

Pemphigus vulgaris – esetbemutató és terápiás áttekintő

Pemphigus vulgaris – case report and treatment review

BÁTOR ANNA DR.¹, VARGA MARIANN DR.², MOLNÁR ILDIKÓ DR.¹,
GYÖMÖREI CSABA DR.³, TÓTH CSABA DR.³, TELEGDY ENIKŐ DR.¹

Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Bőrgyógyászati Osztály¹,
Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Bőr- és Nemibeteg Gondozó²,
Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Patológiai Osztály³, Szombathely

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy ritka, krónikus lefolyású, szervspecifikus autoimmun kórkép, a pemphigus vulgaris egy esetét ismertetik. A beteget gyógyszerelhetőséget követően fellángoló, kiterjedt, részben bullösus, részben erodált bőrtünetek, romló fizikális status miatt hospitalizálták. Szisztémás kortikoszteroid és azathioprin adása ellenére bőrtátságban további progressziót, illetve szövődésként szisztémás infekciót észleltek. A romló vérkép és májfunkciós eltérések tovább nehezítették a gyógyszeres kezelés fenntartását. Human immunoglobulin parenterális alkalmazását követően a betegség kontrollálhatóvá vált. Jelenleg egy éve tartó nyomonkövetés során recidivát nem észleltek. A szerzők az eseten keresztül a kórkép egyre pontosabban ismert immunológiai hátterére, valamint az egyre bővülő terápiás lehetőségekre szeretnék a figyelmet felhívni.

Kulcsszavak:
pemphigus vulgaris - acantholysis - human immunoglobulin

SUMMARY

The authors present a case of pemphigus vulgaris, a rare, chronic course, organ-specific autoimmune disease treated in the department. The patient was admitted to hospital due to extensive blistering, partly eroded skin lesions and poor general condition after cessation of the previous medication. Despite administering systemic corticosteroids and azathioprin, further progression of skin symptom was observed, as well as signs of systemic infection occurred. Progression in laboratory findings aggravated continuing the proper treatment. Administration of human immunoglobulin led to disease control. Skin lesions were not observed in the follow up period of one year. The authors would like to focus attention to the immunological background and the rapidly expanding therapeutic options of the disease.

Key words:
pemphigus vulgaris - acantholysis - human immunoglobulin

A pemphigus vulgaris az autoimmun hólyagos bőrbetegségek közé tartozó, krónikus, progresszív lefolyású, ritka kórkép. Az incidenciára vonatkozó becslések szerint az átlag populációban az új esetek előfordulása 0,75-5/millió (1). Klinikailag laza falú hólyagok, mucocutan erosiók megjelenésével jár. Társulhat egyéb autoimmun kórképekkel (myasthenia gravis, Basedow kór, rheumatoid arthritis), virális fertőzésekkel (főként herpesvírus okozta fertőzésekkel) és daganatos megbetegedésekkel (paraneoplasticus pemphigus). UV fény és gyógyszerek (penicillamin, captopril, penicillin, cephalosporin, nem-szteroid gyulladáscsökkentők) is szerepelhetnek provokáló tényezőként. A betegség bármely életkorban előfordulhat, leggyakrabban a 4-5. évtizedben jelentkezik, gyermekkorban rendkívül ritka (2). A nemek közti megoszlásban differencia nem észlelhető (3, 4, 5).

Klinikai tünetek, szövődésmények: Klinikailag az esetek többségében a szájnyálkahártya fájdalmas erosiói a bevezető tünetek, máskor bőr- és nyálkahártyatünetek egyidőben lépnek fel. Az előbbieken túl érintett lehet a genitális régió, a larynx, az oesophagus és a cornea is (6).

A testfelszín nagy százalékát érintő esetekben a veszélyt ma is a folyadék-, fehérje- és elektrolit háztartás, illetve a testhőmérséklet fenntartásának zavara jelenti. A barrier funkció károsodása növeli a fertőzések kockázatát (7).

Szövevény: Fő jellemző az acantholysis, mely intraepidermalis rések kialakulását eredményezi (4. ábra). Az üregben acantholyticus, lekerekedett hámsejtek, ill. lobsejtek találhatóak: a hólyagok alapjáról nyert kaparékat tárgylemezre kikenve és Giemsa szerint festve a kenetben felismerhetők az acantholyticus keratinocyták (Tzanck-sejtek) (8).

