

A pemphigusos és pemphigoidos betegek diagnosztikája a pécsi Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikán 2013-2019. között

Diagnostic methods in pemphigus and pemphigoid between 2013-2019 at the Department of Dermatology, Venereology and Oncodermatology, University of Pécs

KINYÓ ÁGNES DR.¹, HANYECZ ANITA DR.¹, LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹, VÁRSZEGI DALMA DR.¹, GYÖMÖREI CSABA DR.², BERKI TÍMEA DR.³, GYULAI ROLLAND DR.¹

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs¹
Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Patológiai Intézet, Pécs²

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, Pécs³

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők retrospektív vizsgálat során elemezték az autoimmun hólyagos bőrbetegségeket, azon belül a pemphigusos és pemphigoidos esetek megoszlását 2013-2019. között a Pécsi Tudományegyetem Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikáján. A vizsgált időszakban összesen 118 pácienszt kezeltek újonnan igazolt autoimmun hólyagos bőrbetegséggel, 89 esetben bullosus pemphigoid, 4 esetben lineáris IgA dermatosis, 28 esetben pemphigus vulgaris, míg 7 esetben pemphigus foliaceus igazolódott. A pemphigus és pemphigoid alcsoportok megoszlása mellett vizsgálták a betegek epidemiológiai adatait, a DIF, IIF és ELISA eredmények korrelációját, valamint eredményeiket összehasonlították az irodalmi adatokkal. A betegek epidemiológiai adatai megfeleltek az irodalmi adatoknak, a bullosus pemphigoid növekvő incidenciáját tapasztalták, valamint megállapították, hogy az ELISA vizsgálat alkalmas a betegség kimenetelének monitorizálására, valamint a segítségével lehetőség van új, atípusos pemphigoid formák pontosabb detektálására.

Kulcsszavak:

autoimmun hólyagos betegségek –
pemphigus, pemphigoid –
lineáris IgA dermatosis –ELISA

SUMMARY

The authors retrospectively analyzed the autoimmune bullous disease (AIBD) cases - especially pemphigus and pemphigoid - between 2013-2019 at the Department of Dermatology, Venereology and Oncodermatology, University of Pécs Medical School. In this period 118 patients were newly hospitalized with the diagnosis of AIBD. 89 cases of bullous pemphigoid, 4 cases of linear IgA dermatosis, 18 cases of pemphigus vulgaris and 7 cases of pemphigus foliaceus were confirmed. The authors analyzed the distribution of the pemphigus and the pemphigoid subtypes, the epidemiologic data of AIBD patients and the correlation between the direct, the indirect immunofluorescence and the ELISA investigations for autoantibody detection. The epidemiologic data of the studied patients was found to be similar to the literature data, the incidence of bullous pemphigoid rose in the recent years, and the ELISA proved to be an excellent diagnostic option for monitoring the clinical outcome in AIBDs or detecting novel, atypical forms of the diseases.

Key words:

autoimmune bullous skin diseases –
pemphigus – bullous pemphigoid –
linear IgA dermatosis – ELISA

Az autoimmun hólyagos betegségek a bőr immunológiai betegségeinek jelentős részét képezik. A pemphigus különböző formái viszonylag ritkán jelentkeznek, azonban a pemphigoid csoportba tartozó kórképekkel diagnosztizált betegek száma az utóbbi évtizedben jelentősen növe-

kedett (1-3). Mivel a bullosus pemphigoid elsősorban az idősebb korosztály betegsége, a növekvő incidenciát az idősödő társadalommal is magyarázzák, azonban nyilvánvalóvá vált az is, hogy a diagnosztikai módszerek pontosabbá válása és az atípusos formák felismerése is hozzájárult a betegszám növekedéséhez (3).

