

Hólyagos betegségek, morphea, lupus erythematoses

Dr. Marschalkó Márta

Lupus erythematodes

- ***Cutan LE:***
 - 1. akut cutan LE
 - 2. szubakut cutan LE
 - 3. kronikus cutan LE
- ***SLE***
- ***gyógyszer provokálta LE***
- ***neonatalis LE***
- ***komplement deficienciához társuló LE***

LE

- Autoimmun betegség
- SLE: szisztémás autoimmun megbetegedés
- Cutan LE, DLE: bőrre lokalizált forma

- SLE: súlyos betegség, súlyos szervi manifesztációval
- DLE: életet nem veszélyeztet, de súlyos kozmetikai, pszichés zavarokat okoz
- A betegség átmehet SLE-be-szisztematizálódhat

LE

- Krónikus betegség
- Meggyógyítani nem tudjuk, de jól kezelhető
- A betegek gondozásra szorulnak
- Akut szubok, tünetmentes időszakok váltják egymást
- Az akut szubokat különböző folyamatok triggerelik (cutan forma: napfény)

LE

- Akut fellángolás esetén- aktív kezelés szükséges
- Nyugalmi periódusban:fenntartó kezelés, vagy kezelés nélkül
- Triggerelő tényezők elkerülése

- LE, morphea, scleroderma, AI bullosus betegségek:
- **Autoimmun betegségek**

Immun betegségek a bőrgyógyászatban

- **Allergiás bőr betegségek:** atopiás dermatitis, contact dermatitis, urticaria, vasculitis, gyógyszer érzékenység
- **Autoimmun betegségek: kronikus** idiopathiás urticaria, LE, autoimmun bullosus betegségek, psoriasis, vitiligo, alopecia areata, neutrophil dermatosisok, DM, scleroderma

Autoimmunitás

- **Autoimmunitás: a szervezet önfelismerő képességének hibája, nem sajátként ismeri fel a saját szöveteket, immun reakció indul ellenük**
- Az ilyen aberrans immunválaszból induló betegségeket hívjuk autoimmun betegségeknek
- **Prominens példái:** Coeliacia, IDDM, SLE, Sjögren's syndrome, Churg-Strauss syndrome, Hashimoto thyroiditis, Graves's betegség, ITP, RA
- *chronicus urticaria, LE, autoimmune bullosus betegségek, psoriasis, vitiligo, alopecia areata, neutrophil dermatoses, DM, scleroderma*

Cutan LE

- **1. Akut cutan LE**
- a./ pillangó erythema
- b./ fényérzékeny lupus dermatitis
- **2. Szubakut cutan LE /SCLE/**
- a./ annularis-polycyklikus bőrtünetek
- b./ psoriasiform bőrtünetek

LE specifikus kórfomák

I. ACLE

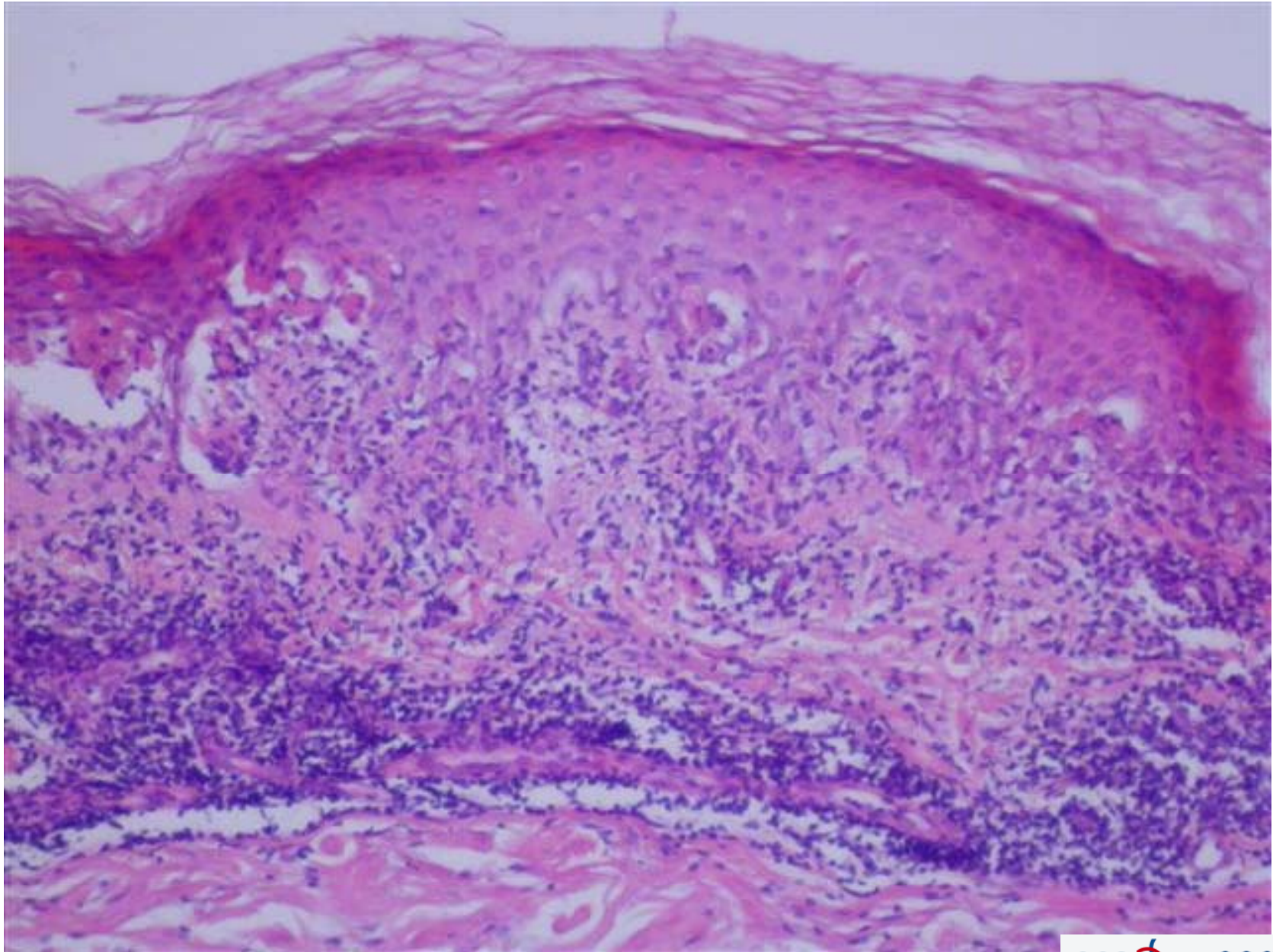
- LE betegek 35-60 %-a
- ♂:♀ = 1:8
- HLA-DR2, HLA-DR3
- „pillangó erythema”
- fényérzékenység
- mind lokalizált mind generalizált formája a szisztémás tünetek aktivitását tükrözi

