

Terápiarezisztens bullosus pemphigoid esete

Case report of therapy resistant bullous pemphigoid

BOGNÁR MÁTÉ DR.¹, GYÖMÖREI CSABA DR.², KISS VIRÁG DR.¹, HANYECZ ANITA DR.¹
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs¹
Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Patológiai Intézet, Pécs²

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 45 éves, psoriasis miatt gondozott, guselkumab kezelésben részesülő nőbeteg esetét ismertetik, akinél 2021 őszén COVID vakcinációt követően erythemás seropapulák, majd anuláris elrendeződésű bullák jelentek meg. Kezdeti klinikai kép felvetette Sweet szindróma, illetve IgA-mediált autoimmun bullosus kórképek lehetőségét is, azonban a szövettani vizsgálat intraepidermális eosinophil spongiózis mellett lineáris bazál membrán menti IgG és C3 depozíciót – bullosus pemphigoidnak megfelelő képet véleményezett. ELISA vizsgálat BP180 elleni antitestek mellett bullosus pemphigoidban nem típusos kollagén VII autoantitest pozitívítást igazolt. A szokványos immunszuppresszió – szteroid és későbbiekben azathioprin kezelés – ellenére további progresszió volt látható. Tekintettel a terápiarezisztenciára, rituximab kezelés bevezetése mellett döntöttünk, melynek hatására a bőrtünetek regrediáltak, rendszeres kontroll során stabil tünetmentesség volt látható. Az irodalomban fellelhető esetközlésekben előforduló szokatlan manifesztációjú bullosus pemphigoidhoz hasonló módon, betegünk esetében pathogenetikai tényezőként a közel 10 éve fennálló psoriasis következtében létrejövő epitópszóródás valószínűsíthető.

Kulcsszavak:

**bullosus pemphigoid – psoriasis –
rituximab – kollagén VII**

SUMMARY

The authors present a case of a 45-year-old female patient, who has been previously treated for psoriasis with guselkumab. In 2021 after COVID vaccination seropapules on erythematous background and annular blisters developed. Early clinical presentation indicated Sweet syndrome or IgA-mediated autoimmune bullous diseases, however histological examination showed intraepidermal eosinophilic spongiosis with IgG and C3 deposits along the basal membrane – concluding the diagnosis of bullous pemphigoid. ELISA test revealed both anti-BP180 and anti-type VII collagen antibody positivity, the latter being atypical in bullous pemphigoid. Despite the usual immunosuppressant therapy – corticosteroid and later azathioprine – the clinical symptoms showed progression. Due to the therapy resistance, rituximab was administered, which resulted in complete regression of skin symptoms. During regular follow-up stable remission has been achieved. As described in the published medical case reports of atypical bullous pemphigoid, we suspect that the main pathogenetic factor could be epitope spreading caused by the 10-year history of psoriasis.

Key words:

**bullous pemphigoid – psoriasis –
rituximab – collagen VII**

A mindennapi bőrgyógyászati gyakorlatban bullosus pemphigoidot főként az idős populációban láthatunk. Fiatalabb korban az incidencia rendkívül alacsony (0,5/1 000 000 fő), emiatt differenciáldiagnosztikai kihívást jelenthet. A leggyakoribb subepidermális autoimmun hólyagos bőrbetegség, mely az elmúlt két évtizedben növekvő incidenciát mutat (2-4x), melynek hátterében a hosszabb várható élettartam és szélesebb körben alkalmazott leggyakoribb kulprit gyógyszerek mellett az atípusos megjelenésű, terápiarezisztens esetek pontosabb diagnosztikája állhat (1). A szerzők egy fiatal nőbeteg esete kapcsán veszik sorra a diagnosztikai kihívásokat, terápiás nehézségeket.

