

Ocularis pemphigoid – egy ritka, de súlyos kimenetelű autoimmun kórkép

Pontszerző továbbképző közlemény tesztkérdésekkel

SZALAI ESZTER DR.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Pécs
(Igazgató: Prof. Dr. Csutak Adrienne egyetemi tanár)

Az ocularis hegesedő pemphigoid (OCP) a nyálkahártya-pemphigoid (MMP) egyik súlyos megjelenési formája, amely krónikus, relapszus-remisszió jellegű, többnyire bilaterális, progresszív hegesedéssel járó conjunctivitis okoz. A betegség patomechanizmusának végpontja a conjunctiva subepithelialis fibrosis és zsugorodása, amely kezeletlen esetben symblepharon kialakulásához, fornixrövidüléshez, súlyos szemfelszíni károsodáshoz, valamint irreverzibilis látásvesztéshez vezethet. Az ocularis érintettség az MMP-esetek mintegy 60-70%-ában fordul elő és klinikailag nagy kockázatú manifesztációnak tekinthető.

Az OCP etiológiai hátterében autoimmun, II-es típusú túlérzékenységi mechanizmus áll, amelyben genetikai pre-dispozíció és környezeti trigger együttes hatása következtében autoantitestek kötődnek a conjunctiva bazál-membrán-zónájának antigénjeihez. Ez komplementaktivációt, gyulladásos mediátorok felszabadulását, majd krónikus gyulladást és hegesedést indukál.

A diagnózis alapját a klinikai gyanú és a conjunctiva-biopszia direkt immunfluoreszcenciával történő vizsgálata képezi, amely pozitív esetben lineáris immunoglobulin (Ig) G, IgA (esetenként IgM) és komplement C3 lerakódást igazol a bazálmembrán mentén. A biopszia azonban gyakran fals negatív lehet, ezért a klinikai tünetek és progresszió megítélése kiemelt jelentőségű. Az OCP hosszú távú gondozást igénylő betegség, a korai felismerés és a megfelelő szisztémás immunmoduláló kezelés döntő szerepet játszik a progresszió lassításában és a látás megőrzésében.

Ocular pemphigoid – A rare autoimmune disease with potentially severe outcomes

Ocular cicatricial pemphigoid (OCP) is a severe manifestation of mucous membrane pemphigoid (MMP) characterised by a chronic, relapsing-remitting, typically bilateral and progressive conjunctivitis associated with scarring. The final consequence of the underlying autoimmune process is subepithelial conjunctival fibrosis and shrinkage, which, if left untreated, may lead to symblepharon formation, forniceal foreshortening, severe ocular surface disease, and ultimately irreversible visual loss. Ocular involvement is reported in approximately 60-70% of MMP cases and is considered a high-risk presentation with significant prognostic implications.

The pathogenesis of OCP is based on an autoimmune type II hypersensitivity reaction. In genetically predisposed individuals, environmental triggers may initiate autoantibody binding to antigens within the conjunctival basement membrane zone, resulting in complement activation, release of inflammatory mediators, chronic inflammation, and progressive cicatrization.

Diagnosis relies on clinical suspicion supported by conjunctival biopsy with direct immunofluorescence (DIF). A positive DIF typically demonstrates linear deposition of immunoglobulin (Ig) G, IgA (occasionally IgM), and complement component C3 along the epithelial basement membrane zone. However, biopsy results may be falsely negative in a substantial proportion of cases, therefore the diagnosis should not be excluded solely on the basis of negative immunopathology, and careful clinical evaluation remains essential.

OCP is a chronic, lifelong disease requiring long-term follow-up. Early recognition and prompt initiation of systemic immunomodulatory therapy are crucial, as they may halt or slow disease progression and improve visual prognosis. Delayed diagnosis can result in severe, irreversible ocular complications, highlighting the pivotal role of ophthalmologists in early detection and the need for multidisciplinary management.

KULCSSZAVAK

ocularis pemphigoid, nyálkahártya-pemphigoid, krónikus hegesedő conjunctivitis, immunuszuppresszív kezelés

KEYWORDS

ocular pemphigoid, mucous membrane pemphigoid, chronic cicatrising conjunctivitis, immunosuppressive therapy

Bevezetés

Az ocularis hegesedő (cicatrizáló) pemphigoid (OCP) vagy hagyományos magyar nevén esszenciális kötőhártya-zsugorodás, a nyálkahártya- (mucosus membrán) pemphigoid (MMP) egyik altípusa (1). A betegség történeti leírása több mint három évszázadra tekint vissza: a „pemphigoid” kifejezés görög eredetű (pemphis = hólyag) és korábban különböző hólyagos kórképek megnevezésére használták, elsőként *Hippocrates* alkalmazta a terminológiát (2). A kötőhártyát érintő formát elsőként *Wichman* közölte 1793-ban, majd *Cooper* később részletesebb klinikai jellemzést adott (3, 4). A betegség progresszív, súlyos hegesedéssel járó lefolyását és látásvesztéshez vezető következményeit később *von Graefe* és *Lever* írta le (5). A kórképet a szakirodalomban több elnevezéssel is illették (ocularis pemphigus, esszenciális conjunctivazsugorodás, cicatrizáló ocularis pemphigus és benignus nyálkahártya-pemphigoid), napjainkban azonban a hegesedő pemphigoid/nyálkahártya-pemphigoid terminológia terjedt el, amely jól tükrözi a betegség szisztémás jellegét és szemészeti, illetve extraocularis manifesztációit (2). Európai ajánlás alapján ocularis nyálkahártya-pemphigoidnak nevezzük a csak szemészeti manifesztációkkal járó betegséget, megkülönböztetve a többszervi érintettséggel járó MMP-altípusoktól (6).

