Autoimmun hólyagos betegségek ritka formái

Rare forms of autoimmune blistering diseases

PLÁZÁR DÓRA DR., MEDVEZ MÁRTA DR., PREISZ KLAUDIA DR.,
SÁRDY MIKLÓS DR., BECKER KRISZTINA DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai
Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők az autoimmun hólyagos betegségek ritka formáira vonatkozó korszerű ismereteket foglalják össze, különös tekintettel a klinikai kép és a differenciáldiagnosztika aspektusaira, valamint az új terápiás modalitásokra. Az elmúlt években az ismertebb pemphigus és pemphigoid kórképek mellett a ritka formákról szerzett ismeretanyag is jelentősen bővült. Bár terápia vonatkozásában egyelőre nincs jelentős különbség az egyes altípusok között, differenciáldiagnosztikájuk, pontos ismeretük segítheti valós prevalencia feltérképezését, valamint a célzott terápiák jövőbeni bevezetését.

SUMMARY

The authors summarize up-to-date knowledge about the rare forms of autoimmune blistering diseases, focusing on their clinical features, differential diagnosis and the modern therapy modalities. Besides the well known pemphigus and pemphigoid diseases, the knowledge about the rare autoimmune blistering diseases has been expanded. Although at this time, there is no significant difference between these diseases with regard to their therapy, the differential diagnosis is important for knowing their exact prevalences and it may lead to individual targeted therapies in the future.

Kulcsszavak:

**epidermolysis bullosa acquisita – IgA
pemphigus - paraneoplastic pemphigus
– lichen planus pemphigoides – anti p-200
pemphigoid – anti-laminin gamma-1
pemphigoid – autoimmun hólyagos
bőrbetegségek**

Key words:

**epidermolysis bullosa acquisita - IgA
pemphigus, paraneoplastic pemphigus
-lichen planus pemphigoides - anti p-200
pemphigoid - anti-laminin gamma-1
pemphigoid - autoimmune blistering diseases**

Rövidítésjegyzék:

AIBD= autoimmune blistering disease, autoimmun hólyagos betegség

BP= bullosus pemphigoid

COL7= VII. típusú kollagén

COL17= XVII. típusú kollagén

DIF= direkt immunfluoreszcencia

EBA= epidermolysis bullosa acquisita

IEN= intraepidermalis neutrophil dermatosis

IF= immunfluoreszcencia

IIF= indirekt immunfluoreszcencia

IVIG= intravénás immunglobulin

LAD= lineáris IgA dermatosis

LRP= lichen ruber planus

LPP= lichen planus pemphigoides

PNP= paraneoplastic pemphigus

SPD= subcornealis pustulosus dermatosis

Levelező szerző: Plázár Dóra dr.

e-mail cím: plazar.dora@med.semmelweis-univ.hu

Az autoimmun hólyagos betegségek (AIBD) olyan, nem csak bőrgyógyászati szempontból fontos kórképek, melyekben az epidermis integritásáért felelős desmosomák, valamint az epidermis-dermis kapcsolatát biztosító hemidesmosomák és a basalis membrán zóna proteinjei ellen antitestek termelődnek. Az antigén-antitest kapcsolódás a keratinocyták, valamint a hám-kötőszövet közötti kapcsolatok károsodását okozza, mely klinikailag hólyagok kialakulásában nyilvánul meg (1). A hólyagképződés szintje attól függ, hogy melyik kapcsolóstruktúra ellen termelődik patogén ellenanyag. A pemphigus betegcsoportban intraepidermalis, flaccid, ún. acantholyticus hólyagok alakulnak ki, mert a desmosomák működésének károsodása következtében a keratinocyták szétválhatnak. A hemidesmosomák és a basalis membrán alkotóelemei működésének sérülése a pemphigoid csoportban subepidermalis hólyagképződéshez vezet. Az e csoportba tartozó kórképekben a

	Intraepidermalis hólyagképződés (desmosomák)		Subepidermalis hólyagképződés (hemidesmosomák, BM proteinek)		
Kórkép neve	IgA pemphigus	Paraneoplasticus pemphigus- <i>kevert, ún, kettős rés képződés</i>	Lichen planus pemphigoides	P200 pemphigoid	Epidermolysis bullosa acquisita
Antigének	dsc1, dsg1, dsg3	envoplakin, periplakin, plectin, dezmozoplakin 1-2, BPAg1, dsg1, dsg3, dsc1-3, A2ML1 proteáz inhibitor, BPAg2	BPAg1 COL17(=BPAg2)	laminin- γ -1, ismeretlen p-200 kDa protein	COL7
Ellenanyagok típusa	IgA, C3	IgG, C3	IgG, C3 IgM	IgG, C3, (IgA, IgE)	IgG, C3 (IgA, IgM, IgE)
Immunfluoreszcens festődés (ellenanyagok lokalizációja)	intercelluláris	intercelluláris, lineáris	lineáris	lineáris	lineáris
Salt-split skin	-	-	epidermalis	dermalis	dermalis

1. táblázat

Az autoimmun hólyagos betegségek egyes ritka formáinak jellemzői

hólyagok fedele a teljes és intercelluláris kapcsolatait megtartott epidermis, ezért jellegzetesen feszes, álló falú bullák alakulnak ki (1-3). A két nagy betegségszámú klasszikus, ismertebb kórképei mellett számos ritka forma került leírásra (1. táblázat). Subepidermalis, feszes bullák képződésével járó ritka AIBD többek között az epidermolysis bullosa acquisita (EBA), a lichen planus pemphigoides (LPP) és a laminin- γ -1 pemphigoid, míg

az IgA pemphigusban intraepidermalisan alakulnak ki petyhüdt falú hólyagok. A daganatokhoz társuló, ún. paraneoplasticus pemphigusban (PNP) mind sub-, mind intraepidermalis-, ún. kettős rés képződés figyelhető meg (1. ábra) (1, 4). Valamennyi kórkép szignifikáns életminőség romlással jár, a stigmatizáló bőrtüneteken felül a potenciális társbetegségek, szekunder infekciók, valamint a terápia mellékhatásai akár életet veszélyeztető

1. ábra

A különböző AIBD-k patomechanizmusában eltérő kapcsolóstruktúrák ellen kialakult immunválasz játszik szerepet

állapotokat is előidézhetnek. Két, AIBD „specifikus” életminőséget mérő pontrendszer áll ma a klinikusok rendelkezésére, az „*autoimmune bullous disease quality of life*” (ABQOL), valamint a „*treatment-based autoimmune bullous disease quality of life*” (TABQOL) (5).

Diagnosztika

Ma az AIBD-k rutin diagnosztikájában a jellegzetes klinikai tüneteken túl a szövettani és a szerológiai vizsgálat játszik szerepet. Szövettan esetén a mintavétel a lézióból történik, melyen az általában kevert gyulladásos infiltrátum mellett a hólyagképződés szintje határozható meg. A hagyományos szövettani vizsgálat mellett direkt immunfluoreszcens (IF) technikával végzett szövettan is szükséges a bőrben *in vivo* található immunkomplexek kimutatására. A direkt IF-hez (DIF) perilezionális mintavétel szükséges, mert a hólyagból vett mintából sokszor nem mutatható ki a vizsgálni kívánt patogén antitest (1, 6). A DIF-hez használt, fagyasztott bőrmetszeteken a szöveti autoantitestek festődése elhelyezkedésüknek megfelelően pemphigoidban lineáris, pemphigusban intercelluláris (2. ábra). A tárgyalt subepidermalis hólyagképződéssel járó kórképekben IgG, ritkábban IgA

2. ábra

Intercellularis fluoreszcencia IgA-ellenes antitesttel és intraepidermalis acantholysis DIF képe IgA pemphigusban

és IgM típusú autoantitest, valamint C3 komplement lerakódás figyelhető meg (6). IgA pemphigusban a szöveti immunglobulin IgA típusú (7).

