

Autoimmun hólyagos bőrbetegségek kezelése és gondozása

Therapy and follow-up of autoimmune bullous skin diseases

PROF. HUSZ SÁNDOR, MIHÁLYI LILLA, KISS MÁRIA,

BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA, PROF. KEMÉNY LAJOS

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ. Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika,
Szeged

University of Szeged, Albert Szent-Györgyi Medical Center, Department of Dermatology and Allergology,
Szeged, Hungary

Összefoglalás: Az autoimmun hólyagos bőrbetegségek, a pemphigus és pemphigoid csoport betegségeinek kezelése hasonló elven alapszik: immunoszuppresszív terápiát kell alkalmazni. Klinikánkon 1970 óta 463 pemphigoidban és 282 pemphigusban szenvedő beteget diagnosztizáltunk és kezeltünk az akut szakban, valamint gondoztuk a betegeket a tünetmentes állapot eléréséig. Később a szakrendelés illetve a háziorvos vette át a betegek gondozását. Ezekben a kórképekben a fenntartó kezelést a betegeknek életük végéig kell alkalmazni. Ezért klinikánkon olyan kezelési módot dolgoztunk ki, hogy lehetőleg a legkevesebb mellékhatás jöjjön létre ezen elhúzódó terápia során. Mindkét betegségben az elsődleges választás a kortikoszteroid kezelés. A mellékhatások elkerülése érdekében intermittáló kortikoszteroid terápiát vezettünk be. 2004 óta klinikánkon gondozott 80 pemphigusban és 95 pemphigoidban szenvedő beteg gondozásáról és a mellékhatások kialakulásáról számolunk be részletesen. A jelen dolgozatban a betegeknél a diagnózis felállítása és elkülönítő kórisztémzés a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően a legmodernebb immunhisztológiai és laboratóriumi eljárásokkal történt.

Kulcsszavak: intermittáló kortikoszteroid kezelés, pemphigus, pemphigoid, immunhisztológia

Abstract: The treatment of autoimmune bullous skin diseases like pemphigus and bullous pemphigoid is based on a similar principle: immunosuppressive therapy has to be used. Since 1970 at our department 463 patients with bullous pemphigoid and 282 patients with pemphigus were diagnosed from the acute phase of the disease and followed-up until they have reached the maintenance status. Further follow-up was carried out by our outpatient clinic and the general practitioner. In these illnesses the maintenance therapy should be used life-long. That is the reason why we have developed a special treatment protocol to minimize the side effects of this long lasting therapy. In both diseases the first choice of treatment is the corticosteroid. To avoid the side effects, intermittent corticosteroid therapy was introduced. Authors summarize their experience related to the follow-up period and the side effects during the therapy of 80 patients with pemphigus and 95 patients with pemphigoid since 2004. The diagnosis and differential diagnosis was done with the latest immunohistological and laboratory methods according to the international guidelines

Keywords: intermittent corticosteroid therapy, pemphigus, bullous pemphigoid, immunohistology,

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY
HEALTH SCIENCE

Közlésre érkezett:

Submitted:

Elfogadva:

Accepted:

60/1 34-46 (2015)

60/1 34-46 (2015)

2015. január 14.

January 14

2015. január 28.

January 28

PROF. HUSZ SÁNDOR

Szeged 6720

Korányi S. fasor 6.

husz.sandor@med.u-szeged.hu

Bevezetés

Az autoimmun hólyagos betegségek diagnózisa és kezelése a múlt század második felétől lényegesen megváltozott. A kortikoszteroid hatóanyag felfedezése előtt mindkét csoportba tartozó betegség többsége halálos volt. Az immunfluoreszcenciás (IF) technika teremtette meg a lehetőségét a két csoport betegségeinek elkülönítésére. A betegségben kialakuló keringő autoantitestek vizsgálata (indirekt immunfluoreszcenciás technika [IIF], salt-split-skin technika [SSS], immunoblot vizsgálatok, ELISA módszer) tette lehetővé a még finomabb diagnózist, az elkülönítő kórismézést.

A kortikoszteroidok (KS) és egyéb immunosuppresszív szerek megismerése és bevezetése a klinikai gyakorlatban óriási változást hozott a betegek tünetmentesítésében, életminőségében. Ennek köszönhető, hogy klinikánkon akut stádiumban egyetlen beteget sem veszítettünk el az elmúlt 45 év során.