Kronikus cutan /discoid / LE /DLE/

- a./ lokalizált DLE
- b./ generalizált DLE
- c./ hypertrophiás /verrucosus/ DLE
- d./ LE profundus /lupus panniculitis /

DLE

DLE



Lupus erythematoses

- **Cutan LE:**
 - DLE
 - SCLE
 - SLE bőrtünetei
- **Bőrtünetek:**
 - **DLE:** kronikus cutan LE bőrtünetek
 - **SCLE:** SCLE bőrtünetek, kronikus cutan LE bőrtünetek
 - **SLE:** akut cutan LE, SCLE, kronikus cutan LE bőrtünetek

SCLE

- LE betegek 7-27 %-a
- fehér nők, 5. évtized
- HLA B8, DR3
- complement komponensek hiánya (C2,3,4,5,C1-esterase inhibitor)
- SCLE/Sjögren – a-Ro-val kapcsolatos haplotípusok (DR3,DQA1*0501,DQB1*0502)
- TNF α promotor régió (-308) polimorfizmus
- Ro/SSA jellemző, de nem feltétele
- heget nem hagy, pigmentálódhat, leukoderma, teleangiectasiák
- hasonlóság a neonatális LE-vel

SCLE



SZISZTÉMÁS LE BŐRTÜNETEI

Fényérzékenység, perzisztáló erythema, tenyéren és talpon, az ujjbegyen körömágyon erythemás folt, szájbán fekély, urtica, szabálytalan alakú hámló plakk, köröm alatti vérzés, térden és könyökön hálozatos erythema, atrophia diffúz hajelvékonyodás. Ritkán hólyagképződés.

SLE

Pillangószárny erythema



BŐRTÜNETEK GYAKORISÁGA SLE-BEN

- ***Acut bőrpír*** (60 %)
- ***Discoïd tünetek*** (20 %)
- ***Vasculitis*** (20 %)
- ***Sine lupo*** (20 %)
- ***Lupus pernïo*** (25%)

Hólyagos betegségek

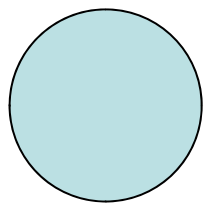
- **Autoimmun** hólyagos betegségek:
- Pemphigus
- Pemphigoid
- Dermatitis herpetiformis Duhring

- **Nem autoimmun** hólyagos betegségek:
- Ekzema
- Vasculitis
- Erythema exsudativum multiforme, TEN
- Infektív folyamatok: impetigo, SSSS, herpes
- Genetikai betegségek: epidermolysis bullosa, keratinizációs zavarok

Szájtünetekkel járó hólyagos betegségek

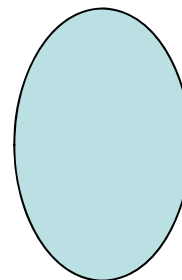
- **Autoimmun** hólyagos betegségek:
- Pemphigus
- Pemphigoid

- **Nem autoimmun** hólyagos betegségek:
- Erythema exs. m, TEN
- Infektív folyamatok: herpes

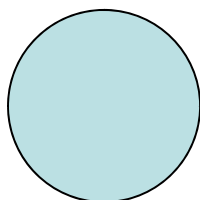
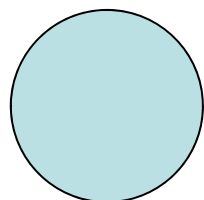
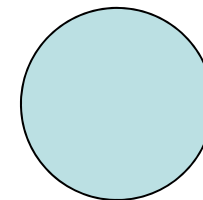
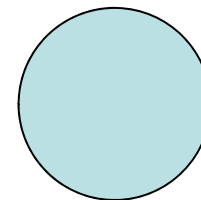
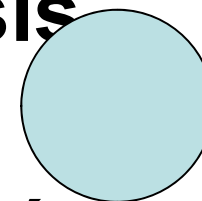


Hólyag

- A **hám**ban, vagy a **hám alatt** (a hám és kötőszövet között) kialakuló szabad folyadékgyülem



- **hám**ban: 1. **intercellularis**: spongiosis /ekzema/ , akantholysis: pemphigus
 - » 2. **intracellularis**: virus fertőzés (herpes)

