltelt időintervallumok és a



3a. ábra
Erythema megszűnt, enyhe hegesedés



3b. ábra
Enyhe hegesedés, fornix megtartott

mostani időszakot összehasonlítva a lokális cyclosporin A terápia eredményessége megkérdőjelezhetetlen. Mindemellett egy ismételt amnionplastica műtét esetén a jövőben szóba jöhet mitomycin C opus során való egyszeri, intraoperatív alkalmazása is a terápiás eredmény javítása, a későbbi hegesedés gátlása érdekében.

Megbeszélés

Az oculáris cicatrizáló pemphigoid terápia jelenleg is konszenzus alatt áll. A terápia korábban elsősorban a szisztémás immunszuppresszió és a szemészeti műtéti beavatkozások kombinációjából állt, ezek azonban részleges, és semmiképpen sem tartós eredményt nyújtottak (6, 17).

A conjunctiva, illetve a conjunctiva és a szemhéjak belső felszíne által alkotott fornix, a limbustól a szemhéj széleig terjed. Az egészséges, kellően mély fornix könnyrezervoárként funkcionálva biztosítja, hogy az élettani pislogás közben a szemhéjak belső felszíne ne sértse meg a corneát, illetve, hogy a corneát borító könnyfilm minden pislogásnál újraépüljön. Ocularis cicatrizáló pemphigoidban a fornixot alkotó conjunctivában gyulladás, majd következményes hegesedés indul be, ez a fornix mélységét, és szélességét beszűkíti, ott hegszövet alakul ki, melyet

symblepharonnak nevezünk. Ennek kialakulása után a fenti funkciót a fornix nem tudja biztosítani, így mind a cornea, mind a fornix a pislogás során állandó mechanikai irritációnak lesz kitéve, mely fájdalmas, égő érzés mellett az epithelium károsodásával, további hegesedéssel, a cornea sérülésével, és a már korábban említett látásvesztéssel jár (1, 6, 7).

A bullosus pemphigoid kezelésében jelenleg is a közepesen alacsony dózisban adott szisztémás szteroid az elsőként választandó szer, ugyanakkor az OCP esetén a szisztémás kortikoszteroid a megterhelés / terápiás effektus arány kedvezőtlen volta illetve a gyulladás elhúzódó jellege, folyamatos, állandó szintű aktivitása miatt nem javallott.

Ocularis cicatrizáló pemphigoid esetében a leggyakrabban használt szisztémás immunszuppresszáns szerek az azathioprin, illetve a Dapsone, cyclophosphamid és ritkábban a methotrexate (8, 13, 15).

Az azathioprin egy purin analóg, mellékhatásként elsősorban vérékép és májfunkció eltérésekkel, gastrointestinális dyscomfort érzéssel kell számolni. A legsúlyosabb mellékhatást jelentő vérékép eltérések hátterében csontvelő szuppresszió kialakulása áll, mely a TPMT (thiopurin-metiltransferáz) enzim hiányában következik be. A TPMT enzim a 6-mercaptopurin és az azathioprin lebontásáért felelős, hiányában ez egyéb metabolikus útvonalon történik, mely a csontvelőre toxikus végtermékekhez vezet. A TPMT enzim hiánya a populáció 5-7%-ban van jelen, mely genetikai vizsgálattal kimutatható, de ez jelenleg Magyarországon a mindennapi klinikai gyakorlat részét nem képezi, nyugaton is csak a vérékép eltérések kialakulását követően ajánlják a genetikai teszt elvégzését.

Ocularis cicatrizáló pemphigoidos betegek esetében az azathioprin alkalmazásával közel az esetek felében (43%) lehetett terápiás sikert elérni és egyéb immunmoduláns gyógyszerekhez (methotrexate, cyclosporin A, cyclophosphamid) viszonyítva jelentősen ritkábban jelentkeznek mellékhatások is (13).

A cyclophosphamid tartós, legalább egy évig tartó alkalmazása során akár 68%-ban a fentihez mérhető javulás volt elérhető, azonban a kifejezett mellékhatások (vérékép eltérések, haemorrhagiás cystitis, opportunist fertőzések) miatt az esetek jelentős részében a terápia felfüggesztésére kényszerültek (15).