A szerológiai vizsgálatok háromfélék lehetnek: indirekt IF (IIF), ELISA és immunoblot technikák. Mindegyik vizsgálat a szérumban található keringő antitestek kimutatására szolgál. Az IIF segítségével kimutatható, hogy a keringő antitestek milyen struktúrákhoz kötődnek. A sóhasított bőr (salt-split skin (SSS)) technika is IIF technika, ennek segítségével a subepidermalis hólyagképződéssel járó kórképek tovább differenciálhatók aszerint, hogy az 1 M NaCl-ban kezelt bőrmintában keletkező arteficialis hólyag epidermalis vagy dermalis

oldalához kötődnek a hozzáadott antitestek (8). LPP-ben az autoantitestek az epidermalis, p200 pemphigoidban és EBA-ban a dermalis oldalon válnak láthatóvá (3. ábra) (5, 9, 10).

3. ábra

A sóhasított bőr technika a subepidermalis hólyagképződéssel járó AIBD-k további differenciálására szolgál. Epidermolysis bullosa acquisitában és laminin $\gamma 1$ pemphigoidban az antitestek kötődése az ábrán látható képhez hasonlóan dermalis

Az ELISA lehetővé teszi az egyes betegségekben előforduló különböző specifikus proteinek ellen irányuló patogén antitestek detektálását. Immunoblot során pedig lehetőség van az adott betegségben előforduló antigének molekulásúly alapján történő meghatározására. Ezt a technikát csak a ritka kórképek diagnosztizálására használjuk, és rutinszerűen nem elérhető, csak néhány európai centrumban (11).

IgA pemphigus

Intercelluláris IgA dermatosis néven is ismert. Patomechanizmusában a pemphigus vulgarishoz hasonlóan a keratinocyták sejtfelszíni komponensei ellen termelődő IgA típusú antitestek játszanak szerepet (12). Számos krónikus és malignus folyamattal hozták összefüggésbe, a pontos etiológia azonban egyelőre tisztázatlan. Két fő altípusa az ún. subcornealis pustulosus dermatosis (SPD) és az intraepidermalis neutrophil dermatosis (IEN). Bár az IgG-mediálta pemphigushoz képest enyhébb lefolyású kórkép, a pontos diagnózis felállítása és a megfelelő kezelés megválasztása elengedhetetlen (13).

Etiológia, patomechanizmus

Irodalmi adatok szerint a betegség leginkább lymphoproliferatív kórképekkel és szolid tumorokkal együtt fordul elő. A leggyakrabban IgA monoklonális gammopathia, ezen kívül többek között IgA típusú myeloma multiplex, T-sejtes lymphoma és tüdődaganat szerepelt a komorbiditások között. A malignus társbetegségeken kívül kiemelendő társuló colitis ulcerosa és Sjögren-szindróma, valamint a HIV koinfekció is (12).

A betegség hátterében a keratinocytá sejtek felszínén

található sejtdhéziós, ún. desmosomalis és nem-desmosomalis glikoproteinek ellen termelődő IgA típusú antitestek által kiváltott autoimmunválasz áll. Míg SPD-ben a desmocollin-1, IEN-ben a desmoglein-1 és desmoglein-3 viselkednek antigénként. A desmoglein-1 molekulát, mint az IEN egyik autoantigénjét klinikánk professzora, *Prof. Dr. Kárpáti Sarolta* írta le elsőként (7, 14).

Az antitestek kötődése erős gyulladásos autoimmunválaszt indukál, az epidermisben neutrophil sejt infiltráció alakul ki (12).

Klinikum

A klinikai képre jellemző a törzsön, a végtagokon és a hajlatokban kialakuló, viszkető, fájdalmas, flaccid vesiculák, pustulák jelenléte, melyek sokszor anuláris plakkok széléin jelentkeznek (4. ábra). Ritkábban előfordulhat fej-nyaki, illetve mucosalis, sőt palmoplantaris érintettség is. A hólyagok hamar rupturálnak és sárgás pörkkel fedett erosiók képződnek (12).

4. ábra

Az IgA pemphigus klinikai képe. A törzsön és a felső végtagon számos erythemás alapú hólyag. A léziók fájdalmasak lehetnek, viszkethetnek

Terápia

A kórkép kezelésére súlyos, kifejezett tünetek esetén napi 0,5-1 mg/ttkg prednisolonekvivalens induló dózisban alkalmazott szisztémás kortikoszteroidok választandók, a mellékhatások szoros monitorozása mellett. Emellett dapson adásának jótékony hatásáról számol be az irodalom, egy nemrég megjelent összefoglaló közlemény szerint ez a leggyakrabban alkalmazott gyógyszer az IgA pemphigus terápiájában (12). A terápiarezisztens betegek esetében colchicin, azathioprin, mycophenolat mofetil, methotrexat, valamint rituximab és adalimumab adása kísérhető meg (15).

Differenciáldiagnózis

Differenciáldiagnosztikai szempontból egyrészt az ún. Sneddon-Wilkinson betegség, más néven a klasszikus subcornealis pustulosus dermatosis jön szóba. A tünetek

jellege, lokalizációja megegyezik az IgA pemphigus azonos nevű altípusában látottakkal, DIF vizsgálattal azonban a két betegség elkülöníthető, ugyanis Sneddon-Wilkinson betegségben nincsenek desmocollin-1 ellenes IgA antitestek (16). További hasonló klinikai képet mutató betegség a psoriasis pustulosa, amelyben szintén subcornealis, apró pustulák jelentkeznek, és anuláris tünetek is előfordulhatnak. A flaccid bullák jelenléte miatt felmerülő pemphigus foliaceus elkülönítése szintén DIF vizsgálattal lehetséges. Pemphigus foliaceusban a desmoglein-1 ellen termelődő antitestek IgG típusúak (17). Szóba jöhet még a dermatitis herpetiformis és bakteriális infekció is (12).

Lichen planus pemphigoides

A kórképet először Kaposi Mór írta le 1882-ben. Korábban a lichen ruber planus (LRP) egy variánsának gondolták, de az antitest-depozitumok, majd később az antigénként viselkedő XVII. típusú kollagén azonosítását követően önálló entitásként került leírásra (9). A lichenoid tünetek mellett jellegzetesek a bullosus pemphigoidra (BP) emlékeztető, subepidermalis, feszes falú hólyagok (5. ábra). Számos esetben írták le ACE-gátlók, valamint HBV infekció provokáló szerepét. Egyelőre nincs konszenzus az LPP terápiájában, gyógyszeres kezelésként lokális és szisztémás kortikoszteroidok, valamint dapson, szisztémás immunszuppresszívumok és retinoidok adása jöhet szóba (9, 18, 19).