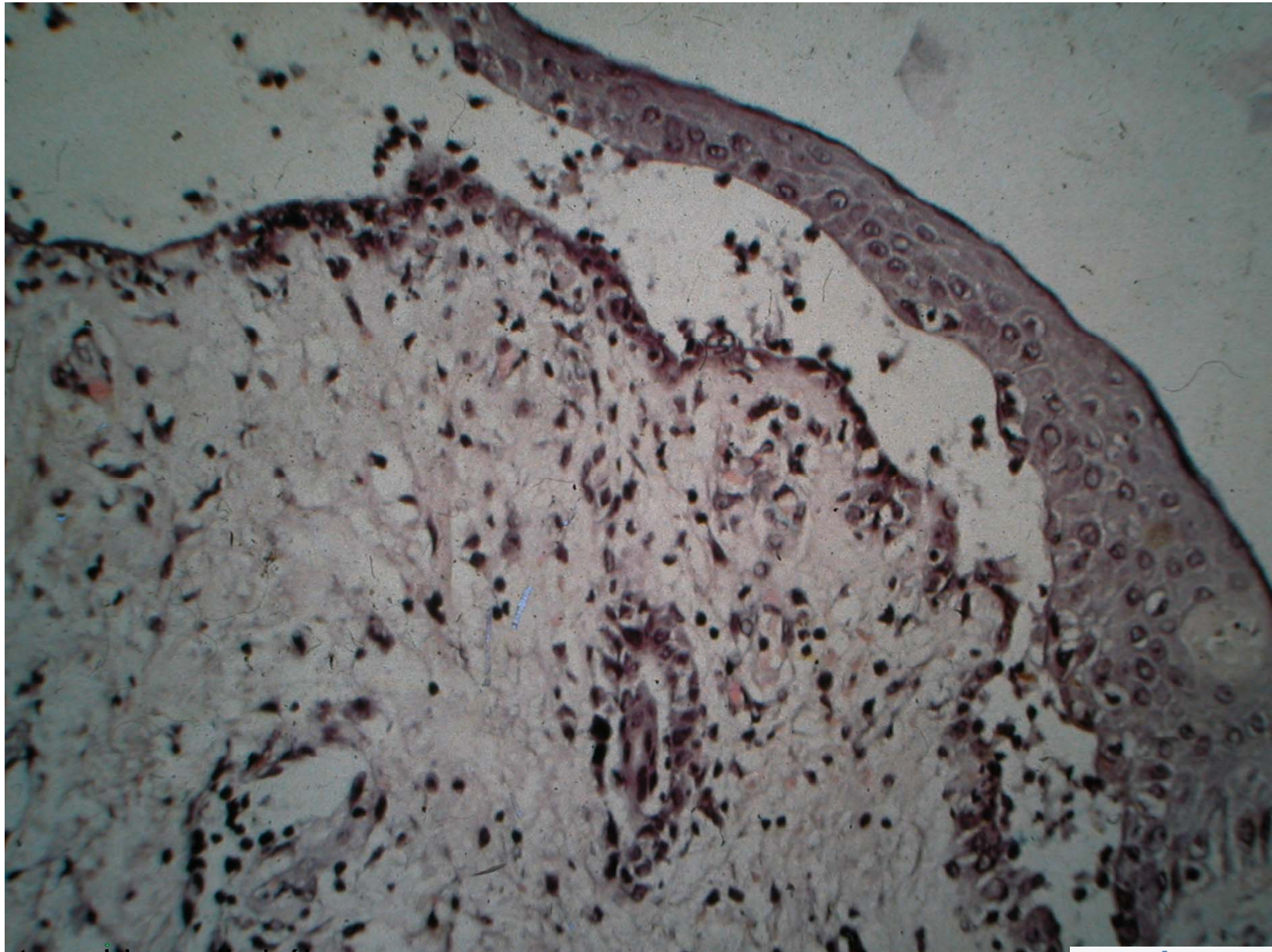


Bőrtünetek

- **Primer elemi jelenség:**
 - **Vesicula**
 - **hólyag**
- **Secunder elemi jelenség:**
 - **Erosio (varr, pörk)**
 - **Fekély**
 - **heg**
-
- ```
graph TD; Vesicula --> Fekely; Hólyag --> Erosio; Heg --> Fekely; Heg --> Erosio;
```

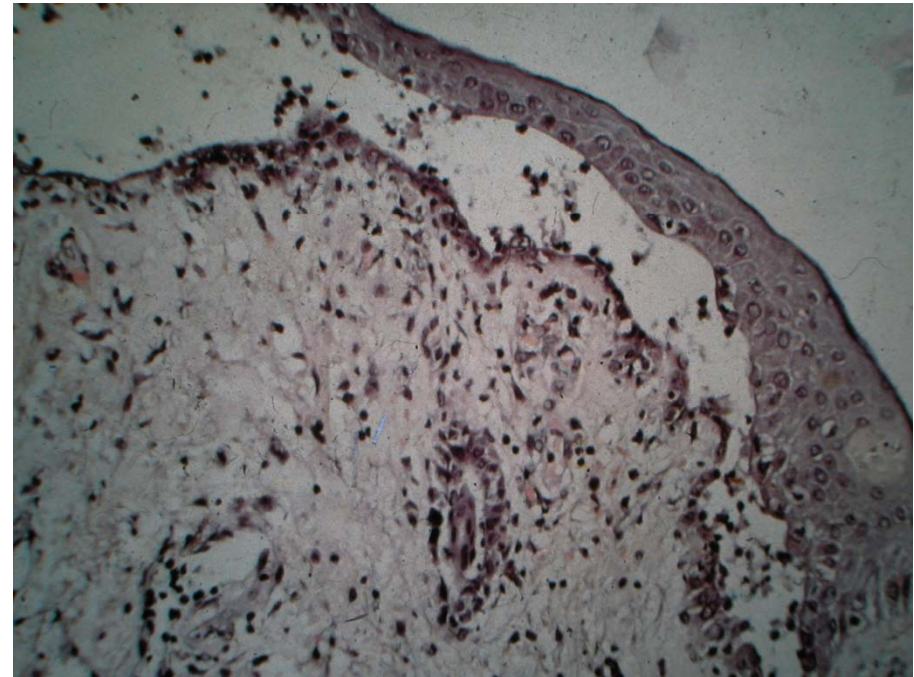
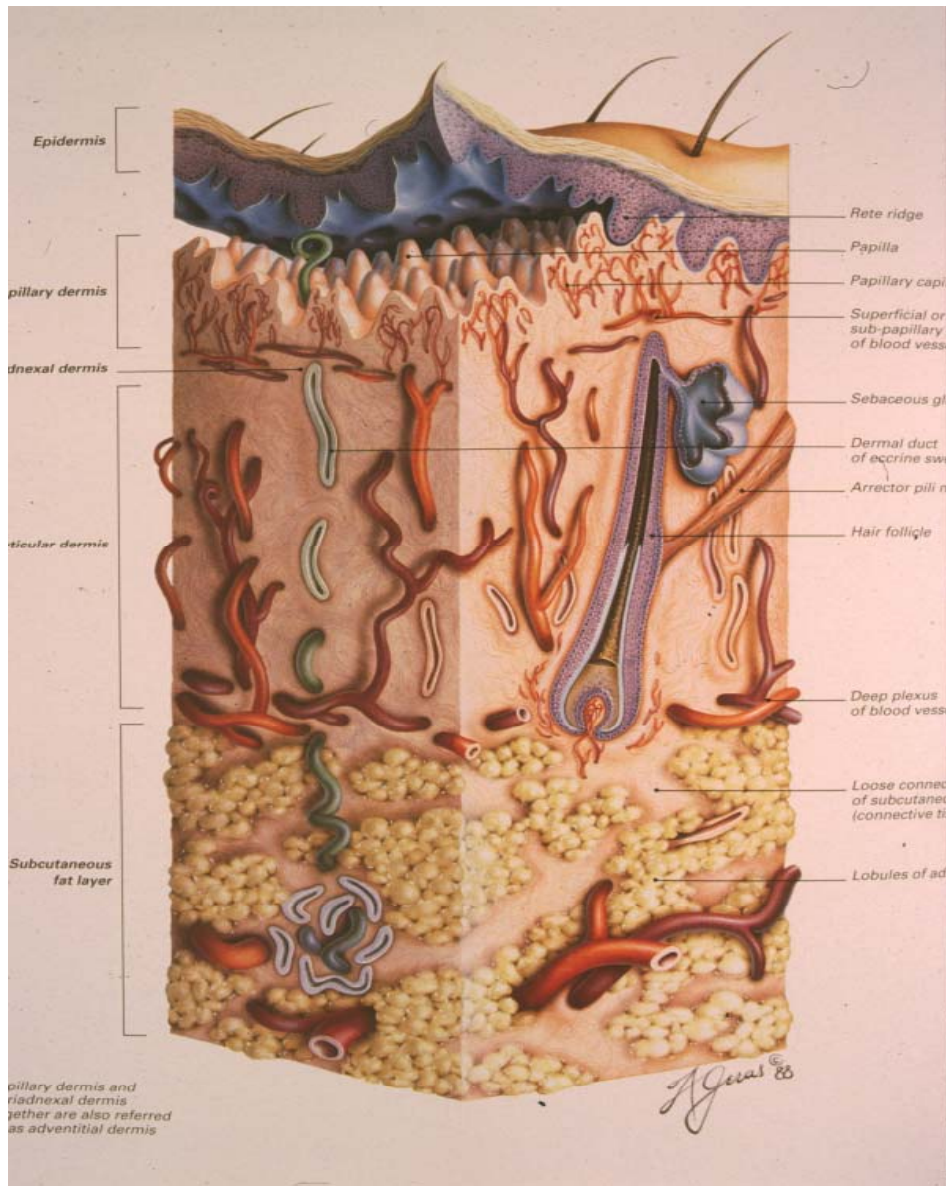
# Hólyagos betegségek (elemi jelenségek )