Levelező szerző: Kinyó Ágnes dr.
e-mail cím: kinyoagnes@gmail.com

A pemphigus csoportban a pemphigus vulgaris (PV) mellett a pemphigus foliaceus kisebb esetszámmal ugyan, de ugyanúgy jelen van, míg a ritkább altípusok között tartjuk számon az IgA pemphigust és a paraneoplasztikus pemphigust (PP) (4, 5). A pemphigoid csoportban elkülönítjük a bullosus pemphigoidot, a pemphigoid gestationist (PG), a nyálkahártya pemphigoidot (MMP), az anti-p200 pemphigoidot és a lineáris IgA dermatosist (LAD) (5, 6). A pemphigus csoportban a fő antigének a desmoglein 1 (Dsg1) és a desmoglein 3 (Dsg3), jóval ritkábban fordul elő a desmocollin 1, 2, 3 (Dsc1, 2, 3), valamint a PP-re meglehetősen specifikus envoplakin (4). A pemphigoid csoportban két fő antigén szerepét hangsúlyozták, ezek a BP180, vagyis kollagén VII, valamint a BP230, vagyis dystonin, de ezen kívül az utóbbi években új antigének kerültek leírásra, mint laminin 332, a laminin γ 1 (p200 fehérje), de a kollagén VII és az α 6 β 4 integrin ellenes antitestek patológiás szerepét is kimutatták már (5, 6). A BP180 központi szerepe egyértelmű BP-ben, a kereskedelmi forgalomban lévő szerológiai tesztek döntő többsége a legfontosabb epitópnak tartott NC16A-t (a BP180 nem-kollagén extracelluláris doménje) ismeri fel (5-7), míg lineáris IgA dermatosisban a BP180 120 kDa (LAD1) és a 97 kDa (LABD97) alegységének a szerepét hangsúlyozzák, illetve a kollagén VII is lehet antigén (8). A LAD-ben jellemzően IgA típusú antitestek dominálnak, azonban a gyermekkori formákkal ellentétben, a felnőttkori esetekben nagyobb arányban lehetnek IgG típusú antitestek, emiatt az irodalomban ezekre az esetekre a lineáris IgA/IgG dermatosis kifejezést is használják (8).

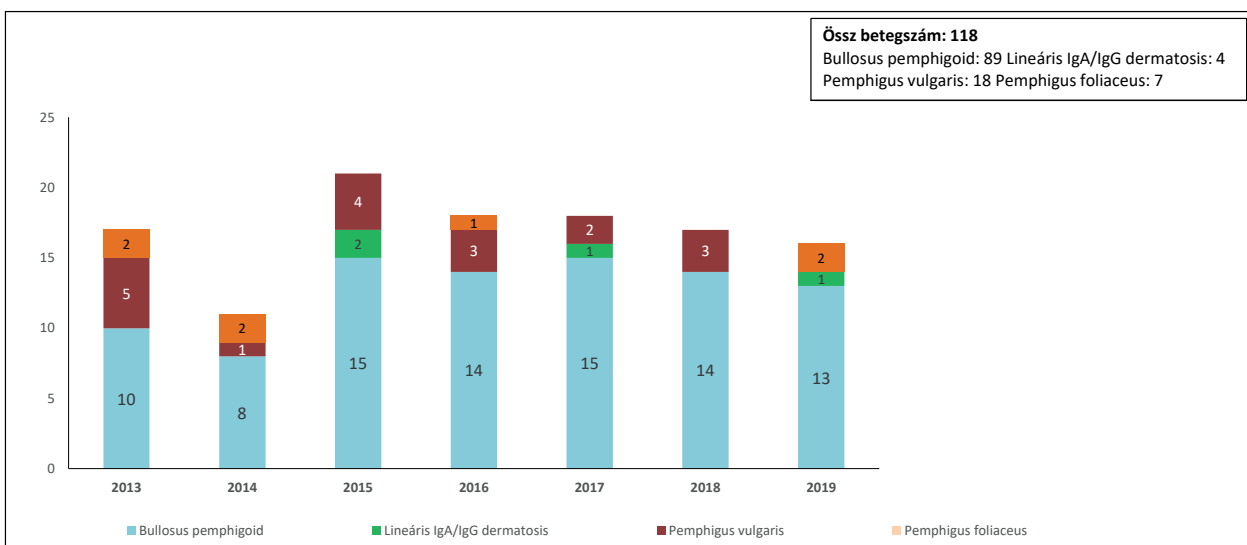
Az autoimmun hólyagos betegségek diagnózisa alapvetően 4 kritériumra épül, (1) a klinikai kép; (2) a szövettani kép; (3) a direkt immunfluoreszcens vizsgálat (DIF) a perilezionális bőrből; (4) a szerológiai vizsgálat a keringő autoantitestek kimutatására indirekt immunfluoreszcenciával (IIF) és/vagy enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) vizsgálattal (9, 10). A hólyagos betegség diagnó-

zist csak a klinikai kép és a normál, hematoxillin-eozin (HE) szövettani vizsgálat alapján nem lehet felállítani.