Hazánkban az első DIF (direkt immunfluoreszcencia) technikával diagnosztizált autoimmun hólyagos betegséget 1970-ben észleltük és paraneoplasiás bullosisként közöltük (1). Azóta klinikánkon 463 bullosus pemphigiodban (BP) és 282 pemphigusban (P) szenvedő beteget diagnosztizáltunk és kezeltünk. Az így diagnosztizált és kezelt betegek során szerzett tapasztalatainkat írjuk le ebben a közleményben.

Módszerek

A betegek diagnózisának felállításában a jellegzetes klinikai kép mellett a rutin szövettani vizsgálat, a DIF, az IIF, a SSS technika, az immunoblot valamint az ELISA vizsgálat segít (2). Ma már DIF vizsgálat nélkül a fenti betegségek diagnózisa nem elfogadható

A rutin szövettani vizsgálattal megállapítható a hólyag lokalizációja. DIF vizsgálatához hólyag melletti, látszólag ép bőrterületről történik a biopszia. Kriosztátban készítjük a metszeteket és FITC-el jelezett IgG, IgA, IgM és C3 konjugátummal inkubáljuk. IIF-hez normál humán bőrt majom és nyúl oesophagust használunk szubsztrátumként és ezeket a betegek szérumának 1/32-es hígításaival inkubáljuk, majd a DIF vizsgálatoknál használt IgG konjugátummal festjük. A SSS módszernél a normál humán bőrt 1,0 M-os sóoldatban inkubáljuk 24 órán keresztül és az így nyert mintával IIF vizsgálatot végzünk. Ilyenkor a bőr úgy válik el a kötőszövegtől, hogy az epidermális részhez a bazálmembrán lamina lucida része, a kötőszövethez pedig a lamina densa kapcsolódik (3).

Igen nagy jelentőségű volt az a tudományos felfedezés, ahol a hólyagos betegségek antigén struktúráját aminosav szekvenciáját mutatták ki. Így vált lehetővé több speciális módszer kifejlesztése, amellyel az egyes betegségek elkülönítő kórismézését lehetett továbbfejleszteni (4).

Immunoblot technika során Hashimoto és munkatársainak (5) az általunk kissé módosított eljárását alkalmaztuk. Korábban az ELISA vizsgálat során Peptid és Plot Structure segítségével a BP antigének antigenikus epitópjait választottuk ki, amelyeket kémiai szintetizáltunk, BP szérumokkal teszteltük és legjobbakat rekombináns fúziós proteineként előállítottuk és ezt használtuk az ELISA módszerhez (6,7). Ma már kereskedelmi forgalomban elérhető ELISA tesztek használunk (MESACUP BP180 és BP230, desmoglein 1 [Dsg1] és desmoglein 3 [Dsg3], MBL Medical and Biological Laboratories, Nagoya, Japan).

Betegek

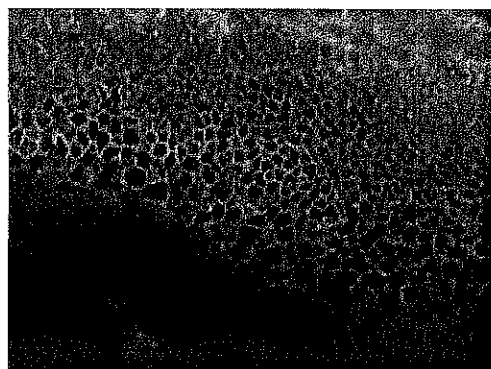
A pemphigus (P) krónikus, intraepidermális hólyagképződéssel járó betegség. A betegeknél gyulladásmentes alapon jelentkeznek petyhüdt falú, könnyen felfakadó hólyagok (1. ábra).