Jellegetessége a krónikus, autoimmun eredetű, kétoldali, relapszáló-remittáló, subepithelialis hólyagképződéssel járó conjunctivitis, amely progresszív kötőhártya-hegesedéshez, súlyos funkcionális károsodáshoz és látásvesztéshez vezethet. A betegség felismerése gyakran késik, mivel korai stádiumban nem specifikus, krónikus conjunctivitis képét utánozza. A tünetek megjelenése és a diagnózis felállítása között átlagosan 2,8 év telik el és a betegek több mint 85%-ában a diagnózis időpontjában már jelentős, azaz 50%-ot meghaladó mértékű alsó conjunctivalis áthajlás-rövidülés

észlelhető (7). Kezelés nélkül az esetek akár 75%-ában is kialakulhat látásvesztés, elsősorban súlyos szemfelszíni szövődmények – például előrehaladott szárazszem-szindróma, perzisztáló hámdefektusok, szaruhártya-keratinizáció és symblepharon – következtében.

Az ocularis pemphigoid viszonylag ritka betegség, becsült prevalenciája 1:20 000–1:46 000 szemészeti beteg között (8, 9). A kórkép előfordulása valószínűsíthetően jóval gyakoribb, mint ahány esetben definitív diagnózis születik. A nyálkahártya-pemphigoid becsült incidenciája Európában 1-2 új eset egymillió főre vetítve (10). Elsősorban időskorban jelentkezik, általában 60 éves kor felett (11), mivel azonban az enyhébb esetek gyakran krónikus conjunctivitis diagnózissal állnak kezelés alatt, így a betegség pontos kezdete akár évtizedekkel korábbra datálható. Esetismertetésekben gyermekkori előfordulását is jelentették (12). A betegség gyakoribb nőknél, mint férfiaknál, a nő:férfi arány a leírások alapján 1,6:1 és 3:1 között változhat (11, 13). Az OCP és MMP nem mutat sem rasszbeli, sem földrajzi predilekciót.

A nyálkahártya-pemphigoidban bármely, többrétegű laphámmal borított nyálkahártya érintett lehet. Az MMP szisztémás betegség, amely a conjunctiván kívül érintheti a szájüreg, a rectum, a vagina, a gége, a garat és a nyelőcső nyálkahártyáját is. Egy nagy esetszámú tanulmányban a betegek 16-25%-ában észleltek bőrtüneteket, míg 42-100%-ban orális nyálkahártya-érintettség volt diagnosztizálható (8). Szinte tehát minden betegnél kialakulnak szájüregi tünetek és az esetek 61-80%-ában szemészeti érintettség is megfigyelhető. A betegség kizárólag a szemre korlátozódik (ocularis pemphigoid) a betegek megközelítőleg 20%-ában. Az egyéb nyálkahártyák érintettsége változó: leggyakrabban a garat (43%), majd az orrnyálkahártya (38%), a gége (30%), a genitális nyálkahártya (20–35%), a rectum (11%) és a nyelőcső (7%) manifesztációi figyelhetők meg

(14, 15). A betegség bármely orális struktúrát érinthet, azonban az ajkak és a nyelv ritkábban betegednek meg, mint az íny, a buccalis nyálkahártya és a száypad. A nyelési nehézség fontos korai tünet lehet. A bőr cicatrizáló elváltozásai és a nyálkahártyák heges bullosus léziója közötti kapcsolat nem teljesen tisztázott, azonban mindkettő közös immunhisztopatológiai megjelenést mutat (16). Az egymással érintkező, hámfosztott conjunctivalis felszínnek symblepharont képezhetnek, a conjunctivalis forniksok fokozatos obliterációjával. A kórkép jelentőségét nemcsak a progresszív látásvesztés, hanem a potenciálisan életveszélyes extraocularis szövődmények – például légúti vagy nyelőcső-szűkületek – adják.

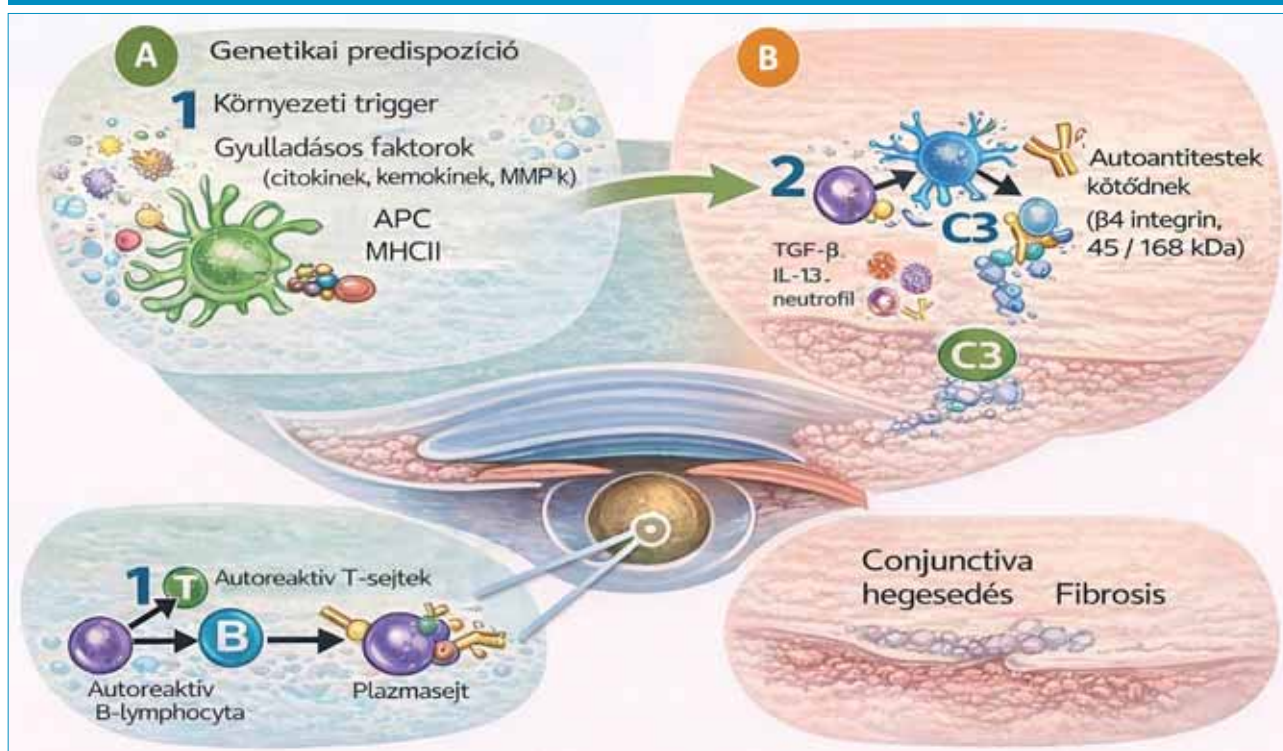
Nem mutatható ki összefüggés az egyes manifesztációk súlyossága és más nyálkahártyák érintettségének jelenléte vagy mértéke között, habár a szemészeti tünetek rossz prognosztikai jelként értékelendők. Bőrtünetek lefolyása változó: ritkán bullosus pemphigoidra emlékeztető generalizált hólyagos kiütések jelentkeznek, gyakrabban azonban izolált, fej-nyaki régióban elhelyezkedő léziók, amelyek hegesedéssel gyógyulhatnak (16).