A jelen retrospektív vizsgálatunk célja a 2013-2019. között diagnosztizálásra került pemphigusos és pemphigoidos betegek számának és eloszlásának vizsgálata, az epidemiológiai adatok áttekintése volt, valamint a különböző diagnosztikai módszerek eredményeinek összesítése, és kiemelése az utóbbi 7 évben. Lényeges szempont volt az antitest titer értékek kiértékelése és összehasonlítása volt az újonnan diagnosztizált, aktív betegséget mutató és a remisszióban lévő, tüneteket nem mutató betegcsoportokban, és a DIF és az ELISA eredmények összevetésével kevésbé ismert, új, atípusos formák lokalizálása.

Anyag és módszer

A retrospektív vizsgálat során a 2013. január 1. és 2019. december 31. között a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinikán diagnosztizálásra került pemphigusos és pemphigoidos betegek adatait dolgoztuk fel. A betegadatokat a MedSolution adatbázisból gyűjtöttük ki. A diagnózist a DIF és IIF vizsgálat és/vagy rutin szövettani vizsgálat, valamint az antigén specifikus szerológiai teszt, az ELISA (Euroimmun, Lübeck, Németország) eredménye alapján állítottuk fel (7). Az ELISA vizsgálatok elvégzésére 2015. december óta van lehetőségünk, egy beteg mintájának vizsgálata során egy időben a Dsg1, a Dsg3, a BP180, a BP230, a kollagén VII és az envoplakin antitest titerek detektálása történik. A szövettani metszetek feldolgozása, és a DIF eredmények értékelése a PTE ÁOK Patológiai Intézetében, míg az IIF eredmények értékelése és az ELISA vizsgálatok a PTE Immunológia és Biotechnológiai Intézetében történtek. Összesen 118 újonnan diagnosztizált beteget kezeltünk pemphigus és pemphigoid csoportba tartozó diagnózissal, az ő adataikat elemeztük ki, azonban az ELISA eredmények áttekintésekor a 2001-2012. között diagnosztizált, de a gondozás során recidiva vagy a terápia tervezett módosítása miatt 13 betegnél készült antitest titer eredményeket is figyelembe vettük, összehasonlítás céljából.



1. ábra

A pemphigusos és pemphigoidos betegek eloszlása klinikánkon 2013-2019. között

Eredmények

A vizsgált időszakban 118 beteg került diagnosztizálásra hólyagos betegséggel, 89 bullosus pemphigoid (BP), 4 lineáris IgA dermatosis, 18 pemphigus vulgaris (PV) és 7 pemphigus foliaceus (PF) diagnózissal, a betegek évenkénti eloszlását az 1. ábra szemlélteti. A klinikai kép és a diagnosztikai eredmények alapján egyéb, ritkább pemphigus altípusok nem merültek fel. Míg a pemphigus csoport esetében érdemi tendencia nem mutatható ki, a BP betegek száma az utóbbi években fokozatosan nőtt (2007-2012. között 65 beteg, átlagosan évente 11 új eset, 2013-2019. között 89 eset, évente átlagosan 13 új beteg).

A pemphigus csoportban a PV betegek átlag életkora 57 év (15-82 év), a PF betegek átlag életkora 51 év (25-67 év) volt. A 18 PV betegből 11 (61,1%) nő és 7 (38,8%) férfi, a 7 PF beteg közül 2 (28,5%) nő és 5 (71,4%) férfi volt. A bullosus pemphigoid csoportban egy 39 éves pemphigoid gestationisban szenvedő betegünk volt, a fennmaradó 88 beteg átlag életkora 77 év volt (53-96 év). A 89 betegből 58 nő (64,8%) és 31 (35,2%) férfi volt. A lineáris IgA dermatosisos betegek átlag életkora (59-81 év) volt, 2 férfi és 2 nőbeteg volt érintett (1. táblázat).