Újabb kutatások terápiás sikereket írtak le etanercept, retinoidok vagy rituximab szisztémás alkalmazása mellett is, azonban itthoni alkalmazásuk ezen kórképekben egyelőre nem lehetséges (17).

A szemészeti praxisban a diagnózis felállítása időnként késedelmet szenvedhet, mivel pontos diagnózis nem kerül felállításra. Elsődleges tehát a conjunctiva korai hegesedése esetén is a szövettani, direkt és indirekt immunfluoreszcens vizsgálat elvégzése. A diagnózis felállítása után a terápiás megoldásoknál elsődlegesen a hegszövet eltávolítása után graft (amnion membrán graft, conjunctivalis-limbális autograft, mucosus membrán graft) beültetése történik, mely egyfelől biztosítja a fornix megfelelő, atraumatikus felszínét és gátolja az ismételt symblepha-

ron képződést. Azonban sok esetben – ez fokozottan jellemző az ocularis cicatrizáló pemphigoidra – a graft beültetése után, vélhetően a műtét okozta trauma miatt a gyulladás fokozottan jelentkezhet, és a symblepharon ismételt, akár a korábbihoz képest súlyosabb formában alakul ki.

Fentiek mellett gyakorta alkalmazott megoldás, mely azonban csak átmeneti eredményt ad, a trichiasis műtéti megoldása, mely során a szemhéj speciális varrattechnikával történő ellátását követően az addig a bulbusra forduló pillaszőrök helyzete atraumatikussá válik.

Ezen felül az egyes bulbus felé forduló pillaszőrök időszakos, rendszeres epilálása, mely egyszerű, rutin szemészeti eljárás, ugyanakkor a cornea megőrzésében rendkívül fontos szerepe van (9, 18, 21).

Mindazonáltal hangsúlyozandó, hogy a fenti módszerek, és a szisztémás immunszuppresszív terápia együttes alkalmazása az irodalmi adatok alapján az esetek egy jelentős részében a folyamat lefolyását csak lassították, a tartós cornea sérülést, ezt követő látásromlást megakadályozni nem tudták. Ezt magyarázhatja, hogy az ocularis cicatrizáló pemphigoidban a specifikus lokalizáció miatt az egyéb pemphigoid csoportba tartozó kórképekben sikerrel alkalmazott szisztémás immunszuppresszív szerek penetrációja a conjunctivába jelentősen csökkent mértékű. Emiatt került látótérbe hangsúlyozottan kiegészítő kezelésként a lokális immunszuppresszív/ citosztatikus terápia lehetősége. Az utóbbi évek külföldi publikációi biztató adatokat közöltek a fenti terápiák kiegészítéseként egyes szereknek, mint a mitomycin C és cyclosporin A lokálisan történő alkalmazásáról különböző, a conjunctiva hegesezésével járó szemészeti kórképekben így a primer pterygium vagy az ocularis cicatrizáló pemphigoid esetében (7, 12, 14, 16, 22).

A mitomycin C esetében, melyet hazánkban nem használnak, az alkalmazási technikák két típusa ismert: az intraoperatív egyszeri használat, illetve a cyclosporinhoz hasonlóan tartósan használt szemcsepp formában történő kezelés. Az eddigi eredmények egyértelműen az intraoperatív technika fölényét mutatják, mint az a *Tseng és mtsai.* cikkében közölt eredményekből látható, hogy a vizsgált 18 esetből (2 OCP-s beteg), 16 esetben, köztük az ocularis cicatrizáló pemphigoidban szenvedő betegeknek volt jelentős javulás. A vizsgált esetekben a mitomycin C és amnionmembrán autograft együttes használatával gyakorlatilag számos szemészeti betegség, közte az ocularis cicatrizáló pemphigoid következtében kialakult symblepharon is tartósan megszüntethető volt, és utána több évig tartó követés mellett sem észlelték recidívák kialakulását (21). *Kheirkhah és mtsai.* közleményében ugyancsak számos, különböző alapbetegség miatt kialakult symblepharon esetében vizsgálták a mitomycin és többféle autograft használatát, és ezen esetekben is az OCP-s betegeknek a symblepharon megszüntetéséről, megfelelően mély, funkcionális fornix képzésről számoltak be (9).