- **Bulla, vesicula**
- **Erosio (pörk, varr )**
- **Pigmentáció, heg**
- **Szekunder felülfertőződés:  
impetiginizáció**



Intraepidermalis hólyag  
(pemphigus )

pemphigus



Intraepidermalis hólyag

# SUBEPIDERMALIS HÓLYAG

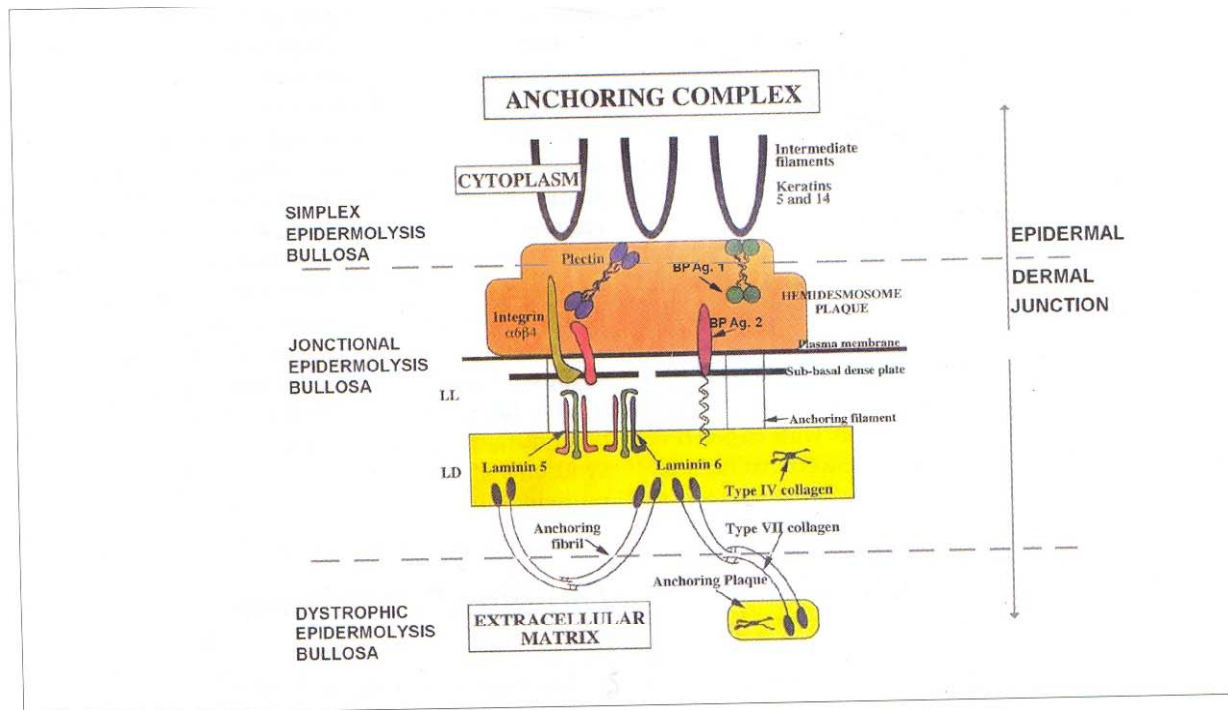


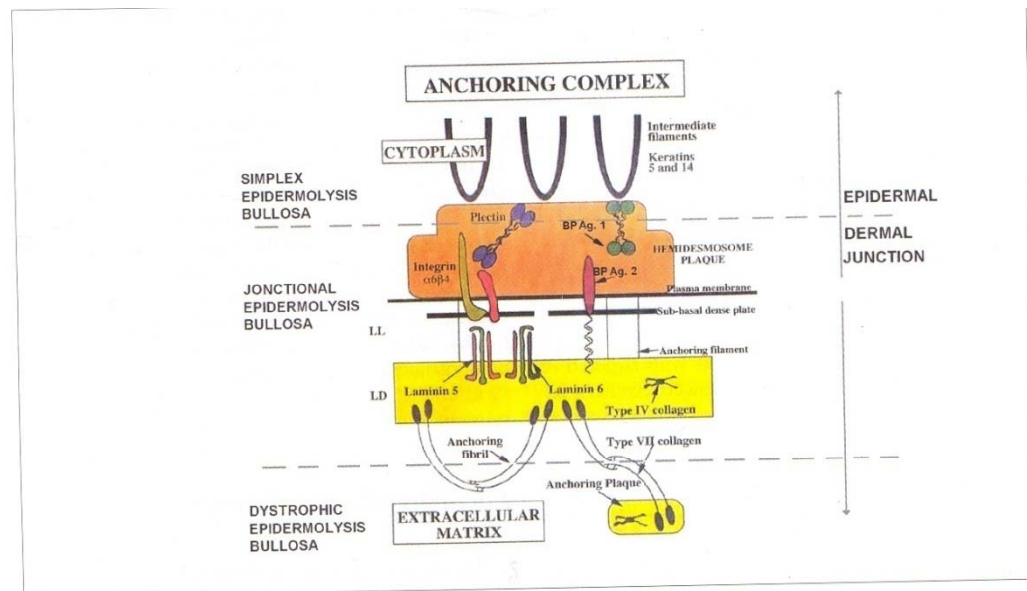
Figure 1. Principal components and their relative localization in the anchoring complex of the epidermal-dermal junction, and their correspondence to major types of epidermolysis bullosa. LL lamina lucida, LD lamina densa (\*modified after : Fine et al. J Am Acad Dermatol, 2000; 43: 135-7).