A pemphigus csoportban a DIF és normál szövettani kép meglepően egységes volt (1. táblázat). A DIF vizsgálattal az intraepidermalis intercelluláris IgG és C3 po-

lis hasadékképződés jelentkezett, többnyire suprabasalis hólyagképződéssel, míg a PF csoportban ez felszínesebben, subcornealisán volt látható. A PV betegekénél 18-ból 13 esetben történt IIF vizsgálat, mely minden esetben pozitív lett. A 7 PF betegből 5 esetben történt IIF, ebből 4 lett pozitív, egy páciens pedig negatív volt.

A BP betegek esetében a szövettani eredmények jóval heterogénebb képet mutattak. A DIF vizsgálat során egyértelmű lineáris IgG és C3 pozitívítás volt látható a bazálmembrán mentén 58 esetben, míg további 19 betegnél bár a lineáris IgG/C3 pozitívítás egyértelmű volt, annak festődése szerrált jelleget mutatott. 5 beteg esetében bár megjelent IgA pozitívítás is a DIF vizsgálat során, mivel IgG és C3 festődés is jelen volt, őket BP diagnózissal kezeltük. 2 páciensnél csak C3, 1 beteg esetében csak IgG festődés volt, míg 1 betegnél teljesen negatív lett a DIF vizsgálat. 3 beteg esetében nem történt DIF vizsgálat. IIF vizsgálat 62 BP betegnél történt, 15 pozitív (24,1%) és 47 negatív eredménnyel. A LAD betegek DIF vizsgálata során egy esetben tapasztaltunk csak IgA-ból álló lineáris pozitívítást a bazálmembrán mentén, 3 beteg esetében IgA és IgG pozitívítás is volt, ezért őket inkább lineáris IgA/IgG dermatosisos eseteknek lehet véleményezni (1. táblázat). A 4-ből 3 betegnél történt IIF vizsgálat, ez mindhárom esetben negatív volt.

A PV betegek esetében 18 betegnél történt ELISA vizsgálat, ebből 11 új, aktív tüneteket mutató beteg volt,

	Intraepidermalis intercelluláris pozitívítás				Lineáris bazálmembrán pozitívítás					N/A	Össz
	IgG	C3	IgA	IgM	IgG	C3	IgA	IgM	Negatív		
BP					83/86	84/86	5/86	0/86	1/86	3	89
LAD					3/4	0/4	4/4	0/4	0/4	0	4
PV	17/18	17/18	0/18	0/18	0/18	2/18	1/18	0/18	0/18	0	18
PF	7/7	7/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0	7

1. táblázat

A direkt immunfluoreszcens (DIF) eredmények klinikánkon a 2013-2019. közötti időszakban

	Átlag életkor	Betegszám	Férfi/Nő	BP180	BP230	Dsg1	Dsg3	Envopl	Koll VII	p-érték	
BP	Aktív	74,9	n=47	12/35	3,63	1,39	0,2	0,19	0,3	0,26	BP180: 0,12
	Remisszió	72	n=6	1/5	1,61	1,27	0,15	0,12	0,15	0,09	BP230: 0,85
PV	Aktív	51,3	n=12	6/6	0,3	0,38	2,34	5,73	0,48	0,21	Dsg1: 0,07
	Remisszió	50,6	n=9	6/3	0,27	0,27	0,66	1,14	0,32	0,3	Dsg3: 0,0009
PF	Aktív	43	n=7	4/3	0,31	0,19	5,75	0,42	0,23	0,2	Dsg1: 0,02
	Remisszió	47,8	n=5	4/1	0,32	0,32	0,89	0,32	0,38	0,29	-

2. táblázat

Az antitest titer értékek átlaga a bullosus pemphigoid (BP), pemphigus vulgaris (PV) és pemphigus foliaceus (PF) csoportban

zitivitás egy kivételével minden esetben látható volt. Az a beteg, akinél pozitívítást nem észleltünk, a mintavétel előtt lokálisan és szisztémásan is kapott kortikoszteroid kezelést. 3 betegnél a bazálmembrán mentén is megjelent pozitívítás, 2 esetben C3-mal, egy betegnél IgA-val. A hematoxillin-eozin festéssel a PV betegekénél intraepiderma-