A nyálkahártya-pemphigoid lefolyása változatos: a kezelést követően regrediáló, enyhe ocularis hegesedéssel járó formától az intermittáló lefolyáson át a krónikus, progresszív betegségig terjedhet, amely csak részleges terápiás válaszkészséget mutat és élethosszig tartó követést tesz szükségessé. Ez utóbbi forma a betegek körülbelül egyharmadában figyelhető meg (17).

Patogenezis

A patogenezis nem teljesen tisztázott, de erős bizonyítékok szólnak a II-es típusú túlérzékenységi reakció mellett, amelyben a hemidesmosomák és a bazálmembrán komponensei (integrinek, lamininek) ellen termelődő autoantitestek játszanak kulcsszerepet. MMP-ben a legfontosabb célantigének a bazál-

1. ábra: Az ocularis pemphigoid immunpatogeneze [módosítva Stern ME és munkatársai közleménye alapján (21)]. A: Afferens autoimmun válasz: környezeti trigger és genetikai hajlam hatására proinflammatorikus mediátorok (citokinek, kemokinek, mátrix metalloproteinázok – MMPk) indukálódnak, majd az autoantigének (pl. $\beta 4$ integrin) antigénprezentáló sejtek (APC) által MHCII-n prezentálódnak. Autoreaktív B- és T-sejt-aktiváció és plazmasejt-differenciáció jön létre. B: Effektor fázis: az autoantitestek kötődése C3 komplement depozíciót és szövetkárosodást okoz; a TGF- β és IL-13 fokozza az extracelluláris mátrix lerakódását és conjunctivalis fibrosist és hegesedést okoz



membrán-zóna hemidesmosomális komponensei. A leggyakoribb autoantigének a BP180 (XVII-es típusú kollagén) és a BP230, amelyek közül a BP180 tekinthető az MMP fő célantigénjének; ellene immunglobulin (Ig) G és gyakran IgA autoantitestek is kimutathatók (18). Az MMP egyik alcsoportjában célantigén a laminin 332, amely különösen több nyálkahártyaterületet érintő, súlyosabb klinikai formákkal és pharyngo-laryngealis/trachealis érintettséggel társulhat (19). Ritkábban előfordulhat VII-es típusú kollagén elleni reaktivitás is (kb. 4%), amely egyes adatok szerint rosszabb kimenetellel járhat. Az $\alpha 6$ - és $\beta 4$ -integrin alegységek szintén hemidesmosomális komponensek és patogenetikai szereppel rendelkeznek (18). Orális MMP-ben gyakran kimutathatók anti- $\beta 6$ -in-

tegrin-antitestek, míg ocularis MMP-ben jellemzőbb a $\beta 4$ -integrin elleni autoantitestek jelenléte. Egyes vizsgálatok szerint ocularis MMP-ben a $\beta 4$ -integrin mellett BP180, laminin 332 alegységek és LAD-1 elleni reaktivitás is előfordulhat, azonban az integrin ellenes antitestek klinikai jelentősége és reprodukálhatósága további megerősítést igényel (20).

Az ocularis pemphigoid tehát egy autoimmun eredetű, krónikus hegesedéssel járó conjunctivitis, amelyre jellemző az immunglobulinok és a komplement lerakódása *in vivo* a conjunctiva bazálmembrán-zónájában. A folyamatot valószínűleg környezeti trigger (pl. infekció, mechanikai irritáció, szemfelszíni stressz) indíthatja el genetikai predispozíció talaján, amely proinflammatorikus faktorok (kemokinek, citokinek és

matrix metalloproteinázok) felszabadulásához vezet (21). Ezek elősegítik az autoantigének (pl. $\beta 4$ -integrin) felszínre kerülését és antigénprezentáló sejtek (APC) általi feldolgozását. Az autoantigének MHCII molekulán történő prezentációja és a kostimulációs jelek fokozódása következtében az APC-k autoreaktív T- és B-sejtek aktivációját indukálják (21) (1. ábra). Az aktivált T-sejtek segítséget nyújtanak a B-sejteknek klonális expanszió, izotípusváltás, affinitásérés és plazmasejt-differenciáció folyamatában, amelynek eredményeként autoantitest-termelő plazmasejtek alakulnak ki. Alternatív útvonalon T-sejt-független B-sejt-aktiváció is létrejöhet (Toll-like receptor [TLR]- és B-cell activating factor [BAFF]-mediált jelátvitellel), szintén autoantitest-termeléshez vezet-

