

SEMMELWEIS EGYETEM
Általános Orvostudományi Kar
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

1893- 2025

132 év



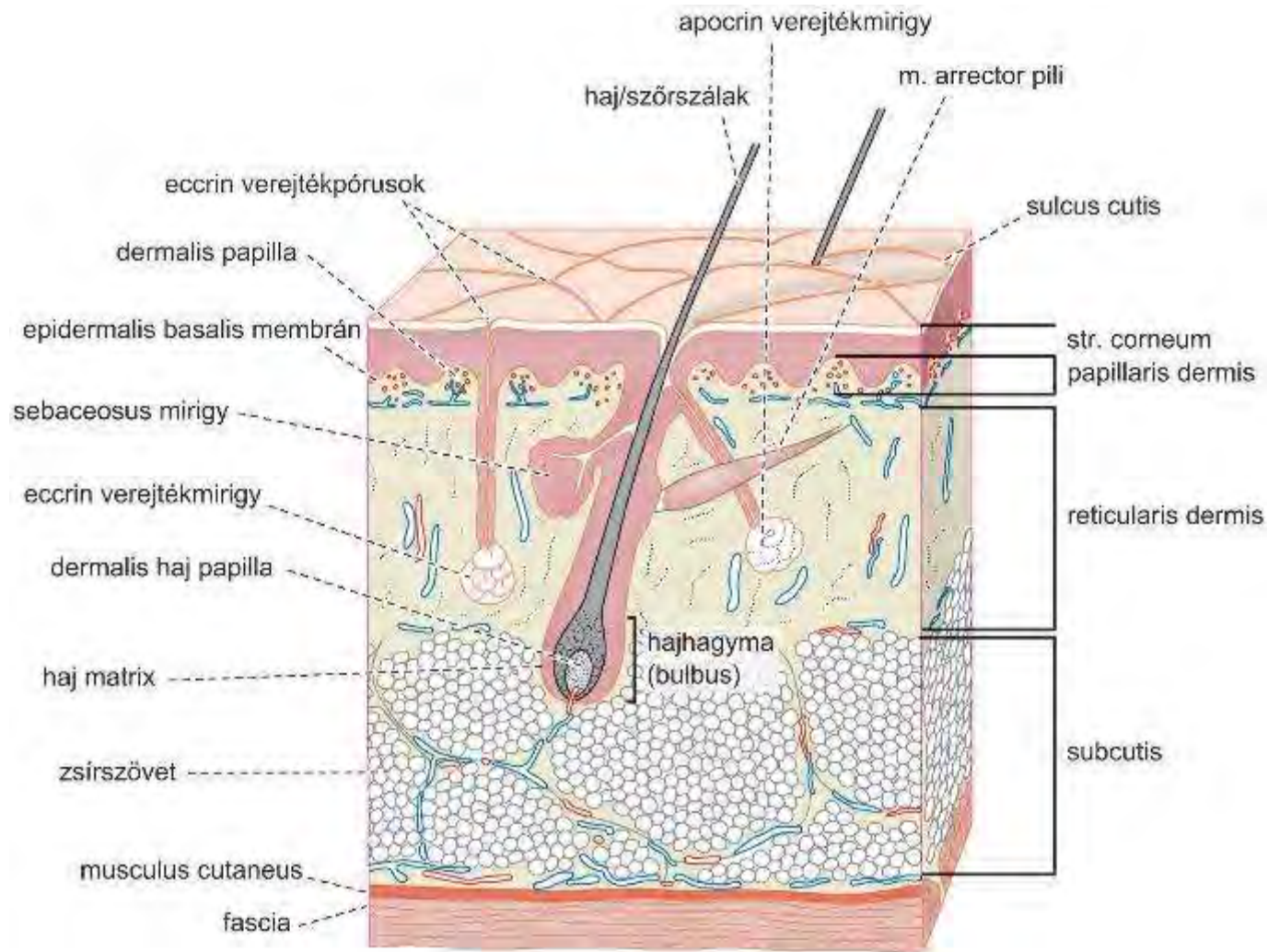
256 év

Autoimmun hólyagos betegségek

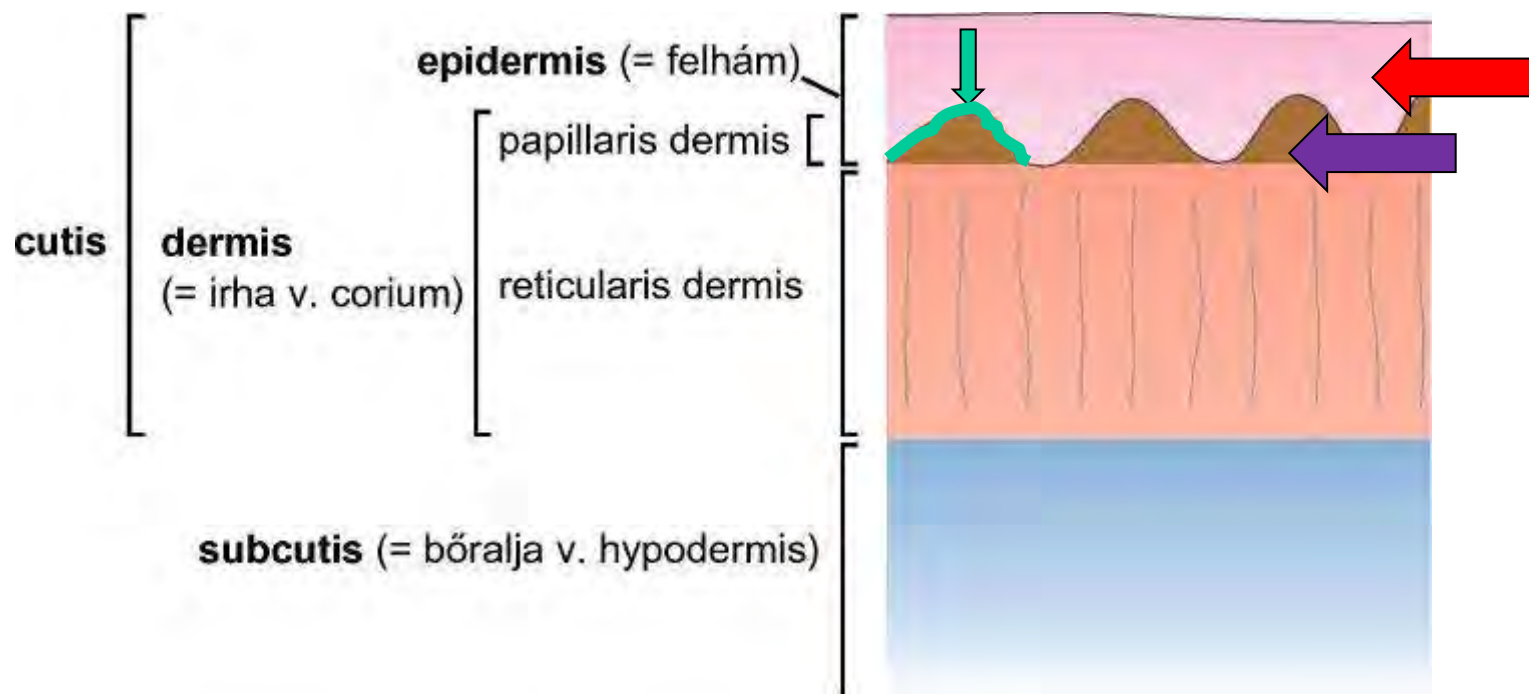
Kárpáti Sarolta

Klinikai Immunológia
Tanfolyam
2025 október 1

A bőr szerkezete



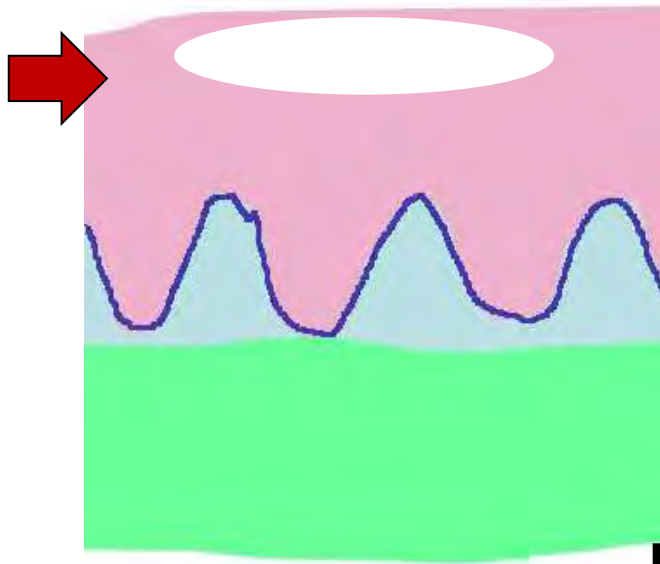
A hólyagképződés



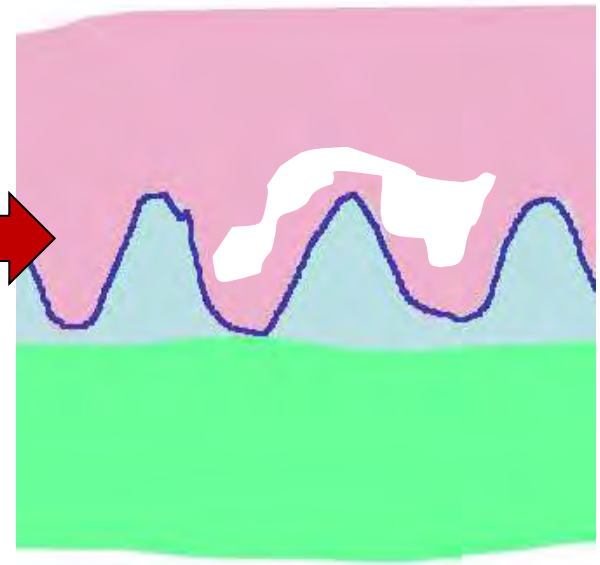
Intraepidermális

Junkcionális

Szubepidermális



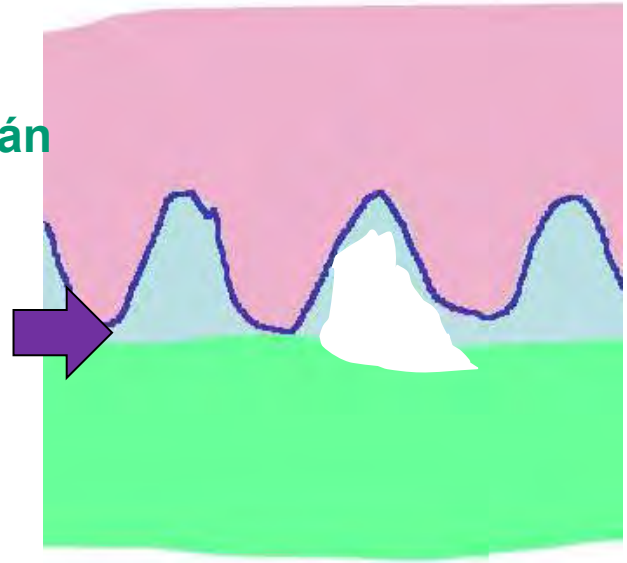
← **subcornealis**
intraepidermális
suprabasalis →
 (pemphigus)



Hólyagképződés



• **bazális membrán**
mentén
 (pemphigoid)
 subepidermalis
 (dermatitis
 herpetiformis)