míg 7 esetben 2013. előtt diagnosztizált, már remisszióban lévő beteg vizsgálata történt (1. táblázat). A 11 új beteg közül 3 esetben a tünetmentessé válást követően is kontrolláltuk az antitest titeret, így összesen 21 alkalommal végeztünk ELISA vizsgálatot. Az aktív és remisszióban lévő betegek adatait külön értékeltük. Az új betegek eseté-

ben 12 mintából 1 mind Dsg1-re és Dsg3-ra is negatív lett, míg 6 beteg mindkettőre pozitívást mutatott. 4 beteg csak Dsg3-ra volt pozitív. A remisszióban lévő betegek mintáiban 9 esetből 4 betegnél találtunk pozitívást, 2 esetben csak a Dsg1, a másik 2 esetben csak a Dsg3 volt emelkedett. A 4 betegből 3 esetben tudtuk összehasonlítani a titer értékeket a betegség kezdetekor mért adatokkal, és a perzisztáló pozitívítás ellenére itt is jelentős csökkenést észleltünk. Egy betegnél a Dsg1 és 3 pozitívítás mellett az envoplakin is jelzetten emelkedett volt, ezt a kontroll mintában is tapasztaltuk, a másik két antitesttel ellentétben ez nem mutatott érdemi változást a betegség lefolyása során. A PF betegcsoportban 9 betegnél történt 12 alkalommal mintavétel, itt 5 esetben új betegről volt szó, 4 régóta gondozott betegnél 2 esetben recidiva miatt, 2 esetben kontroll céljából történt az antitestek vizsgálata. A 7 tünetes beteg eredménye mindegyik esetben jelentősen emelkedett Dsg1 titeret mutatott, azonban egy esetben, ahol évekkorábban a klinikai kép, a DIF és a HE metszet alapján pemphigus foliaceus diagnózisa került felállításra, jelen esetben emelkedett Dsg3 értéket is észleltünk. 5 alkalommal történt ELISA vizsgálat tünetmentes betegeknél (ebből 2 esetben 2013. előtt diagnosztizált betegről van szó), 1 beteg mutatott emelkedett Dsg1 értéket, a többiek negatívak voltak. Összevetve a betegek antitest titerének az átlagát, Dsg3 érték szignifikáns csökkenését észleltük a remisszióban lévő betegek esetében az aktív betegekhez képest a PV csoportban, és a Dsg1 hasonló szignifikáns csökkenése volt látható a PF betegeknél is (2. táblázat).

A bullosus pemphigoidban szenvedő betegeknél 55 ELISA vizsgálat eredményét dolgoztuk fel, 49 esetben a diagnózis felállításakor, 6 esetben pedig remisszióban lévő betegségben történt a vizsgálat kontroll céljából (2. táblázat). A 47 új beteg közül BP180-ra 37 beteg, és a fenti 37 betegből 12 beteg még BP230-ra is pozitív volt. 10 beteg negatív lett mind BP180-ra, mind BP230-ra. Az ő DIF eredményeiket áttekintve, 1 kivételével lineáris, de szerrált jellegű pozitívást mutattak mind IgG-vel, mind C3-mal. A fenti betegeknél áttekintve a klinikai megjelenési formákat 7 esetben atípusos megjelenését tapasztaltuk az alapbetegségnek, a tünetek kevésbé kiterjedtek voltak, hólyagok nem jelentek meg vagy kisebb számban és méretben, vesiculaként voltak láthatók, valamint erythemás papulákról vagy urticariform plakkokról számolt be a beteg (2-5. ábra). A 6 tünetmentes, remisszióban lévő beteg mintájában 3 beteg volt negatív BP180-ra és BP230-ra is, a fennmaradó 3 beteg esetében a BP180 pozitív volt, 2 közülük BP230 esetében is emelkedett értékeket mutatott, de a titer értékek jóval alacsonyabbak voltak, mint az aktív betegeknél. Bár ez a betegek értékeinek átlagát tekintve nem volt szignifikáns sem a BP180, sem a B230 esetében, de ennek hátterében az alacsony kontroll mintaszám is szerepet játszhatott (2. táblázat). A 4 lineáris IgA dermatosisban szenvedő esetünkben 3 esetben történt ELISA vizsgálat, mely mindegyik esetben negatív volt.