ve (21). Az effektor fázisban a plazmasejtek által termelt autoantitestek a célantigénekhez kötődnek a conjunctiva bazálmembrán-zónájában, amely komplementaktivációt és C3 depozíciót vált ki, ezáltal epithel-bazálmembrán szeparációt, bullaképződést és szövetkárosodást eredményez. Az autoimmun reakció gyulladásos mediátorok felszabadulását váltja ki (interleukin [IL]-1, IL-13, tumornekrózis-faktor- α [TNF α]), amely krónikus gyulladásához és fibrosis kialakulásához vezet. A komplement-mediált folyamatnak jelentősége van az ocularis pemphigoid gyulladásos mechanizmusában, amelynek során az autoantitestek a klasszikus komplement-kaskádot aktiválják a C3 komponensen keresztül, amely a neutrophil granulocyta krónikus toborzásához vezet a conjunctiva bazálmembrán-zónájában (21). A conjunctiva neutrophil granulocytáinak száma jelentősen emelkedhet mind az aktív gyulladással járó, mind a klinikailag nem gyulladt szemekben és a kiindulási neutrophilszint összefügg a conjunctivalis fibrosis progressziójával. Ezért a neutrophilek nemcsak a gyulladás jeleként, hanem potenciális biomarkereként is szolgálhatnak a betegség aktivitásának és a hegesedés előrehaladásának nyomon követésében (22). A fibrotikus folyamatban továbbá kiemelt szerepe van a transforming growth factor- β (TGF- β) túlsúlyának, amely az extracelluláris mátrixfehérjék fokozott termelődését és felhalmozódását okozza, elősegítve a conjunctivalis hegesedést. Az immunrendszer szabályozásának zavara tehát az OCP egyik kulcsfontosságú jellemzője. Korábbi vizsgálatok aktív betegségben az interleukin-1-alfa és -béta emelkedett szérumszintjét írták le, míg az interleukin-1-receptor antagonistá szintje csökkent értéket mutatott (23). *Elder és munkatársai* aktív OCP-ben a gyulladt conjunctiva színjén a TGF- β szabályozásának zavarát demonstrálták (24), más szerzők aktív betegségben a

TNF α emelkedett, míg az interleukin-6 csökkent szérumszintjét mutatták ki (13). Az IL-13 szintén jelentős hozzájáruló tényezőnek tekinthető a conjunctivalis fibrosis és gyulladás fenntartásában. A folyamat végső következménye progresszív cicatrizáció, fornix-rövidülés, symblepharon-képződés, és kezeletlen esetben súlyos látásromlás, akár vaktság (21).

Az autoimmun etiológia mellett szól továbbá a nyálkahártya-pemphigoid és más autoimmun betegségek közötti asszociáció is, többek között rheumatoid arthritis (25), spondylitis ankylopoetica és szisztémás lupus erythematosus esetében (26).

Genetikai asszociációt írtak le HLA-DR2, HLA-DR4 és HLA-DQw7 allélokkal, valamint HLA-DQB1*0301 vagy HLA-DRB1*11 allélokkal a kaukázusi populációban (27, 28). Génexpressziós vizsgálat alapján OCP-ben olyan, jól ismert extracelluláris mátrixhoz és fibrosis kialakulásához kapcsolódó gének túlzott expresszióját írták le (COL3A1, COL1A1, FN1 és THBS1), amelyek kulcsszerepet játszanak a betegség során kialakuló conjunctivalis fibrotikus folyamatokban (29). Ezzel szemben a legjelentősebben alulexprimált gének (SCIN, HMGS2, XCL1/2) a szemfelszín károsodásával és funkcionális elégtelenségével hozhatók összefüggésbe, beleértve a kehelysejtek csökkenését, a keratinizációt, valamint a másodlagos fertőzésekkel szembeni fokozott vulnerabilitást. Emellett a veleszületett és adaptív immunválaszhoz társuló citokingének expresszióváltozásai szintén szoros összefüggést mutatnak a betegség klinikai aktivitásával, a szubjektív panaszokkal és a gyulladás súlyosságával az érintett szemekben (29).

Fontos megjegyezni, hogy az onkológiai kezelések fejlődésével emelkedő számban jelentenek MMP-eseteket immun checkpoint-inhibitor kezeléssel összefüggésben (30).

Diagnózis és klasszifikáció

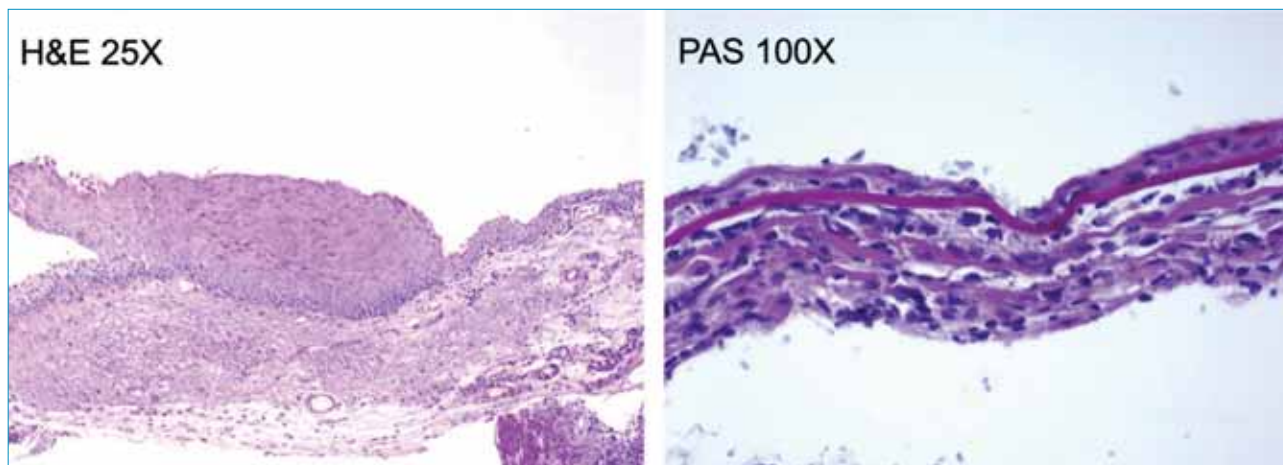
Nyálkahártya-pemphigoidban a szemészeti érintettség a második leggyakoribb lokalizáció (az esetek 61-80%-ában) az orális érintettség (90%) után. A nyálkahártya-pemphigoid ocularis formáját magas kockázatúnak tekintik és rosszabb prognózis előrejelzője, mint az izolált szájjüregi nyálkahártya- vagy bőrtünetek (31).