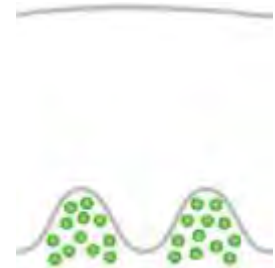
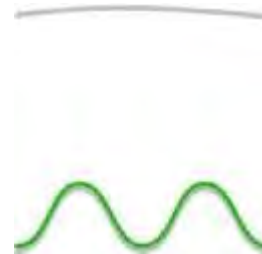
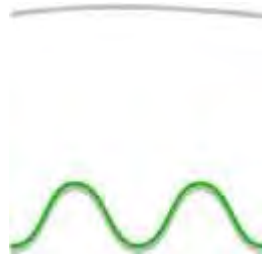
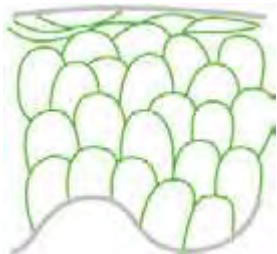
Hólyagos betegségek bőrtünetei

- Hólyagok
- Eróziók
- Pörkkel fedett eróziók
- Erythema ± hólyagok
- Urticariform, exsudatív, erythemás plakkok
- Pigmentált és depigmentált foltok





**Desmosomalis (D), hemidesmosomalis (HD),
nem-hemidesmosomális basalmembrán (BM- non HD),
transglutaminas (TG) autoimmunitás**



D

HD

BM-non HD

TG3 immunkomplexek

Pemphigus

P e m p h i g o i d

**Dermatitis
herpetiformis**

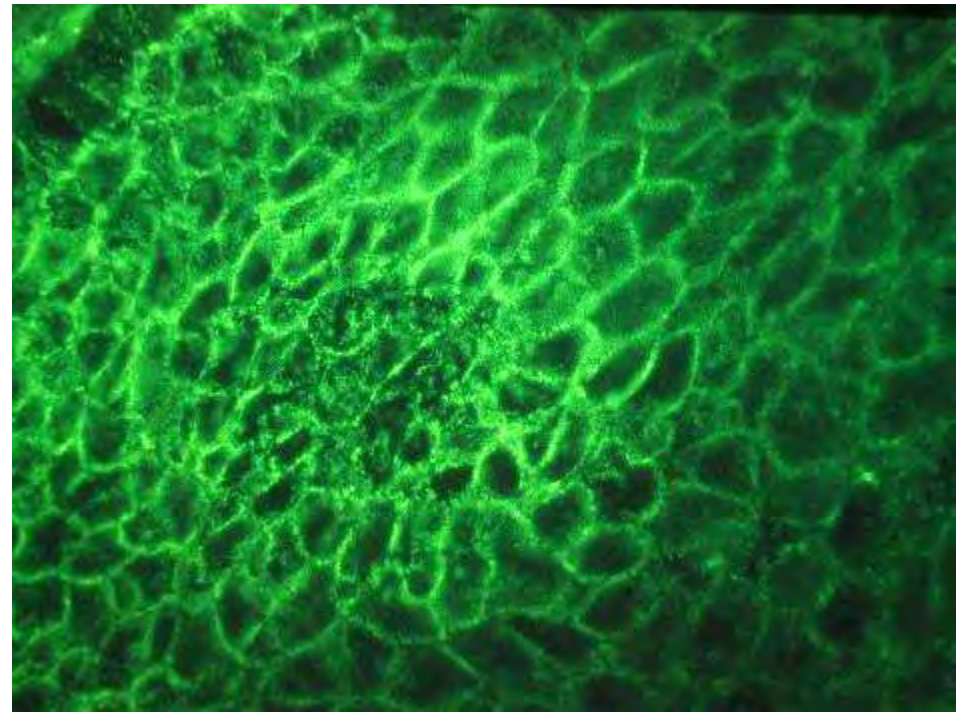
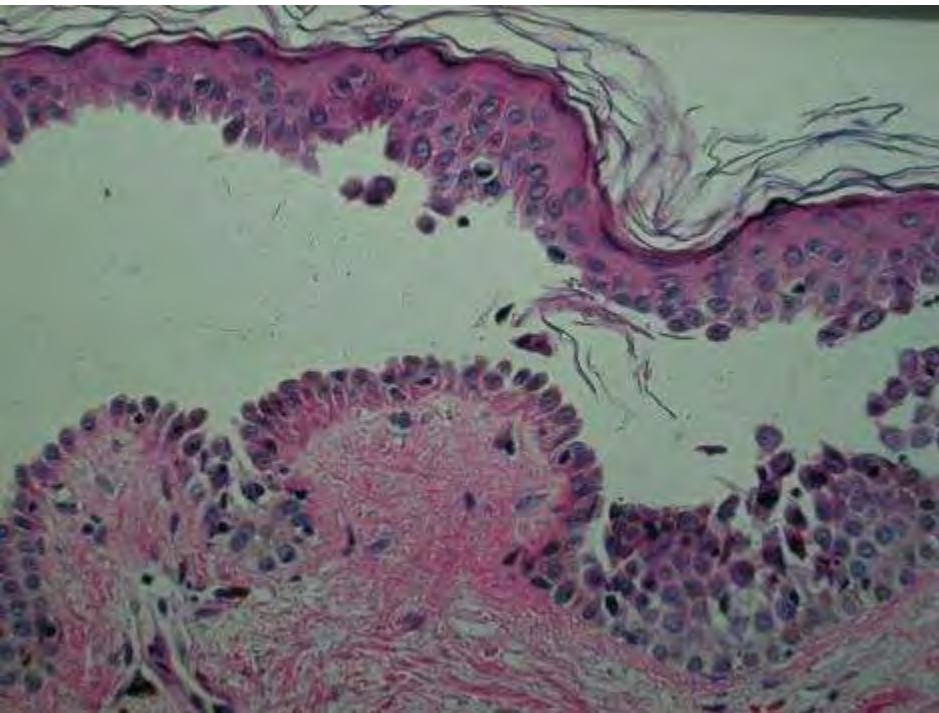
Intraepidermalis résképződés