Esetismertetés

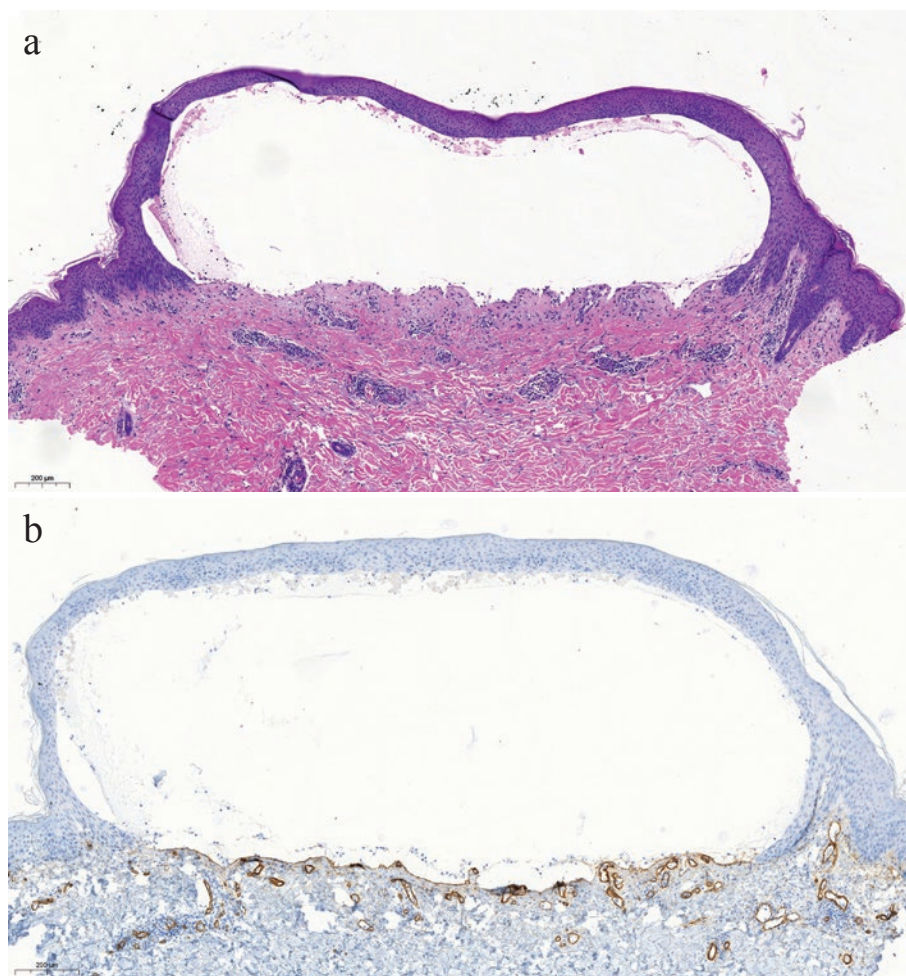
A 45 éves nőbeteg anamnéziséből 2010-ben diagnosztizált psoriasis emelendő ki. Pikkelysömör miatt a kezdeti lokális terápiák mellett acitretin, majd elégtelen terápiás válasz, illetve mellékhatások miatt 2021 áprilisában IL23-gátló guselkumab bevezetése történt, mely mellett tüneteinek teljes regressziója volt látható. 2021 novemberében, hetekkel a 3. COVID vakcinációt követően, testszerte 2-4 mm-es viszkető seropapulák, majd plakkok jelentek meg. Későbbiekben első észlelésünk alkalmával döntően végtagokon, erythemás alapon anuláris elrendeződésben feszes falú bullák voltak láthatóak (1. a, b ábra).



1. a, b ábra

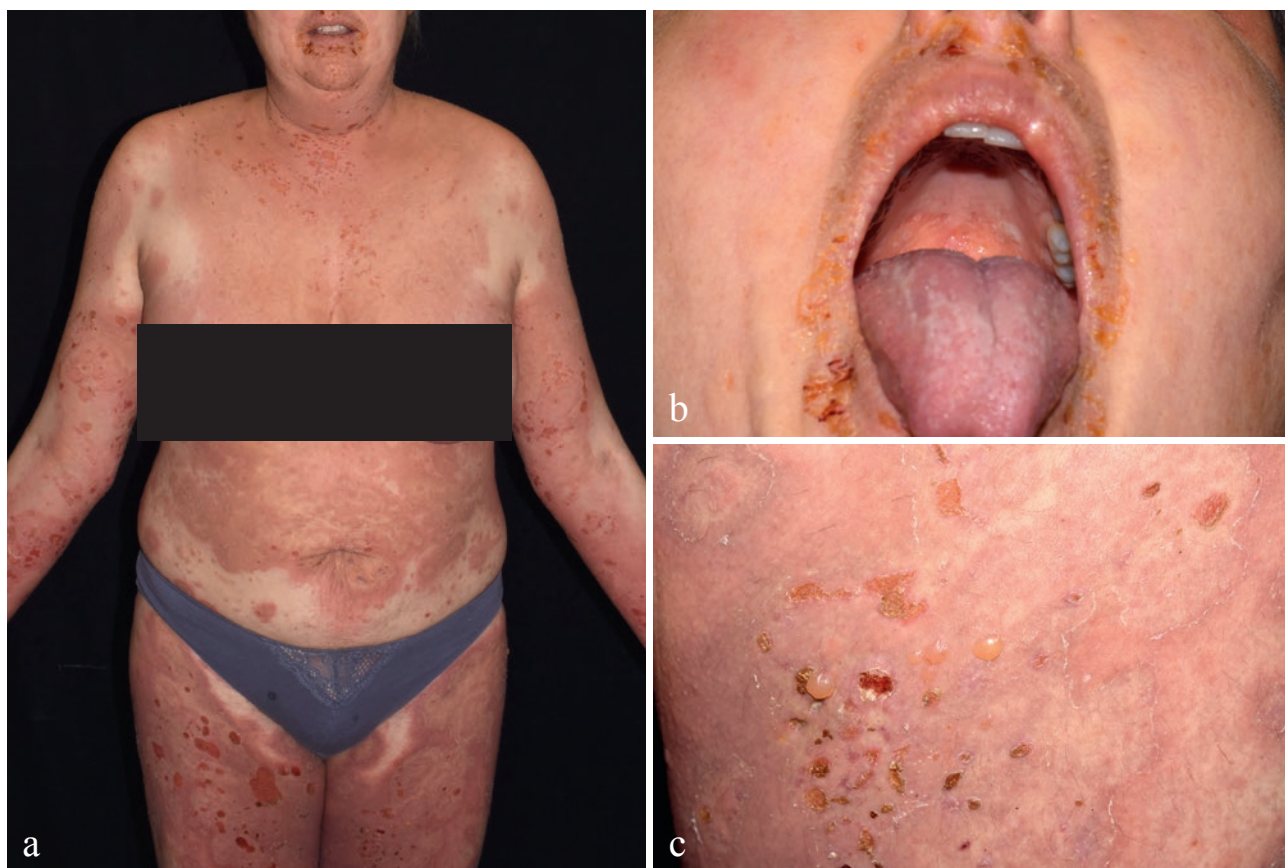
Erythemas alapon seropapulák, plakkok, valamint anuláris elrendeződésű feszes falú bullák

