

Nyálkahártya pemphigoid (MMP) és terápiás lehetőségei

Mucous membrane pemphigoid (MMP) and its therapeutic strategies

BELSŐ NÓRA DR.¹, MIHÁLYI LILLA DR.¹, OROSZ ZSUZSANNA ZITA DR.²,
BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Szemészeti Klinika, Szeged²

ÖSSZEFOGLALÁS

A nyálkahártya pemphigoid (MMP) egy autoimmun, sub-epithelialis hólyagképződéssel járó betegség. Leggyakrabban az orális és oculáris mucosán, ritkábban a nasopharynx, oesophagus, larynx területén és az anogenitális régióban jelentkezik. A diagnózis alapját a klinikai kép és a szövettan együtt adja, az epithel bazális membránja mentén lineáris IgG, IgA, vagy C3 depozíció detektálható. Enyhébb esetben a helyi vagy intralézionális szteroid terápia mellett egyéb gyulladáscsökkentő gyógyszerek, immunomodulánsok (dapson) vagy antibiotikum (doxycyclin) adása javasolt. Súlyos lefolyás esetén szisztémás terápiát alkalmazunk, kortikoszteroidot egyéb immunosuppresszív szerekkel kiegészítve, illetve biológiai terápiát (rituximab és TNF α -gátlók) vagy kombinált IVIG és rituximab kezelést.

Kulcsszavak:

autoimmun hólyagos betegség –
nyálkahártya pemphigoid –
cicatrizáló pemphigoid

SUMMARY

Mucous membrane pemphigoid (MMP) is an autoimmune subepithelial blistering disease. Oral and ocular mucosae are the most frequently affected areas, but the nasopharynx, esophagus, larynx and anogenital region can also be involved. It is characterized by linear deposition of IgG, IgA, or C3 along the basement membrane zone. In low-risk cases topical, intralesional corticosteroids are administered, together with anti-inflammatory, immunomodulatory (dapson) drugs or antibiotics (doxycycline). In severe, high-risk cases we apply systemic corticosteroids and immunosuppressive agents, or biological therapies (rituximab and anti-tumour necrosis factor drugs), or combination treatment of rituximab and intravenous immunoglobulins (IVIG)

Key words:

autoimmune bullous skin disease –
mucous membrane pemphigoid –
cicatricial pemphigoid

A nyálkahártya pemphigoid (MMP) egy ritka, krónikus autoimmun hólyagos betegség. Jellemzője a bazális membrán mentén lineárisan lerakódott IgG, IgA vagy C3 (1,2). A nőket és elsősorban az idősebb, 60 év feletti korosztályt érinti gyakrabban. Egy az Egyesült Királyságban végzett vizsgálat szerint a frissen diagnosztizált cicatrizáló conjunctivitisek 61%-nak háttérében az oculáris MMP állt, a betegség incidenciája átlagosan 1:1.000.000 fő / év (3). Gyermekeknél még ritkább a betegség előfordulása, eddig 50 alatti esetszámról találunk adatot a szakirodalomban (4).

A betegség patogenezise összetett és egyelőre nem pontosan feltárt. Az autoantitestek elsősorban a bullosus pemphigoid antigén 2 (BP Ag2, BP180, XVII-es kolla-

gén), a BP Ag1 (BP230, dystonin-e), a laminin 332, az $\alpha\beta 4$ integrin és a VII. típusú kollagén ellen termelődnek (5). A dystonin-e egy intracelluláris fehérje, míg a XVII-es kollagén és az $\alpha\beta 4$ integrinek transzmembrán proteinek. Az MMP-ben a fő target antigén (Ag) a BP Ag2. Az antitest-indukált, komplement-mediált immunfolyamat az epithelben hasadék-képződést eredményez. Passzív immunizációs vizsgálatokban újszülött egerekbe adott anti-BP Ag2 ellenanyag subepidermalis hasadék és gyulladás kialakulásához vezetett (6). Lymphocyták, eosinophil sejtek, neutrophil sejtek és hízósejtek vándorolnak a bazális membrán zónához (BMZ). Az epithelium és az alatta lévő szövet közti hasadékképződés direkt citotoxikus hatás és lysosomal proteolitikus enzim aktiváció

hatására következnek be. MMP-ben szenvedő betegeknél számos vizsgálatban leírták a conjunctiva CD4⁺ T sejtek és Langerhans-sejtek általi fokozott infiltrációját, ami az MMP patogenezisében a sejtes immunitás fontos szerepét jelzi (7). Oculáris cicatrizáló pemphigoidban conjunctiva biopsziában Th17 lymphocyták fokozott jelenlétét detektálták (8). Az MMP HLA-DR4 és HLA-DQB1*0301 haplotípus asszociált betegség (9). Egyes szerzők a betegség hátterében az “epitope spreading” mechanizmusát feltételezik, mely szerint egy elsődleges szöveti károsodás során a bazális membrán rejtett antigénjei elérhetővé válnak az autoreaktív T sejtek számára, ami egy másodlagos autoimmun válasz kialakulásához vezet (10).