5. ábra

Lichen planus pemphigoidesben a lichenoid tünetek és bullák, erosiók együtt fordulnak elő (nyíl). A lábszár feszítő felszínén lichen ruber planusra jellemző fehéres, lividvörös papulák láthatók (csillagok)

Etiológia, patomechanizmus

A BPAg2, azaz a XVII-es kollagén (COL17) egy 180 kDa molekulású (és ezért BP180-nak is nevezett), a dermatoepidermalis junctionban elhelyezkedő hemidesmosomalis struktúrprotein. A COL17 ellenes autoantitestek legtöbbször a membránközele NC16A subdoménhez kötődnek, de a fehérje C-terminális része is antigénként viselkedik (20). Hasonlóan a bullosus pemphigoidhoz (BP), a 230 kDa tömegű dystonin-e (BP230 vagy BPAg1) ellen is termelődik antitest. Két, 130 kDa és 200 kDa molekulású antigén ellen termelődő, még nem azonosított ellenanyagot is leírtak (9).

Klinikum

Az LPP két önálló betegség jellegzetes tüneteit is mutatja. Az egyik a típusos LRP, melynek bőrtüneteire jellemzőek a viszkető, fehéres Wickham-rajzolatot és Köbner-jelenséget mutató, lividvörös, poligonális papulák és plakkok. Döntően a buccalis és a genitális mucosán fehéres rajzolat is látható lehet, mely a nyálkahártya laphámjának kóros elszarusodására utal. Szövettanilag fokális hyperkeratosis, a dermatoepidermalis junctio szintjében látható sávyszerű lymphocytás beszűrődés, valamint a basalis keratinocyták apoptosisa (PAS pozitív, ún. *Civatte-testek*) figyelhetők meg (9, 21, 22). A körömágy érintettsége aszimmetrikus körömdystrophiával, s akár az egész körömlemez elvesztésével is járhat. Kizárólag a nyálkahártyákat érintő esetekről is beszámoltak. A hólyagok típusosan a lichenoid bőrtünetek után, általában egészségesnek tűnő bőrfelszínen alakulnak ki (9).

Differenciáldiagnózis

Bullosus LRP-ben a hólyagok többnyire a lichenoid papulák vagy plakkok területén alakulnak ki, míg BP-ben általában urticariform plakkok társulnak következményes erosiókkal. Az LPP megjelenésekor a páciensek átlagéletkora általában jóval alacsonyabb a BP-ben szenvedő betegekéhez képest (23). El kell különíteni továbbá az erythema multiformétól és az atípusos subacut cutan lupus erythematosustól is. PNP-ben nemcsak a klinikai kép lehet hasonló, BP180 (=BPAg2) ellenes autoantitestek is kimutathatók (9, 24).

Terápia

Hübner és mtsai lokális dexamethason, 3 hetente 3 napig tartó 100mg/nap per os prednisolon lökéskészítés és 20 mg/nap acitretin per os jótékony hatásáról számolnak be. Alternatívaként, vagy a szteroid terápia adjuvánsaként 100 mg/nap dózissal dapson, 1000-2000 mg/nap, két dózissal elosztott mycophenolat mofetil, 1,5-3 mg/ttkg, szintén két dózisban adott azathioprin, 7,5-20 mg/nap dózissal methotrexat, illetve 2x500 mg/nap tetracyclin és 2x500 mg/nap nikotinamid kombinációja jöhet szóba (9).

Anti-200 pemphigoid / anti-laminin γ 1 pemphigoid

Az 1996-ban Zillikens és Hashimoto által leírt betegségben autoantitestek mutathatók ki egy 200 kDa tömegű, basalis membrán zónában elhelyezkedő protein ellen (25). *Dainichi és mtsai* a betegek 90%-ánál kimutatták, hogy a belőlük vett szérum reagál a laminin γ 1 C terminálisával, ezért a kórképet anti-laminin γ 1 pemphigoid néven említik (10, 26). Egyelőre az anti-laminin γ 1 antitestek direkt patogénitására nincs bizonyíték, a valódi patogén 200-kDa tömegű autoantigén molekuláris azonosítása várat magára (25). Sokszínű klinikuma a BP és az EBA jellegzetes tüneteire emlékeztethet, és bár – e két betegséghez képest – jóval benignusabb kórképként tartják számon, súlyos lefolyású esetekről is beszámoltak (25, 27, 28). Egy friss áttekintő közlemény szerint 1996 és 2018 között a világon összesen 113, valamennyi diagnosztikai kritériumot kimerítő eset került leírásra. Érdeklőség, hogy az esetek körülbelül 44%-át Japánból jelentették (10).

Etiológia, patomechanizmus

A laminin γ 1 egy extracelluláris mátrix glycoprotein, mely különböző laminin heterotimerek kialakításában vesz részt (26). Annak ellenére, hogy az anti-laminin γ 1 autoantitestek hasznos diagnosztikai markernek bizonyulnak, a patogenetikai szempontból releváns autoantigént még nem azonosították (25). Az anti-p200 pemphigoidos betegek szérumában található autoantitestek patogének, azonban a patogénitásuk nem a laminin γ 1 autoantitestek által közvetített, a két különböző egérmódelben végzett kísérlet során – bár a laminin γ 1 ellenes autoantitestek kötődtek a basalis membrán zónához –, egyik esetben sem volt látható hólyagképződés (10, 29, 30).

Az autoantitestek az esetek döntő többségében IgG, ritkábban IgA típusúak, de egy friss japán esettanulmány eosinophil sejtes szöveti infiltrációról és eosinophilia mellett szöveti és keringő IgE antitestekről számolt be (31).

Anti-laminin γ 1 pemphigoid és psoriasis

Az anti-laminin γ 1 pemphigoid eredetileg úgy került először leírásra, mint psoriasisban szenvedő betegekben kialakult, ismeretlen antigén kiváltotta pemphigoid. Ismert tény, hogy bullosus pemphigoid betegpopulációban a psoriasis előfordulása szignifikánsan magasabb, és az anti-laminin γ 1 pemphigoidos betegek harmada szenved ebben a betegségben. Több elmélet is létezik e két betegség együttes előfordulásának magyarázatára. A neutrofil infiltráció, valamint az általuk termelt kemoattraktánsok emelkedett szintje mindkét betegséget jellemzik. A neutrofilok számos metalloproteázt szintetizálnak, melyek a mátrixproteinek degradációjához, majd a degradált proteinek antigén epitópként való viselkedéséhez vezethetnek. Szintén a neutrofilokból felszabaduló mátrix metalloproteáz (MMP9) fokozza a laminin degradációját psoriasisban,

a laminin fragmentumok pedig serkentik a MMP9 expresszióját. E „pozitív visszacsatolás” hozzájárulhat a laminin γ 1 autoantitest-termelés-küszöbénecsökkenéséhez, ezáltal az antitestek fokozott termeléséhez, így az anti-p200 pemphigoid kialakulásához (32). Az öregedés is növelheti a fehérjekomponensek ellen kialakuló immunválasz kockázatát (33). Psoriasisban a keratinocyták *turnover*e extrém mértékben fokozott, így a körülöttük lévő extracelluláris mátrix egy „öregedőbb” mátrix képét utánozhatja, elősegítve az AIBD-k kialakulását (32).