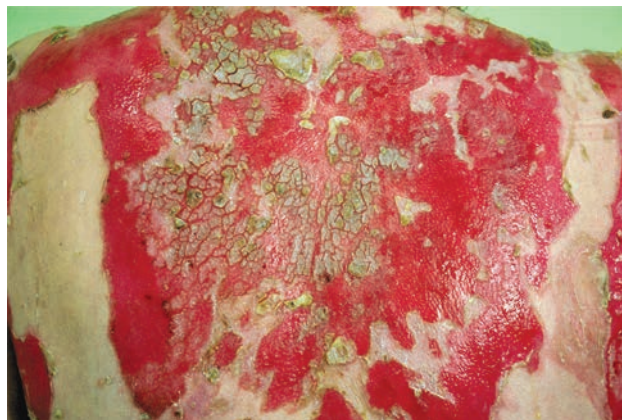
Immunológiai háttér: Az acantholysis a dezmoszó-mákkal vagy a hám intercelluláris kötőanyagával szemben kialakuló autoimmun reakció eredménye. A kórképet iniciáló – autoantitestek termelését elindító – faktor ismeretlen. Számos autoantigén ismert. Leggyakoribb a desmoglein 3 (Dsg3), desmoglein 1 (Dsg1), ritkább a desmocollin 3, acetilkolin receptor és pemphaxin. A pemphigus vulgaris antigén (PV-antigén) a Dsg3, mely a dezmoszóma transzmembrán glikoproteinje. A Dsg1 is a dezmoszóma felépítésében szerepet játszó transzmembrán glikoprotein, szerkezetében nagyfokban homológ a Dsg3-mal. Klinikailag több variáns különböztethető meg. A kizárólag nyálkahártyatüneteket okozó pemphigusban anti-Dsg3 antitestek mutathatók ki. A betegek többségénél nyálkahártya- és bőrtünetek egyaránt megfigyelhetők, ilyenkor az anti-Dsg3 mellett Dsg1 elleni antitestek is jelen vannak. Az IgG és IgE típusú anti-Dsg3 autoantitestek titere a betegség aktivitásával szoros összefüggést mutat, a betegség típusától, kiterjedtségétől, valamint a fennállás idejétől is függően (1, 4, 6).

Diagnosztika: A diagnózishoz szükséges immunhisztológiai, immunhisztokémiai, adott esetben immun-elektronmikroszkópos vizsgálat, immunoblot elvégzése is. A perilesionális, látszólag ép bőrben mutatható ki direkt immunfluoreszcenciával vizsgálva a keratinocyták membránfelületén az immunglobulin- és komplementdepozíció (4, 6) (5. ábra).

Esetismertetés

Az 50 éves nőt 2012. decemberében vettük fel osztályunkra. Anamnézisében komolyabb belgyógyászati betegség nem szerepel. 2 éve pemphigus vulgaris diagnózissal járóbeteg rendelésen kezelték. Per os szteroid, azathioprin beállítása után bőre tünetmentessé vált, azonban önkényes gyógyszerelhagyást követően rövidesen valamennyi tünete recidivált. Testszerte számos laza falú bulla, fejbőrön pörkkel fedett erosiok tették indokoltá osztályos felvételét. A törzsen jelentős mértékű serosus váladékozás is megfigyelhető volt. Nyálkahártya érintettség további szubjektív panaszokat okozott, a genitális régió, szájnyálkahártya (ajak, gingiva, buccalis nyálkahártya, kemény- és lágyszájpad) kiterjedten erodált volt. A törzsen lévő bullák nyomán confluáló, a testfelület kb. 70%-át érintő serosusan, néhol purulensen váladé-

kozó erodált testfelszín alakult ki (1. ábra). Nikolsky tünet pozitív volt. Bőrbiopsiát követően parenterális methylprednisolon (125 mg), per os azathioprin (2x25 mg, majd 2x50 mg) adását kezdtük,