Klinikai tünetek

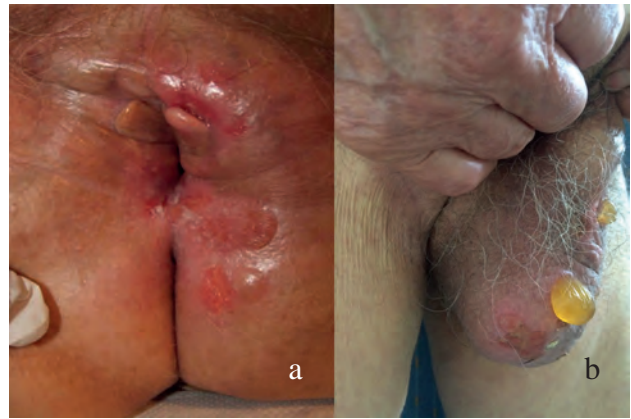
Leggyakrabban a szájüregben jelentkeznek hólyagok, melyek könnyen kifakadnak, fájdalmas eróziók kialakulását eredményezik, melyek sokszor a betegség egyetlen klinikai manifesztációját képezik (1. ábra). Gingivális érintettségben desquamatív gingivitis jelentkezik, ami a fogak mentén lividvörös csík megjelenését eredményezi, melyhez szájszárazság, desquamatio és bullaképződés társul (11). A lokalizációtól függetlenül közös jellemző a gyakori hegeképződés. Az enyhe, alacsony kockázatú be-



1. ábra

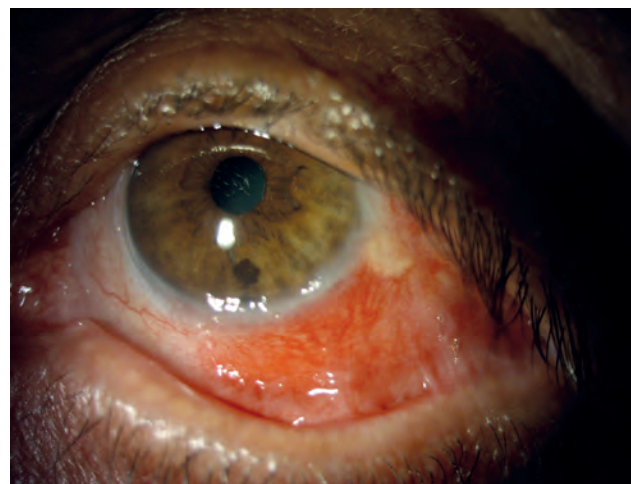
Orális nyálkahártya pemphigoid

tegségben csak az orális mucosa és/vagy a bőr érintett, itt a hegesedés kismértékben jellemző. Ezzel szemben a súlyos, magas kockázatú betegcsoportban, akiknél az oculáris, nasopharyngealis, oesophagealis, laryngealis és genitális mucosa érintettség van jelen (2.a,b ábra), a hegesedési tendencia is magasabb. Ezekben az esetekben a kezelés ellenére is rossz a betegség prognózisa. Az oculáris érintettség vaksághoz vezethet (3. ábra). A laryngealis mucosa hegesedése rekedt, alig hallható hangot, stricturet, stridoros légzést, dyspnoét, hirtelen félrenyelést, fulladást, a nyelőcső hegesedése stenosis révén nyelészavar kialakulását eredményezheti, az anogenitalis hegesedés szexuális funkciózavar miatt a beteg életminőségét jelentősen rontja. Irodalmi adatok szerint az MMP 85%-ban az orális, 65%-ban az oculáris, 20-40%-ban a nasalis, 20%-ban az anogenitális és/vagy pharyngealis, 5-15%-ban a laryngea-