Pemphigus

- ◆ pemphigus vulgaris (suprabasalis acantholysis)
- ◆ pemphigus foliaceus (bulla: str. granulosum)
- ◆ ritka pemphigus formák
 - ◆ Paraneoplasticus pemphigus
 - ◆ IgA pemphigus



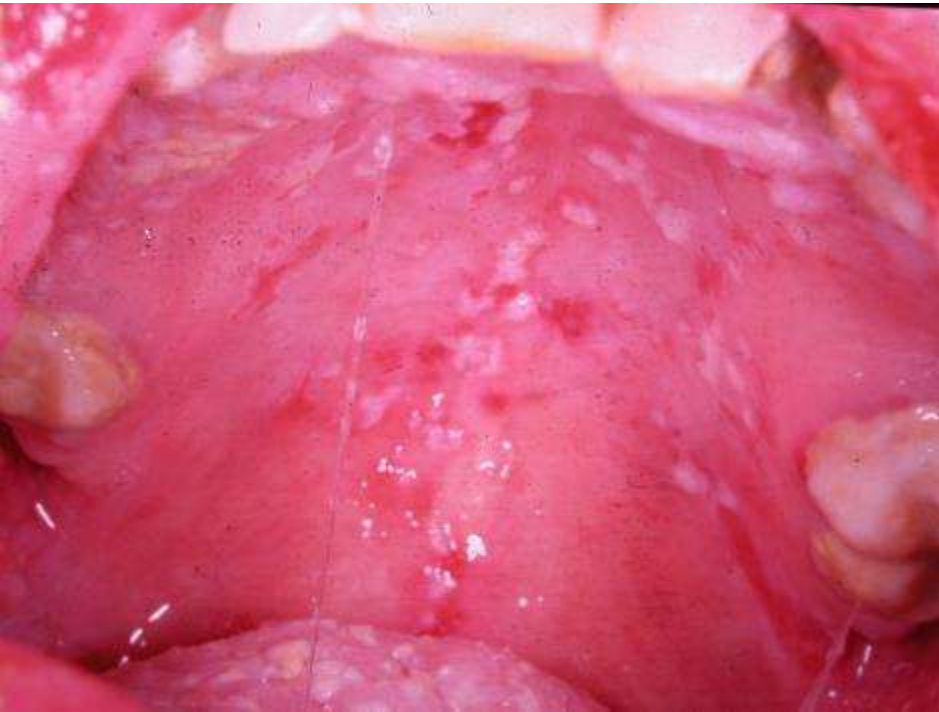
Pemphigus vulgaris



Pemphigus vulgaris: desmoglein 3



Pemphigus vulgaris



Pemphigus vulgaris



Pemphigus vulgaris

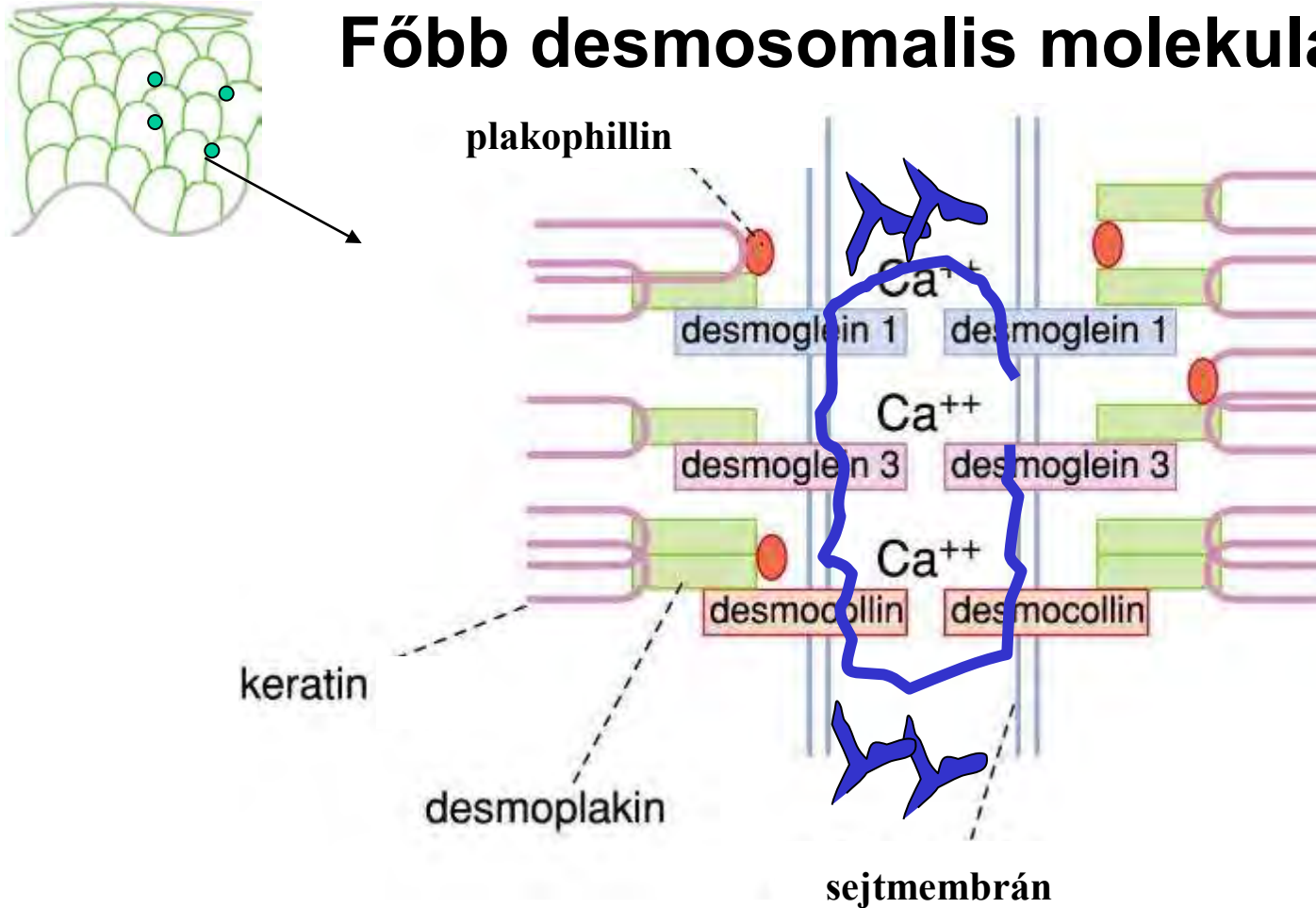


Desmoglein 3+1



Desmoglein 3

Főbb desmosomalis molekulák





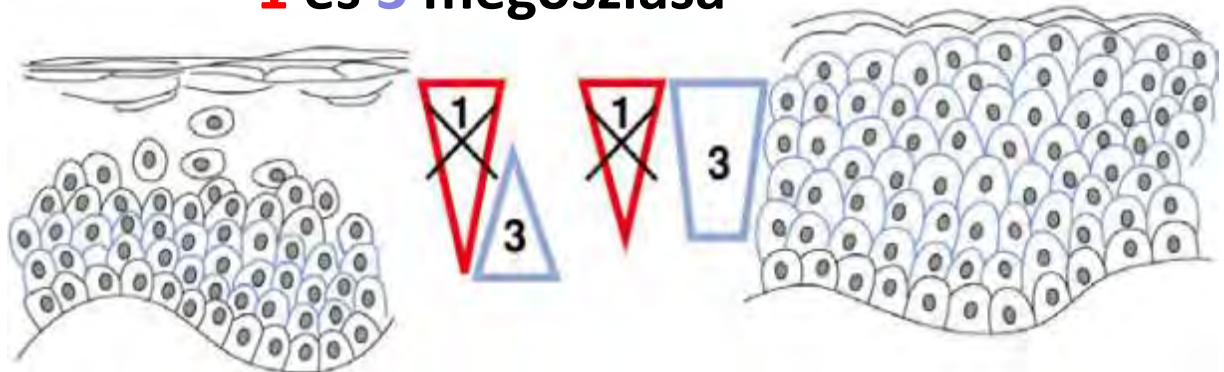
Pemphigus foliaceus: dgl 1



Nincs nyálkahártya tünet pemphigus foliaceusban:
a dgl 1 ellenanyagok a miatt dgl 1 funkciója kiesik

desmoglein

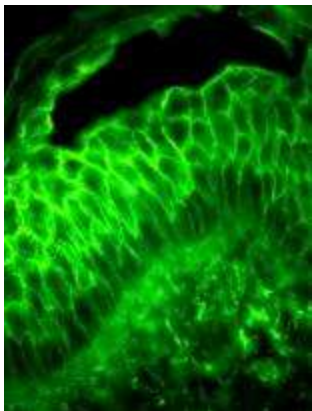
1 és **3** megoszlása



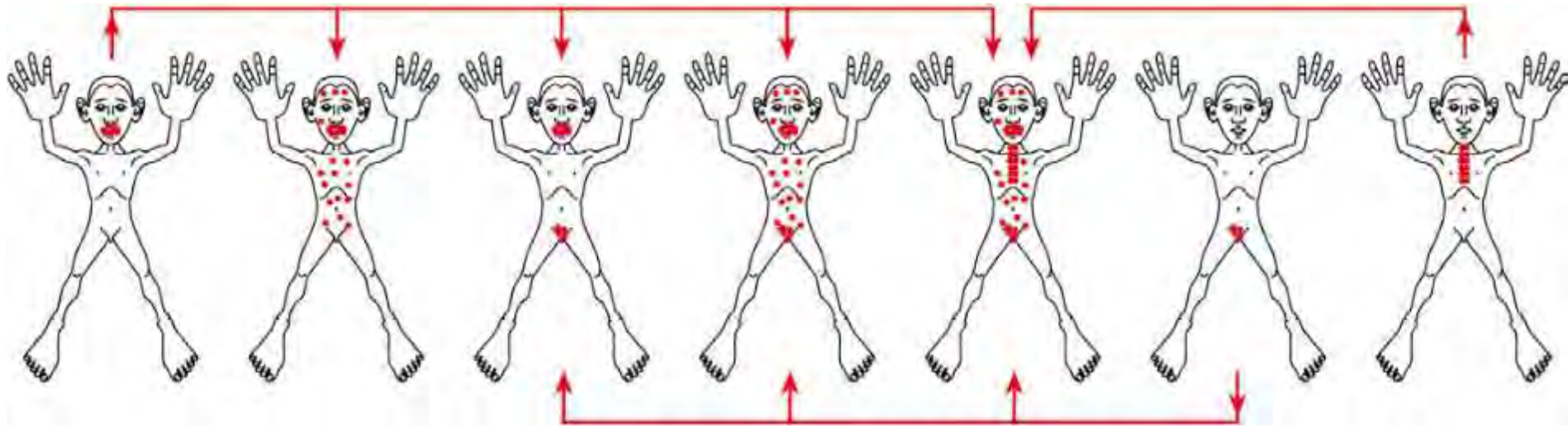
epidermis

oralis mucosa

kompenzációs elv



Pemphigus vulgaris: a tünetek dinamizmusa háttérben: a polyclonalis autoellenanyagok epitópváltása



Dgl 3

3+1

3

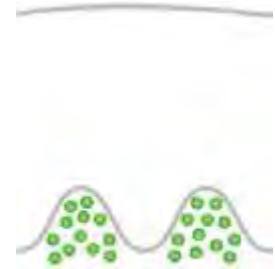
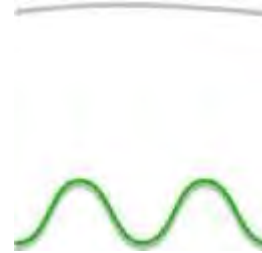
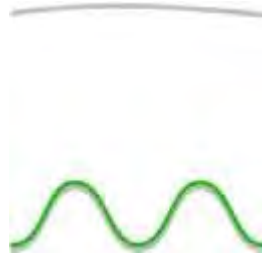
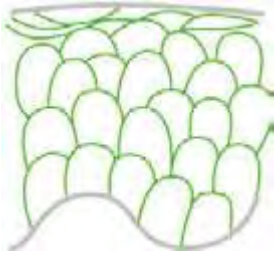
3+1

3+1

3

3

PNP: **desmosomalis** + **hemidesmosomalis (HD)** – **BM (nem hemidesmosomalis)**
autoellenanyagok



TG

Paraneoplastic pemphigus



Hodgkin lymphoma

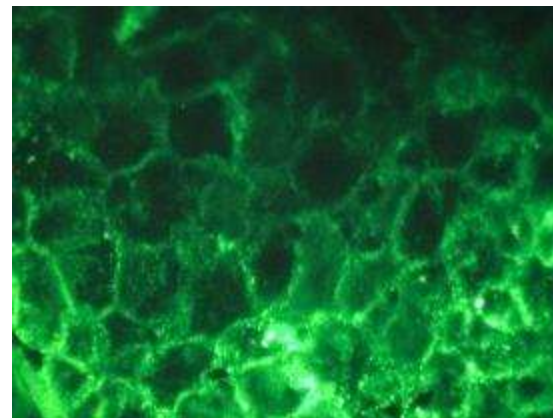
Paraneoplastic Pemphigus



Inop. Castleman tumor
