

*A Debreceni Orvostudományi Egyetem Bőrgyógyászati Klinika  
(igazgató: Hunyadi János dr., egyetemi tanár) közleménye*

## **Pemphigus vulgaris sikeres kezelése Intraglobin F, szteroid és Imuran kombinációval**

### **Successful treatment of pemphigus vulgaris with Intraglobin F, steroid and Azathioprin combined therapy**

DOBRÁNSZKY IRÉN DR., ERDEI IRÉN DR., HORKAY IRÉN DR.,  
HUNYADI JÁNOS DR.

#### **ÖSSZEFOGLALÁS:**

A szerzők Insulinnal kezelt diabetes mellitus és pemphigus vulgaris együttes előfordulásáról számolnak be. A súlyos diabetes mellitus miatt a szükségesnél kisebb dózisu szteroid kezelést azathioprinon (Imuran) kívül intravénásan adott immunglobulinnal (Intraglobin F) egészítették ki.

A kombináció látványos javulást eredményezett a bőr és nyálkahártya tünetekben, és relative alacsony fenntartó szteroid adagolást tett lehetővé.

#### **Kulcsszavak:**

**pemphigus vulgaris, diabetes mellitus,  
iv. immunglobulin**

#### **SUMMARY:**

A case of concurrent pemphigus vulgaris and diabetes mellitus treated with Insulin is reported. Owing to the severe diabetes mellitus steroid therapy at a lower dose than necessary was completed with Imuran (azathioprin) and intravenously administered immunoglobulin (Intraglobin F). This combination resulted in a spectacular improvement of the cutaneous and mucous membrane lesions and made possible a maintenance steroid administration at a relatively low dose.

#### **Key words:**

**pemphigus vulgaris, diabetes mellitus,  
iv. immunoglobulin**

A pemphigus vulgaris (PV) krónikus lefolyású, intraepidermális hólyagképződéssel járó autoimmun megbetegedés, mely a bőrt és a nyálkahártyákat egyaránt érinti. Komoly, életet veszélyeztető bőrbetegség, s kezelés nélkül még ma sem ritka a halálos kimenetel. Szövet-tanilag akantolízis, immunhisztológiailag a hám intercellularis állománya elleni IgG típusú antitestképzés jellemzi. Szakszerű kezelését ma is a nagy dózisu szisztémás szteroid adása jelenti. A dózis csökkentésére és a mellékhatások kivédésére immunszuppresszív, illetve citosztatikus szerekkel egészítik ki a kezelést (azathioprin, methotrexat, cyclophosphamid). Előfordul, hogy a kombinált terápia nem jár kellő eredménnyel, máskor társuló betegség szab gátat a kellő szteroid dózis adásának. Ilyenkor egyéb adjuváns terápiát kell alkalmaz-

ni (arany, plazmaferezis, Dapsone). Az újabb irodalmi adatok az intravénásan adott immunglobulinok eredményes alkalmazásáról számolnak be autoimmun hólyagos betegségekben (14, 17, 32).

#### **Esetismertetés**

Kórelőzmény: Az 57 éves nőbeteg szülei tbc.-ben haltak meg. Gyermekkorában őt magát is kezelték tbc. miatt. 1974 óta ismert diabetes mellitusa, amelyet kezdettől fogva inzulinnal kezeltek. 1988-ban jobb oldali mastectomia történt szövet-tanilag benignus tumor miatt. Bőrbetegsége 1991 decemberben kezdődött. A szájnálkahártyán, majd 1992 áprilisban testszerte a bőrén is változó nagyságú hólyagok jelentek meg. Klinikai felvétele előtt bőrbetegségére adekvát kezelést nem kapott. 1992 októberben emelkedett vércukorértékekkel, kiterjedt

bőr és nyálkahártya tünetekkel, elesett, lázas állapotban vettük fel a DOTE Bőrklinikára.