# Epidermolysis bullosa

- 1. epidermolysis bullosa simplex (keratin 5, 14 gén mutáció)
- 2. epidermolysis bullosa junctionalis (laminin 5 gén mutáció)
- 3. epidermolysis bullosa dystrophica (kollagén VII gén mutáció)

# Epidermolysis bullosa simplex

- Autosom domináns
- Intraepidermalis hólyagok- basal keratinocyta sub-nuclear ruptura
- K5, K14 gén mutáció (keratin aggregatumok)



# Epidermolysis bullosa junctionalis

- Laminin 5 gén mutáció
- Lamina lucida területén, hemidesmosoma
- Herlitz-letális, non-Herlitz-nem letális típus

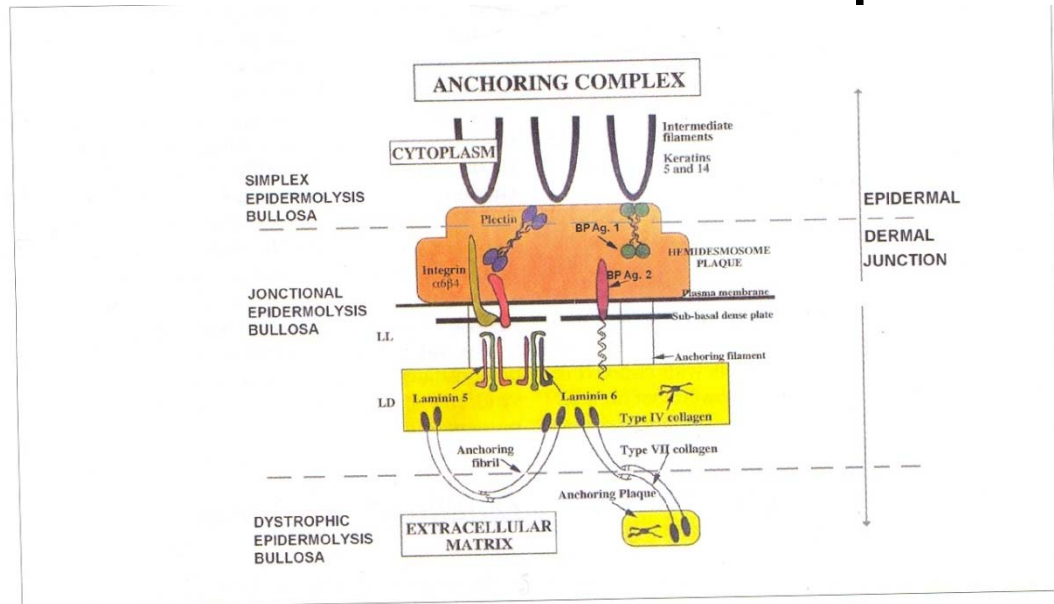


Figure 1. Principal components and their relative localization in the anchoring complex of the epidermal-dermal junction, and their correspondence to major types of epidermolysis bullosa. LL lamina lucida, LD lamina densa (\*modified after : Fine et al. J Am Acad Dermatol, 2000; 43: 135-7).

# Epidermolysis bullosa dystrophica

- COL7A1 gén mutáció-
- Anchor fibril protein, kollagén
- Hólyag a lamina densa alatt
- Legsúlyosabb: Hallopeau-Siemens

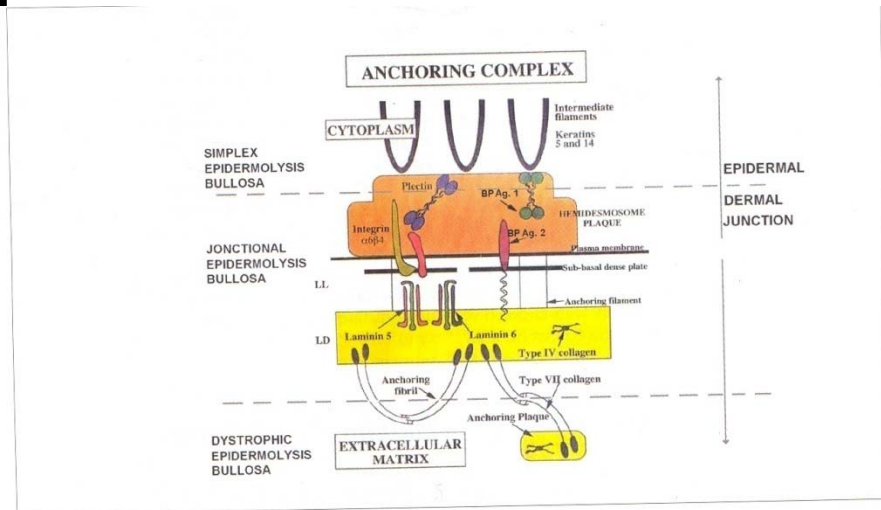


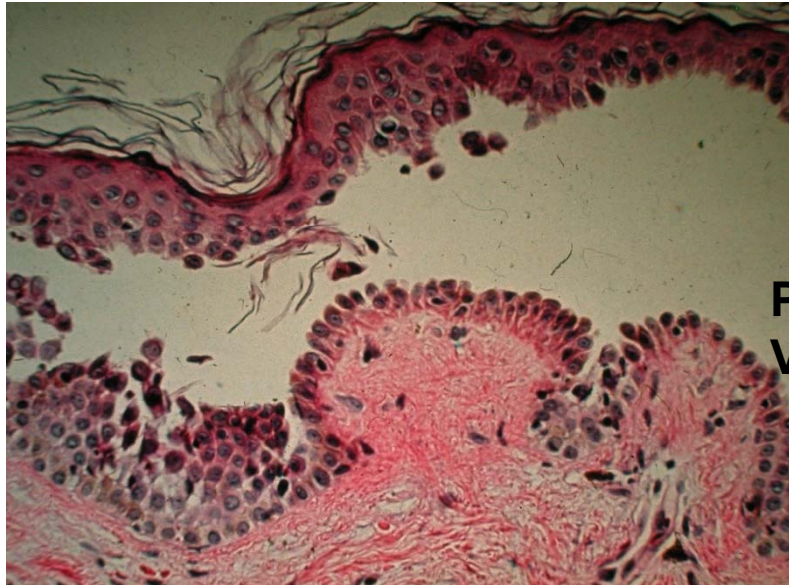
Figure 1. Principal components and their relative localization in the anchoring complex of the epidermal-dermal junction, and their correspondence to major types of epidermolysis bullosa. LL lamina lucida, LD lamina densa (\*modified after : Fine et al. J Am Acad Dermatol, 2000; 43: 135-7).