2.a, b ábra

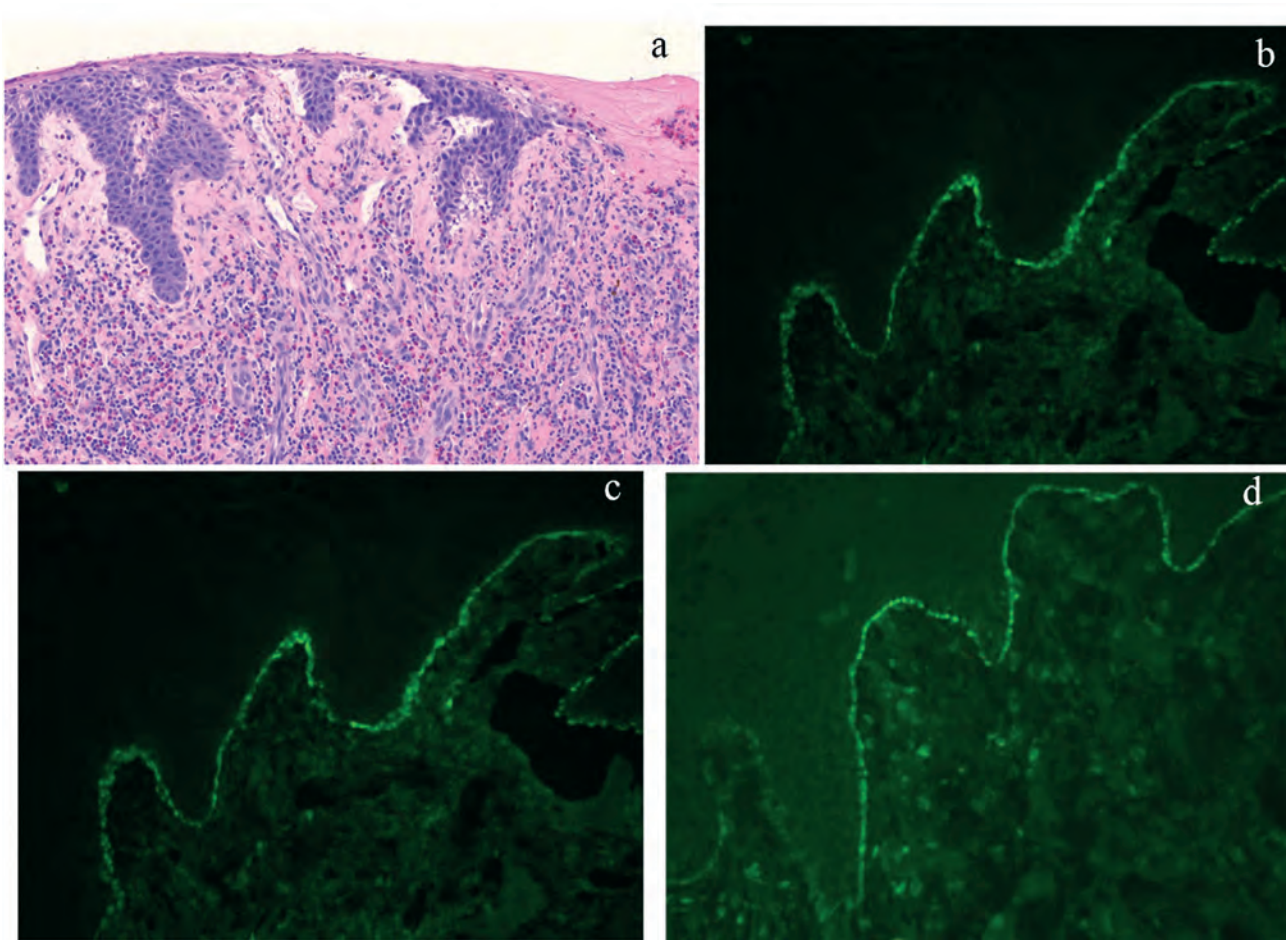
Genitális régióra lokalizált nyálkahártya pemphigoid



3. ábra

Oculáris cicatrizáló pemphigoid: kötőhártya hegesedés, symblepharon képződés, limbális szaruhártya homály

lis és 5-15%-ban az oesophagealis nyálkahártyát érinti. Bőrtünetek az esetek 25-30%-ában jelentkeznek (12,13). A diagnózist a klinikai tünetek, a DIF vizsgálat és a szérumban antitest meghatározás (ELISA, immunoblot) alapján lehet felállítani. ELISA vizsgálattal a BP180/BP230 és a VII. típusú kollagén ellenes antitesteket lehet kimutatni és a standard ELISA hiányában Western blot segíthet a BP180, laminin 332 (IgG4), LAD-1 (IgG) és LAD-1 (IgA) antitestek detektálásában (14). DIF vizsgálattal a BMZ mentén folytonos IgG, IgA és/vagy C3 depozitumokat látunk (4.a,b,c,d ábra). Az indirekt immunfluoreszcenciás vizsgálat során a beteg keringő autoantitestjeinek meghatározását végezzük. A sóhasított bőr (salt-split skin) technika lényege, hogy a normál bőrt 1M koncentrációjú sóoldattal hasítjuk a bazális membrán mentén a lamina lucidában, majd a bőrmintát a beteg szérumával inkubáljuk. Az ellenanyagok vagy a hólyagfedélhez (BP antigének), vagy a hólyag alaphoz (laminin 332, VII. kollagén) kötődnek a különböző pemphigoid kórformákban. Mivel MMP-ben a kötődési mintázat nem specifikus, illetve gyakran nem detektálhatók keringő autoantitestek, ez a vizsgálat nem feltétele a diagnózis felállításának.