1. ábra: *Pemphigus vulgaris* klinikai képe

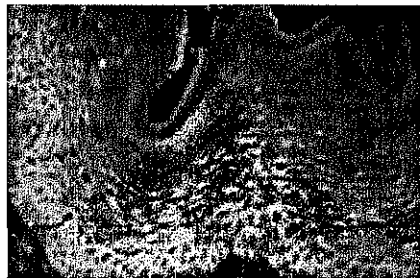
Fig 1: *The clinical picture of pemphigus vulgaris*

A szájnyálkahártyán is eróziók alakulnak ki és gyakran itt jelentkeznek az első tünetek. DIF vizsgálattal a hám intercelluláris fluoreszcenciáját lehet kimutatni IgG és C3 konjugátummal valamint IIF módszerrel a betegek szérumában ugyancsak a hám intercelluláris állományához kötődő antitestek vannak jelen (2. és 3. ábra).



2. ábra: *Pemphigus vulgaris* esetén DIF vizsgálattal intercelluláris fluoreszcencia látható C3 konjugátummal

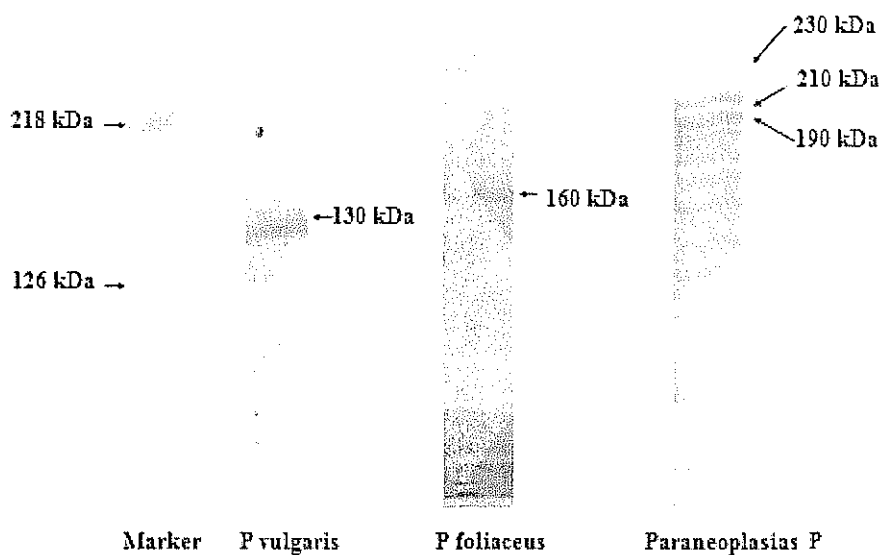
Fig 2: *DIF analysis demonstrates the binding of C3 to the intercellular cement substance in pemphigus vulgaris*



3. ábra: IIF vizsgálat képe pemphigus vulgaris esetén majom nyelőcső szubsztrát alkalmazásával

Fig 3: The picture of IIF study in pemphigus vulgaris monkey oesophagus as substrate

P vulgarisban 130 kD-os desmoglein3, P foliaceusban a 160 kD-os desmoglein 1 mutatható ki immunoblot módszerrel.(4. ábra) Ez utóbbi kórképben sokszor hólyagokat nem is lehet látni, csak egy felületes hámlást, mivel a hólyag elhelyezkedés egész felszínesen, subcorneálisan van. Paraneoplasias P esetében többféle antigén játszik szerepet az igen súlyos, sokszor az alapbetegség miatt gyógyíthatatlan, halálos kórforma kialakulásában (leggyakrabban súlyos hematológiai betegség van a háttérben). A bőrtünetek mellett, igen súlyosak a szájnyalkahártya manifesztációk is. Immunoblot vizsgálattal a többféle antigén struktúra miatt létraszerű képet lehet kimutatni (4. ábra).



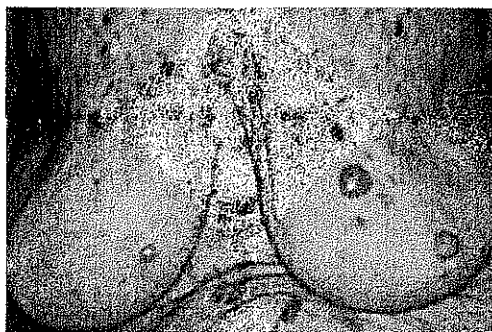
4. ábra: A pemphigus vulgaris csoporthoz tartozó kőrképek elkülönítése immunoblot vizsgálattal

Fig 4: Differential diagnosis of pemphigus group with immunoblot analysis

IgA P esetén a hálózatos fluoreszcencia IgA konjugátummal mutatható ki. Klinikailag két formája ismeretes: intraepidermalis neutrophil dermatosis és a subcornealis pustulosis.