2. ábra

62 éves nőbeteg urticariform erythemás plakkjai a törzsen



3. ábra

Erythemás alapon kialakult papulák, szeropapulák, apró hólyagok az alkaron



4. ábra

Konfluáló, gombostűfejnyi-lencsényi halvány erythemás papulák a jobb hónaljban a 69 éves nőbetegnél



5. ábra

68 éves nőbeteg mitigált, pruriginosus tünetei a jobb karon

Megbeszélés

A 2013-2019. közötti időszakban diagnosztizált pemphigusos és pemphigoidos betegek epidemiológiai adatainak áttekintésekor lényegében az irodalmi adatokkal megegyező eltéréseket észleltünk, a PV és PF csoport jellemzően a 45-65 év közöttieket érinti (4), a betegeink átlag életkora 57 ill. 51 év volt, míg a BP esetében 77, a LAD esetében 73 év volt (1, 2). A női predominancia mind a PV, mind a BP csoportban jelen volt, azonban a PF betegeink esetében a nemzetközi publikációkkal ellentétben nagyobb arányban voltak jelen a férfi betegek (1, 2). Míg a pemphigusos betegek esetében nem észleltünk érdemi változást a betegek számában, addig a pemphigoidos betegek száma fokozatos növekedést mutat, és amíg 10 évvel ezelőtt átlagosan 11 új beteget észleltünk évente, az utóbbi években ez már átlagosan 13/év volt, ez ugyancsak megfelel az irodalmi adatoknak (1, 2). Régióinkban nem került diagnosztizálásra sem paraneoplasztikus, sem IgA pemphigus, valamint a ritkább PV és PF alcsoportokba tartozó típusokat sem észleltünk az elmúlt hét évben. A pemphigoid csoportban az utóbbi 7 évben klinikánkon 1 pemphigoid gestationest, 4 LAD-ot észleltünk, nyálkahár-

tya pemphigoid nem volt.

A pemphigus betegségcsoportban a relatív egységes DIF kép mellett 3 betegnél a bazálmembrán mentén is megjelent pozitívitas, 2 betegnél C3-mal, egy betegnél IgA-val, azonban a klinikai kép és az antitest titerek alapján nem merült fel a paraneoplasztikus pemphigus lehetősége, ez a betegek utánkötése során sem igazolódott. Az IIF eredménye minden elvégzett esetben pozitív volt a PV csoportban, a foliaceus betegek között egy negatív eredményt kaptunk, a pozitív DIF és típusos emelkedett Dsg1 titer mellett. Az antitest ELISA vizsgálatok során a Dsg3 91,6%-ban a Dsg1 58,3%-ban volt pozitív, mely megfelel az irodalmi adatoknak (7, 11), mely szerint összességében az ELISA vizsgálatok szenzitivitása 90% felett van pemphigusban, a specificitás viszont még ennél is magasabb, közel 100% (7, 11). Egy PV betegünk esetében mind a Dsg1 és 3 negatív volt, a típusos pemphigus oris klinikai képe, a pozitív DIF és IIF lelet mellett. Az ő esetében egyéb antigének, pl. desmocollin kiváltó szerepe merül fel, azonban ennek tisztázására további vizsgálat nem történt. Egy betegnél a Dsg1 és 3 pozitívitas mellett az envoplakin is jelzetten emelkedett volt, azonban a klinikai kép és a betegség lefolyása nem vetette fel a paraneoplasztikus pemphigus lehetőségét, így az envoplakin diagnosztikai jelentőségét ebben az esetben elvetettük. A pemphigoid csoportban jelentős heterogenitás mutatkozott a DIF és szövettani vizsgálatok során, bár 65,1 %-ban típusos lineáris IgG és C3 pozitívitas volt látható, további 21,3%-ban a festődés szerrált jellegű volt, míg további 5,6%-ban az IgG és C3 mellett lineáris IgA depozíció is látható volt. Az IIF eredmények jóval alacsonyabb arányban mutattak pozitívítást (24,1%), mint az irodalmi adatokban tapasztalt 60-80% (7, 12, 13). Az ELISA vizsgálatok során 78,7 %-os pozitívitas volt BP180-ra, és 25,5 %-os pozitívitas BP230-ra. Az irodalmi adatok szerint BP180 esetében a szenzitivitas 77-100% közötti, és 39-94 % közötti BP230 esetében, ez utóbbi adatunk alacsonyabb a korábbi vizsgálatok adataihoz képest (14). A BP betegek 21,3 %-a negatív volt az ELISA során mindkét BP antigénre, és az ő DIF eredményeiket áttekintve, 1 kivételével szerrált pozitívítást mutattak mind IgG-vel, mind C3-mal. Náluk 7 esetben a betegség klinikai megjelenési formája is atípusos volt. Mivel a ritkább antigének (laminin 5, laminin μ 1, p200 protein, $\alpha\beta$ 4) (5) rutinszerű vizsgálatára egyelőre nincs lehetőségünk, az antigének meghatározása ezekben az atípusos esetekben még várat magára. Az antitest titerek a remisszióban lévő betegeknél szignifikánsan alacsonyabb értékeket mutattak a pemphigusos betegek esetében, pemphigoid esetében szignifikáns különbség nem volt, de az érdemi csökkenés jól látható. Ezek alapján kijelenthető, hogy az antitest titer jó marker a betegség nyomonkövetésére.