Klinikum

A tünetek sok subepidermalis hólyagképződéssel járó AIBD-vel átfedést mutathatnak, a viszkető, erythemás plakkok és feszes falú vesiculák, bullák jellemzően a törzsön és a végtagokon alakulnak ki (6. ábra). Az irodalom

6. ábra

Onychodystrophia és a jobb metacarpophalangealis ízület felett kialakult, erodálódott bulla anti-laminin γ 1 pemphigoidban. A lézió kialakulásában feltehetően mechanikus trigger játszott szerepet.

szerint a betegek átlagéletkora 65,5 év, és több mint egyharmadukban nyálkahártya tünetek is jelentkeznek, leggyakrabban a szájban, illetve gyakori a fej-nyaki régió érintettsége is. A betegek 20%-ánál írtak le palmoplantaris tüneteket. Hegesedés és miliumok előfordulhatnak (10, 34).

Terápia

A kis esetszám, a különböző, olykor ellentmondásos irodalmi adatok, illetve a randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok hiánya miatt egyelőre nincs arany standard a betegség terápiájában. Lokális és szisztémás kortikoszteroidok, adjuváns terápiaként dapson, hosszú hatású tetracyclinek, cyclosporin, azathioprin, mycophenolát mofetil, nicotinamid, i.v. immunoglobulin, methotrexat, colchicin, valamint plazmaferesis jön szóba (10).

Epidermolysis bullosa acquisita

Az EBA egy klinikailag sokszínű kórkép, melyben a VII. típusú kollagén (COL7) ellen termelődő szöveti és keringő antitestek mutathatók ki. A VII. típusú kollagén az ún. horgonyzó fehérjék fő komponense, mely az epidermist az alatta fekvő basalis membránon keresztül a dermishez köti. Hibás működése következtében a két réteg közötti kapcsolat megszakad, a bőr sérülékennyé válik, hólyagok, erosiók, hegek, miliumok jelennek meg (35, 36). A COL7 nemcsak a bőrben található meg. Szerepet játszik a retina epithelsejtjeinek *Brunch-membrán*- és az alatta fekvő choriokapilláris réteghez való rögzítésében, valamint a mucosális réteget a submucosához kapcsolja, így súlyos esetben vakság, oesophagus stricturák és ízületi contracturák alakulhatnak ki (37, 38). Korábban két fő klinikai variánsát, az ún., klasszikus mechanobullosus és a gyulladásos formát különböztették meg (36). Más osztályozás klasszikus/mechanobullosus és nem klasszikus/nem mechanobullosus csoportokat különít el (38). Egy német kutatás szerint prevalenciája 2,8/ millió fő. Bármely életkorban előfordulhat, két életkori csúcsa a második és a hetedik évtizedre tehető (39). Bár számos más kórképpel összefüggésbe hozták, eddig csupán a Crohn-betegséggel való kapcsolata tűnik vitathatatlannak, mely az EBA-ban szenvedő betegek 25%-ában jelen van (5). A helyesen megválasztott terápia a hosszú távú szövődmények és a mortalitás csökkentése érdekében elengedhetetlen (37).

Etiológia, patomechanizmus

A COL7 molekulát felépítő kollagén pro- α 1 (VII) polipeptidek döntő többségét a keratinocyták, kisebb részüket a dermalis fibroblastok szintetizálják. Egy centrális, helikális kollagén doménból és két globuláris, ún. NC (*non-collagenous*) doménból állnak. A peptid N terminálisánál az NC1, a C terminálisánál az NC2 domén helyezkedik el. Három kollagén pro- α 1 (VII) polipeptid egy COL7 monomerré, majd a monomerek antiparallel dimerekké állnak össze, miközben a molekula C terminálisa eltávolításra kerül. A dimerek alkotják a horgonyzó COL7 molekulát, mely így a dermist a basalis membránon keresztül az epidermishez rögzíti (40). EBA-ban mind az NC1, mind az NC2 doménok epitópjai antigénként viselkednek (41, 42). Az autoantitestek legnagyobb hányada IgG, de a betegek 10%-ában IgA

antitesteket is detektáltak. Néhány esetben IgE és IgM típusú autoreaktív immunglobulinokról is beszámoltak (43). A COL7 autoantitestek termelődése CD4⁺ T sejt-dependens, és a folyamatban szerepet játszanak a neutrofil granulocyták is. Igazolták, hogy ún. antigénprezentáló (APC) sejtek – B sejtek, makrofágok, dendritikus sejtek – jelenléte nélkül a COL7-specifikus CD4⁺ T sejt válasz hiányzik. Lényegesnek tűnik a reguláló T sejtek (Treg) hiánya is (44-46).

Klinikum

Öt különböző fenotípusa került leírásra eddig, a *Roenigk és mtsai* által lejegyzett klasszikus mechanobullosus forma és négy ún. nem klasszikus, nem mechanobullosus forma, melyek klinikailag a BP-re, a nyálkahártya-pemphigoidra, a lineáris IgA dermatosisra vagy a Brunsting-Perry pemphigoidra hasonlítanak. A korábbi irodalmi adatok alapján nem mindig volt egyértelmű, hogy mely altípusok tartoznak az ún. gyulladásos formák közé (36, 38). A legfrissebb konszenzus alapján a BP-szerű variáns egyértelműen ebbe a kategóriába sorolandó, és mind a nyálkahártya-EBA, mind az IgA-EBA jelentkezhetsz gyulladásos formában. A Brunsting-Perry pemphigoid-szerű EBA ezzel ellentétben általában nem jár gyulladással. Az EBA két leggyakoribb megjelenési típusa a klasszikus mechanobullosus és a BP-szerű variáns. A klinikai tünetek akár egy betegen belül is változhatnak a betegség éveit alatt, sőt a BP-szerű forma klasszikus és nyálkahártya-pemphigoid-szerű formába is alakulhat. Függetlenül az altípustól, valamennyi betegnél megfigyelhető a bőr- és a nyálkahártya fokozott sérülékenysége, a hólyagok már enyhe traumát követően azonnal kialakulhatnak (38).

Klasszikus/mechanobullosus forma

2017-ben született konszenzus az EBA klasszikus megjelenési formájának klinikai kritériumrendszeréről. Ezek a bőr sérülékenysége, a traumának kitett területeken kialakuló feszes falú hólyagok és a nem gyulladt alapú erosiók, melyek hegek és miliumok hátrahagyásával gyógyulnak (38). Leggyakrabban a könyök, térd, kéz, láb és a sacralis régió bőrfelületei érintettek. A nyálkahártyán is kialakulhatnak tünetek. Előfordulhat hegesedő alopecia és onychodystrophia is (36). Enyhébb formáit a porphyria cutanea tardától és a pseudoporphyriától, súlyosabb eseteit a kezek és az ujjak fibrosisa miatt az örökletes epidermolysis bullosától kell elkülöníteni (36, 38).

Nem klasszikus / Nem mechanobullosus formák

Bullosus pemphigoid-szerű forma

A BP messze a leggyakrabban előforduló pemphigoid csoportba tartozó kórkép (3). Leggyakrabban a törzsön és a hajlatokban megjelenő feszes falú hólyagok, gyulladt alapú erosiók, urticariform plakkok és intenzív viszketés

jellemzik. Nyálkahártya tünetek is előfordulhatnak. A BP-szerű EBA-ban e karakterisztikus tünetek mellett atípusos léziók is megfigyelhetők. Érintett lehet az arc, valamint a végtagok fesztető felszíne, bullák a gyulladásmentes bőrön is jelentkezhetnek, valamint a klasszikus EBA-hoz hasonlóan atrophias hegek és miliumok alakulhatnak ki (5, 38).