Felvételi állapota: Mindkét bukkális és labiális nyálkahártyán, szájpadon, gingíván számos lencsenyi, fillérnyi lepedékes erózió volt észlelhető. A törzson, végtagokon és a hajas fejbőrön nagyszámú, részben vérzékeny, máshol pörkkel fedett, 1–5 cm átmérőjű erózió, illetve ép, laza falú, savós bennékű vezikula, bulla volt látható. A klinikai kép, a Tzanck kenet és a Nikolsky-tünet pozitivitása alapján a pemphigus vulgaris diagnózist állítottuk fel, melyet a szövettani, DIF és IIF vizsgálat is megerősített: a str. spinosum területén akantolízis, intraepidermális hólyagképződés, a hólyagúrban lekerelkedett keratinociták, antihumán IgG-vel intraepidermális, intercelluláris pozitívítás: egészséges humán bőr szubsztátumon intraepidermális, intercelluláris fluoreszcencia 1:256-os titerben.

Laboratóriumi eredmények: We: 25 mm/ó, Fvs: 8,7 G/l, Htc: 0,40, Hb: 140 g/l, Thr: 226 G/l, vércukor: 9,3–26,5–5,6 mmol/l, vizelet: fs: 1025, aceton: poz., cukorürítés: 30–80 g/nap, se összfehérje: 56–78 g/l, SGOT 17,0 U/l, SGPT 17,0 U/l, gamma GT 13,0 U/l. Mellkas röntgen, hasi UH – vizsgálat: eltérés nélkül.

Kezelés: Napi 100 mg (2 mg/tskg) Di Adreson inj. és 100 mg Imuran adását kezdtük el. A bőr és nyálkahártya tünetek javultak ugyan, de a vércukorértékek magasra szöktek, (26 mmol/l), a szénhidrát háztartás felborult, a vizelet aceton pozitívá vált. A hosszú hatású Insulin lente MC helyett Actrapid napi többszöri adására térünk át és növeltük a folyadékebevitelt (napi 3–4 l). Ezen kiegészítő kezelésre a ketoacidózis rendeződött, de a vércukorértékek még mindig 22–13 mmol/l között változtak. A napi 100 mg szteroid mellett új tünetet nem észleltünk, az eróziók fokozatosan hámosodtak. A felvételt követő 12. napon magas lázzal kísért vírusfertőzés a bőr és nyálkahártya tünetek fellángolását eredményezte. Zinacef inj. (2x750 mg) adását kezdtük el és szteroid készítményt váltottunk (Metypred inj. napi 100 mg). Mivel a súlyos diabetes miatt a dózist nem emelhettük kellőképpen, intravénás immunglobulin (Intraglobin F-BIOTEST) adása mellett döntöttünk. 5 napig napi 100 ml (2 ml/tskg, azaz 100 mg/tskg) Intraglobin F-et adtunk infúziós kezelés formájában, majd 1 hét szünet után az 5 napos kezelést megismételtük. A bőr és nyálkahártya tünetek látványosan regrediáltak, a beteg közérzete javult, láza megszűnt. Mellékhatást nem észleltünk.

Az első 5 napos immunglobulin kezelést követően 40 mg-mal tudtuk a napi szteroid adagot csökkenteni, majd a második kezelést követően újabb 25 mg-mal, amit hetenkénti 1 amp. Cortrosyn-depot inj. adásával fokozatosan tovább tud-

tunk mérsékelni. Ezzel párhuzamosan a vércukorértékek is javultak. A nyálkahártya tünetek regresszióját intrafokális Kenalog inj.-val is elősegítettük. Az Intraglobin kezelést követő 6. héten a beteg másodnaponként adott 16 mg Metypred, napi 100 mg Imuran, 2 hetente adott 1 amp. Cortrosyn depot inj. mellett tünet és panaszmentes.

A vércukorértékek 5,6–11 mmol/l értéktartományon belül maradtak, napi 34 egység Insulin lente MC adag mellett. Az eltelt 1 éves megfigyelési idő alatt recidívát nem észleltünk, a gyógyszeradagokat tovább csökkentettük (másodnaponként 12 mg Metypred, napi 50 mg Imuran, havi 1 amp. Cortrosyn depot inj.).

