

A bullosus pemphigoid változatos klinikuma

Diverse manifestations of bullous pemphigoid

KOSZORÚ KAMILLA, TAMÁSI BÉLA DR., SÁRDY MIKLÓS DR.
Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők ebben az összefoglaló munkában a bullosus pemphigoid epidemiológiáját, klinikai képét, diagnosztikáját és terápiáját foglalják röviden össze. Hangsúlyt kapnak a trigger faktorok közül a gyógyszerek és az egyre gyakoribbá vált atípusos formák, mert a napjainkban tapasztalható incidenci- és prevalencia emelkedés hátterében az öregedő lakosság mellett részben egyes gyógyszerek, másrészt az a tény állhat, hogy a bőrgyógyászok egyre nagyobb számban diagnosztizálják a nem-bullosus formákat. Főleg a ritkább, atípusos formákat számos klinikai fotóval is szemléltetik a szerzők. Összefoglalásra kerülnek továbbá a diagnosztikus teendők mellett a korszerű terápiás elvek is, melyekkel a bullosus pemphigoidban szenvedő betegek hatékonyan, de kevés mellékhatással és szövődésménnyel kezelhetők.

Kulcsszavak:

**bullosus pemphigoid – klinikai kép
– terápia**

SUMMARY

In this review article, the authors describe the epidemiology, clinical manifestations, diagnostics and therapy of bullous pemphigoid. They emphasize the role of drugs among the trigger factors and the atypical clinical presentations which occur with increasing frequency. Although the aging of population contributes to the currently increasing incidence and prevalence of bullous pemphigoid, this tendency might be in part also due to the widespread use of certain drugs and the fact that dermatologists do diagnose non-bullosus forms with increasing frequency. Uncommon, atypical forms of pemphigoid are illustrated with a number of clinical photographs. Further, the authors review both the diagnostic procedures and the up-to-date therapeutic guidelines which allow efficient treatment with only a few side effects and complications.

Key words:

**bullosus pemphigoid – clinical manifestation
– therapy**

A bullosus pemphigoid (BP) a leggyakoribb hólyagképződéssel járó autoimmun bőrbetegség. A kórkép a pemphigoid betegségcsoportba tartozik és elsősorban az idős, 70 év fölötti korosztályt érinti. Incidenciájában az elmúlt évtizedek során 2-5-szörös növekedés volt megfigyelhető és míg az általános populációban a betegség gyakorisága 2,4-23 eset/millió fő, ez a szám a 80 év fölötti korosztályban 190-312 között mozog (1). A növekvő tendencia oka egyrészt a várható élettartam emelkedése, de egyéb tényezők is valószínűsíthetők mögötte. Egyre gyakoribb ugyanis a BP-t provokáló gyógyszerek (pl. gliptinek) alkalmazása, másrészt a BP különleges manifesztációinak alaposabb ismerete és a diagnosztikus módszerek fejlődése révén ma már könnyebben azonosítható a betegség, ami szintén hozzájárulhat a gyakorisági adatok növekedéséhez (1).

Mindezt figyelembe véve tehát a jövőben valószínűleg a BP gyakoriságának további emelkedésével számolhatunk.

A betegség jelentőségét tovább növeli a vele járó magasabb morbiditás és mortalitás, melyeknek fő tényezői a magas életkor, a kiterjedt bőrelváltozások és a nagy dózisban, sokszor tartósan alkalmazott, szisztémás kortikoszteroid terápia (2, 3).

A komorbiditások jelentőségét mutatja az a megfigyelés is, mely szerint a BP szignifikáns asszociációt mutat bizonyos neurodegeneratív betegségekkel, elsősorban akut cerebrovasculáris történésekkel, Parkinson-kórral, sclerosis multiplex-szel és demenciával. Az összefüggés pontos magyarázata nem ismert, azonban közrejátszhat a tény, hogy a BP patomechanizmusában szereplő autoantigének nem csak a bőrben, hanem a központi idegrendszerben is kimutathatók (2, 4). A BP elvértve előfordulhat paraneoplasziás jelenségeként is, bár ez jóval ritkább, mint ahogy korábban feltételezték és egy esetleges tumoros betegség egyidejű fennállása ma már inkább a geriátriai jelenségekből fakadó komorbiditás-

Levelező szerző: Sárdy Miklós dr.

e-mail: titkarsag.bor@med.semmelweis-univ.hu

nak tekinthető. Az egyidejűleg fennálló betegségek és a magas életkor ugyanakkor megnehezítik a BP kezelését, mely bár nem tartozik a leggyakoribb betegségek közé, de jelentősége egyértelműen növekszik napjainkban.