# 1. Autoimmun hólyagos betegség

**Pemphigus vulgaris**

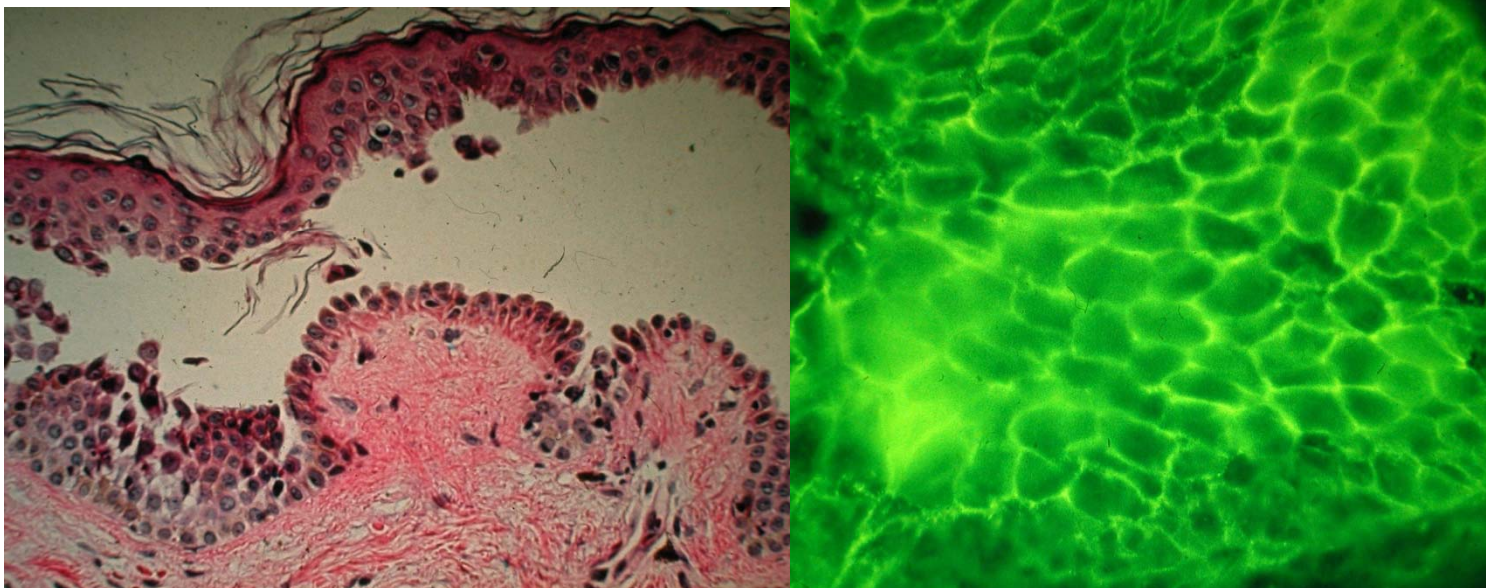
## II. Típ. CYTOLYTIKUS REAKCIÓ

- ELLENANYAG: IGG, IGM
- ANTIGEN: AUTOANTIGEN, GYÓGYSZER
- KLINIKAI MANIFESZTÁCIÓ:  
AUTOIMMUNE HAEMOLYTIKUS  
ANEMIA, THROMBOCYTOPENIA,  
**PEMPHIGUS, PEMPHIGOID**



**PEMPHIGUS  
VULGARIS**

# Pemphigus vulgaris



- **pemphigus**  
erythematosus
- pemphigus foliaceus
- pemphigus vulgaris

- pemphigus  
herpetiformis
- gyógyszer indukálta  
pemphigus
- paraneoplasticus  
pemphigus

# Pemphigus

- **Pemphigus vulgaris**: gyakori nyálkahártya tünet- száj, oesophagus, conjunctiva
- Tzanck sejtek
- Nikolski tünet
- Súlyos betegség

# Pemphigus

- Pemphigus foliaceus:
- Subcornealis hólyagképződés
- Szájnyálkahártya NEM érintett
- Jobb prognózis

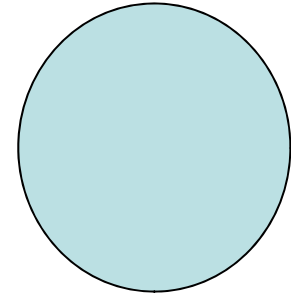
# Pemphigus

- Pemphigus erythematosus (seborrhoicus):
- Felületes hólyagképződés
- Seborrhoeás területeken
- Szájnyálkahártya tünet nincs

# Autoantigének

- pemphigus foliaceus →
  - pemphigus vulgaris →
  - bullosus pemphigoid →
  - nyálkahártya pemphigoid →
  - pemphigoid gestationis →
- Desmoglein 1
  - desmoglein 3 /desmosomal cadherineek /
  - BPAG1 /BP 23o/, BPAG2 /BPBP 18o/
  - BPAG2, laminin 5
  - BPAG2

# Hólyagos betegségek



- pemphigus foliaceus
- pemphigus vulgaris
- pemphigus herpetiformis
- gyógyszer indukálta pemphigus
- **paraneoplastic pemphigus**
- pseudoporphyria

# Paraneoplasticus pemphigus

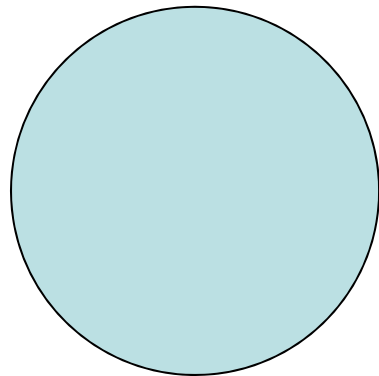
- **Autoantigének:**
  - desmoglein 3,  
desmoplakin 1, 2,
  - BP 230 ,
  - periplakin

# Paraneoplasticus pemphigus

- Rossz prognosis, rossz gyógyhajlam
- Súlyos tünetek, súlyos nyálkahártya tünetek (száj, szem, )
- Bőrtünetek eltérőek pemphigus vulgaristól: lichenoid, erythema exs. multiforme- szerű tünetek, tenyereken-talpakon
- Súlyos tüdő érintettség
- Tumor: lymphoma (Castlemann disease )- de lehet szolid tumor is