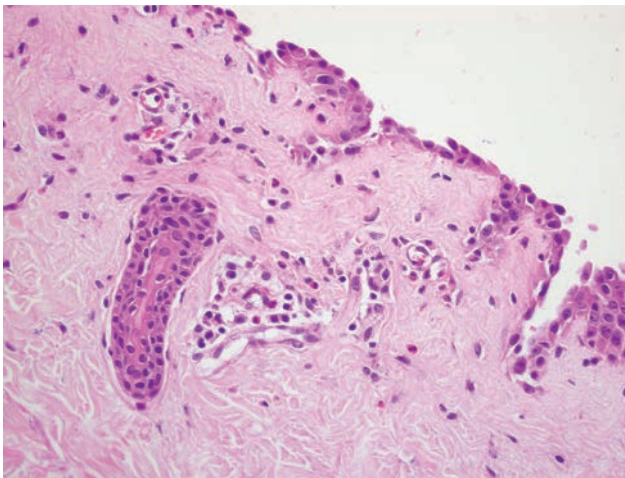
1. ábra

A kórfolyamat súlyossága a beteg osztályunkra kerülésekor



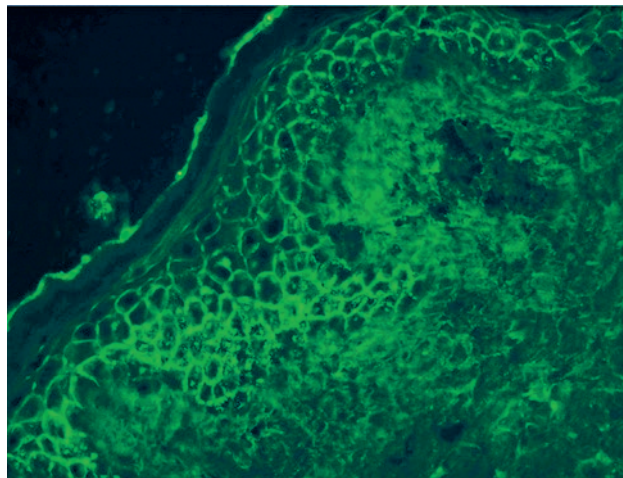
2. ábra

Testszerte hámosodó erosiok, immunglobulin adását követően. A képek a folyamat kiterjedtségét is jelzik



3. ábra

Haematoxinil-eosin festés (HE). A hám nagyrészt levált, a dermalis papillákön mindössze a basalis sejtréteg maradt meg. A dermisben kevés eosinophil granulocytát tartalmazó, enyhe perivascularis lympho-histiocytás beszűrődés látható

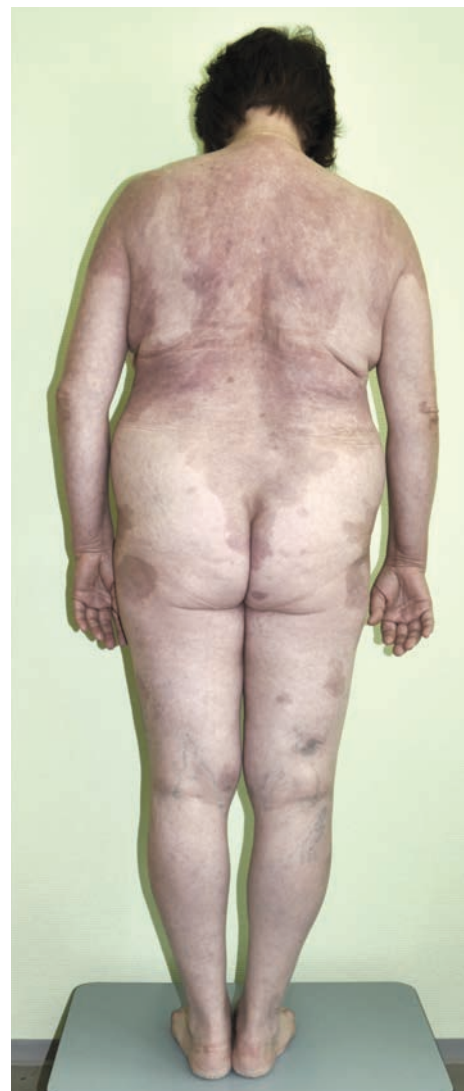


4. ábra

Direkt Immunfluoreszcencia (DIF)

A hólyagmentes területen méhlépre emlékeztető, intraepithelialis intercellularis IgG pozitivitás észlelhető