Nyálkahártya-pemphigoid-szerű forma

Ebben a gyulladásos altípusban döntően vagy kizárólag a nyálkahártyán fordulnak elő a léziók. Érintett lehet az oralis, a nasalis, a laryngealis, az oesophagealis, az analis és genitális nyálkahártya, valamint a conjunctiva is. A hegesedő léziók atrophias hegeket, összenövéseket, szűkületet hagyhatnak hátra. Súlyos esetben oesophagus-, valamint életveszélyes larynx- és tracheostenosis alakulhat ki. Tünetei nagyon gyakran átfedést mutatnak a klasszikus, névadó nyálkahártya-pemphigoiddal, ezért sokszor akként is diagnosztizálják. Ez conjunctivalis vagy laryngealis érintettség esetén célszerűnek tűnhet, ugyanis ebben az esetben a súlyos szövődmények elkerülése végett a nyálkahártya-pemphigoidban alkalmazott erélyesebb kezelésre is szükség lehet. Az összes EBA-s beteg körülbelül 60%-ában vannak nyálkahártyatünetek, ebből 5-10% tartozik ebbe az alcsoportba (36).

7. ábra

Epidermolysis bullosa acquisita lineáris IgA dermatosis-szerű megjelenési formája az arcon.

Brunsting-Perry pemphigoid forma

Elsősorban a fej és a nyak érintett. A bőrtünetek közül hiányoznak az urticariform plakkok. A néha bevérzett subepidermális hólyagok atrophias hegek hátrahagyásával gyógyulnak. Csak a bőrön jelentkeznek a tünetek, a nyálkahártyák épek maradnak (5, 47).

Lineáris IgA dermatosis (LAD)-szerű forma

Az IgA-EBA egy szintén az EBA családjába tartozó kórkép, melyben lineáris IgA depozitumok láthatók a

Javasolt terápia	Irányelv		
	JDA	BSD	FSD
Megjelenés éve	2019	2018	2011
Elsővonalas terápia	<i>enyhe</i> : lokális kortikoszteroid±adjuvások <i>közepes, súlyos és terápiarezisztens</i> : lokális és szisztémás kortikoszteroid±adjuvások	<i>nem súlyos</i> : colchicin vagy dapson <i>súlyos*</i> : IVIG, szisztémás kortikoszteroid vagy <i>i.v.</i> pulzatis kortikoszteroid	<i>nem súlyos</i> : lokális kortikoszteroid <i>diffúz</i> : colchicin, dapson vagy sulfasalazin, lokális kortikoszteroid <i>súlyos</i> : cyclosporin A vagy IVIG
Másodvonalas terápia	<i>lsd. közepes, súlyos és terápiarezisztens</i>	<i>lsd. adjuvans terápia</i>	<i>nem súlyos</i> : cyclosporin A vagy mycophenolát mofetil <i>súlyos</i> : rituximab vagy extracorporalis photopheresis
Harmadvonalas terápia	<i>lsd. refrakter terápia</i>	<i>lsd. refrakter</i>	<i>nem súlyos</i> : IVIG, rituximab, extracorporalis photopheresis
Adjuvans terápia	<i>enyhe</i> : colchicin, dapson vagy szisztémás kortikoszteroid <i>közepes, súlyos és terápiarezisztens</i> : colchicin, dapson, azathioprin, <i>p.o./i.v.</i> cyclophosphamid, cyclosporin A, mycophenolát mofetil, vagy <i>p.o.</i> methotrexát, <i>i.v.</i> pulzatis kortikoszteroid, plazmaférezis, <i>i.v.</i> cyclophosphamid, rituximab	<i>nem súlyos, részleges terápiás válasszal</i> : szisztémás kortikoszteroidok <i>súlyos</i> : mycophenolát mofetil, cyclosporin A, azathioprin	
Refrakter terápia	IVIG	<i>nem súlyos</i> : szisztémás kortikoszteroid <i>súlyos</i> : rituximab	

**súlyos*: ocularis, laryngealis, oesophagialis érintettség vagy diffúz bőrtünetek

2. táblázat

Az epidermolysis bullosa acquisita különböző terápiás irányelvei a Japán Dermatológiai Egyesület (JDA), a Brazil (BSD) és a Francia Dermatológiai Társaság (FDS) szerint

Patel, P.M., Jones, V.A., Murray, T.N. és mtsai.: A Review Comparing International Guidelines for the Management of Bullous Pemphigoid, Pemphigoid Gestationis, Mucous Membrane Pemphigoid, and Epidermolysis Bullosa Acquisita. Am J Clin Dermatol 21, 557–565 (2020) 3. számú táblázata alapján

basalis membránban. Megjelenése hasonlíthat LAD-ra (7. ábra), a feszes falú bullákon túl anuláris és gyűrűs plakkok, miliumok és hegesedés alakulhatnak ki, utóbbi súlyosabb esetekben a nyálkahártyát is érintheti (38, 48).

Terápia

Az EBA terápiája nagy kihívást jelent a kis esetszám és a randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok hiánya miatt (49). Az elsőként választandó terápia általában 0,5–2,0 mg/kg/nap kezdő dózisú szisztémás kortikoszteroid. Colchicin, dapson, methotrexat, azathioprin, cyclosporin, mycophenolát mofetil és cyclophosphamid alkalmazható

kiegészítő kezelésként. Irodalmi adatok vannak intravénás immunglobulin (IVIG), rituximab, plasmapheresis, immunadsorpció, valamint extracorporalis photopheresis alkalmazásáról. Egy 2018-ban megjelent metaanalízis szerint IVIG és rituximab alkalmazása után teljes remisszió alakult ki (43).

Egy múlt évben megjelent friss közlemény az aktuális terápiás irányelveket foglalja össze (50). A tünetek súlyosságát a *Bullous Pemphigoid Disease Area Index* (BPDAI) pontrendszerrel határozták meg, alapja a bőrtünetek kiterjedtsége és a nyálkahártya-érintettség (50, 51). Három nemzetközi irányelv ismert az EBA terápiájában, ezeket a 2. táblázat foglalja össze. A

terápiás ajánlásokat a kórkép egyes altípusai szerint egyik nemzetközi protokoll sem különíti el (50-52).

Differenciáldiagnózis

Az altípusok előfordulási gyakorisága az egyes kontinenseken eltérő. Míg Európában a klasszikus mechanobullosus, addig az ázsiai országokban a BP-szerű forma gyakoribb. A különböző variánsok tünetei átfedést mutathatnak. Az EBA nemcsak klinikailag, hanem szövettanilag és immunológiai is megegyezhet a BP-vel. Atípusos tünetek, heggel gyógyuló léziók és miliumok, fej-nyaki lokalizáció, nyálkahártya érintettség, valamint fiatalabb kori manifesztáció esetén az EBA diagnózisa jöhet szóba. Nyálkahártyatünetek esetén nagyon fontos a nyálkahártya-EBA diagnózis megerősítése vagy kizárása, ugyanis ebben az esetben a súlyos mucosális tünetek agresszívebb, multidiszciplináris terápiás megközelítést igényelnek (38).