non-clonalis lymphoma



Paraneoplastic pemphigus



Leukémia

PNP kettős részképződés

Autoimmunitás desmosomalis és hemidesmosomalis molekulák
ellen

=

paraneoplasticus pemphigus
több, mint 16 autoantigén ellen ellenanyagok
transzmembrán és **plakk proteinek ellen is**
többszervi tüneteket okozhat

Javasolt szűrés:

anti-envoplakin IgG ELISA és patkányhólyag hám kötődés (IDIF)

Paraneoplasticus pemphigus **egy ritka többszervi auto. szindróma (PAMS)**

- Típusosan lymphoproliferative vagy haematologiai, ritkán szolid malignitást jelez
- Mortalitása magas, a fokozott infekcióhajlam miatt és a betegséghez társuló szervi betegségek miatt (pl bronchiolitis obliterans)
- Krónikus, súlyos mucositis, polymorf bőrtünetek
- anti-envoplakin ellenanyagok (ELISA), vagy patkányhólyag hám kötődés (IDIF)
- First line th: : 1.5 mg/kg/die szteroid, és/vagy rituximab-haematológiai malignitás

Pemphigus betegségcsoport kezelése
(J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023 Jun;37(6):1118-1134. doi:
10.1111/jdv.18931. Epub

A pemphigus foliaceus enyhébb, mint a pemphigus vulgaris

Standard bázis kezelés:

- 0.5 -1.5 mg/kg - 2 mg/kg prednisolon (két hét)
- **Európai új standard szerint CD20 mAB, rituximab az elsőként választható súlyos formában : 2 x 1g i.v. két hét múlva ismételve v. 375 mg/m² (hetente, 4 héten át)**

Adjuváns kezelések:

- 1. vonal:
 - azathioprin 1-3 mg/kg/nap
 - mycophenolate mofetil (2g/die) vagy mycophenolic acid (1440 mg/die)
- 2. vonal
 - intravénás immunoglobulins (IVIG, 2g/kg/hó)
 - cyclophosphamide (500 mg i.v. bolus, v. per os 2 mg/kg/die)
 - methotrexate (10-20 mg/hét)
 - Dapsone 100 mg/die v. max. $\leq$ 1.5 mg/kg/day)

Rituximab terápia előtt

- Rutin labor és orr-torok-bőr bakterológiai vizsgálatok
- HIV, TBC, SY, HBV, HCV, HAV szűrés
- Mellkas RTG
- Pneumocystis jiroveci pneumonia (PJP)- gombafertőzés, 0.7 % a rituximab kezelt autoimmun bullosisban
 - kétes esetben trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) prevenció

Gyakoribb pemphigust provokáló gyógyszerek és egyéb provokáló hatások

Angiotensin convertase enzim gátlók

számos egyéb készítmény: Pub-med

További gyógyszerek és egyéb hatások

UVA, UVB

Vírus infekciók, vakcinák

Biológiai terápiák

Tumorok

COVID / COVID vakcináció indukálta AIBD

- J Dermatol. 2023 Feb;50(2):229-233. doi: 10.1111/1346-8138.16554.
- Int J Rheum Dis. 2023 Jun;26(6):1187-1190. doi: 10.1111/1756-185X.14581.

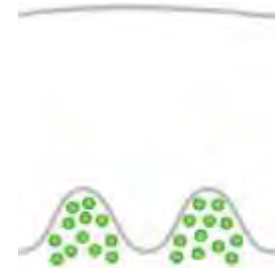
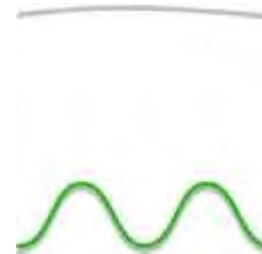
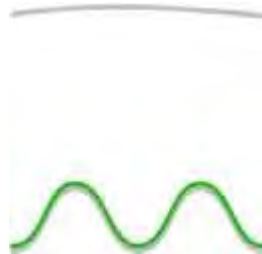
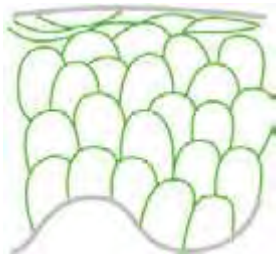
Egyéb vírusinfekciók és vakcinációk mellett

- Association of Human Endogenous Retrovirus-W (HERV-W) Copies with Pemphigus Vulgaris, Curr. Mol. Med. 2023 Apr 18. doi: 10.2174/1566524023666230418114152

**Subepidermalis hólyagképződés:
(basalis membrán mentén)**

- autoellenanyagok hemidesmosomalis és más BM molekulák ellen

Desmosomalis (D), hemidesmosomalis (HD), nem
hemidesmosomalis basalis membrán (BM) és transzglutamináz3
(TG 3) autoimmunitás



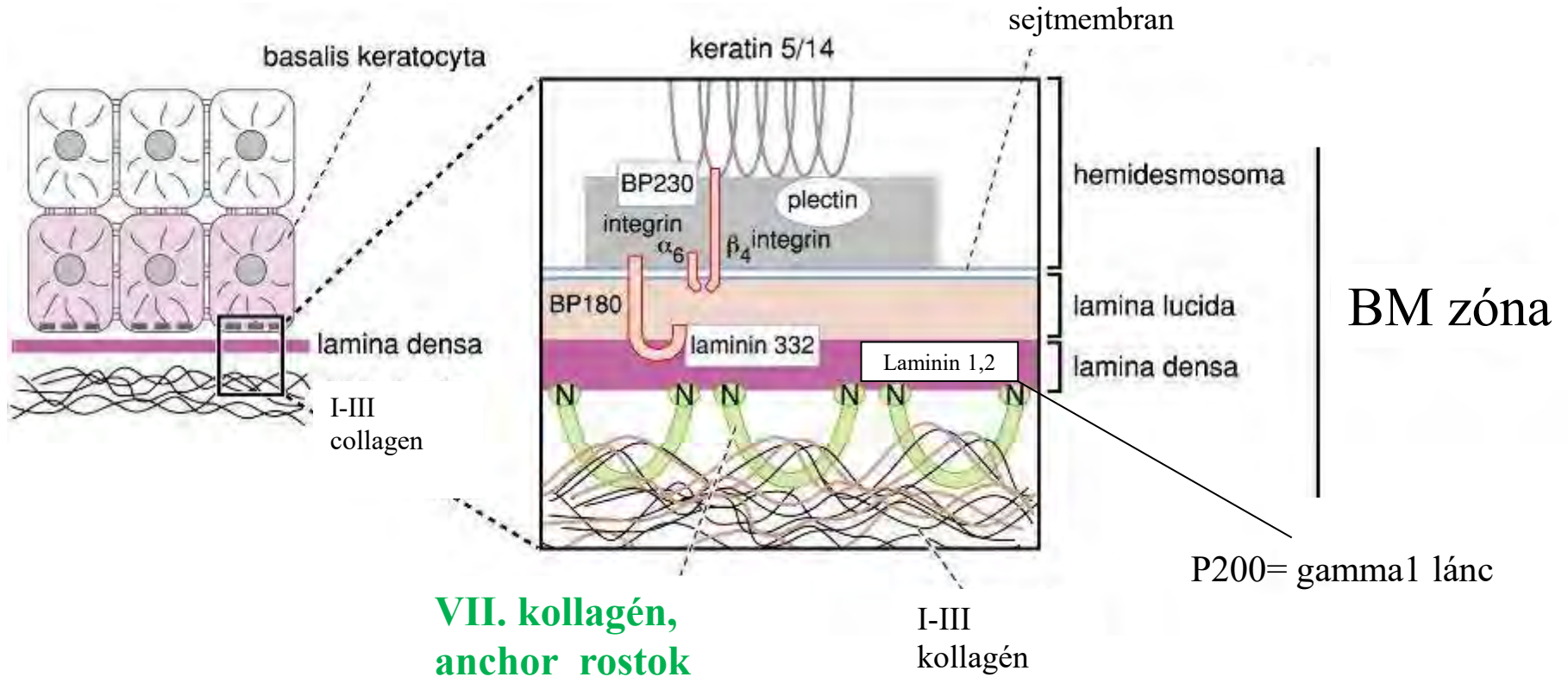
D

HD

BM

TG

Hemidesmosoma



Subepidermalis bulla (basalis membrán mentén)

Több pemphigoid variáns ismert

IgG pemphigoid (IgA pemphigoid)

BP 180 és BP 230 autoantigének

- Nyálkahártya / hegesedő nyálkahártya pemphigoid (ocularis)
- Terhességi pemphigoid
- Elterő autoantigének
 - VII. kollagén (epidermolysis bullosa acquisita)
 - Laminin 332
 - Laminin gamma 1

Bullosus pemphigoid (BP)- leggyakoribb 300 új eset/millió lakos

- 70 év felett nagyon gyakori
- Az első évben 25% nagyobb a mortalitás – szívelgtelenség, cerebrovascularis léziók
- Pszichofizikai és szociális terhek- viszkető betegség
- Immunszuppresszió, lokális és szisztémás szteroid kezelés mellékhatásai