# Autoantigének pemphigusban

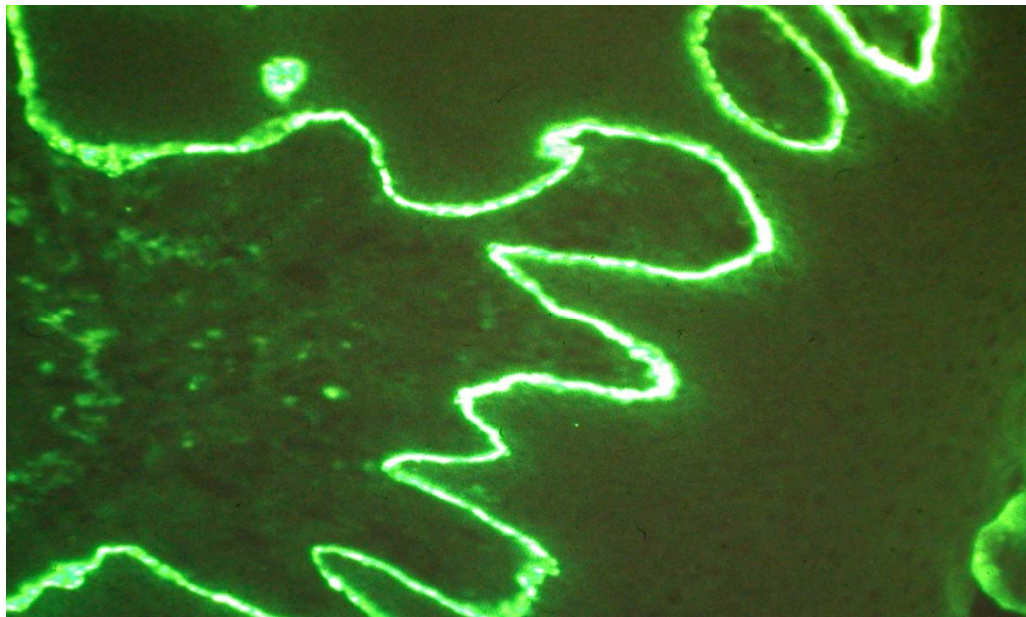
- **Ca dependens adheziós molekulák, cadherin család desmosomal glycoproteinjei**
- **Desmoglein 1, 3**

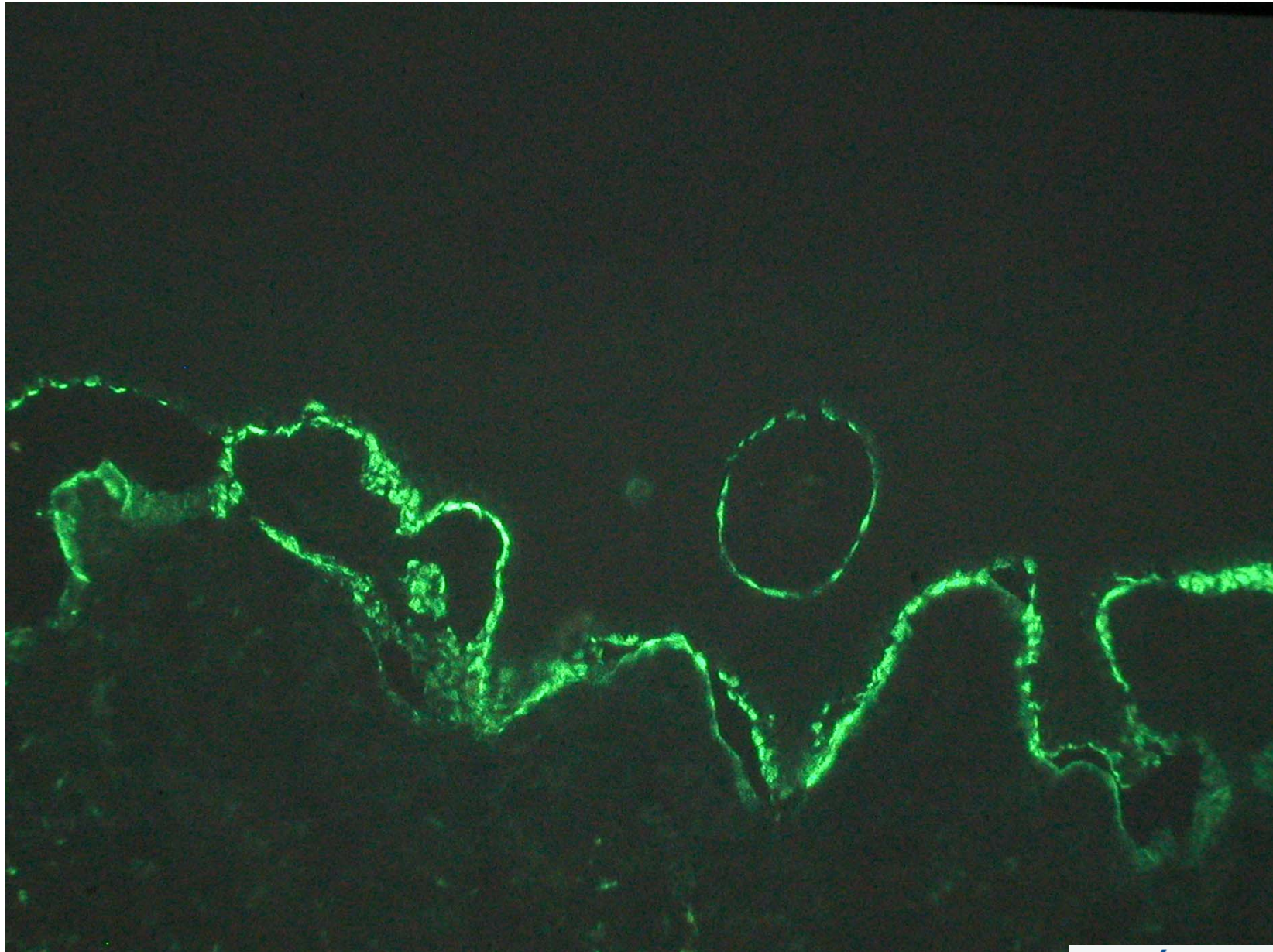


- **bullosus pemphigoid**
- hegesedő pemphigoid
- Lokalizált pemphigoid
- Herpes gestationis

- Gyógyszer indukálta hólyagos betegség

# Pemphigoid





## Lokalizált oralis pemphigoid

# Nyálkahártya pemphigoid

- Lokalizált oralis pemphigoid
- Hegesedő nyálkahártya pemphigoid: száj, szem- oesophagus, larynx, fül
- Súlyos szövődmények

# Herpes gestationis

# Hólyagos betegségek

- pemphigus, bullosus pemphigoid, linear IgA dermatosis, dermatitis herpetiformis, herpes gestationis, hegesedő pemphigoid lehet gyógyszer provokálta
- A legtöbb gyógyszer **thiol** csoportot, disulfide kötést, S tartalmu gyűrűt tartalmaz, amelyik thiol formává metabolizálódik.