A cyclosporin A szisztémás immunszuppresszív szerként ocularis cicatrizáló pemphigoidban a főként időseknél előforduló jelentős mellékhatások, illetve a mérsékelt terápiás si-

ker (36%) miatt nem elsőként választandó gyógyszer (8). Ezt a kezelést az utóbbi években sikerrel alkalmazzák lokálisan, szemcsepp formájában a ocularis cicatrizáló pemphigoidhoz több paraméterben hasonlító megbetegedés, a primer pterygium esetében, a műtétet követően a relapsus megelőzésére. A pterygium műtéteket követő használata, mint az *Özülken és mtsai.* (14% vs 7,5%) illetve *Turan-Vural és mtsai.* (44% vs. 22%) közleményeiből kiderül, a relapsus esélyét felére csökkentette, minimális mellékhatások jelentkezése mellett (17, 19). Több tanulmány bizonyította, hogy a tartós adott topikális cyclosporin A szisztémás tüneteket, vese-, vagy májfunctió károsodást egyáltalán nem okoz, lokálisan is minimális, a kortikoszteroid terápiával összevetve jelentősen enyhébb mellékhatásokkal kell számolni, így 2003 óta a „száraz szem szindróma” kezelésében is az FDA által elfogadott szer (8, 11, 12, 14).

Kiemelendő, hogy tudomásunk szerint a fentebb ismertetett eset a második az irodalomban, ahol a cyclosporin A szemcseppet ocularis cicatrizáló pemphigoid megbetegedésben alkalmazták. Azonban ismereteink szerint ez az első, ahol a lokális cyclosporin A alkalmazása terápiás sikert hozott.

Összefoglalás

Fenti tapasztalataink alapján megállapítható, hogy a korábbi szisztémás immunszuppresszív terápia és a szemészeti műtétek kiegészítéseként a cyclosporin A lokális, szemcsepp formában való elhúzódo alkalmazása az ocularis cicatrizáló pemphigoid betegség lefolyását esetünkben jelentősen lassította. Kiemelendő, hogy esetünk az első olyan eset, ahol szisztémás immunszuppresszív kezeléssel támogatva a lokális cyclosporin A-t sikerrel alkalmazták ocularis cicatrizáló pemphigoid gyógyításában. Nem kizárható, sőt remélhető, hogy egyes enyhébb lefolyású kórformákban, a fenti kezeléssel akár a folyamat teljes remissziója is elérhető.

Azon esetekben, melynél a lokális cyclosporin esetleg nem ad megfelelő eredményt, felmerül a külföldön már sikerrel alkalmazott mitomycin C alkalmazása. Ennek bevezetését a szemészekkel való további szoros együttműködésben a jövőben tervezzük.

A szisztémás és lokális terápia megfelelő kombinációjával, a szoros bőrgyógyászati és szemészeti együttműködés megteremtésével lehetőség nyílik a beteg látásának, így közvetve a szociális funkcióinak és életminőségének teljes mértékű megőrzésére.

A fentebb leírt, hazánkban új terápiás lehetőségek alkalmazása, nem jelentős mellékhatásaik, kiváló hatékonyságuk miatt jogosan tekinthetők a jövőbeni terápia alapvető részének.

IRODALOM

1. *Akinci A. és mtsai.*: Comparison of limbal-conjunctival autograft and intraoperative 0.02% mitomycin C for treatment of primary pterygium. *Int Ophthalmol* (2007) 27, 281-285.
2. *Camargo P. A. és mtsai.*: Topical mitomycin C effect on swine vocal folds healing. *Braz J Otorhinolaryngol* (2006) 72, 601-604.