protonpumpagátló, kálium pótlás mellett. Erodált bőrfelszín bakteriológiai mintavételét követően (*Pseudomonas aeruginosa*, *Str. agalactiae*) célzott antibiotikum adásában részesült (per os ciprofloxacin), majd további szepszis lázmenet miatt infektológiai konzílium javaslata alapján parenterális meropenemet alkalmaztunk. Haemokultúra, procalcitonin (PCT) vizsgálat sepsis gyanúját nem támasztotta alá. Localisan desinfiens, szteroid, ill. hámosító készítményeket alkalmaztunk. A betegség hátterében esetlegesen fennálló malignomát az elvégzett vizsgálataink nem igazoltak (mellkas rgt, hasi UH, nőgyógyászati vizsgálat, széklet haemoteszt negatív eredményt adott). Laborértékei közül mérsékelten emelkedett süllyedés, illetve CRP érték, majd jelentős májfunkciós eltérések, hypalbuminaemia, ionháztartási zavar érdemel említést. A májfunkciós paraméterek progressioja (GOT, GPT > 5x normál érték felső határa) és leukopenia (fvs szám 2,23 G/l) miatt átmeneileg az azathioprin dózisának csökkentése, majd rövid elhagyása vált szükségessé. LMW heparin, silymarin adásával egészítettük ki gyógyszerelését. Fenti terápiás próbálkozás ellenére a bőrszatusában észlelt további progressio miatt intravenás immunoglobulin adása mellett döntöttünk (Humaglobin, 5 g/100 ml, összdózis 30 g/3 nap). Ezt követően lassú hámosodás indult, hosszan stagnáló erosiokkal. Nikolsky tünet negatívvá vált, (2. ábra) laboratóriumi paraméterei normalizálódtak. A beteget 32 mg/die me-



5. ábra

Gyógyult állapot, másfél év elteltével

thylprednisolon, 3x25 mg azathioprin, silymarin 2x1, pantoprazol 1x40 mg adása, localis szteroid, ezüstszulfadiazin, desiniciens javaslatára mellett emittáltuk. Betegünk összesen 51 napon keresztül állt kórházi kezelés alatt. A hisztológiai lelet a pemphigus vulgaris klinikai diagnózist alátámasztotta (3., 4. ábra). Kórházi elbocsátása óta jelenleg egy éve áll ambuláns ellenőrzés alatt. Ezen időszakban bőre mindvégig tünetmentes volt, szubjektív panaszként felhasi fájdalom, gyengeség, átmeneti hangulatváltozás, súlygyarapodás lépett fel. Májfunkciós értékek mérsékelt emelkedése miatt azathioprin dózisát csökkentettük. Jelenleg 4 mg/die Medrol, 2x25 mg Imuran szedése mellett tartósan tünetmentes (5. ábra).

Megbeszélés

Terápiás lehetőségek az irodalom tükrében

Pemphigus vulgarisban a legtöbb jelenleg rendelkezésre álló kezelési mód szisztémás immunszuppresszió alapul a keringő autoantitest titer csökkentése céljából.

A szisztémás kortikoszteroidok alkotják az első vonalbeli lehetőséget. 0,75-1,25 mg/tskg/die prednisolon ekvivalens kezdő dózis ajánlott egyéb immunmoduláns szerrel kombináltan. Fokozatos dóziscsökkentést a hólyagképződés megszűnte után egy héttel javasolnak. Amennyiben ismételt bullaképződés észlelhető, az aktuálisan adott szteroid dózis 1,5-2-szeresre emelendő az immunszuppresszió dózisának változtatása nélkül. Refrakter esetben megkísérelhető a szteroid lökésterápia 500-1000 mg methylprednisolon adásával. A tartósan szedett kortikoszteroidok mellékhatásai (osteoporosis, ulcus pepticum, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, hypertensio, infekciójajlam, pszichés eltérések) az alacsony napi dózis ellenére sem kerülhetők el.

Egyéb immunmodulánsokat a kezelés megkezdésekor, a szteroiddal egyidőben javasolt bevezetni. Irodalmi adatok alapján egyaránt alkalmazható a mizoribine, mycophenolate mophetil, azathioprin, methotrexate, cyclophosphamid, ill. cyclosporin. A várható mellékhatások egy része hatóanyagtól függő, azonban csontvelő szuppresszió, májfunkciós eltérések, veseelégtelenség, infekciójajlam mindegyik szer esetében előfordulhat (2, 9).

Az azathioprin egy purin analóg „prodrug”, mely 6-mercaptopurinná metabolizálódva fejt ki hatását a purin szintézis gátlásával. Ezen hatóanyag a gyors osztódást mutató sejtek proliferációját gátolja, így részben a lymphocytákét. Pemphigus kezelésében 50-100 mg az ajánlott napi dózis. A mellékhatások közül a csontvelő szuppresszió, myeloproliferatív betegségek, cholestaticus májlaesio, opportunista fertőzések esetleges fellépte igényel fokozott figyelmet.