# Pemphigus, pemphigoid diagnosztika, therápia

- **Diagnosztika:**

- **klinikai kép**
- **szövetteni vizsgálat**
- **immunfluoreszcens vizsgálat / bőrből, keringő ellenanyag kimutatás/**
- **immunoblot vizsgálat**

- **Therápia:**

- **immunszuppresszív kezelés / szteroid: pemphigus csoport. nagy dozis, pemphigoid: kp.dozis, cytoxan, azathioprin, iv immunglobulin, cyclosporin**

# Dermatitis herpetiformis

## Duhring

- Polymorph bőrtünetek
- Herpetiform, viszkető vesicula csoportok, vagy papulosus tünetek,
- viszketés, igen enyhe bőrtünetekkel
- térd, könyök, glutealis táj







# Dermatitis herpetiformis Duhring

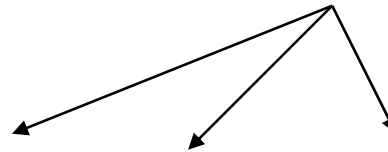
- Szövettan: str. papillareban- (papillák csucsán ) leukocyta gyülem
- Immunfluoreszcens vizsgálat: IgA csapadék a papillák csucsán

# DHD kezelése

- Glutén mentes diéta
- Dapszon tbl.

# Scleroderma

- Fibrosis: kötőszöveti rostok /kollagén I / fokozott szintézise és lerakódása /bőr, tüdő, szív, vese, gastrointestinalis traktus/



- a szervek elégtelen működése

# Fibrosis

- Extracellularis matrix komponensek, /főleg I. kollagén / fokozott szintézise és lerakódása
- a normál szöveti szerkezet helyett acellularis kötőszöveti struktúra alakul ki
- vascularis károsodás /Raynaud jelenség /
- centralis szerep: TGF-béta





# Scleroderma

- **Szisztémás sclerosis:**
- **diffuz cutan szisztémás sclerosis**
- **limitált cutan szisztémás sclerosis**
- **CREST syndroma**
- **overlap /MCTD, PM/**
- **„NDC”**
- **indukált formák**  
*/vegyszer/*
- **Lokalizált scleroderma:**
- **morphea**
- **linearis scleroderma**



# Prognózis

- A kezekre lokalizált esetekben (limitált SS): 10 éves túlélés 75 % felett
- Diffuz SS: (törzsre is lokalizált formában)  
10 éves túlélés: 20 %

# Szisztémás sclerosis

- Bőr, belső szervek **fibrosisa**, degeneratív elváltozása
- **autoimmun** folyamat
- **immunopathologiai eltérések:**  
autoantitestek, cellularis immunitás változásai

# Szisztémás sclerosis

- **Ischemiás** szöveti károsodás: kapillaris lezió következtében
- **antinuklearis antitestek 80-90%-ban :**
- Scl 70 /DNS topoizomerase I e.ellen/  
súlyos, diffuz formában
- anticentromer: enyhébb formában

# Szisztémás sclerosis

- **Fokozott fibroblaszt proliferáció és megnövekedett kollagén, ill. intercellularis matrix szintézis**
- **cytokin hatásra /IL1, TGFB, IL4, IL6, IL8/**
- **genetikai tényezők szerepe**

# Szisztémás sclerosis

- **Sclerodaktylia**
- **acrosclerosis**
- **teleangiectasiák**
- **ulcusok**
- **Raynaud jelenség**
- **polyarthralgia**

# Szisztémás sclerosis

- **Belső szervi tünetek:**
- Izületi érintettség
- sicca syndroma
- nyelőcső dysmotilitás
- Gastrointestinalis rendszer
- malabsorpcio
- cardialis érintettség
- **Vese**
- Myositis
- Perifériás neuropathia

# Tüdő érintettség

- **tüdő:pulm. alveolitis-fibrosis, pulm. hypertonia**
- Csökkent diffúziós kapacitás
- Restriktív ventilációs zavar

# Szisztémás sclerosis

- **1. Diffuz cutan szisztémás sclerosis:**  
súlyosabb forma, belső szervi érintettség,  
törzs bőre is érintett, Scl 7o +
- **2. Limitált cutan szisztémás sclerosis:**
- bőrelváltozások acralisan, anticentromer +  
/CREST esetek ide tartoznak /

# PSS diagnosztika

- 1. major kritérium:

bőr: metacarpophalangealis izülettől proximalisan érintettség

- 2. Minor kritériumok:

sclerodaktylia

bibasilaris fibrosis

csillag alakú hegek (ujjbegy atrophia)

# PSS terápia

- Terápia támadáspontja:
- Ér komponensre hatás
- Immunfolyamat gátlása
- Fibrozis gátlás

# Vascularis terápia

- Endothelre
- Vascularis pericytákra hatás

- Fokozott vasoconstrikción csökkentése
- Ca antagonisták (Nifedipin)
- ACE gátlók
- Angiotenzin receptor blokkolók
- Nitrátok
- statinok
- pentoxifyllin

# Vasodilatativ hatás

- Prostacyclin analógok
- Endothelin 1 receptor blokkolók
- Foszfodieszteraze gátlók

# Fibrosis gátlás

Statinok: fibrosis gátlás, gyulladás gátlás, endothelre kedvező hatás

- TGFB gátlás-
- monoklonalis ellenanyaggal
- Rapamycin (toxikus)
- Mycophenolat mofetil
- Glyvec- szelektív kináz gátló
- kollagen, fibronectin gátlás

# Immun folyamat gátlás

- Cyclophosphamid
- Methotrexat
- Mycophenolat mofetil
- Anti CD20
- Azatioprin
- Csontvelő transzplantáció
- Iv immunglobulin
- IL2 ellenes monoklona ea(?) basilimax

# Szervi manifesztáció kezelése

- Alveolitis, fibrosis, bőr tünetek:
- Cyclophosphamid
- 750 mg/m<sup>2</sup>/hó- infúzióban, havi 1x
  
- Bőr tünetek:
- methotrexat
  
- Fenntartó kezelés: azatioprin