Előfordul gyógyszer okozta P is. A következő gyógyszerek válhatnak ki P-szerű tüneteket: D-penicilamin, phenol+thiol származékok, phenol tartalmú gyógyszerek: cephalosporinok, rifampicin, levodopa, acetyl szalicilsav [Aspirin], heroin, phenobarbital, stb. (8)

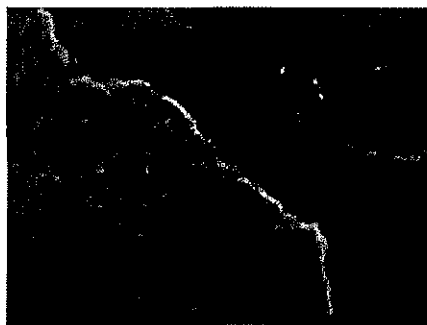
A BP subepidermalis hólyagképződéssel járó, elsősorban az idősebb korosztályt érintő krónikus betegség. A betegeknél gyulladásos alapon jelentkeznek a feszes falú, nehezen felfakadó hólyagok, amelyeket viszketés is kísér (5. ábra).



5. ábra: *Bullosus pemphigoid* klinikai képe

Fig 5: *The clinical picture of bullous pemphigoid*

A szájnyálkahártyán az esetek 50%-ában alakul ki tünet. DIF vizsgálattal lineáris bazálmembrán fluoreszcenciát lehet kimutatni IgG és C3 konjugátummal (6.ábra) valamint IIF vizsgálattal is ilyen autoantitesteket lehet detektálni.



6. ábra: *Bullosus pemphigoid* esetén DIF vizsgálattal lineáris bazálmembrán festődés látható IgG konjugátummal

Fig 6: *Linear basement zone deposits of IgG in bullous pemphigoid with DIF analysis*

SSS módszerrel az antitestek az epidermalis bazálmembránhoz kötődnek (7.ábra) ellentétben az epidermolysis bullosa acqüstával és a kötőszöveti betegségekben kialakuló hólyagos kórképekkel, ahol az antitestek a kötőszöveti bazális membránhoz kötődnek (8. ábra).



7. ábra: SSS módszerrel az IgG antitestek az epidermális bazálmembránhoz kötődnek BP esetén

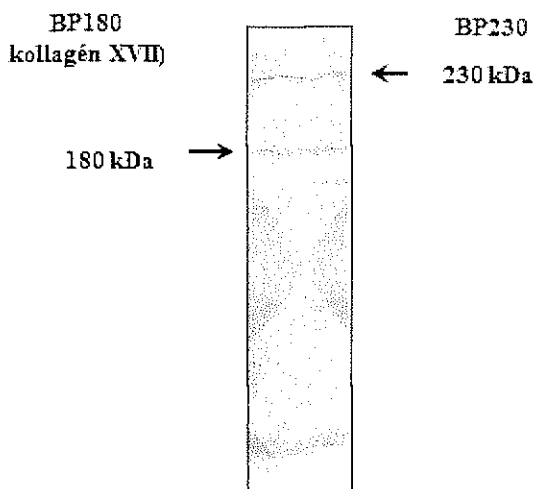
Fig 7: Circulating IgG antibodies bind to the epidermal site of SSS in a patient with BP



8. ábra: SS módszerrel az IgG antitestek a kötőszöveti bazálmembránhoz kötődnek EBA esetén

Fig 8: Circulating IgG antibodies bind to the dermal site of SSS in EBA

Immunoblot vizsgálattal mutatható ki a kórkép major antigénje a 230 kD-os hemidesmosomális protein önmagában, vagy a 180 kD-os minor antigénnel együtt (9. ábra).



9. ábra: Immunoblot vizsgálattal mutatható ki a BP major antigénje, a 230 kD-os hemidesmosomális protein önmagában, vagy a 160 kD-os minor antigénnel együtt

Fig 9: Major antigene of BP, the hemidesmosomal protein of 230 kD, is detectable with immunoblot alone or together with the minor antigene of 160 kD

A betegség fiatalabb korban is előfordul, ezt juvenilis BP-nek hívjuk. Itt a DIF vizsgálat során általában IgA konjugátummal látható a lineáris bazálmembrán fluoreszcencia.