Fenti konvencionális kezelésre nem reagáló esetekben további alternatíva a plazmaferézis, az intravénás immunoglobulin vagy biológiai terápia alkalmazása (1).

Az autoimmun patomechanizmusú megbetegedésekben a plazmaferézis alkalmazása nem újkeletű. Jelen esetben a keringő autoantitestek szintjének gyors redukálására szolgál, valamint csökkenti a toxicus- és gyulladásos mediátorok szintjét is. A pemphigus életet veszélyeztető, terápia refrakter eseteire fenntartva, magas keringő autoantitest titer esetén alkalmazandó. Hatása csak átmeneti, többszöri kezelés szükséges. Relatív biztonságos eljárás, mellékhatásként thrombocytopenia, hypocalcaemia, urticaria, hypotensio, láz léphet fel. Az autoantitestek plaz-

mából történő eliminálása azonban „rebound-effektus-hoz” vezet gyors újdonszuppresszió által, ennek megelőzésére szolgál az egyidejűleg alkalmazott immunszuppresszió (5, 9, 10, 11).

Másodvonalbeli terápiás lehetőség az intravénás immunoglobulinok alkalmazása is. Autoimmun körképeken kívül acut infekciók esetében és antitest hiányos szindrómákban is adható. A pontos hatásmechanizmus egyelőre nem ismert, valószínűleg a macrophagok Fc receptorainak aktiválása, valamint az autoantitest autoantigénhez való kötődésének gátlása útján fejt ki hatást, gátolja továbbá az apoptózist a keratinocytákban. Standard dózisként 150-400 mg/tskg/die javasolt 3-5 napon át folytatva. Ez az egyetlen, nem immunszuppresszió útján ható kezelési lehetőség. Szövődményként előforduló láz, hidegrázás, hirtelen vérnyomásesés, anaphylaxia, fokozott thrombózis-készség, acut veseelégtelenség, asepticus meningitis irányában observatio szükséges (1, 11, 9, 12).

A biológiai terápiák sorából ismert rituximabot (anti-CD20 monoklonális antitest) szintén hatásosnak találták pemphigus esetében is. Eredetileg lymphoma, leukemia kezelésében, ill. szervtranszplantáltaknál alkalmazták sikerrel. A dózis terén az irodalomban eltérő ajánlások találhatóak (pl. 2 ciklus hetente 3 héten át, majd havonta 1 ciklus (9), vagy 1 g intravénásan adva az 1. és 15. napon, majd 500 mg intravénásan 6 havonta) (13). Adását követően a betegek nagy hányada klinikailag remisszióba került. Mellékhatásként elsősorban infekciót, felső gastro-intestinalis tüneteket, arci oedemát jelentettek (1, 9, 13).

Miután megfigyelték, hogy a pemphigusban szenvedő betegek hólyagbennékében emelkedett a TNF-alfa szint, az érdeklődés a TNF-alfa gátlók ezen indikációban történő kipróbálása felé terelődött (1). Mára esettanulmányok számolnak be az infliximab és etanercept ezirányú hatékonyságáról (14).

Utóbbi két lehetőség jelenleg „off-label” kezelési módként szerepel.

További próbálkozások zajlanak kolinerg agonisták, valamint p38 mitogén aktivált protein kináz inhibitorok bevezetésével.

Jövőbeni terápiás célpontot jelenthet az anti-Dsg3 elleni monoklonális antitestek izolálása és használata. Az autoantitestek képződését iniciáló etiológiai tényező felderítése vezethet célzott terápia bevezetéséhez pemphigusban szenvedő betegek esetében.

Hozzájárul a tünetmentesség eléréséhez, a hám újdonszuppresszióhoz a megfelelő lokális kezelés, antiszeptikumok, szteroid tartalmú externák, nyálkahártya érintettség esetén localanaesthetikum használata. Újabb terápiás próbálkozások történtek localisan pimecrolimus, nicotinamid gél, epidermalis növekedési faktor felhasználásával (5).

Mára a betegcsoportban a halálozás 5-10%-ra tehető, mely jórészt a szisztémás kezelés mellékhatásainak következménye. A legtöbb, jelenleg alkalmazott kezelési mód önmagában is növeli a morbiditást és mortalitást a betegcsoportban, a lehetséges szövődmények közt az osteoporosis, máj- és haematológiai toxicitás, súlyos, akár fatális infekciók, emelkedett carcinoma rizikó emelendők ki (11).