Klinikai megjelenés alapján számos lehetséges diagnózis merült fel; a kezdeti infiltrált seropapulák Sweet szindróma, a hólyagképződés autoimmun hólyagos bőrbetegségek, az anuláris elrendeződésű bullák lineáris IgA dermatosis lehetőségét vetették fel. Kivizsgáláskor eosinophilia (10,2%) és emelkedett IgE szint (>9000 U/ml) volt látható. Képalakító vizsgálatok során térfoglalás, infekt góc kizárható volt. Virologiai, Quantiferon és egyéb mikrobiológiai vizsgálatok negatív eredménnyel zárultak. Direkt immunfluoreszcencia a bazál membránban lineáris C3 és gyengébb intenzitású lineáris IgG pozitivitást mutatott, a hematoxilín és eozin festett metszeten subepidermális vesiculaképződést, neutrophil és eosinophil granulocytás infiltrációt, bullosus pemphigoidnak (BP) megfelelő képet írt le. ELISA vizsgálat anti-BP180 antitest emelkedett szintet (2, 6), továbbá BP-ben nem szokványos módon előforduló anti-kollagén VII pozitivitást (2, 8) igazolt. Tekintettel a kollagén VII ellenes antitest mérsékelt pozitivitására, epidermolysis bullosa acquisita (EBA) kizárása céljából kollagén IV jelölés történt, melynek során a hólyagképződés a lamina densa felett volt látható, mely EBA diagnózisa ellen szólt (2) (2. a, b ábra).



2. a, b ábra

- a) **HE festés, 60x nagyítás:** subepidermális vesicula, neutrophil és eosinophil granulocytás infiltráció
 b) **Kollagén IV festés, 70x nagyítás:** hólyagképződés a lamina densa felett



3. a, b, c ábra

Testiszerte erythema, bullaképződés, szájnyálkahártya erosiók

A klinikai tünetek és elvégzett vizsgálatok alapján bullosus pemphigoid diagnózisa volt felállítható. A kezdetben alkalmazott methylprednisolon (0,5 mg/ttkg) és lokális dezinficienssek, hámosító kezelés mellett tünetei fokozatos progressziót mutattak, arci ödéma és szájnyálkahártya erosiók voltak láthatóak, illetve a kezdeti anuláris elrendeződésű bullák testszerte progrediáltak (3. a, b, c ábra).

Szteroid dózisémelést (1 mg/ttkg methylprednisolon), illetve azathioprin terápia felépítését követően mérsékelt javulás volt látható csupán. Az elhúzódó hospitalizáció és a nagymértékű immunosuppresszió mellett szövődmények jelentkeztek; novum mellkasi fájdalom és EKG-n észlelt ST eleváció háttérben pericarditis igazolódott. Napokkal később jobb alsó végtagi izomgyengeség jelentkezett, neurológiai kivizsgálás során jobb oldali, kompressziós eredetű peroneus paresis igazolódott. A pericarditis kezelése céljából indított colchicin és a korábban megkezdett azathioprin terápia súlyos neutropéniát indukált, így ezek felfüggesztésre kerültek. A terápiarefrakter bőr- és nyálkahártyatünetek, illetve a fentnevezett mellékhatások miatt rituximab kezelés bevezetése történt (2x1000 mg 2 hét különbséggel), melynek hatására tüneteinek nagymértékű fokozatos javulását észleltük. Alacsony dóziszú methylprednisolon fenntartó terápia mellett bőrtünetei fokozatosan regrediáltak, mígnem fokozatos dóziscsökkentés mellett a szteroid terápia elhagyható volt, teljes tünetmentesség következett be.