Az ocularis pemphigoid diagnózisa klinikai gyanún és a conjunctivabiopszia immunhisztopatológiai vizsgálatán alapul. Az OCP valószínűleg több, egymással rokon betegség spektrumát képviseli. Az egyes alcsoportok eltérő célantigénekhez, az autoimmun folyamatot kiváltó különböző mechanizmusokhoz és eltérő terápia válasz-készséghez társulhatnak (32).

Klinikailag a betegség kezdetben egy- vagy kétoldali lehet, azonban idővel mindkét szemet érinti. Egyoldali kezdet esetén a másik szem rendszerint két éven belül jelentkezik a tünetek (11). A betegek kezdetben conjunctiva-hyperaemiát, könnyezést, égő érzést, látásromlást és idegentest-érzést panasznak. Tapasztalataink szerint a leggyakoribb beutaló diagnózis a krónikus, rekurrens conjunctivitis subepithelialis hegesedéssel.

Az OCP-t kísérő subepithelialis fibrosis vezet a szemészeti szövődmények kialakulásához. A progresszív betegségre jellemző a palpebralis és bulbaris conjunctiva közötti symblepharon-képződés. Az alsó fornix rendszerint elsőként érintett. Klinikailag a betegség korai stádiumai úgy tehetők láthatóvá, hogy a beteg felfelé tekint, miközben az alsó szemhéjat lefelé húzzuk. A symblepharon a bulbaris és palpebralis conjunctiva közötti vertikális redőként jelenik meg. Kiterjedt conjunctivalis zsugorodás esetén ankyloblepharon alakulhat ki, amely a conjunctivazsák teljes obliterációjához vezethet. A kifejezett fibrosis

2. ábra: Conjunctivabiopszia szövettani képe. Bal oldalon hematoxinil és eozin (H&E) festés (25×): subepithelialis fibrosis és krónikus gyulladásos sejt beszűrődés látható. Jobb oldalon perjódsvav-Schiff (PAS) festés (100×): a bazálmembrán-zóna PAS-pozitív megjelenése, valamint subepithelialis hegesedés és gyulladásos infiltrátum figyelhető meg



a könnymirigyek kivezetőcsöveinek elzáródását okozhatja, súlyos szemszárazságot eredményezve. A késői stádiumú betegség másik jellemző megnyilvánulása a nyáktermelő kehelysejtek pusztulása a conjunctivában (13). A kehelysejtek a könnyfilm mucinkomponensét termelik. A mucinfázis hiánya a könnyfilm gyors felszakadásához vezet. A conjunctivalis hegesedés entropiumhoz, trichiasishoz, distichiasishoz és lagophthalmushoz is vezethet. Az ebből eredő expozíció és kóros pislogás, az abnormális könnyfilmmel együtt, szaruhártya-károsodást okoz. Limbitis az esetek 12-28%-ában látható (33). Krónikus conjunctivitis limbitisszel megkülönböztetett tünetegyüttes ocularis pemphigoidban és súlyosabb lefolyású betegséget jelez. Primer cornealis érintettség is előfordulhat, hólyagképződéssel a cornea epitheliumában (34). E bullák megrepedése cornealis erosiókhoz vezet. A szaruhártya hámhiányainak gyakoribb oka azonban a károsodott és instabil könnyfilm, a trichiasis és a lagophthalmus együttes fennállása. Ez a triász cornealis pannushoz, pseudopterygiumhoz és cornealis hegesedéshez vezethet, irreverzibilis látásromlással. Súlyos esetekben szaruhártya-perforáció is kialakulhat.

Diagnosztika

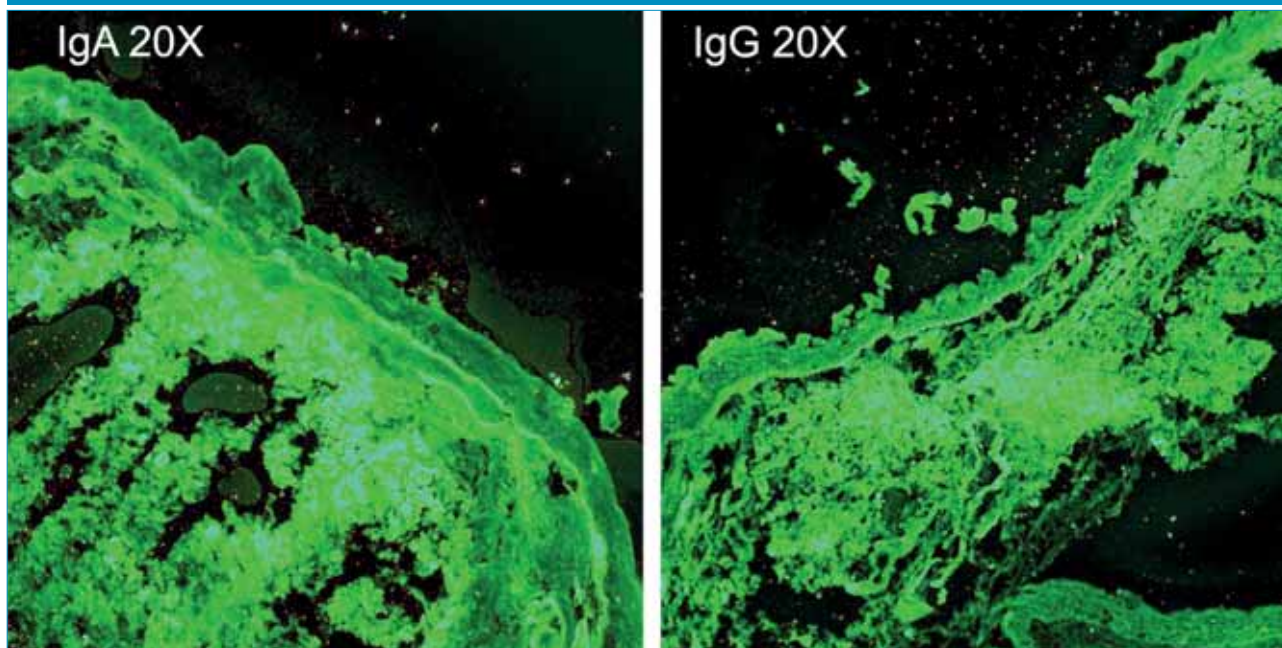
A nyálkahártya-pemphigoid diagnózisát szövettani és immunhisztopatológiai vizsgálatra küldött conjunctivabiopszia támaszthatja alá, direkt immunfluoreszcenciával (DIF). A hagyományos hisztológiai festés önmagában nem elegendő az ocularis pemphigoid diagnózisának megerősítésére. A jellegzetes hisztopatológiai kép subepithelialis hasadék (szétválás) kialakulását mutatja, amelyet nem specifikus, kevert gyulladásos sejt infiltrátum kísér, lymphocyták, histiocyták, plazmasejtek, neutrophil granulocyták és eosinophilek jelenlétével, valamint a kehelysejtek számának csökkenésével (2. ábra). Krónikus esetekben a conjunctiva szövettani vizsgálata epithelialis metapláziát mutat, conjunctivalis laphám-keratinizációval, parakeratosissal, a kehelysejtek jelentős csökkenésével, valamint fokozott fibroblast- és hízósejt-aktivitással és proliferációval. Az ezt követő cicatrizáció végső soron conjunctivalis fibrosishoz vezet. A valódi subepithelialis bullaképződés a legtöbb conjunctivabiopsziában rendszerint nem észlelhető, ezért a diagnózis felállításában a direkt immunfluoreszcencia kiemelt jelentőségű. A típusos pozitív DIF-lelet az epithelialis bazálmembrán mentén lineáris immunglobulin-lerakódást