Gyógyszer okozta BP-ok is előfordulnak. Kiváltó gyógyszerek: fluoxetine (prozac), furosemide, amiodarone, NSAID, béta-blokkolók, neuroleptikumok, stb. (9)

Vannak paraneoplasziás BP-ok is, bár ezeknek létjogosultsága vita tárgya az irodalomban (10-15). Saját adataink szerint sokszor ilyen esetekben csak C3 konjugátummal látható a bazálmembrán fluoreszcencia.

A terhesség utolsó harmadában előforduló herpes gestationis esetében is Ig-kal gyakran nem, csak C3 konjugátummal mutatható ki a bazális membrán reakció. Ez utóbbi kórkép átmeneti autoimmun betegség.

Igen súlyos következményei lehetnek a hegesedő nyálkahártya Pg-oknak. A szemre lokalizálódó forma vaksághoz is vezethet. A cicatrizáló nyálkahártya pemphigoidban az autanitestek spektruma szélesebb.

Kezelés és gondozás

Mind a P, mind a BP kezelésében a KS kezelés az első választás. Kivételt képeznek azok az esetek, ahol az IgA antitesteknek is van patogenetikai szerepük, ahol az első választás diamino-difenil-sulfon (Dapson Fatol) és csak szükség esetén egészítjük ki a kezelést szteroidokkal. A betegek kezelésénél azt az elvet vezettük be, hogy nagy legyen a bevezető KS dózis, amelyet addig adunk, amíg a betegeknél újabb hólyag nem jelenik meg. Ez általában 2-4 hetet vesz igénybe; P esetén hosszabb, BP esetén rövidebb ez az időszak. A terápiás dózis nagysága természetesen függ a betegség kiterjedtségétől, a beteg általános állapotától és az esetleges társbetegségektől is. Szteroid spórolás miatt főleg P-ben a kezelést azathioprinnel (Imuran) is kiegészítjük. A szteroid mellékhatások megelőzése miatt kiegészítő terápiaként gyomorvédelmet (H₂ receptorra ható szereket, proton pumpa gátlókat) kálium és kalcium pótlást alkalmazunk, valamint az elhúzódó kezeléseknél D₃-vitamint.

A KS bevezető dózisa P-ban általában 1,2mg/kg/nap (100 mg/nap); BP-ben általában 0,6 mg/kg/nap (50 mg/nap). Amikor már újabb hólyag nem jelentkezik a betegnél, elkezdjük csökkenteni a KS dózist intermittáló jelleggel. (I. táblázat: egy BP-ben szenvedő betegünkénél a KS dózisának csökkentését példaként mutatjuk be)

I. TÁBLÁZAT: A prednisolon dózisének csökkentése Bp esetén

TABLE 1: Reduction of prednisolone dosage in BP

| Kezelés/106 days of treatment | Prednisolon dózisa/Prednisolone dosage |
|-------------------------------|--|
| 0. hét/0. week | 50 mg naponta/50 mg daily |
| 2. hét/2nd week | 50 mg-25 mg alternálva/50 mg-25 mg alternately |
| 4. hét/4th week | 35 mg-15 mg alternálva/35 mg-15 mg alternately |
| 6. hét/6th week | 30 mg-10 mg alternálva/30 mg-10 mg alternately |
| 8. hét/8th week | 30 mg-5 mg alternálva/30 mg-5 mg alternately |
| 10. hét/10th week | 30 mg másnaponta/30 mg every second day |
| 14. hét/14th week | 25 mg másnaponta/25 mg every second day |
| 26. hét/26th week | 20 mg másnaponta/20 mg every second day |
| 50. hét/50th week | 15 mg másnaponta/15 mg every second day |
| 74. hét/74th week | 10 mg másnaponta/ 10 mg every second day |

Az egyik nap dózisát felére csökkentjük és a betegség állapotától függően a további csökkentéseket is ily módon folytatjuk (mindkét napi dózist csökkentjük és végül elérjük, hogy a betegek másnaponta szednek 30 mg prednisolont). Ezt a későbbiek során, a betegek gondozása alkalmával, tovább lehet csökkenteni az elkövetkező hónapok során, P-ban lassabban, BP-ben gyorsabban. Így fokozatosan kialakul egy olyan fenntartó dózis, amit a betegeknek életük végéig szedniük kell. Az elmúlt évek során több olyan betegünk volt, akiknél egyéb betegség, vagy a kórkép nem kellő ismerete miatt leállították a fenntartó szteroid kezelést és a hólyagos kórkép rövidebb (néhány hónap) vagy hosszabb (1-2 év) idő múlva recidivált.