4. ábra

- a, Subepidermalis hasadékképződés, valamint az irhában eosinophil granulocytákat is tartalmazó mononuclearis beszűrődés látható (HE festés, 100x-os nagyítás),
 b, Salt-split skin technikával készült metszeten epidermalis basalmembrán pozitívitas látható (40x nagyítás),
 c, IgG-vel közepes intenzitású linearis basalmembrán festődés látható (DIF vizsgálat, 40x-es nagyítás),
 d, C3-mal közepes intenzitású linearis basalmembrán festődés látható (DIF vizsgálat, 40x-es nagyítás)

Differenciál diagnózis

Az MMP korai felismerését gyakran nehezíti, hogy a kezdeti stádiumban nem specifikusak a tünetek, illetve gyakran nem kerül sor biopsziára. A DIF nagyban hozzájárul a diagnózis felállításához, de más subepitheliális hólyagképződéssel járó betegségek, mint pl. a bullosus pemphigoid (BP), epidermolysis bullosa acquisita (EBA) vagy a bullosus systemás lupus erythematosus (BSLE) esetén kizárólagosan nem alkalmazható, ezekben az esetekben a keringő antitestek meghatározása is szükséges. Az MMP-ben jellemzően sokkal kevesebb a keringő antitest a BP-hez viszonyítva. Különbösg viszont, hogy az MMP-s betegek vérében keringő antitestek a BP Ag2 antigén C-terminális részéhez kötődnek, ezzel szemben a BP-s betegek antitestjei ugyanezen autoantigen NC16A doménjéhez (15), ez is lehet oka annak, hogy a BP-ban alkalmazott standard ELISA nem feltétlenül mutatja az antitest jelenlétét. Ez egyben arra is utal, hogy az antitest válasz epitop specifikus. Az MMP-t rutin szövettani vizsgálattal könnyen el lehet differenciálni más mucocutan érintettséggel járó betegségektől, mint pl. a lichen

planus, erythema multiforme és pemphigus vulgaris, de más, subepithelialis autoimmun betegségek esetén önálló diagnosztikai módszerként nem használható. A differenciáldiagnózis alapját minden esetben a klinikai kép és a DIF vizsgálattal kiegészített szövettani vizsgálat kettőse kell, hogy adja (16), bár azt is meg kell jegyezzük, hogy egy DIF vizsgálat negatív volta nem zárja ki a diagnózist. Egyes szerzők ismételt biopsziák vételét javasolják, ami a napi klinikai gyakorlatban lényegében kivitelezhetetlen.

Kezelés

A kezelési stratégia

Az MMP-s betegek kezelését a betegség súlyossága és az érintett területek határozzák meg. Az alacsony kockázatú betegeknél (orális mucosa és/vagy bőr érintettség) a jelenlegi irányelvek szerint a helyi kezelés elégséges lehet. Ezzel szemben a tapasztalat az, hogy a csak helyi kezelést kapó betegeknél az MMP progressziója során egyéb mucosa érintettség is jelentkezik, ennek késői diagnózisa

már súlyos kórfolyamatok kialakulását eredményezheti. A súlyos, magas kockázatú betegeknel a helyi kezelést szisztémás szerek adásával kombináljuk.

Helyi kezelés

Első vonalban erős hatású, vagy szuperpotens helyi kortikoszteroidokat alkalmazunk, mint pl. a clobetasol propionate és betamethasone dipropionate. Desquamatív gingivális léziókra gél-bázisú szuperpotens kortikoszteroidokat adunk napi 2-4 alkalommal. A kezelés előtt a nyálkahártyát érdemes puha törlőkendővel áttörölni, így a gyógyszer adherenciája fokozható. A beteg ezután 30 percig ne egyen, ne igyon. Alternatívaként javasolt 5 ml dexamethasone oldattal öblögetés (0,1 mg/ml). A kezelés leépítését fontos fokozatosan elvégezni, a kezelések gyakoriságának csökkentésével, illetve kombinált szteroid-tacrolimus terápiával (hétköznap tacrolimus, hétvégén szteroid). A helyi kezelés elhúzódó alkalmazásakor mindig gondolnunk kell a szteroid mellékhatásokra, a betegeket szorosan kell kontrollálni. A gyakori secunder candida infekció miatt ezekben az esetekben antifungális prophylaxis megfontolandó.