BP

- Autoimmunitás
hemidesmosomalis/BM
molekulák ellen



Bullosus pemphigoid





Nyálkahártya (hegesedő)
pemphigoid

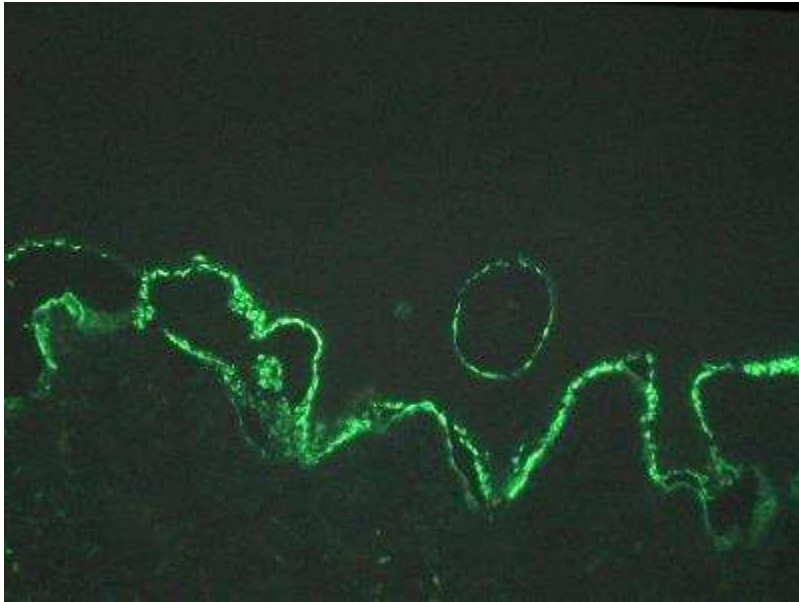
BM – HD autoimunitás



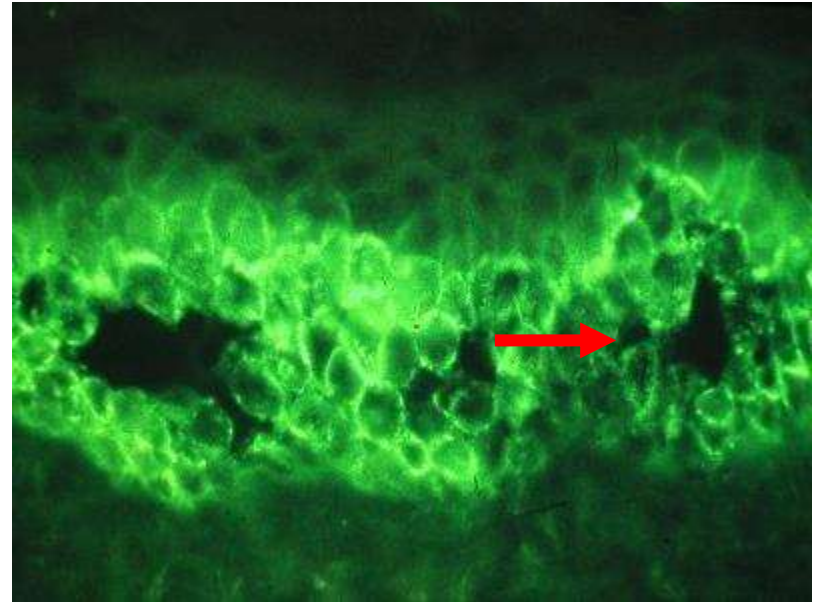
Nyálkahártya pemphigoid



Bullosus pemphigoid

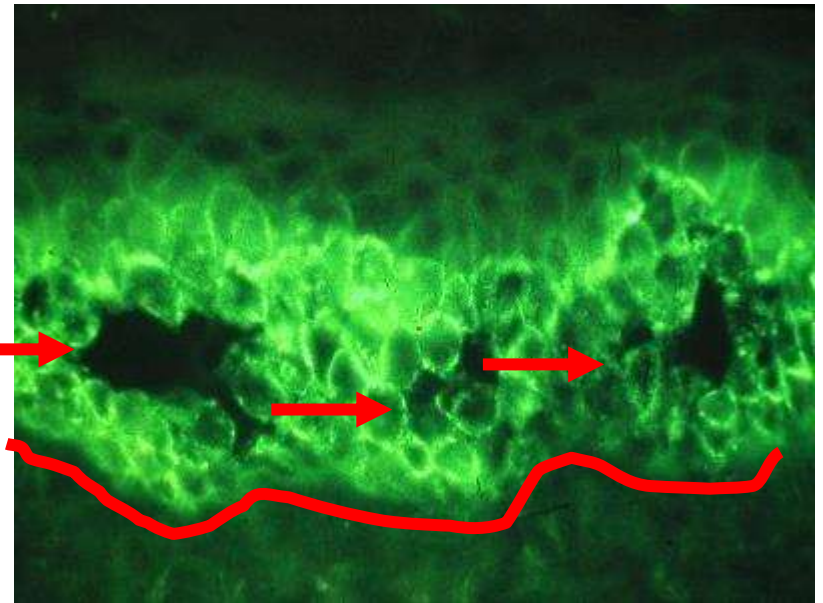
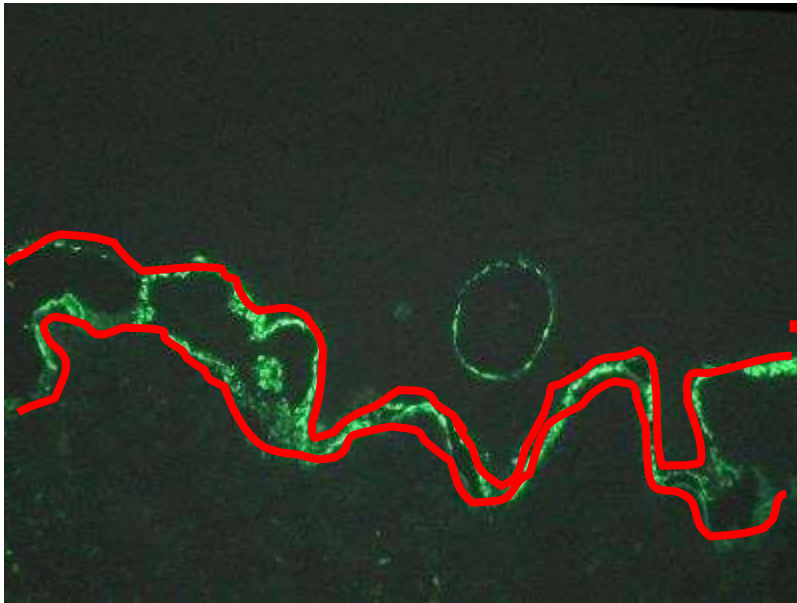


Pemphigus vulgaris



Bullosus pemphigoid

Pemphigus vulgaris



Subepidermalis résképződés: pemphigoid gestationis

- ◆ Bullosus pemphigoid
(herpes gestationis)



Pemphigoidot provokáló gyógyszerek

Thiol származékok	penicillamin, ACE gátlók (captopril, enalapril, stb)
Gliptinek	sitagliptin, saxagliptin, linagliptin,...
Diureticumok	furosemid
Antibiotikumok	penicillin, amoxicillin, ampicillin, egyéb
Egyéb szerek: NSAID, UVB, UVA , Biológiai terápiák	

Statistics of BP cases induced and treated by biologics.

Types of biological agents	Biologics	BP cases induced by biologics		BP cases treated by biologics	
		Numbers	Proportion	Numbers	Proportion
TNF- α inhibitors	Infliximab	4	23.53%	–	–
	Adalimumab	10	58.82%	–	–
	Etanercept	3	17.65%	3	100.00%
	Total	17	100.00%	3	100.00%
IL-12/IL-23 or IL-23 inhibitors	Ustekinumab	6	85.71%	1	100.00%
	Guselkumab	1	14.29%	–	–
	Total	7	100.00%	1	100.00%
IL-17 inhibitors	Secukinumab	1	100.00%	2	66.67%
	Ixekizumab	–	–	1	33.33%
	Total	1	100.00%	3	100.00%
Total		25		7	

European Guidelines (S3) **mucous membrane pemphigoid**, **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 2021 Oct;35(10):1926-1948. doi: 10.1111/jdv.17395

Updated S2 K guidelines for the management of **bullous pemphigoid** initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)

Lokalizált kórkép

- Szuperpotens lokális kortikoszteroidok, csak a bőrtünetekre
- Doxycyclin
- Lokális immunomodulánsok (e.g. tacrolimus)
- Dapsone, szulfonamidok
- Erythromycin, penicillinek

Pemphigoid betegségcsoport kezelése

Generalizált tünetek (enyhe vagy elhúzódó)

1. választás

- **Orális kortikoszteroidok** 0.5 mg/kg -0,75 mg/kg (prednisolon egység)
- Szuperpotens lokális kortikoszteroidok, on whole body sparing the face
- Tetracycline
- Dapsone