(IgG, IgA, IgM) és C3 komplement depozitumot mutat (3. ábra). Ezek közül a leggyakrabban kimutatható immundepozitumok a nyálkahártyák és a bőr bazálmembránján az IgG és a C3. Immunhisztokémiai festésekkel azonban IgM és/vagy IgA is kimutatható a conjunctiva bazálmembrán-zónájában. A kizárólag ocularis érintettségű MMP esetén az immundepozíció jellemzően a felső lamina lucidában lokalizálódik, míg mucocutan érintettség esetén az alsó lamina lucidában és a lamina densában.

Habár a betegek 20-40%-ában a biopszia negatív lehet, ez nem zárja ki a diagnózist (35, 36). Negatív biopsziás eredmény esetén – a klinikai gyanú mértékétől függően – ismételt biopszia elvégzése indokolt lehet. Az ismételt biopsziás vizsgálatot immunoperoxidáz festéssel célszerű kiegészíteni a szenzitivitás növelése érdekében. Az immunlerakódások kimutatásának érzékenysége körülbelül 50-52%-ról 83%-ra nő, ha az immunfluoreszcencia mellett jelölt immunoperoxidáz technikát is alkalmaznak.

A biopsziát az aktívan érintett conjunctivalis terület melletti részből és a nem gyulladt régióból (perilesionális minta), valamint a heges kötőhártyából kell venni, diffúz érintettség esetén pedig le-

3. ábra: Direkt immunfluoreszcens festés ocularis-pemphigoidban: az epithelialis bazálmembrán-zónában lineáris mintázatban kimutatható IgA- és IgG-leakódás (20x)



hetőség szerint az alsó conjunctivalis fornixból. Orális nyálkahártya-biopszia szintén hasznos lehet, különösen aktív lézió jelenlétében. Az immunreaktánsokat a nem érintett, tünetmentes régiókból is ki lehet mutatni DIF-technikával (37, 38). A bőr és nyálkahártya-biopsztátum javasolt minimális mérete 3-4 mm (37). A minta tárolásához és transzportjához az immunfluoreszcens vizsgálatot lehetővé tévő Michel-medium a legalkalmasabb, a szövetmintát ebben a közegben akár 5 napig is el lehet tartani. A Michel-medium egy olyan transzport- és tárolóközeg, amelyet elsősorban DIF-vizsgálatokhoz alkalmaznak. Olyan esetekben, mint az ocularis pemphigoid, bullosus bőr- és nyálkahártya-betegségek vagy egyéb immunmediált dermatosisek, a klinikai biopsziás minta nem tehető azonnal formalinba, mert a formalin fixálja a szövetet és károsítja az immunfluoreszcens jelölést. A Michel-medium összetevői között tipikusan olyan komponensek találhatók, amelyek megőrzik az antigén-antitest kötődést, gátolják a bakteriális/fungális degradációt és fenntartják a sejtsztruktúrát az im-

munanalízisig, stabilizálják az immunreagenseket (pl. IgG, IgA, IgM, C3), így a mintaszállítás vagy rövid idejű tárolás során sem degradálódik. A Michel-medium használatával az immunfluoreszcens biopszia érzékenysége és megbízhatósága jelentősen javítható, különösen olyan immunmediált betegségekben, mint az OCP, ahol az immunglobulinok és komplementlerakódások kimutatása diagnosztikai kulcs. Amennyiben a Michel-medium nem elérhető, a conjunctiva-mintát fiziológiás sóoldattal átitatott steril gézlapra vagy gézlap mellé, nedves kamrába helyezve javasolt a szövettani és DIF-vizsgálatra küldeni előzetes egyeztetést követően.

Végstádiumú betegségben a bazálmembrán destrukciója miatt a vizsgálatok negatív eredményt adhatnak. Egyes nyálkahártya-pemphigoidban szenvedő betegekben keringő, bazálmembrán elleni autoantitestek mutathatók ki, amelyek jellegzetes festődést mutatnak az alsó lamina lucidában és a lamina densában. Ezen keringő autoantitestek szintje összefüggést mutathat a klinikai javulással intravénás immunglobulin (IVIg) kezelés so-

rán (32). Radioimmunoassay és immunoblot technikák alkalmasak a keringő autoantitestek kimutatására aktív betegségben, míg a klasszikus indirekt immunfluoreszcencia általában nem informatív.