A kezelés megválasztása során elsődleges szempont a progresszió, valamint a hegedés következtében kialakuló potenciális szövödmények megelőzése. Fontos a mechanikai trauma kerülése, valamint immunszuppresszánsok megfelelő dózisban történő alkalmazása (37, 53).

8. ábra

Paraneoplasticus pemphigusban szenvedő beteg súlyos, kiterjedt bőr- és nyálkahártyatünetei. A kórkép prognózisa igen rossz

Paraneoplasticus pemphigus

A PNP egy ritka, de rendkívül súlyos, potenciálisan fatális kimenetelű megbetegedés, mely valamilyen neoplasiához társul. A kórképet először *Anhalt és mtsai* írták le 1990-ben. 2001-ben *Nguyen és mtsai* paraneoplasias autoimmun sokszervi szindrómaként (PAMS= *paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome*) definiálták, rávilágítva a betegség szisztémás természetére. Mortalitása magas, irodalmi adatok szerint 90% feletti (4, 24). Leggyakrabban 45 és 70 éves kor között fordul elő, de gyermekkorban is megjelenhet (24). A klinikai kép sokszínű, számos altípusát különböztetik meg (54). Egyéb pemphigustól való elkülönítésben segíthet a patkány hólyag szubsztráton végzett IIF, mert ez rendkívül gazdag plakinokban, s a plakin ellenes antitestek más pemphigusban nem találhatók meg (55, 56).

Etiológia, patomechanizmus

Az esetek túlnyomó többségében, irodalmi adatok szerint körülbelül 84%-ban lymphoproliferatív kórképekhez társul, de ismert megjelenése sarcomák, thymoma, valamint a bőr, a nyelv, a vagina laphámsejtes daganatai, a tüdő, a gyomor és a vastagbél carcinomái mellett is (7, 8). Felnőttekben leggyakrabban non-Hodgkin lymphomához, krónikus lymphoid leukaemiához és Castleman betegséghez társul, utóbbi gyermek- és kamaszkorban a leggyakoribb ok (7).

Bár patomechanizmusa egyelőre nem teljesen tisztázott, a bőrtünetek hátterében a tumorsejtek ellen kialakult immunválasznak tulajdonítanak nagy szerepet, mely során az autoantitestek keresztreagálnak desmosomális és hemidesmosomális antigénnel. A leggyakrabban azonosított antitestek a plakin család fehérjéi, az envoplakin, a periplakin, a desmoplakin-1 és desmoplakin-2, a plectin, valamint a BP antigének ellen alakultak ki (4). A desmosomális desmoglein és desmocollin, valamint az A2ML1 proteáz inhibitor ellenes autoantitestek egyes esetekben szintén kimutathatók voltak (55). A celluláris immunrendszer PNP-ben betöltött kulcsszerepéről egyre több irodalmi adat áll rendelkezésre. Citotoxikus T lymphocyták, NK sejtek és macrophagok nagy számban találhatóak a papillaris dermisben. Immunhisztokémiai vizsgálattal a legnagyobb mennyiségben CD68+ monocytákat és CD8+ T sejteket azonosítottak, utóbbiak megnövekedett interferon-gamma és tumornekrózis faktor-alfa termelése keratinocytá apoptózist indukált (4).

Klinikum

Bár egyelőre nem született konszenzus, négy fő tünet tekinthető a PNP minimum kritériumának. Jellemző a súlyos és perzisztáló stomatitis, az acantholysis vagy dermoepidermalis határon húzóódó, ún. interface dermatitis szövettani képe, anti-plakin antitestek jelenléte, valamint a háttérben megbújó malignitás. A kórkép általában fájdalmas, vérzékeny orális erosiókkal kezdődik, mely akár a nyelv egész területére is ráterjedhet (4). Egyes esetekben

a klasszikus pemphigusban észlelhető fájdalmas orális erosiók és cutan hólyagok dominálnak, máskor erythema multiforme, LRP vagy cutan graft versus host betegség tüneteire hasonló lichenoid, polymorph, vörös papulák és plakkok figyelhetők meg. Gyakori és karakterisztikus tünet a súlyos, makacs orális és conjunctivalis mucositis lichenoid bőrtünetekkel kombinálva, mely segíthet elkülöníteni a pemphigus vulgaristól és az LRP-től (56, 57). A kiterjedt tünetek és a nyálkahártya-érintettség Stevens-Johnson szindróma gyanúját vethetik fel (58). A betegekben a Nikolskij-tünet pozitív lehet. A bőrtünetek jellegzetesen a nyálkahártyatünetek kialakulása után jelennek meg, és rendkívül változatosak lehetnek (8. ábra). Petyhüdt vagy feszes falú bullák, gyulladt papulák, plakkok alakulhatnak ki, de extrém esetben a toxikus epidermalis necrolysisre emlékeztető kiterjedt hámfosztottság is megfigyelhető (4).

Az extracutan manifesztációk közül nem ritka az ocularis érintettség, mely cornealis erosiók, hegesedő conjunctivitis formájában jelentkezik (4, 59). Szövődményként myasthenia gravis okozta izomgyengeség is kialakulhat a keringő, a neuromuscularis junctionban és az izomban található acetylcholin receptor és -észteráz enzim, izomspecifikus kináz, ryanodin receptor és titin ellen termelődő autoantitestek miatt az érintett betegek 30-40%-ában (57).

A kórkép legsúlyosabb szövődménye az életet veszélyeztető restriktív bronchiolitis, valamint a következményes bronchiolitis obliterans, mely még agresszív terápia alkalmazása esetén is irreverzibilis. Irodalmi adatok alapján pulmonális szövődmény kialakulása esetén a maximális túlélés 27, anélkül 42 hónap (60). Egy japán tanulmány szerint egy nemrégiben azonosított antigén, az epiplakin megjelenése és a bronchiolitis obliterans kialakulása korrelációt mutat. Az epiplakin a bronchiolusok hámfában expresszáldó antigén, állatkísérletekben az epiplakin ellenes antitestek káros változásokat idéztek elő a bronchialis epithelben (61).

Terápia

A PNP kezelésében a szisztémás kortikoszteroidok a leggyakrabban választott szerek. A szteroid monoterápia sikertelensége esetén a kezelés cyclophosphamiddal, azathioprinnal, mycophenolat mofetillel egészíthető ki. IVIG és plazmapheresis jótékony hatásáról is beszámoltak (55). A humorális immunválaszt moduláló, rituximab és ibrutinib szintén ígéretes szereknek bizonyulnak (62). Minthogy a PNP patogenezisében nemcsak humorális, hanem celluláris folyamatok is szerepet játszanak, így ezekkel a szerekkel teljes remisszió nem érhető el. Az alemtuzumab egy CD52 ellenes antitest, mely marker mind a B, mind a T sejteken megtalálható, hatékony szer lehet mindkét útvonal gátlásában. A tocilizumab egy IL-6 receptor ellenes monoklonális antitest, mely két esetben

hatékonyan csökkentette a mucosist, a bronchiolitis obliterans kezelésében azonban hatástalannak bizonyult. Terápia-refrakter tüdőérintettség esetén végső esetben tüdőtranszplantáció jöhet szóba (55, 63).