Összesítve az elmúlt 7 év eredményeit a DIF, IIF és ELISA vizsgálatok együttes alkalmazása során a pemphigus és pemphigoid betegek diagnosztikája közel 100%-os szenzitivitású és specificitású lett. Az ELISA vizsgálatok a pontos diagnózison kívül a betegség nyomonkövetésére, és ez alapján a terápia módosításához is jó alapot nyújtanak. A diagnosztikai módszerek precízebbé válásával első-

sorban az atípusos bullosus pemphigoidos esetek felismerése, és korábbi diagnózisa vált lehetővé, mely, tekintve a betegek növekvő számát, és az idősebb korosztály életmódjára gyakorolt hatását, ez lényeges szempont.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők szeretnének köszönetet mondani Csizmadia Zsuzsannának és Mészáros Viktóriának, a PTE Immunológiai és Biotechnológiai Intézet dolgozóinak az ELISA vizsgálatok során végzett áldozatos munkájukért.

RODALOM

1. *Langan S.M., Smeeth L, Hubbard R. és mtsai.*: Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *Br Med J.* (2008) *337*, 180
2. *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.
3. *Kridin K., Ludwig R.J.*: The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front Med (Lausanne).* (2018) *5*, 220.
4. *Schmidt E., Kasperkiewicz M., Joly P.*: Pemphigus. *Lancet.* (2019) *394*, 882-894.
5. *van Beek N., Zillikens D., Schmidt E.*: Diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Deustch Derm Gesell* (2018) *16(9)*, 1077-1091.
6. *Daniel B.S., Murrell D.F.*: Review of autoimmune blistering diseases: the Pemphigoid diseases. *J Eur Acad Derm Ven.* (2019) *33*, 1685-1694.
7. *van Beek N., Dährnich C., Johannsen N. és mtsai.*: Prospective studies on the routine use of a novel multivariant enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Am Acad Dermatol.* (2017) *76(5)* 889-894.
8. *Inamura E, Nishie W, Yamaguchi Y és mtsai.*: Linear IgA/IgG bullous dermatosis with autoantibodies directing the native and processed forms of BP180. *Br J Dermatol* 2019. <https://doi.org/10.1111/bjd.18642>
9. *Hertl M., Jedlickova H., Karpati S. és mtsai.*: Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment-guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) *29(3)*, 405-414.
10. *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)*, 867-877.
11. *Schmidt E., Dährnich C., Rosemann A. és mtsai.*: Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol.* (2010) *19(5)*, 458-63.
12. *Jankásková J., Horváth O.N., Varga R. és mtsai.*: Increased sensitivity and high specificity of indirect immunofluorescence in detecting IgG subclasses for diagnosis of bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol.* (2018) *43(3)*, 248-253.
13. *Sárdy M., Kostaki D., Varga R. és mtsai.*: Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. *J Am Acad Derm* (2013) *69(5)*, 748-753.
14. *Zhao C.Y., Murrell D.F.*: Advances in understanding and managing bullous pemphigoid. *F1000Research* (2015) *4*

Érkezett: 2020. 03. 25.

Közlésre elfogadva: 2020. 03. 27.