Megbeszélés

A BP-re jellegzetes BP180 antitest mellett betegünk esetében kollagén VII ellenes antitest pozitivitás volt látható, mely irodalmi adatok alapján terápiarezisztenciára predisponáló faktor (3). Psoriasis és bullosus pemphigoid együttes előfordulását több esetről leírták már, ahol megfigyelték, hogy a jól ismert autoantitestek mellett (BP180 és BP230) egyéb antitestek megjelenése is jellemző. Feltételezhető, hogy psoriasisban szenvedő betegek tünetmentes bőrében abnormalis fehérjestruktúrájú bazális membrán és egészséges egyénektől eltérő dermoepidermális junkció (DEJ) struktúrfehérjei ellen képződnek antitestek, ugyanakkor ezen autoantitestek autoimmunitásban betöltött patogenetikai szerepe egyelőre nem tisztázott (4). Betegünk esetében régóta fennálló psoriasis okozta epitópszóródás valószínűsíthető a háttérben, mely jelenséget több közlemény is leírt bőrbetegségek megváltozott manifesztációjára, progressziójára kapcsán (5). Azonban a fent említett etiológiai tényezők mellett a tünetek kezdetét megelőzően fél évig tartó IL23-gátló guselkumab kezelés jelentőségét sem vethettük el. IL23 által kiváltott bullosus pemphigoidot az irodalomban mindössze egy esetben írtak le, illetve anti-TNF- α és IL12/ IL23-gátló kezeléskor ritka, ismert mellékha-

tásként tartják számon (6). A COVID világjárvány és a széleskörű vakcináció kapcsán számos esetben leírtak az oltást követően jelentkező, vakcina-indukálta bullosus pemphigoidot, így betegünknel a tüneteket egy hónappal megelőző, harmadik SARS-CoV2 ellenes vakcina szerepe szintén felmerült fentiek mellett provokáló etiológiai faktorként (7). Az autoimmun hólyagos bőrbetegségek diagnosztikájában, köztük bullosus pemphigoid esetében is, kiemelendő a szövettan mellett ELISA vizsgálat fontossága, mind a pathomechanizmus tisztázásában, mind pedig a pontosabb diagnózis felállításában. Betegünknel jelentkező terápiarezisztens bullosus pemphigoid háttérben valószínűsíthető psoriasis indukálta epitópszóródás mellett a fent említett etiológiai tényezők együttes hatása, melyek mind a betegség kiváltásában, mind pedig az atípusos megjelenésben és nem kielégítő terápiás válaszban szerepet játszhattak.

IRODALOM

1. *Khalaf Kridin, Ralf J. Ludwig*: The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front Med (Lausanne)*. (2018) 5, 220.
2. *Ho Yeol Lee, Seung Pil Ham, Yoo Won Choi és mtsai.*: The Value of Type IV Collagen Immunohistochemical Staining in the Differential Diagnosis of Autoimmune Subepidermal Bullous Diseases. *Acta Dermatovenerol Croat*. (2018) 26(2), 133-138.
3. *Delphine Giusti, Grégory Gatouillat, Sébastien Le Jan és mtsai.*: Anti-Type VII Collagen Antibodies Are Identified in a Subpopulation of Bullous Pemphigoid Patients With Relapse. *Front Immunol*. (2018) 9, 570.
4. *Renáta Bozó, Lili Borbála Flink, Nóra Belső és mtsai.*: Could basement membrane alterations, resembling micro-wounds at the dermo-epidermal junction in psoriatic non-lesional skin, make the skin susceptible to lesion formation? *Exp Dermatol*. (2021) 30(6), 765-772.
5. *L S Chan, C J Vanderlugt, T Hashimoto és mtsai.*: Epitope spreading: lessons from autoimmune skin diseases. *J Invest Dermatol*. (1998) 110(2), 103-9.
6. *Martina Burlando, Niccolò Capurro, Astrid Herzum és mtsai.*: Guselkumab-associated bullous pemphigoid in a psoriasis patient: A case report and review of the literature. *Dermatol Ther*. (2022) 35(1), e15207.
7. *Aashish, Aneesh Rai, Govinda Khatri és mtsai.*: Bullous pemphigoid following COVID-19 vaccine: An autoimmune disorder. *Ann Med Surg (Lond)*. (2022) 80, 104266.

Érkezett: 2023.05.16.

Közlésre elfogadva: 2023.05.17.