Extensiv/persisztáló kórkép

1. választás

Fokozatosan csökkenteni vagy elhagyni a kortikoszteroidot

- + azathioprine / Methotrexate /Dapsone

2. választás

- **anti-CD20 mAb (RTX),**
- **anti-IgE mAb (omalizumab)**
- **dupilumab**
- **IVIg**

BP -- 2. típusú immunreakció

- 25 éve ismert, hogy a BP180 és BP230 autoreaktív T helper 2 (Th2) és az ILC2s sejtek 2. típusú citokineket, interleukin (IL)-4, IL-5 és IL-13 –t termelnek
- Ez okozza szövetkárosodást és a heves viszketést. Th2 és ILC2s sejtek által termelt IgG4 és IgE autoellenanyagok, valamint kemokinek: eotaxin 1 és 3, CCL13, CCL24 and CCL17, melyek eosinophilokra, hízósejtekre hatnak, további innate és adaptive immun válaszokkal – főleg a barrier szervekben (tüdő, bél, bőr)
- Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) immunológiai és allergiás reakciók a barrier szervekben, (pl. asthma) anti-helmintiás reakciók

Dupilumab: monoklonális ellenanyag IL-4 R α alegysége ellen, adjuváns vagy monoterápiaként

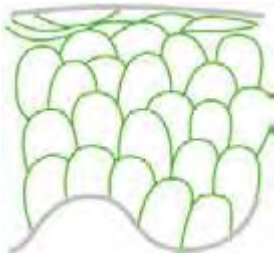
- blokkolja az IL-4, IL-13 , csökken a Th2 immunreakció
- kevés a mellékhatása, kiváló a terápiás hatása
- szteroid dózisa csökkenthető
- komplett remisszió. 4 hét alatt a betegek 53.4 %.ban
- tartós remisszió

Planella-Fontanillas et al. Br J Dermatol 2025; 192:501–509

600 mg, majd 2 hetente 300 mg dupilumab, 103 beteg, 77.3 év, (34 centrum)

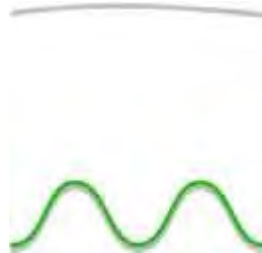
Desmosomalis (D), hemidesmosomalis (HD), non-hemidesmosomalis basalis membrán (BM)
autoimmunitás

Dermatitis herpetiformis



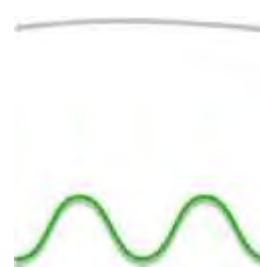
D

Pemphigus

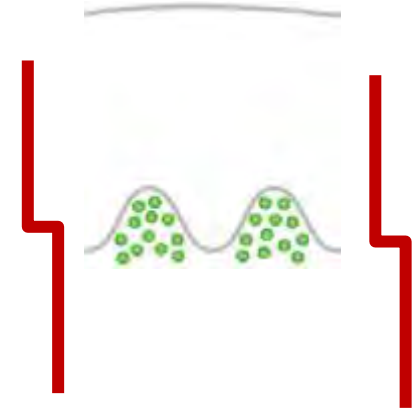


HD

P e m p h i g o i d



BM



Immunkomplexek

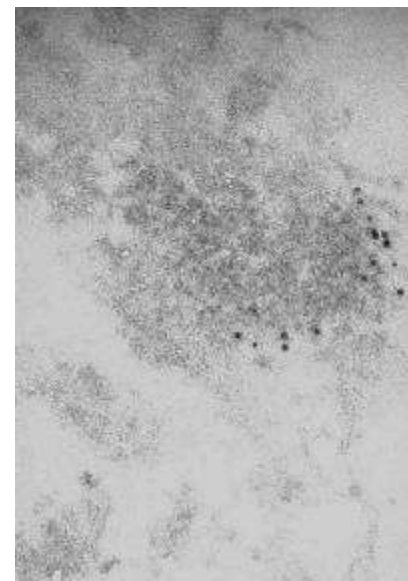
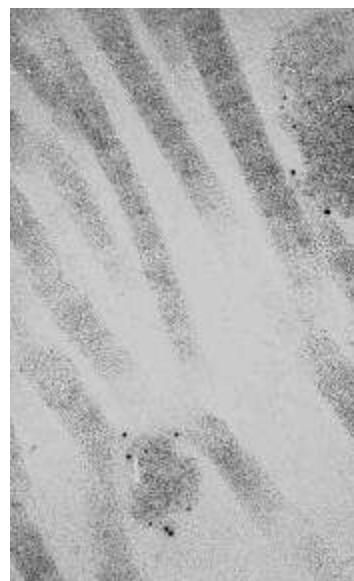
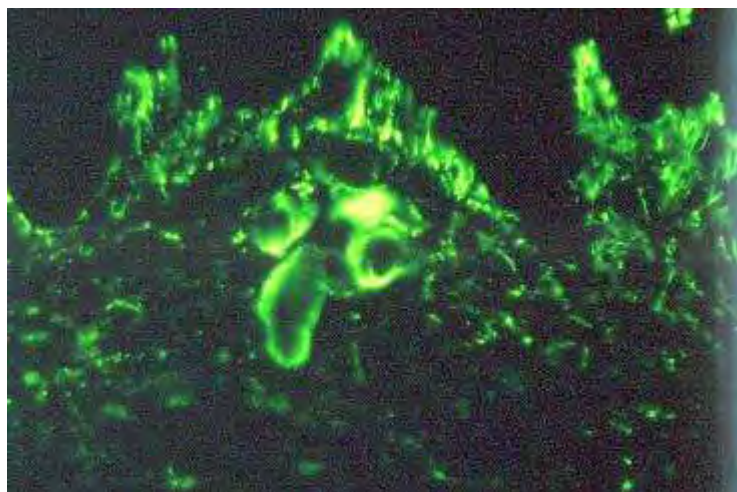
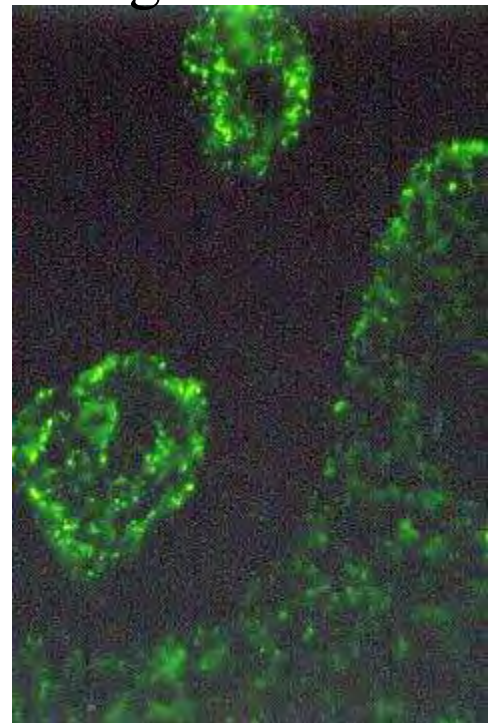
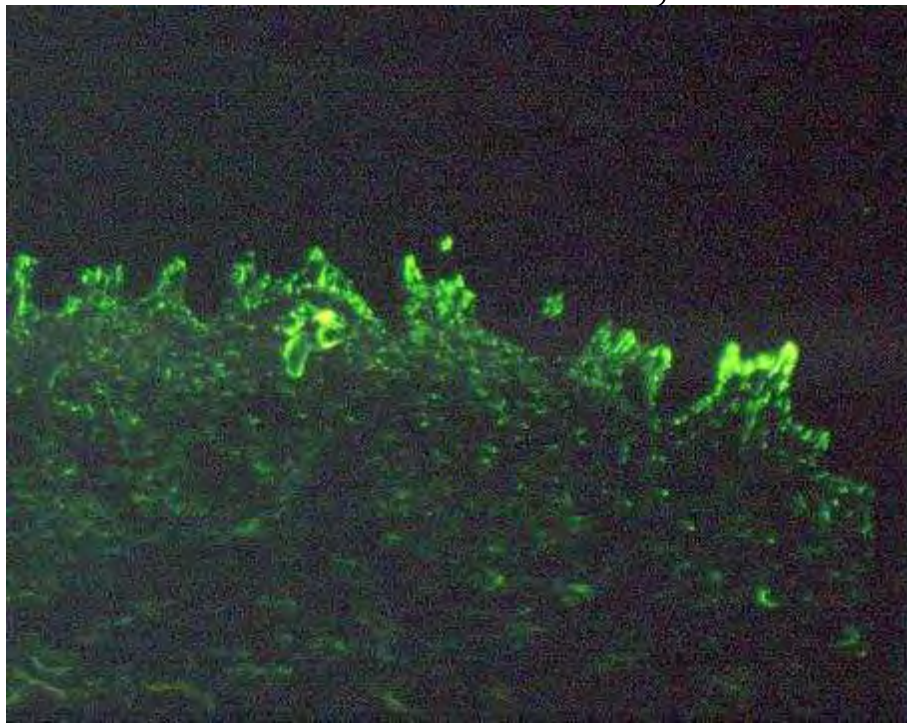
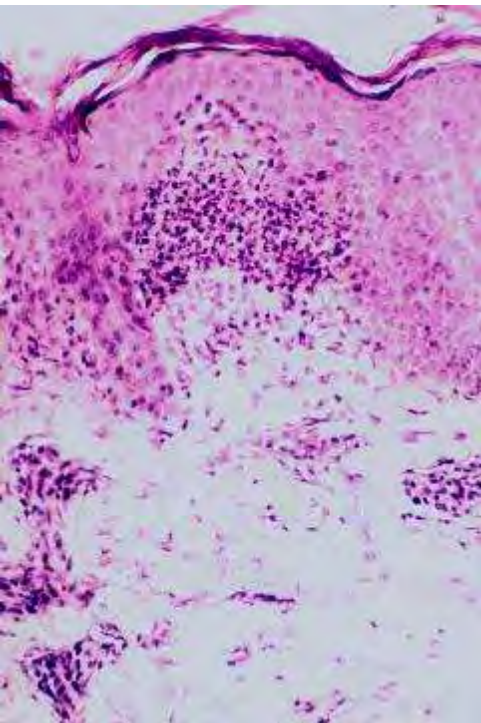
TG3-IgA