Patogenezis és klinikai kép

A pemphigoid betegségek fő jellemzője a subepidermalis hólyagképződés, melyet az epidermist a basalmembránhoz rögzítő hemidesmosomák ellen képződő autoantitestek okoznak. BP esetén az IgG-típusú ellenanyagok két hemidesmosomális proteinhez, a BPAg1-hez (dystonin-e) és a BPAg2-höz (XVII. kollagén) kötődnek. Az antitestek által keltett gyulladásos folyamat a hemidesmosomák károsodásához vezet, melynek következménye a rétegek szétválása és a bőrön látható hólyagok képződése. Az autoantitestek jelenléte hisztopatológiai és szerológiai módszerekkel kimutatható, melynek diagnosztikai jelentősége van. Az autoimmun folyamatok hátterében általában genetikai prediszpozíció mellett bizonyos környezeti provokáló faktorok is állhatnak, így van ez BP-ben is. Ilyen triggerfaktorok lehetnek egyes gyógyszerek (pl. penicillin, cephalosporinok, ACE-gát-

lók, furosemid, gliptinek), infekciók és oltóanyagok vagy az UV-sugárzás (4).

A BP klinikai képére 1-3 cm átmérőjű, feszes falú, szalmasárga bennékű vagy néha haemorrhagiás bullák jellemzők (1. ábra), melyek a végtagokon és a törzsön szimmetrikusan helyezkednek el. Predilekciós terület a végtagok hajlító felszíne, a has, a lágyékhajlatok és az axillák, míg a fej



2. ábra

Gyulladt bőrön ülő bullák és erosiók az alkar volaris felszínén



1. ábra

Feszes falú, serosus folyadékkal telt, épnek tűnő bőrön ülő bullák és egy-egy erosio, valamint vörös, oedemás plakkok a felkar bőrén



3. ábra

Urticariiform papulák és plakkok hólyagképződés nélküli pemphigoidban

bőre, a palmoplantaris regio és a nyálkahártyák általában megkíméltek (kivétel azonban bőven akad). A hólyagokat ép vagy erythemás bőr is övezheti, a hólyagfedél megnyílása után pedig szekunder erosiók alakulnak ki, melyek lehetnek pörkkel, vagy varral fedettek és később hegképződés nélkül gyógyulnak (2. ábra). Jellemző, hogy valamennyi tünet erősen viszket, még az erosiók sem fájdalmasak. Ez a BP klasszikus megjelenési formája, azonban előfordulhatnak különböző atípusos manifesztációk is, melyek időnként differenciáldiagnosztikai nehézséget jelentenek. Gyakran a hólyagok megjelenése előtt hetekig vagy akár hónapokig is csak viszkető, urticariform vagy ekcémászerű papulák, plakkok láthatók (3. ábra) és ebben a fázisban problémát okozhat az ekcémától, Wells-szindrómától, urticariavasculitistől vagy urticariától való elkülönítés. Később a klasszikus kép megjelenése megkönnyíti a diagnózis felállítását, azonban az esetek mintegy 20%-ában előfordul, hogy a betegség megreked ebben a fázisban, és egyáltalán nem alakulnak ki hólyagok (5). Nem ritka a prurigóra emlékeztető manifesztáció sem, melyben szintén nem láthatók bullák (4. ábra). A hólyagképződéssel egyáltalán nem járó formákat összefoglalóan „nem-bullosus cutan pemphigoidnak” nevezi a szakirodalom. A BP-nek számos egyéb megjelenési formáját is leírták, melyek tovább színesítik a képet. Ilyen pl. a lokalizált BP, ahol



4. ábra
Prurigo klinikai képében jelentkező nem-bullosus cutan pemphigoid



5. ábra
Contact dermatitisre emlékeztető, részben erythemás alapon ülő vesiculákkal és piciny erosiókkal manifesztáló

a hólyagok egy körülírt területre (pl. lábszár vagy hajas fej-bőr) lokalizálódnak, a dyshidrosiform BP, ahol a tenyerek és a talpak érintettek, a vesiculosus BP, ahol bullák helyett vesiculák jelennek meg (5. ábra), az erythrodermás pemphigoid, vagy az elsősorban hajlatokat érintő pemphigoid vegetans.⁵ Ritkán az is előfordul, hogy pruritus sine materia hátterében mutatható ki BP-re jellemző ellenanyag termelődés. További differenciáldiagnosztikai nehézséget okozhatnak olyan atípusos manifesztációk, melyek orbáncot, kontakt dermatitist, egyéb bullosus autoimmun betegséget vagy éppen lichen ruber planust utánoznak. Fontos tehát, hogy **különösen időskori, tartós, kínzó, nyilvánvaló okkal nem magyarázható viszketés vagy idős korban megjelent, krónikus gyulladáshoz vezető bőrtünetek esetén merüljön fel BP alternatív diagnózisként**, még ha nem is láthatók hólyagos bőrelváltozások (6).