A helyi szteroid kezelésre nem reagáló tünetekre intralézionális kortikoszteroid kezelés javasolt. A szájnálkahártya léziókat 0,1 ml/cm² triamcinolon 10 mg/ml oldattal kell kezelni.

Második választásként rezisztens tünetekre topikális tacrolimus terápiát (0,1%) javasolt alkalmazni kezdetben napi 2-3 alkalommal, majd a klinikai tünetek javulásának függvényében le kell építeni. A tacrolimust számos T-sejt mediált betegségben, pl. atopiás dermatitis, psoriasis használjuk. Több esettanulmány és klinikai vizsgálat számol be a tacrolimus jótékony hatásáról lichen planusban, pemphigus vulgarisban és krónikus graft versus host reakcióban. Bár az MMP-s léziók helyi tacrolimus terápiájáról kevés adat áll rendelkezésre, ezek alapján azonban az orális mucosa, bőr és conjunctiva érintettség esetén jó eredmények érhetők el (17,18). A gyakorlatban azt tapasztaljuk, hogy hosszútávon a beteg-együttműködés ebben az indikációban alacsony.

Szisztémás terápia

Ha a helyi, illetve intralézionális terápiák hatástalannak bizonyulnak, vagy szem, garat, és nyelőcső érintettség van ("magas kockázatú" betegek), elengedhetetlen a szisztémás kezelés indítása.

Kortikoszteroidok

A szisztémás kortikoszteroidok gyors hatásúak. Fontos, hogy leépítésüket fokozatosan végezzük. A kezdő dózis 0,5 mg/ttkg/nap prednizolon ekvivalens. Ha 1-2 héten belül nem látunk szignifikáns javulást, 1,5 mg/ttkg/nap-ig titrálhatjuk fel a szteroid dózisát. Adjuvánsként szteroidspóroló szerekkel kombináljuk. A szteroid hosszútávú használata során számos ismert mellékhatás jelentkezhet:

hyperglycaemia, hypertonia, hyperlipidaemia, osteoporosis, gyomorfekély, másodlagos infekciók, illetve szteroid pszichózis (19). Ezek miatt a szisztémás szteroid terápiát a klinikai tünetek függvényében a lehető legrövidebb ideig kell alkalmazni. A szteroid mellékhatások kivédése érdekében szupplementációs terápiaként káliumot, H₂ receptor antagonistát vagy PPI-t, citrocalciumot és D vitamint adunk a betegnek. Javasolt az osteoporosis mértékét évente DEXA vizsgálattal monitorozni. Amennyiben az osteoporosis folyamata felgyorsul a szteroid terápia mellékhatásaként, a betegnek biszfoszfonátot kell adni.

Dapson

Számos vizsgálat igazolja a dapson hatékonyságát MMP-ben. 50 mg/nap dózissal indítunk. A beteg hemoglobin szintjét egy hét után ellenőrizni kell, illetve minden dózisemelést követően 1 héttel. Ha nem jelentkezik anaemia és annak megfelelő klinikai tünetek (légszomj, fáradtság, palpitáció), neutropenia, agranulocytosis, illetve a methemoglobin szint nem nő szignifikánsan, javasolt a dapson dózisát lassan, hetente 25 mg-mal feltittrálni. Az effektív dózis 100-200 mg/nap (20).

A haemolysis és methaemoglobinaemia miatt szorosan kontrolláljuk a beteget. G6PD deficiencia esetén az extenzív haemolysis kialakulásának esélye nagyobb. Amennyiben elérhető a G6PD deficiencia meghatározás, szűrjük a betegeket (21). Egy másik lehetséges komplikáció a dapson túlérzékenység, melyre láz, lymphadenopathia, májkárosodás és pustulák megjelenése jellemző. Ez a szindróma a kezelés első 4-5 hetében jelentkezik. A betegnél hemoglobin és májenzim szintek rendszeres monitorozása javasolt.