Prognózis

A PNP kimenetele elsősorban az alapbetegségtől függ. Castleman betegségben, benignus thymomában a tumor eltávolítása után néhány betegnél gyors javulás volt észlelhető (24). A bőrtünetek azonban nem mindig regrediálnak a primer tumor hatékony kezelésének hatására, egy esetközlés szerint a nyálkahártya-PNP malignus thymoma eltávolítása után is fennmaradt (64). Malignus tumorokkal való előfordulás esetén a prognózis kedvezőtlen, nem csak a rosszindulatú megbetegedés magasabb mortalitása miatt, hanem azért is, mert ezekben az esetekben a PNP sokkal súlyosabb lehet, valamint kevésbé reagál az alkalmazott terápiára. Az alapbetegség progressziója, valamint az agresszív immunszuppresszív terápia miatt kialakult szepszis következtében a betegek többsége egy éven belül meghal. Egy francia tanulmány szerint a kombinált terápiában részesülő betegek túlélési aránya jobb. A PNP tekintetében rossz prognosztikai faktornak számít a tüdőérintettség, valamint a toxikus epidermalis necrolysis-szerű forma (65).

Köszönetnyilvánítás

A közlemény a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal NKFI FK_19-131916 azonosítószámú „Új neminvaszív optikai képalkotó technikák ritka dermatológiai kórképekben” projekt keretében jött létre. Kutatóhelyünk Referencia Központként az ERN Skin „European Reference Network for rare or low prevalence complex diseases” tagja.

IRODALOM

1. Witte M, Zillikens D, Schmidt E.: Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases. *Frontiers in Medicine* (2018) 5, 296.
2. Daniel BS, Murrell DF.: Review of autoimmune blistering diseases: the Pemphigoid diseases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (2019) 33(9), 1685-94.
3. Baum S, Sakka N, Artsi O és mtsai.: Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmunity Reviews* (2014) 13(4), 482-89.
4. Amber KT, Valdebran M, Grando SA.: Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome (PAMS): Beyond the single phenotype of paraneoplastic pemphigus. *Autoimmunity Reviews* (2018) 17(10), 1002-10.
5. Koga H, Prost-Squarcioni C, Iwata H és mtsai.: Epidermolysis Bullosa Acquisita: The 2019 Update. *Frontiers in Medicine* (2019) 5, 362.
6. Jindal A, Rao R, Bhogal B.: Advanced diagnostic techniques in autoimmune bullous diseases. *Indian Journal of Dermatology* (2017) 62(3), 268-78.

7. Hegazy S, Bouchouicha S, Khaled A és mtsai.: IgA pemphigus showing IgA antibodies to desmoglein 1 and 3. *Dermatology Practical & Conceptual* (2016) 6(4), 31-33.
8. Jindal A, Rao R, Bhogal BS.: Advanced Diagnostic Techniques in Autoimmune Bullous Diseases. *Indian Journal of Dermatology* (2017) 62(3), 268-78.
9. Hübner F, Langan EA, Recke A.: Lichen Planus Pemphigoides: From Lichenoid Inflammation to Autoantibody-Mediated Blistering. *Frontiers in Immunology* (2019) 10, 1389.
10. Kridin K, Ahmed AR.: Anti-p200 Pemphigoid: A Systematic Review. *Frontiers in Immunology* (2019) 10, 2466.
11. Witte M, Zillikens D, Schmidt E.: Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases. *Frontiers in Medicine* (2018) 5, 296.
12. Kridin K, Patel PM, Jones VA és mtsai.: IgA pemphigus: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2020) 82(6), 1386-92.
13. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunologic Research* (2018) 66(2), 255-70.
14. Kárpáti S, Amagai M, Liu WL és mtsai.: Identification of desmoglein 1 as autoantigen in a patient with intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis type of IgA pemphigus. *Experimental Dermatology* (2000) 9(3), 224-8.
15. Tsuruta D, Ishii N, Hamada T és mtsai.: IgA pemphigus. *Clinics in Dermatology* (2011) 29(4), 437-42.
16. Watts PJ, Khachemoune A.: Subcorneal Pustular Dermatitis: A Review of 30 Years of Progress. *American Journal of Clinical Dermatology* (2016) 17(6), 653-71.
17. Chatterjee M, Meru S, Vasudevan B és mtsai.: Pemphigus foliaceus masquerading as IgA pemphigus and responding to dapsone. *Indian Journal of Dermatology* (2012) 57(6), 495-97.
18. Onprasert W, Chanprapaph K.: Lichen Planus Pemphigoides Induced by Enalapril: A Case Report and a Review of Literature. *Case Reports in Dermatology* (2017) 9(3), 217-24.
19. Jang SH, Yun SJ, Lee SC és mtsai.: Lichen planus pemphigoides associated with chronic hepatitis B virus infection. *Clinical and Experimental Dermatology* (2015) 40(8), 868-71.
20. Sekiya A, Kidera M, Yamaoka T és mtsai.: A case of lichen planus pemphigoides with autoantibodies to the NC16a and C-terminal domains of BP180 and to desmoglein-1. *British Journal of Dermatology* (2014) 171(5), 1230-35.
21. Weston G, Payette M.: Update on lichen planus and its clinical variants. *International Journal of Women's Dermatology* (2015) 1(3), 140-49.
22. Goldscheider I, Herzinger T, Varga R és mtsai.: Childhood Lichen Planus Pemphigoides: Report of Two Cases Treated Successfully with Systemic Glucocorticoids and Dapsone. *Pediatric Dermatology* (2014) 31(6), 751-53.
23. Liakopoulou A, Rallis E.: Bullous lichen planus - a review. *Journal of Dermatological Case Reports* (2017) 11(1), 1-4.
24. Paolino G, Didona D, Magliulo G és mtsai.: Paraneoplastic Pemphigus: Insight into the Autoimmune Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences* (2017) 18(12), 2532.
25. Laufer Britva R, Amber KT, Cohen AD és mtsai.: Treatment and clinical outcomes in anti-p200 pemphigoid: a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (2020) 34(3), 465-72.
26. Dainichi T, Koga H, Tsuji T és mtsai.: From anti-p200 pemphigoid to anti-laminin gammal pemphigoid. *The Journal of Dermatology* (2010) 37(3), 231-8.
27. Commin M-H, Schmidt E, Duvert-Lehembre S és mtsai.: Clinical and immunological features and outcome of anti-p200 pemphigoid. *British Journal of Dermatology* (2016) 175(4), 776-81.
28. Rousseau L, Droitcourt C, Ropars N és mtsai.: Successful treatment of severe anti-p200 pemphigoid in a heart transplant recipient with a single cycle of rituximab. *Journal of the American Academy of Dermatology Case Reports* (2017) 3(3), 175-77.
29. Koga H, Ishii N, Dainichi T és mtsai.: An attempt to develop mouse model for anti-laminin γ 1 pemphigoid. *Journal of Dermatological Science* (2013) 70(2), 108-15.
30. Vafia K, Groth S, Beckmann T és mtsai.: Pathogenicity of autoantibodies in anti-p200 pemphigoid. *PLOS One* (2012) 7(7), 41769.
31. Komatsu-Fujii T, Dainichi T, Kaku Y és mtsai.: Anti-laminin γ 1 pemphigoid with IgE autoantibodies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (2020) 34(6), 276-78.
32. Dainichi T, Kabashima K.: Interaction of Psoriasis and Bullous Diseases. *Frontiers in Medicine* (2018) 5, 222.
33. Watanabe M, Natsuga K, Nishie W és mtsai.: Type XVII collagen coordinates proliferation in the interfollicular epidermis. *eLife* (2017) 6, 26635.
34. Goletz S, Hashimoto T, Zillikens D és mtsai.: Anti-p200 pemphigoid. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2014) 71(1), 185-91.
35. Kasperkiewicz M, Sadik CD, Bieber K és mtsai.: Epidermolysis Bullosa Acquisita: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Options. *The Journal of Investigative Dermatology* (2016) 136(1), 24-33.
36. Vorobyev A, Ludwig RJ, Schmidt E.: Clinical features and diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *Expert Review of Clinical Immunology* (2017) 13(2), 157-69.
37. Kumetz EA, Meyerle JH, Rivard SC.: Epidermolysis Bullosa Acquisita: A Case Report. *The American Journal of Case Reports* (2020) 21, 919432.
38. Prost-Squarcioni C, Caux F, Schmidt E és mtsai.: International Bullous Diseases Group: consensus on diagnostic criteria for epidermolysis bullosa acquisita. *The British Journal of Dermatology* (2018) 179(1), 30-41.
39. Hübner F, Recke A, Zillikens D és mtsai.: Prevalence and Age Distribution of Pemphigus and Pemphigoid Diseases in Germany. *The Journal of Investigative Dermatology* (2016) 136(12), 2495-98.
40. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L és mtsai.: Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *Anais Brasileiros de Dermatologia* (2020) 95, 551-69.
41. Schmidt T, Hoch M, Lotfi Jad SS és mtsai.: Serological diagnostics in the detection of IgG autoantibodies against human collagen VII in epidermolysis bullosa acquisita: a multicentre analysis. *The British Journal of Dermatology* (2017) 177(6), 1683-92.
42. Vorobyev A, Ujiie H, Recke A és mtsai.: Autoantibodies to Multiple Epitopes on the Non-Collagenous-1 Domain of Type VII Collagen Induce Blisters. *The Journal of Investigative Dermatology* (2015) 135(6), 1565-73.
43. Iwata H, Vorobyev A, Koga H és mtsai.: Meta-analysis of the clinical and immunopathological characteristics and treatment outcomes in epidermolysis bullosa acquisita patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13(1), 153.
44. Samavedam UKSRL, Iwata H, Müller S és mtsai.: GM-CSF Modulates Autoantibody Production and Skin Blistering in Experimental Epidermolysis Bullosa Acquisita. *The Journal of Immunology* (2013) 1301556.
45. Sitaru AG, Sesarman A, Mihai S és mtsai.: T Cells Are Required for the Production of Blister-Inducing Autoantibodies in Experimental Epidermolysis Bullosa Acquisita. *The Journal of Immunology* (2010) 184(3), 1596-603.
46. Haeberle S, Wei X, Bieber K és mtsai.: Regulatory T-cell deficiency leads to pathogenic bullous pemphigoid antigen 230 autoantibody and autoimmune bullous disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2018) 142(6), 1831-42.
47. Eichhoff G.: Brunsting-Perry Pemphigoid as Differential Diagnosis of Nonmelanoma Skin Cancer. *Cureus* (2019) 11(8), 5400.
48. Gottlieb J, Ingen-Housz-Oro S, Alexandre M és mtsai.: Idiopathic linear IgA bullous dermatosis: prognostic factors based on a case series of 72 adults. *British Journal of Dermatology* (2017) 177(1), 212-22.