## Megbeszélés

A kortikoszteroid kezelés bevezetése előtt – az 1950-es évekig – a pemphigus vulgarisban szenvedő betegek többsége (60–90%) meghalt, általában szепtikus szövődményekben (8, 10). A túlélésben drámai javulást eredményezett a szisztémás kortikoszteroid terápia bevezetése, a mortalitás 15–45 %-ra csökkent (10). A nagy dózisú szteroid gátolja az ellenanyagtermelést és az akantolízist, de súlyos mellékhatásokat okoz (diabetes mellitus, hypertonia, osteoporosis, cataracta, gastrointestinalis vérzés, myopathia, infekciók stb.) (10). A későbbiekben immunszuppresszív és citosztatikus szerek (azathioprin, methotrexat, cyclophosphamid) alkalmazása révén lehetővé vált a szteroid adag csökkentése (1, 7, 18, 21, 22, 24, 27, 30). Ezáltal mérséklődtek a szteroid okozta mellékhatások és csökkent a betegség mortalitása is (8). Azonban az immunszuppresszív szerek sem mentesek a mellékhatásoktól. Az akut mellékhatások mellett (leukocitopénia, reverzibilis alopecia, vese – májkárosodás) a hosszantartó adagolás növeli a malignomák és az infekciók előfordulását (7, 18, 28). Ezért pemphigus vulgarisban manapság többféle adjuváns kezelés is használatos. Ilyen például a parenterális aranykezelés, amelyet először 1976-ban Penneys és munkatársai (25) alkalmaztak. Az arany gátolja a makrofágok funkcióját és erősíti a lizoszómális membrán stabilitását (23), ugyanakkor allergiás és toxikus mellékhatásokat okozhat (pruritus, cheilitis, bőrkütiés, nephrosis sy. stb.) (23).

Az első sikeres plazmaferézis kezelésről 1978-ban Shumack és munkatársai számoltak be (29). Ez a terápia elsősorban a szteroid vagy immunszuppresszív kezelést követő rebound

effektus kivédésére alkalmas (3, 9, 31, 34), mellékhatásai között leírtak szzeptikus szövődményt is (15). További lehetőségek még a Dapsone (5, 16, 19, 26), az Etretinát (13), az extrakorporális fotoferezis (12) és a Cyclosporin (4, 6, 33). Ez utóbbi reverzibilis humorális és celluláris immunfunkció gátlás révén hat (10).

A legújabb terápiás próbálkozás az immunglobulin készítmények iv. alkalmazása (16), amelyeket egyéb autoimmun betegségekben is eredményesen használnak (SLE, PCP, ITP, rheumatoid arthritis, myasthenia gravis, dermatomyositis, stb.) (2, 11, 20).

Godard és munkatársai 11 bullosus pemphigoidos betegnek adagoltak iv. gammaglobulint, mely gyors és látványos javulást eredményezett (14). A hatás tartósabb volt, ha a szteroid kezeléssel kombináltan alkalmazták. Tappeiner és munkatársa pemphigus vulgaris és bullosus pemphigoidot kezeltek nagy dóziszú iv. gammaglobulinnal (32). Az a véleményük, hogy csak akkor lehet az iv. immunglobulinnal komplett remissziót elérni, ha szteroid és immunszuppresszív kezeléssel kombináltan alkalmazzuk.

Az általunk ismertetett esetben a szükségesnél kisebb dóziszú szteroid kezelés az évek óta diabeteses beteg cukorháztartását felborította. Ezen túlmenő problémát okozott, hogy a szteroid leépítésének elkezdése előtt magas lázzal kísért vírusfertőzés lépett fel, mely új bőr és nyálkahártya tünetek megjelenését eredményezte. A súlyos diabetes miatt a szteroid dózisének emelését nem tartottuk célszerűnek, olyan kezelési módot kerestünk, amelynek nincs diabetogén hatása. A beteg kezelését Intraglobin F intravénás adásával egészítettük ki, mely a bőrtünetek gyors regresszióját eredményezte és lehetővé tette a szteroid adag csökkentését. Eredményeink tehát megerősítik Tappeiner és mtsai kedvező tapasztalatait (32).

Az iv. immunglobulinok pontos hatásmechanizmusa nem ismert. Az autoantitest képződéssel járó betegségben idiopiás-antiidiopiás hatásmechanizmust tételeznék fel (2).