Szteroidspóroló szerek

Azathioprin

Kortikoszteroidokkal kombinálva adjuváns terápiaként adjuk 1-3 mg/ttkg/nap dózisban. 8-12 hét után fejti ki hatását, míg a szteroid ennél jóval előbb. A kezelés bevezetése előtt, amennyiben lehetséges, érdemes a beteget tiopurin metiltransferáz (TPMT) deficienciára szűrni, ebben a populációban a mielosuppresszió kialakulásának nagyobb az esélye. Mellékhatásait (pl. májtoxicitás, túlérzékenység, neutropenia) rendszeresen monitorozzuk.

Mikofenolát-mofetil (MMF)

Autoimmun hólyagos betegségekben használjuk. Immunsuppresszív hatását az inozin-monofoszfát-dehidrogenáz reverzibilis gátlásán keresztül fejti ki, így a purin szintézist csökkenti, melynek a T és B lymphocyták proliferációjában elsődleges szerepe van. Dózis maximuma 1-2,5 g/nap 2 részre osztva. Kortikoszteroidokkal kombinálva MMP-ben kifejezetten hatékony. Staines és mtsai számos esettanulmány alapján azt találták, hogy a MMF az MMP-s betegek nagy többségében jó gyulladás kontrollt eredményezett minimális mellékhatásokkal (22). Az MMF hatékony és biztonságos terápia az MMP kezelésében.

Methotrexát (MTX)

Alacsony dózisú MTX monoterápia az elsők választandó enyhe-középsúlyos oculáris cicatrizáló pemphigoidban (23). Klinikai tünetektől függően 10-25 mg/hét dózisban alkalmazzuk. A betegek többsége jól tolerálja. Folsav adását is javasolják 24 órával az MTX bevétele után.

Cyclophosphamid

A cyclophosphamid immunszuppresszív hatását a lymphocyták számának csökkentése és ezáltal a termelő ellenanyag mennyiségének csökkenése révén fejt ki. Gyors hatású, elsősorban súlyos, refrakter MMP-ben javasolják. Magas kockázatú betegeknél szteroid kezeléssel kombinálva választandó terápia. Súlyos esetekben 3 napos lökés terápiában alkalmazzuk napi 1 g vagy 10-15 mg/ttkg/nap dózisban 100 mg dexamethasonnal kombinálva (24). Ezt a kezelést a klinikai tünetek függvényében megismételhetjük. Idősebbeknél az elhúzódó kezelés javasolt. Rendszeres kvalitatív vérkép meghatározás és vizeletvizsgálat szükséges.

Biológiai terápia

Egyre több közlés születik a TNF α -gátlók jótékony hatásáról MMP-ben. A konvencionális immunszuppresszív terápiára nem reagáló súlyos MMP-s betegeknél az etanercept kifejezetten hatékonyak bizonyult, bár kontrollált klinikai vizsgálatokról még nincs adat (25). Az etanercept off-label javasolt olyan súlyos MMP-s betegek kezelésére, akik agresszív immunszuppresszív terápiát igényelnek (26).

Intravénás immunoglobulin (IVIg)

Immunmoduláns, nagyszámú egészséges donor plazmájából származó polyclonalis antitestet tartalmaz. Blokkolja a komplement rendszert, gátolja a B lymphocytákat és a T sejt választ. Adjuváns terápiaként adjuk MMP-ben. Dózisa 2 g/ttkg 4 hetente 4-6 hónapig. Leépítése fokozatosan történjen, az egyes kezelési periódusok 2 héttel történő kitolásával. 16 hetes tünetmentes periódus elérését követően a kezelés leállítható. Ritkán anaphylaxia jelentkezhet a kezelés alatt. Ugyancsak ritka, egyéb súlyos mellékhatásai lehetnek az aszeptikus meningitis, akut veseelégtelenség, magas vérnyomás és trombotikus történések. Rituximabbal kombinálva hatékony lehet oculáris cicatrizáló pemphigoidban és súlyos, refrakter MMP-ben (5,27).

Rituximab

A rituximab egy kiméra monoklonális antitest, ami az érett, aktivált B sejtek felszínén expresszálandó CD20 markerhez köt, így ezen sejtek depléciójához vezet. Ennek időtartama dóziszfüggő, átlagosan 2 évig hatásos a terápiás dózis (2x1 g 2 hét különbséggel (28)) alkalmazásakor. Leggyakoribb mellékhatása: infúziós reakció és túlérzékenységi reakció (láz, hidegrázás, bronchospasmus, pruritus és hypotensio). Terhességben kontraindikált. Rituximab és IVIG kombinációs kezelés igen hatékony lehet