A bemutatott eset kapcsán a standard terápia mellett súlyos szisztémás fertőzés klinikai tünetei miatt további immunosuppresszív szer adásának lehetőségét elvetettük. Intravénás immunglobulin bevezetését követően a beteg tünetei kontrollálhatóvá váltak, az emisszió óta eltelt egy év során recidív bőrtünetet nem észleltünk.

Megemlíthető és nem elhanyagolható a beteg ellátásával kapcsolatban a kezelés anyagi vonzata sem. Az egy ápolási napra vonatkozó költséget (ételmezés, mosás-, anyag-, rezsi- és bérköltség) 36350 Ft-ra, az összes ápolási napra számítva 1,8 millió Ft-ra becsülte kórházunk Kontrolling és Finanszírozási Osztálya, míg a gyógyszerköltség megközelítőleg fél millió Ft-ra tehető, mely összeg felét a humán immunglobulin teszi ki.

A szerzők a fenti eseten túl több alkalommal tapasztaltak a konvencionális gyógyszeres terápia mellett nehezen kontrollálható betegséget gyógyszer szedése melletti relapszus vagy gyógyszerelhagyás után. Ezen esetekben fontos lenne a prognosztikai faktorok pontos ismerete, evidencián alapuló terápiás protokollok alapján történő ellátás, társszakmák közti együttműködés kialakítása.

A fentieket figyelembe véve további specifikus és biztonságosabb hatásprofilú célzott terápia bevezetése a jövő feladata.

Köszönetnyilvánítás

A betegellátás költségeinek kiszámításában Vargáné Szélesi Mónika főnővérünk nyújtott segítséget.

A betegről készített fotókat Miklósi H. Csaba kórházi fotósunk készítette.

IRODALOM

1. Xuming M., Aimee S. P., *Seeking approval*: Present and future therapies for pemphigus vulgaris. *Curr Opin Investig Drugs*. (2008) 9(5) 497-504.

2. Baratta A., Camarillo D., Papa C., és mtsai.: Pediatric pemphigus vulgaris: durable treatment responses achieved with prednisone and mycophenolate mofetil (MMF). *Pediatr Dermatol*. (2013) 30(2) 240-4.
3. Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É.: Bőrgyógyászat és venerológia. *Medicina* (2013) 464-467.
4. Otten J. V., Hashimoto T., Hertl M. és mtsai.: Molecular Diagnosis in Autoimmune Skin Blistering Conditions. *Curr Mol Med*. (2014) 14(1) 69-95.
5. Ruocco E., Wolf R., Ruocco V. és mtsai.: Pemphigus: associations and management guidelines: facts and controversies. *Clin Dermatol*. (2013) 31(4), 382-90.
6. Czirják L.: *Klinikai Immunológia*, Medicina, Budapest, (2006) 311-312., 342-343.
7. Susannah M. C. G., David A. H., Catherine A. W. és mtsai.: Dermatological conditions in intensive care: a secondary analysis of the Intensive Care National Audit and Research Centre (ICNARC) Case Mix Programme database. *Critical care* (2008) 12 (Suppl 1), S1.
8. Iványi A.: *Bőrpatólógia*, Medicina, Budapest (2006) 30-32.
9. Daisuke T., Norito I., Takashi H.: Diagnosis and treatment of pemphigus. *Immunotherapy* (2012) 4 (7), 735-745.
10. Jákó J., Komoly S., Soltész P.: Plazmaferézis kezelés szisztémás autoimmun betegségekben. *Orvosi Hetilap* (2007) 148, évfolyam, *szupplementum 1*.
11. Mazzi G., Raineri A., Zanolli F. A. és mtsai.: Plasmapheresis therapy in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Transfus Apher Sci*. (2003) 28(1), 13-8.
12. Kawakami T., Koga H., Saruta H. és mtsai.: Four mild but refractory cases of pemphigus foliaceus successfully treated with intravenous immunglobulin. *J Dermatol*. (2013) 40(11), 869-73.
13. Heelan K., Al-Mohammed F., Smith M. J. és mtsai.: Durable remission of pemphigus with a fixed-dose rituximab protocol. *JAMA Dermatol*. (2014) 150 (7), 703-708.
14. Jacobi A., Schulz G., Hertl M.: Rapid control of therapy refractory pemphigus vulgaris by treatment with the tumour necrosis factor- α inhibitor infliximab. *Br J Dermatology* (2005) 153(2), 448-449.

Érkezett: 2014. 06. 24.

Közlésre elfogadva: 2014. 11. 26.