**Dermatitis
herpetiformis**





DIAGNÓZIS: SZÖVETTAN + DIF, ELMI immungold



Dermatitis herpetiformis

Háttér	Kivizsgálás - Diagnózis
glutén szenzitivitás indukálta komplex TG autoimmunitás	DH bőrtünetei, szövettan, DIF, TG3 ELISA, cöliákia diagnosztika (IgA TG2- ELISA, IgA-EMA), se IgA szint , (gastro- duodenoscopy bélbTG6 ELISA iopszia), ritka: glutén indukálta neuropathia (TG6)
Malabszorpció (látens cöliákia)	vashiányos anaemia , késői pubertás, korai osteoporosis , alacsony termet, fogzománc defektus , haspuffadás, diarrhoe, obstipáció, zink hiány (alopecia), vitamin hiányok

Dermatitis herpetiformis

Kivizsgálás- követés

Tumorok társulása tartósan nem diétázó betegekben (ritka)	GI adenocarcinoma, enteropathia asszociált lymphoma, egyéb lymphomák
Autoimmun betegségek társulása (gyakori, ritka)	hyper és hypothyreosis, I. típusú diabetes, anaemia perniciosa, primér biliaris cirrhosis, IgA nephropathia, LE, Sjögren, alopecia areata
TG6 autoimmunitás (ritka)	Cerebelláris ataxia Perifériás neuropathia

Dermatitis herpetiformis

gyakorlati vonatkozások

Dapsone indukálta mellékhatások	csontvelő suppresszió, haemolyticus anaemia, peripheriás neuropathia, toxikus hepatopathia, DRESS szindróma
Örökletes hajlam	családtagokat szűrni DH és cöliákia irányában TG2 ELISA, se IgA szint (HLA DQ2, HLA DQ8)
Javasolt rendszeres v. alkalomszerű konzultáció	gastroenterológus, endokrinológus, diabetológus, dietetikus, neurológus, fogorvos

Dermatitis herpetiformis, a kivétel

- **terápia:** gluten-mentes **diéta**
- tüneti kezelés: dapsone
(diamino-diaphenyl-sulfone)

Mit tegyünk, ha autoimmun hólyagképződés lehetősége merül fel?

Verifikáljuk a diagnózist

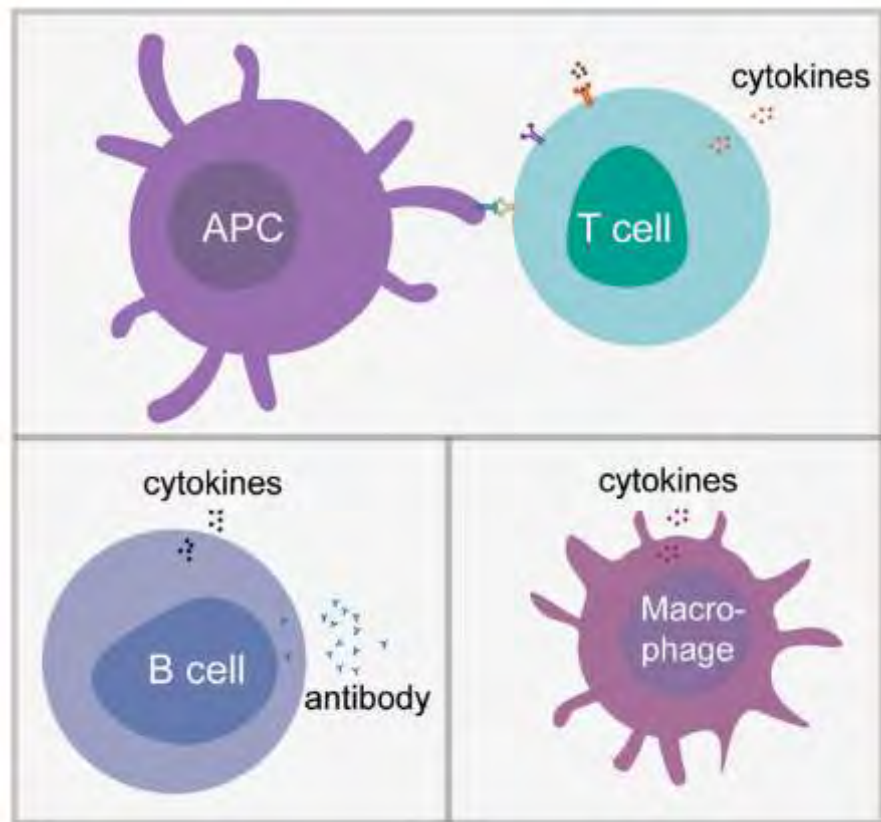
- szövettan
- Immunofluoreszens (IF) szövettan (direkt IF)
- szerológiai vizsgálatok keringő ellenanyagok detektálására
 - Indirekt IF (IDIF)
 - ELISA

Ismerjük fel -zárjuk ki

- a gyógyszer, biológiai terápia provokálta kórformákat
- a tumor provokálta autoimmunitást

Gondoljunk a COVID/ infekció / vakcináció lehetséges szerepére

Kérdések ?



Pathological immune cells in PV and BP. The immune cells, including lymphocytes and myeloid cells (macrophages), contribute to the initiation and development of PV and BP. T cells produce cytokines and act as disease executors. B cell is responsible for autoantibody production. Macrophages secrete cytokines and interact with other immunes.

International Immunopharmacology 123 (2023) 110694

Current trials targeting T cells in PV and BP.

Targeting Cells	Targeting Molecules	Drugs
T cells	IL-4/IL-13 receptor	Dupilumab
	IL-5 receptor	Benralizumab
	IL-12 and IL-23	Ustekinumab
	IL-2	
	DSG3-CAART	

Current trials targeting B cells in PV and BP.

Targeting Cells	Targeting Molecules	Drugs
B cells	CD20	Rituximab/ Truxima, Ruxience, Mabthera, , Rixathron
		Ofatumumab (Kesimpta)