oculáris cicatrizáló pemphigoidban és súlyos, refrakter MMP-ben. Bár a rituximab hosszútávú hatásairól MMP-ben még nincs elég adat, az eddigi ismereteink szerint a rituximab kevésbé hatásos MMP-ben, mint PV-ben (29). Ennek az lehet a magyarázata, hogy az IgA domináns MMP-s betegeknél olyan memória B sejtekből származó plazmasejtek termelnek permanensen IgA-t, melyek az anti-CD20 terápiára rezisztensek. Ugyanakkor egy tanulmányban 25 súlyos, refrakter, szemre, pharynxra, larynxra vagy oesophagusra lokalizálódó MMP-s beteget kezeltek rituximabbal, 1 ciklus (375 mg/m² hetente adva összesen 4 hétig) kezelés után 17 betegben komplett remisszió alakult ki. Az összes beteg emellett dapson, sulfasalazin és/vagy egyéb immunszuppresszáns terápiát is kapott. A remisszió eléréséhez szükséges idő átlagosan 12 hét volt. A kezelést követően 10 betegnél relapszus alakult ki, ebből 8 beteg a második ciklus rituximab kezelés után komplett remisszióba került (30).

Tetraciklinek

A minocyclin gyulladáscsökkentő hatásának köszönhetően egy biztonságos alternatíva lehet MMP-s betegek kezelésében. Számos közlés van a tetracyclin és nicotinamide kombinált terápia hatékonyságáról MMP-ben (31,32). A nicotinamid (B3 vitamin) vagy niacin-származék 500-2500 mg/nap dózisban alkalmazandó. Ismert mellékhatásai magasabb dózisoknál: hepatotoxicitás, pruritus és flushing.

Egyéb, nem farmakológiai kezelések

Sebészi kezelés

Nem gyógyítja a betegséget, de számos súlyos komplikációt kezel, így a vakságot, felső légutak stenosisát, oesophagealis és anogenitális stricturák kialakulását. A szervek funkciójának helyreállításában és a betegek életminőségének javításában nagy szerepe lehet. Szemészeti beavatkozásként a szemhéjműtétek, tarsorrhaphia, cornea graft beültetés, amnion membrán transzplantáció és keratoplastica jön szóba. A legjobb hatást a műtétet követő 4. héten tapasztalták (33). Mindazonáltal a sebészi beavatkozás ronthatja is a tüneteket. Javasolt a műtétet akkor elvégezni, amikor a betegség egyensúlyban van megfelelő immunszuppresszív terápia mellett.

A betegség lefolyása

A terápiás válasz készség az MMP-s betegek körében nagyon különböző, a prognózis kiszámíthatatlan. A relapszusok és progressziók gyakoriak, főként orális, oculáris, laryngealis, oesophagealis és genitális érintettség esetén. A kezelés menetét egyénileg, a betegség súlyossága és az érintett területek, illetve a terápiás válasz készség alapján kell meghatározni.

Összefoglalás

Az MMP lefolyása krónikus, gyakori fellángolásokkal és remissziókkal. A klinikusoknak a diagnózis felállításához a klinikai tünetek mellett a szövettant és az immunszelológiát együtt kell értékelniük. Gyakran multidiszciplináris együttműködés szükséges a diagnózis felállításához és a betegség megfelelő kezeléséhez. A progresszív esetekben szisztémás immunosuppresszív terápia adása szükséges. Minden kezelés ellenére nagyon gyakori komplikáció a hegesezés. A sebészi kezelés nem kuratív, de a szervek működésének javításában jelentős szerepe lehet.