49. Witte M, Koga H, Hashimoto T és mtsai.: Discovering potential drug-targets for personalized treatment of autoimmune disorders - what we learn from epidermolysis bullosa acquisita. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* (2016) 20(8), 985-98.
50. Patel PM, Jones VA, Murray TN és mtsai.: A Review Comparing International Guidelines for the Management of Bullous Pemphigoid, Pemphigoid Gestationis, Mucous Membrane Pemphigoid, and Epidermolysis Bullosa Acquisita. *American Journal of Clinical Dermatology* (2020) 21(4), 557-65.
51. Santi CG, Gripp AC, Roselino AM és mtsai.: Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita - Brazilian Society of Dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia* (2019) 94(2 Suppl 1), 33-47.
52. Ujiie H, Iwata H, Yamagami J és mtsai.: Japanese guidelines for the management of pemphigoid (including epidermolysis bullosa acquisita). *The Journal of Dermatology* (2019) 46(12), 1102-35.
53. Kumetz EA, Meyerle JH, Rivard SC.: Epidermolysis Bullosa Acquisita: A Case Report. *American Journal Case Reports* (2020) 21, 919432-32.
54. Wieczorek M, Czernik A.: Paraneoplastic pemphigus: a short review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* (2016) 9, 291-95.
55. Kim JH, Kim S-C.: Paraneoplastic Pemphigus: Paraneoplastic Autoimmune Disease of the Skin and Mucosa. *Frontiers in Immunology* (2019) 10, 1259.
56. Preisz K, Kárpáti S.: Paraneoplastic pemphigus. *Orvosi hetilap* (2007) 148(21), 979-83.
57. Wang R, Li J, Wang M és mtsai.: Prevalence of myasthenia gravis and associated autoantibodies in paraneoplastic pemphigus and their correlations with symptoms and prognosis. *British Journal of Dermatology* (2015) 172(4), 968-75.
58. Preisz K, Horváth A, Sárdy M és mtsai.: Exacerbation of paraneoplastic pemphigus by cyclophosphamide treatment: detection of novel autoantigens and bronchial autoantibodies. *The British Journal of Dermatology* (2004) 150(5), 1018-24.
59. Gong H, He K, Qu Y és mtsai.: Analysis and improvement of vehicle information sharing networks. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* (2016) 452, 106-12.
60. Wu S, Gao D, Zhang Y és mtsai.: Follicular lymphoma with paraneoplastic pemphigus as the first symptom: a case report and review of the literature. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* (2020) 13(7), 1915-23.
61. Tsuchisaka A, Numata S, Teye K és mtsai.: Epiplakin is a paraneoplastic pemphigus autoantigen and related to bronchiolitis obliterans in Japanese patients. *Journal of Investigative Dermatology* (2016) 136(2), 399-408.
62. Ito Y, Makita S, Maeshima AM és mtsai.: Paraneoplastic pemphigus associated with B-cell chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib and rituximab. *Internal Medicine* (2018) 57(16), 2395-2398.
63. Gu L, Ye S.: Tocilizumab Cannot Prevent the Development of Bronchiolitis Obliterans in Patients With Castleman Disease—Associated Paraneoplastic Pemphigus. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* (2019) 25(5), 77-78.
64. Lim JM, Lee SE, Seo J és mtsai.: Paraneoplastic Pemphigus Associated with a Malignant Thymoma: A Case of Persistent and Refractory Oral Ulcerations Following Thymectomy. *Annals of Dermatology* (2017) 29(2), 219-22.
65. Ouedraogo E, Gottlieb J, de Masson A és mtsai.: Risk factors for death and survival in paraneoplastic pemphigus associated with hematologic malignancies in adults. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2019) 80(6), 1544-49.

Érkezett: 2021.07.05.

Közlésre elfogadva: 2021.07.16.