Az utóbbi 10 évben klinikánkon gondozzuk az autoimmun betegeket. Az ebben az időszakban gondozott P-os (43 nő és 37 férfi, átlagéletkor 61,2 év) betegek esetében a fenntartó KS dózis 19,6 mg másnaponta és BP-ben (56 nő és 39 férfi, átlagéletkor 78,3 év) ez 15,2 mg másnaponta. A fenti gondozott betegek esetében feltérképeztük a mellékhatásokat is.

Klinikánkon szisztémás KS kezelésre prednisolon és metilprednisolon állt rendelkezésre. Mi ellentétben az egyéb autoimmun betegségek kezelésében javasolt metilprednisolon helyett a prednisolont preferáltuk, mert úgy tapasztaltuk, hogy az előbbi kezelés mellett több volt a mellékhatás.

Az elhúzódo KS terápia mellékhatásai jól ismertek, mint a csonttrikulás, vérnyomás és vércukorszint emelkedés, bőrsorvadás, gyomor- ill. nyombél fekély, fertőzésekre való

fokozottabb hajlam, csökkent sebgyógyulás. Mi a mindennapi gyakorlatunk során a leggyakrabban fertőzésekkel találkoztunk, mint övsömör (n=7), orbánc (n=4) tüdőgyulladás (n=13). Viszonylag gyakori volt még a betegeknél a korábban is ismert cukorbetegség romlása, a nem-inzulin dependens cukorbetegségnél átmeneti vagy tartós inzulin beállítás szükségessége (n=12), valamint néhány esetben diabétesz kialakulása (n=6). Osteoporosis (n=9) és a iatrogén Cushing szindróma (n=4) is előfordult betegeink körében. Egyéb mellékhatásokkal csupán elvétve találkoztunk. Zárójelben az egyes esetek számát tüntettük fel.

Megbeszélés

A P halálózása az 1950-es években a KS kezelés hatására 79 %-ról 29 %-ra csökkent, majd az adjuváns terápiák következtében 5,9 %-ra (10,11). A 2003-as, a Brit Dermatológusok Társasága által ajánlott „guideline”, terápiás javaslat, P enyhe eseteiben 0,5 mg/kg/nap (40-60 mg/nap), súlyosabb esetekben 1 mg/kg/nap (60-100 mg/nap) KS, és ezt a dózist, ha nem elegendő 5-7 nap múlva 50-100 %-kal megemelik (16). Nagyon magas dózis esetén metilprednisolon intravénás terápiát javasolnak néhány napra. Általában 2-3 hét folyamatos KS kezelés után újabb hólyag nem jelentkezik és ekkor lehet a szteroid dózisének csökkentését megkezdeni. Bystran és munkatársai(17) szerint kéthetente a dózis 50 %-ával, egészen a naponta 20 mg/nap dóziséig. Kiegészítő terápiaként a leggyakrabban azathioprint adnak 1,5-2,5 mg/kg dózisban, de egyéb készítmények is szóba jönnek: cyclophosphamid, mycophenolate mofetil, arany, methotrexat, ciclosporin, dapsone, stb. (18,19).

2012-ben ugyanez a Brit Dermatológus Társulat BP-ben enyhe esetekben 0,3 mg/kg, közepes súlyos esetekben 0,5 mg/kg, súlyos formákban 0,75-1 mg/kg dózist javasolnak a guideline-ban. Az akut tünetek lezajlása után 3-4 hét múlva fokozatosan csökkentik a dózist 15 mg/nap adagra és ezt tovább csökkentik 10 mg/nap dóziséra (20). Itt is a szteroid spórolás céljából azathioprint adnak. Egyéb próbálkozások is ismertek az irodalomban hatékony: lokális szteroid kezelés, szisztémás antibiotikum (doxycyclin, erythromycin), nicotinamid, dapsone, cyclophosphamid, methotrexat, rituximab, stb. Saját megfigyelésünk szerint a szisztémás antibiotikus kezelés nem eredményes, a helyi szteroid kezelés is csak a lokalizált formákban.