IRODALOM

1. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ és mtsai.: The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol.* (2002) 138, 370–9.
2. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* (2013) 381, 320–32.
3. Radford CF, Rauz S, Williams GP és mtsai.: Incidence, presenting features, and diagnosis of cicatrizing conjunctivitis in the United Kingdom. *Eye* (2012) 26, 1199–208.
4. Kharfi M, Khaled A, Anane R és mtsai.: Early Onset Childhood Cicatricial Pemphigoid: A Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Dermatol* (2010) 27, 119–24.
5. Yeh SW, Usman AQ, Ahmed AR. Profile of autoantibody to basement membrane zone proteins in patients with mucous membrane pemphigoid: long-term follow up and influence of therapy. *Clin Immunol* (2004) 112, 268–72.
6. Lazarova Z, Hsu R, Yee C, és mtsai.: Human Anti-Laminin 5 Autoantibodies Induce Subepidermal Blisters in an Experimental Human Skin Graft Model. *J Invest Dermatol* (2000) 114, 178–84.
7. Bodaghi B, Bertin V, Paques M és mtsai.: Limbal conjunctival Langerhans cell density in ocular cicatricial pemphigoid: an indirect immunofluorescence study on Dispase-split conjunctiva. *Curr Eye Res.* (1997) 16, 820–4.
8. Lambiase A, Micera A, Mantelli F és mtsai.: T-helper 17 lymphocytes in ocular cicatricial pemphigoid. *Mol Vis.* (2009) 15, 1449–55.
9. Chagury AA, Sennes LU, Gil JM és mtsai.: HLA-C*17, DQB1*03:01, DQA1*01:03 and DQA1*05:05 Alleles Associated to Bullous Pemphigoid in Brazilian Population. *Ann Dermatol.* (2018) 30, 8.
10. Huff SB, Vasu S, Kaffenberger BH.: Epitope spread in chronic mucosal GVHD: mucous membrane pemphigoid resolution with rituximab. *Int J Dermatol.* (2019) 58, 240–1.
11. Chan LS.: Ocular and oral mucous membrane pemphigoid (cicatricial pemphigoid). *Clin Dermatol.* (2012) 30, 34–7.
12. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA.: Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology* (2004) 111, 45–52.
13. Chan LS.: Mucous membrane pemphigoid. *Clin Dermatol* (2001) 19, 703–11.
14. Holsche MM, Zillikens D, Schmidt E.: Mucous membrane pemphigoid. *Hautarzt.* (2018) 69, 67–83.
15. Yancey KB, Egan CA.: Pemphigoid: clinical, histologic, immunopathologic, and therapeutic considerations. *JAMA*(2000) 284, 350–6.
16. Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E.: Pemphigoid diseases: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Autoimmunity* (2012) 45, 55–70.
17. Assmann T, Becker J, Ruzicka T és mtsai.: Topical tacrolimus for oral cicatricial pemphigoid. *Clin Exp Dermatol* (2004) 29, 674–6.
18. Lee HY, Blazek C, Beltraminelli H és mtsai.: Oral mucous membrane pemphigoid: complete response to topical tacrolimus. *Acta Derm Venereol.* (2011) 91, 604–5.
19. Moghadam-Kia S, Werth VP.: Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. *Int J Dermatol.* (2010) 49, 239–48.
20. Sollecito TP, Parisi E.: Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin North Am.* (2005) 49, 91–106.
21. Rhodes LE, Tingle MD, Park BK és mtsai.: Cimetidine improves the therapeutic/toxic ratio of dapsone in patients on chronic dapsone therapy. *Br J Dermatol.* (2006) 132, 257–62.
22. Staines K, Hampton PJ.: Treatment of mucous membrane pemphigoid with the combination of mycophenolate mofetil, dapsone, and prednisolone: a case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* (2012) 114, 49–56.
23. McCluskey P, Chang JH, Singh R és mtsai.: Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* (2004) 111, 796–801.
24. Musette P, Pascal F, Hoang-Xuan T és mtsai.: Treatment of cicatricial pemphigoid with pulse intravenous cyclophosphamide. *Arch Dermatol.* (2001) 137, 101–2.
25. Schulz S, Deuster D, Schmidt E és mtsai.: Therapeutic effect of etanercept in anti-laminin 5 (laminin 332) mucous membrane pemphigoid. *Int J Dermatol.* (2011) 50, 1129–31.
26. Canizares MJ, Smith DI, Connors MS, Maverick KJ és mtsai.: Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etanercept in 3 patients. *Arch Dermatol.* (2006) 142, 1457–61.
27. Foster CS, Chang PY, Ahmed AR.: Combination of rituximab and intravenous immunoglobulin for recalcitrant ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary report. *Ophthalmology* (2010) 117, 861–9.
28. Srikumaran D, Akpek EK.: Mucous membrane pemphigoid: recent advances. *Curr Opin Ophthalmol.* (2012) 23, 523–7.
29. Shetty S, Ahmed AR.: Critical analysis of the use of rituximab in mucous membrane pemphigoid: a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* (2013) 68, 499–506.
30. Lamberts A, Euverman HI, Terra JB és mtsai.: Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. *Front Immunol.* (2018) 9.
31. Reiche L, Wojnarowska F, Mallon E.: Combination therapy with nicotinamide and tetracyclines for cicatricial pemphigoid: further support for its efficacy. *Clin Exp Dermatol.* (1998) 23, 254–7.
32. Sakamoto K, Mori K, Hashimoto T és mtsai.: Antiepileptic Cicatricial Pemphigoid of the Larynx Successfully Treated With a Combination of Tetracycline and Niacinamide. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* (2002) 128, 1420.
33. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T és mtsai.: Visual Improvement after Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation. *Ophthalmology* (2013) 120, 193–200.

Érkezett: 2021.07.13.

Közlésre elfogadva: 2021.07. 15.