Elektronmikroszkópos vizsgálattal a lamina lucidában hasadék figyelhető meg, hasonlóan a bullosus pemphigoidban leírt eltéréshez. A bazálmembrán-zóna károsodása magába foglalja a bazális lamina vastagságának szabálytalanságát és redundanciáját, a desmosomák koncentrációjának növekedését, valamint a kollagénfibrillumok rendezetlenségét (39). Két elektronmikroszkópos technika áll rendelkezésre: a standard transzmissziós elektronmikroszkópia és az immun-elektronmikroszkópia. A transzmissziós elektronmikroszkópia lehetővé teszi a hólyagképződés pontos szintjének meghatározását, valamint azoknak a sejtkepcsoló struktúráknak az azonosítását, amelyek eltérései a hasadék kialakulásához vezetnek (39). A direkt immun-elektronmikroszkópia – hasonlóan a direkt immunfluoreszcenciához – lehetővé teszi az *in vivo* kötött IgA, IgG, IgM és/vagy C3 kimutatását. Míg a DIF

1. táblázat: Mondino–Brown- és Foster-klasszifikáció

Mondino–Brown-klasszifikáció	Foster-klasszifikáció
I. stádium	I. stádium
≤25% inferior fornixrövidülés	Korai, nem specifikus tünetek: krónikus enyhe conjunctivitis, könny-diszfunkció, subconjunctivalis fibrosis
II. stádium	II. stádium
25–50% inferior fornixrövidülés	Hegesedés conjunctivalis zsugorodással, fornixrövidülés
III. stádium	III. stádium
50–75% inferior fornixrövidülés	Symblepharon, subepithelialis hegesedés, entropium
IV. stádium	IV. stádium
>75% inferior fornixrövidülés	Súlyos száraz szem, ankyloblepharon, összenövések, conjunctiva és cornea keratinizáció, perzisztáló hámdefektusok

csupán lineáris festődést mutat a bazális membrán mentén a dermo-epidermalis vagy chorio-epithelialis junkció területén, addig a direkt immun-elektronmikroszkópia pontosabb ultrastrukturális lokalizációt tesz lehetővé az antitestek *in vivo* elhelyezkedéséről ezen határfelületeken (39).

Klasszifikáció

Bár több klinikai stádiumbeosztás létezik (Foster, Mondino és Brown) (1. táblázat), nincs konszenzus arra vonatkozóan, melyik rendszert javasolt egységesen alkalmazni. A Mondino–Brown-klasszifikáció az alsó fornix mélységének csökkenésén alapul (13). Normálisan az alsó fornix mélysége körülbelül 11 mm. I. stádium: legfeljebb 25%-os csökkenés; II. stádium: 25–50%; III. stádium: 50–75%; IV. stádium: >75%-os fornixrövidülés.

A Foster-féle klinikai beosztás alapján a betegség négy stádiumra osztható (17) (4. ábra):

- **I. stádium:** korai, nem specifikus tünetek és minimális jelek (enyhe krónikus conjunctivitis, könnyháztartási zavar, subconjunctivalis fibrosis).
- **II. stádium:** hegesedés conjunctivalis zsugorodással, torzult anatómiával és fornix-rövidüléssel.

- **III. stádium:** symblepharon-képződés, subepithelialis hegesedés és entropium.
- **IV. stádium:** súlyos száraz szem, ankyloblepharon, kiterjedt bulbaris-tarsalis conjunctiva összenövések mozgáskorlátozottsággal, conjunctivalis és cornealis keratinizáció, perzisztáló hámdefektusok, stromális ulceráció és cornealis neovascularisatio.

Fontos hangsúlyozni, hogy kezeletlen betegségben a páciensek akár 75%-ában is progresszió figyelhető meg klinikai nyugalom mellett is („white inflammation”). A helyes diagnózis alapja a klinikai kép és a pozitív conjunctivalis direkt immunfluoreszcencia.

Differenciáldiagnózis

Az ocularis pemphigoid differenciáldiagnosztikája magában foglalja a posztinfekciós állapotokat (trachoma, adenovírus conjunctivitis, *Streptococcus conjunctivitis*), más autoimmun vagy autoreaktív betegségeket (sarcoidosis, scleroderma, pemphigus vulgaris, dermatitis herpetiformis, lineáris IgA dermatosis, epidermolysis bullosa acquisita, lichen planus, *Stevens–Johnson-szindróma*, epidermolysis bullosa, atópiás keratoconjunctivitis, graft-versus-host betegség), valamint ko-