Az Intraglobin F hatásosságát in vitro kísérletben is megerősítettük. A beteg keringő ellenanyagot tartalmazó szérumával humán egészséges bőr szubsztrátumon a betegségre jellemző intraepidermális, intercellularis fluoreszcenciát láttuk. Ha a szubsztrátumot elő-

zetesen Intraglobin F-el inkubáltuk, az IIF vizsgálat negatívvá vált.

Az iv. immunglobulin költséges volta miatt rutinszerűen nem adható a hólyagos betegségek kezelésére. Olyan esetekben azonban, amikor a pemphigus vulgaris valamilyen ok miatt (társuló betegség, szövődmény) nem kezelhetjük kellően magas szteroid adagokkal, adjuváns terápiaként eredményesen alkalmazható.

## IRODALOM

1. Aberer W. és mtsai.: J. Am. Acad. Dermatol. 16, 527 (1987)
2. Aranyosi J.: Aneszt. és Int. Terápia. 23, 19 (1993)
3. Auerbach R., Bystryn J. C.: Arch. Dermatol. 115, 728 (1979)
4. Barthelemy M. és mtsai.: J. Am. Acad. Derm. 18, 1262 (1988)
5. Basset N. és mtsai.: Arch. Dermatol. 123, 783 (1987)
6. Bondesson L., Hammar H.: Dermatologica 181, 308 (1990)
7. Burton J. L., Greaves M. W.: Br. J. Dermatol. 91, 103 (1974)
8. Bystryn J. C.: Arch. Dermatol. 120, 4151 (1984)
9. Cotteril S. A., Barber D. J., Millard L. G.: Br. J. Dermatol. 98, 243 (1978)
10. Crosby D. L., Diaz L. A.: Dermatologic clinics. W. B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1993, 437. oldal.
11. Dalakas M. C. és mtsai.: N. Engl. J. Med. 329, 1993 (1993)
12. Edelson R. L.: Photodermatology 1, 209 (1984)
13. English J. S. C., Roberts D. T.: J. Am. Acad. Dermatol. 10, 1067 (1984)
14. Godard W. és mtsai.: Ann. Intern. Med. 103, 964 (1985)
15. Guilleme J. C. és mtsai.: Arch. Dermatol. 124, 1659 (1988)
16. Maim S., Freidman-Birbaum R.: Dermatologica 156, 120 (1978)
17. Humbert F. és mtsai.: J. Am. Acad. Dermatol. 22, 316 (1990)
18. Jablonska S., Chorzelski T., Blaszczyk M.: Br. J. Dermatol. 83, 315 (1970)
19. Jablonska S. és mtsai.: Int. J. Dermatol. 20, 103 (1981)
20. Jordan S. C.: Clin. Immunol. Immunopathol 53, 5164 (1989)
21. Kraim L. S., Landau J. W., Newcomer V. D.: Arch. Dermatol. 106, 657 (1972)
22. Lever W. F., Goldberg H. S.: Arch. Dermatol. 106, 491 (1972)
23. Paltzik R. L., Laude T. E.: Arch. Dermatol. 114, 768 (1978)
24. Pandya A. G., Sontheimer R. D.: Arch. Dermatol. 128, 1626 (1992)
25. Penneys N. S., Eaglestein W. H., Frast F.: Arch. Dermatol. 112, 185 (1976)
26. Piamphongsant T.: Br. J. Dermatol. 94, 681 (1976)
27. Roenigk H. H. Jr., Deodhar S.: Arch. Dermatol. 107, 353 (1973)
28. Ryan J. G.: Arch. Dermatol. 104, 14 (1971)
29. Shumack K. H., Rock G. A.: N. Engl. J. Med. 310, 762 (1984).
30. Smolle J.: Hautarzt 36, 96 (1985)
31. Tan - Lin R., Bystryn J. C.: Am. Acad. Derm. 22, 35 (1990)
32. Tappeiner G., Steiner A.: J. Am. Acad. Dermatol.: 20, 684 (1989)
33. Thivolet J. és mtsai.: Lancet 1, 334 (1985)
34. Török L.: Orv. Hetil. 122, 2349 (1981)

Érkezett: 1994. 02. 04. Közlésre elfogadva: 1994. 02. 28.