3. *Celis Sanchez J. és mtsai:* [Subconjunctival mitomycin C for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid]. *Arch Soc Esp Oftalmol* (2002) 77, 501-506.
 4. *Donnenfeld E. és mtsai:* Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol* (2009) 54, 321-338.
 5. *Donnenfeld E. D. és mtsai:* Subconjunctival mitomycin C for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* (1999) 106, 72-78; discussion 79.
 6. *Foster C. S. és mtsai:* Ocular cicatricial pemphigoid review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2004) 4, 435-439.
 7. *Ibanez M. és mtsai:* Topical cyclosporin A and mitomycin C injection as adjunctive therapy for prevention of primary pterygium recurrence. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* (2009) 40, 239-244.
 8. *Kacmaz R. O. és mtsai:* Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* (2010) 117, 576-584.
 9. *Kheirikhah A. és mtsai:* Surgical strategies for fornix reconstruction based on symblepharon severity. *Am J Ophthalmol* (2008) 146, 266-275.
 10. *Kunkeler L. és mtsai:* Type III and type IV hypersensitivity reactions due to mitomycin C. *Contact Dermatitis* (2000) 42, 74-76.
 11. *Lipsky W.:* Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol* (2010) 55, 189; author reply 189.
 12. *Ozulken K. és mtsai:* Topical cyclosporine A administration after pterygium surgery. *Eur J Ophthalmol* (2011)
 13. *Pasadhika S. és mtsai:* Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol* (2009) 148, 500-509 e502.
 14. *Pucci N. és mtsai:* Long-term safety and efficacy of topical cyclosporine in 156 children with vernal keratoconjunctivitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* (2010) 23, 865-871.
 15. *Pujari S. S. és mtsai:* Cyclophosphamide for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* (2010) 117, 356-365.
 16. *Raiskup F. és mtsai:* Mitomycin C for pterygium: long term evaluation. *Br J Ophthalmol* (2004) 88, 1425-1428.
 17. *Sacher C. és mtsai:* Cicatricial pemphigoid (mucous membrane pemphigoid): current and emerging therapeutic approaches. *Am J Clin Dermatol* (2005) 6, 93-103.
 18. *Sauder G. és mtsai:* Limbal stem cell deficiency after subconjunctival mitomycin C injection for trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* (2006) 141, 1129-1130.
 19. *Shen Z. és mtsai:* Intravesical treatments of bladder cancer: review. *Pharm Res* (2008) 25, 1500-1510.
 20. *Solomon A. és mtsai:* Long-term effects of mitomycin C in pterygium surgery on scleral thickness and the conjunctival epithelium. *Ophthalmology* (2004) 111, 1522-1527.
 21. *Tseng S. C. és mtsai:* Intraoperative mitomycin C and amniotic membrane transplantation for fornix reconstruction in severe cicatricial ocular surface diseases. *Ophthalmology* (2005) 112, 896-903.
 22. *Turan-Vural E. és mtsai:* The effect of topical 0.05% cyclosporine on recurrence following pterygium surgery. *Clin Ophthalmol* (2011) 5, 881-885.
 23. *Yao Y. F. és mtsai:* Mitomycin C, amniotic membrane transplantation and limbal conjunctival autograft for treating multirecurrent pterygia with symblepharon and motility restriction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2006) 244, 232-236.
- Érkezett: 2012. III. 26.
Közlésre elfogadva: 2012. V. 20.

A Nékám Alapítvány 2011. évi közhasznúági jelentése

Az Alapítvány célja:

- a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán zajló gyógyítási, kutatási, oktatási tevékenység feltételeinek javítása
- a betegellátás korszerűsítése, minőségének javítása
- új kezelési módok bevezetése, ehhez a technikai feltételek megteremtése

2010. évi eredmény

(adatok e Ft-ban)

Összes közhasznú tevékenység bevétele:	193 711
Összes közhasznú tevékenység ráfordításai:	197 616

Az alapítványnak köztartozása nincs. Az alapítvány a kiadásokat az alapító okiratban megfogalmazott célok megvalósítására fordította.

Az Alapítvány kuratóriuma