Diagnosztika

A pontos diagnosztikus és terápiás lépések tekintetében nem egységes az európai és pláne nem a globális álláspont. Mi klinikánkon lényegében a német Orvostudományi Társaságok Munkaközösségének (AWMF) szakmai irányelveit követjük, mert tapasztalataink szerint rövid és hosszú távon is optimális ellátást javasol (7, 8). Az irányelv szerint, amennyiben a klinikai kép alapján felmerül a BP gyanúja, három alapvető diagnosztikus vizsgálat elvégzése ajánlott. Elvégzendő egyrészt a bőrből vett biopsziás minta szövettani és direkt immunfluoreszcens (DIF) vizsgálata, másrészt az immunszerológiai vizsgálat indirekt immunfluoreszcens módszerrel vagy ELISA-val. Fontos, hogy DIF-hez a biopsziás minta perilesionális területéről származzon, ellenkező esetben álnegatív eredményt kaphatunk, míg a hagyományos hisztopatológiához érdemes egy kisebb, intakt hólyagot egyben kimetszeni vagy egy nagyobb hólyag széli részét küldeni vizsgálatra. A BP diagnózisának felállításához a jellegzetes klinikai kép megléte mellett a fenti vizsgálatok közül legalább kettőnek pozitívnak kell lennie. Az ajánlás szerint, ha külön gyanú nem merül fel, önmagában

a BP diagnóziisa nem indokolja, hogy átfogó tumorkutatást végezzünk.

Terápia

A BP terápiajának alapja súlyosság szerint lokális és/vagy szisztémás immunszuppresszív kezelés, mely általában valamilyen kortikoszteroid. Az érintett testfelület nagysága alapján beszélhetünk enyhe (<10%), középsúlyos (10-30%), vagy súlyos (>30%) BP-ről. *Enyhe esetben helyi clobetasol-propionát kezelés ajánlott, mely középsúlyos és súlyos esetekben szisztémás prednisolon terápiával kombinálható (7, 8).* Az immunszuppresszió mellett nem szabad megfeledkezni a sebkezelésről és az infekciók megelőzésének érdekében a lokális antiszeptikus kezeléstről sem. A magas életkor és a gyakori komorbiditások miatt a betegek sokszor egyéb gyógyszereket is tartósan szednek, ami a BP kezelése során nehézséget okozhat. *A szisztémás prednisolon maximális kezdő adagja 0,5 mg/kg/nap (de sokszor jóval kevesebb is elég), melyet kezdetben napi 2-3-szori adagban, elosztva adunk. A gyógyszer dózisát a javulás függvényében lassan csökkentjük, általában 1-2 hetente 5-10 mg-mal 10 mg-ig, majd onnan sokkal lassabban. Néhány héttel a kezelés megkezdését követően, a remisszió elérése után, már napi egyszeri és alacsony (a Cushing-küszöb alatti) dózis is elegendő. Amennyiben a szisztémás glukokortikoid kezelés önmagában nem lenne elégséges, szteroid kiváltotta komplikációk jelentkeznek vagy nem lehet kellő tempóban a Cushing-küszöb alá csökkenteni a dózist, akkor valamilyen szteroidspóroló adjuváns készítménnyel is szükséges kiegészíteni a kezelést. Ilyen sze-*

rek pl. az azathioprin, dapson, doxycyclin és a methotrexat, melyek többsége szükség esetén (a helyi kezelés mellett) akár szisztémás monoterápiában is alkalmazható.

IRODALOM

1. *Kridin K., Ludwig R. J.*: The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front Med (Lausanne)*. (2018) Aug 2, 5:220.
2. *Schmidt E., Zillikens D.*: Pemphigoid diseases. *Lancet*. (2013) Jan 26, 381(9863):320-32.
3. *Rzany B., Patscht K., Jung M., Kippes W. és mtsai.*: Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol*. (2002) Jul 138(7), 903-8.
4. *Bağcı I. S., Horváth O. N., Ruzicka T., Sárdy M.*: Bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*. (2017) May 16(5), 445-455.
5. *Di Zeno G., Della Torre R., Zambruno G., Borradori L.*: Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. *Clin Dermatol*. (2012) Jan-Feb 30(1), 3-16.
6. *Cozzani E., Gasparini G., Burlando M., Drago F. és mtsai.*: Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmun Rev*. (2015) May 14(5), 438-45.
7. *Schmidt E., Goebeler M., Hertl M., Sárdy M. és mtsai.*: S2k guideline for the diagnosis of pemphigus vulgaris/foiaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges*. (2015) Jul 13(7), 713-27.
8. *Eming R., Sticherling M., Hofmann S. C., Hunzelmann N. és mtsai.*: S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foiaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges*. (2015) Aug 13(8), 833-44.

Érkezett: 2019. 05. 14.

Közlésre elfogadva: 2019. 05. 21.

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Nyílt hozzáférés | Internet: www.derma.hu

Iroda vezetője: Beja Katalin

E-mail: huderm@bor.sote.hu | Tel.: 267-4685

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Adress of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu | Open access

Leader of the office: Katalin Beja

E-mail: huderm@bor.sote.hu | Phone: 267-4685