Az irodalmi adatokat figyelembe véve betegeinknél mi is első választásként a szisztémás KS kezelést preferáltuk. Mind a P, mind a BP vonatkozásában kellően nagy dózissal kezdünk (természetesen a betegség súlyosságát figyelembe véve). Ez a véleményünk azért alakult ki, mert néhány esetben, amikor nem volt elegendő nagy a kezdő KS dózis és nem javult a beteg állapota 1-2 héten belül, emelni kellett a kezdő dózist és azt tapasztaltuk, hogy sokkal nehezebben alakult ki az egyensúlyi állapot. Ezért betegeinknél inkább nagyobb, mint nem

elégendő kezdő dózist adunk és a tünetmentesség elérése után gyorsabban csökkentjük a szteroid dózist.

Amint a kezelés fejezetben leírtuk, a szteroid csökkentést intermittálóan végezzük. Nagyszámú betegeink megfigyelése alapján állíthatjuk, hogy az intermittáló KS szisztémás kezelés ugyancsak effektív, mint a naponként adott szteroid, de talán a másnaponta adott szteroid kezelés mellett sokkal kevesebb a mellékhatás.

Magyarországon az autoimmun betegek kezelésében a metilprednisolont javasolják. Mi a betegek többségében a prednisolont vezettük be, de voltak olyan esetek, ahol egyéb okok miatt (nagy dózis, a beteg nem tudta bevenni a sok tablettát, kényelmesebb kezelés, stb.) metilprednisolont adtunk 15 betegnek. Azt tapasztaltuk, hogy az ilyen esetekben több volt a súlyosabb mellékhatás. (diabetes mellitus romlása ill. diabetes kialakulása, iatrogen Cushing szindróma) P-ban 15 beteg esetében történt metilprednisolon kezelés és 11 esetben találtunk súlyosabb mellékhatást (73%) míg a csak prednisolonnal kezeltéknél(n=65) 5 betegnél (9,2%)

Ezért azokban az esetekben, akik metilprednisolon kezelés alatt álltak, amikor az alacsony fenntartó dózist elértük, a kezelést prednisolonra váltottuk. Akiknél szteroid spórolás miatt azathioprint is adtunk, ezt a kezelést a fenntartó alacsony dózisu KS kezelés mellett fokozatosan leépítjük, illetve több betegnél leépítettük.

A nagy számú, P és BP-ben szenvedő betegek gondozása alapján az a véleményünk, hogy a fenntartó szteroid kezelés többnyire egy életre szól. Bár a dózist jelentősen le lehet csökkenteni (I. táblázat) főleg BP-ben, de egy nagyon alacsony fenntartó dózist a betegeknek általában életük végéig adni kell. Ez az alacsony, másodnaponként adott szteroid dózis, nem okoz olyan mellékhatásokat, ami az életet veszélyeztetné, ha az adjuváns kezelést is kapja a beteg. Tudomásunk szerint szteroid mellékhatás miatt nem veszítettünk el beteget.

Következtetések

Közel 45 éves tapasztalatunk és nagyszámú betegünk adatai és gondozása alapján az alábbi következtetéseket vonhatjuk le:

1. Mind a P, mind a BP esetében a kezdeti KS dózisnak megfelelőnek és kellően magasnak kell lenni.
2. Amennyiben lehetséges és kivitelezhető ez a kezdő KS dózis a prednisolon legyen, vagy ha a kezelést metilprednisolonnal kell kezdeni, amint lehetséges váltsunk prednisolonra.
3. A kezdeti nagy dózisu KS kezelés csökkentésénél mind a dózisban, mind a fenntartó adagnál az intermittáló adagolás hatásos és úgy tűnik, kevesebb mellékhatással jár, de nagyon fontos az adjuváns kezelés is.

4. Mind P, mind a BP kezelésénél az igen alacsony tünetmentességet fenntartó dózist a betegeknek többnyire életük végéig adni kell.
5. Igen fontos a betegek rendszeres ellenőrzése, gondozása, még az igen alacsony fenntartó dózis mellett is legalább félévente.

IRODALOM

REFERENCES

1. Husz S, Heszler E, Török L.: Paraneoplasticus bullosis. *Bőrgyógy Vener. Szle* 1970.46.169-172.
2. Husz S.: A hólyagos betegségek diagnózisa, klinikuma és kezelése *Háziorvos Továbbképző Szle* 2001.6.161-165.
3. Gammon, W. R., Briggaman, R. A., Inman, A. O.: III et al. Differentiating anti-lamina lucida and anti-sublamina densa anti-BMZ antibodies by indirect immunofluorescence on 1.0 M sodium chloride-separated skin, *J Invest Dermatol.*, 1984.82/2 . 139-144.
4. Stanley J.R., Hawley-Nelson P., Yuspa S.H., et al.: Characterization of bullous pemphigoid antigen: a unique basement membrane protein of stratified squamous epithelia *Cell* 1981.24.987-995.
5. Hashimoto, T., Ogawa, M. M., Konohana A. et al: Detection of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antigens by immunoblot analysis using different antigen sources, *J. Invest Dermatol.*, 1990.94/ 3. 327-331.
6. Husz S., Kiss M., Molnar K. et al: Development of a system for detection of circulating antibodies against hemidesmosomal proteins in patients with bullous pemphigoid, *Arch Dermatol Res.*2000. 292/ 5. 217-224.
7. Laczko I., Vass E., Toth G. K. et al.: Conformational consequences of coupling bullous pemphigoid antigenic peptides to glutathione-S-transferase and their diagnostic significance, *J Pept.Sci.* 2000.6/ 8. 378-386.
8. Goldberg I, Kashman Y, Brenner S.: The induction of pemphigus by phenol drugs. *Int J Dermatol.* 1999. 38(12).888-92.
9. Rault S, Grosieux-Dauger C, Verraes S., et al.: Bullous pemphigoid induced by fluoxetine. *Br J Dermatol.* 1999.141(4).755-6.
10. Chorzelski T.P, Jablonska S, Maciejowska E. et al.: Coexistence of malignancies with bullous pemphigoid, *Arch.Dermatol.* ,1978.114/6.964.
11. Graham-Brown R.A.C.: Bullous pemphigoid with figurate erythema associated with carcinoma of the bronchus, *Brit. J. Dermatol.* .1987. 117/ 3. 85-388.
12. Misery L., Cambazard F., Rimokh R. et al.: Bullous pemphigoid associated with chronic B-cell lymphatic leukaemia: the anti-230-kDa autoantibody is not synthesized by leukaemic cells, *Brit. J. Dermatol.* 1999. 141/1. 155-157.
13. Muramatsu T, Tida T.,Tada, H. et al.: Bullous pemphigoid associated with internal malignancies: identification of 180-kDa antigen by Western immunoblotting, *Brit. J. Dermatol.* 1996. 135/5. 782-784.

14. *Lindelof B, Islam N, Eklund G, et al.*: Pemphigoid and cancer, *Arch Dermatol.* 1990. 126/1. 66–68.
15. *Venning V.A., Wojnarowska. F.*: The association of bullous pemphigoid and malignant disease: a case control study, *Brit. J.Dermatol.* 1990.123/4. 439–445.
16. *Harman K.E., Albert S., Black M.M.*: British Association of Dermatologists, Guidelines for management of pemphigus vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 2003.149.926-937.
17. *Bystryn J., Steinman N.*: The adjuvant therapy of pemphigus: an update. *Arch Dermatol,* 1996.132.203-212.
18. *Sharma V. K., Khandpur S.*: Evaluation of cyclophosphamid pulse therapy as an adjuvant to oral corticosteroid in the management of pemphigus vulgaris. *Clin Exp. Dermatol.* 2013.38.659-664.
19. *Schiavo A.L. Puca R.V., Ruocco V. et al.*: Adjuvant drugs in autoimmune bullous diseases, efficacy versus safety: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010.28.337-343.
20. *Venning V.A., Taghipour T., Mohd Mustapa M.F., et al.*: British Association of Dermatologists guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br. J. Dermatol.* 2012.167.1200-1214.