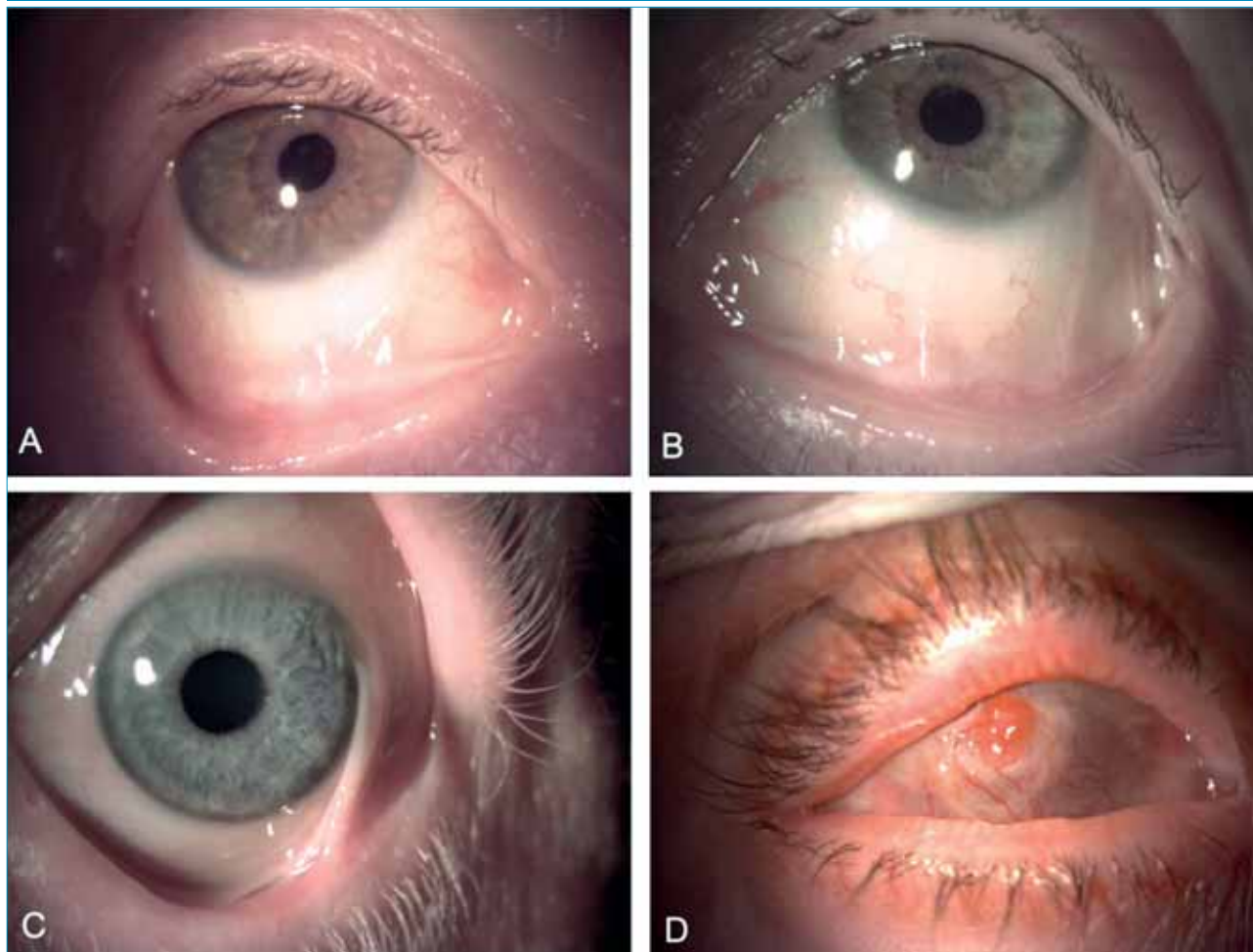
rábbi conjunctivalis traumát, illetve posztoperatív állapotokat (2. táblázat).

A klinikusnak gondolnia kell gyógyszer-indukálta nyálkahártya-pemphigoidra, illetve pseudopemphigoidra is, amely klinikailag az MMP-hez hasonló képet mutat. Hosszú távú, topikális glaukómaellenes kezelés – különösen béta-blokkolók (például timolol), paraszimpatomimetikumok (pilocarpin) és alfa-agonisták (brimonidin) alkalmazása – ritkán okozhat klinikai és hisztopatológiai értelemben is pemphigoid jellegű conjunctivalis hegesedést, azaz pseudopemphigoidot. Egy 2024-es szisztematikus áttekintés szerint ilyen reakciót leggyakrabban a timolol (~30%), a pilocarpin (~14%) és a brimonidin váltott ki (40). Ebben a iatrogén mintázatban a klinikai kép gyakran progresszív conjunctivalis fibrosis, fornix-megrövidülés és symblepharon kialakulása irányába halad; gyakran eltérés mutatható ki a bazális membránnál lineáris immundepozitumokkal, jóllehet a patomechanizmus inkább toxikus vagy immunmediált jellegű, mint klasszikus autoimmun reakció. Pseudopemphigoid esetén a conjunctivabiopszia lehet pozitív vagy negatív immunreaktánsokra. A felismerés kritikus, mivel a csepp megvonása korai stádiumban a folyamat stabilizálódásához vezethet, míg késői felismerés esetén immunszuppresszív terápia is szükséges lehet. A szemorvos feladata, hogy krónikus, glaukómaellenes kezeléshez társuló conjunctivitis vagy hegesedés gyanúja esetén gondoljon erre a mellékhatásra és szükség esetén biopsziát végezzen a diagnózis tisztázására. A pseudopemphigoid több elkülönítő jellegzetességgel bír, mint például a lokális gyógyszerindukált formában a mucocutan-érintettség hiánya, valamint az, hogy a kiváltó szer elhagyása után a betegség nem progrediál.

Kezelés

A nyálkahártya-pemphigoid szisztémás autoimmun betegség, amely-

4. ábra: A: Az I. stádiumú ocularis pemphigoidot a conjunctiva subepithelialis hegesedése jellemzi. B: A II. stádiumú ocularis pemphigoidban az alsó kötőhártya-áthajlás rövidülése látható. C: III. stádiumú ocularis pemphigoidban a vaskos symblepharon-képződés dominál az inferior fornixban. D: IV. stádiumú ocularis pemphigoidban limbalis összejt-elégtelenség, keratinizáció és cornealis perforáció utáni sarjszövetképződés látható felső és alsó symblepharonnal



ben az immunrendszer aktivációja és diszregulációja igazolható (32). Az időben felállított diagnózis alapvető fontosságú a betegség optimális kezelése szempontjából, mivel az előrehaladott stádiumú OCP a progresszió magasabb kockázatával és rosszabb szemészeti kimentellel társul. A betegségben szenvedőknél gyakran a kórkép késői stádiumában történik a diagnózis felállítása, amikor a tünetek és klinikai jelek már kifejezettek és agresszív terápiát tesznek szükségessé. A kezelés célja a gyulladás csökkentése, a regeneráció elősegítése és a hegesedés megelőzése.

A szemfelszíni gyulladás csökkentését célzó helyi kortikoszteroidok, cyclosporin, tacrolimus vagy mi-

tomycin-C önmagukban nem hatásosak hosszú távon. Azon betegek esetében, akik nem tolerálják az immunszuppresszív kezelést, vagy akiknél annak alkalmazása nem biztonságos, enyhe lefolyású betegségben hasznos alternatívát jelenthet a lokális szteroidkezelés szisztémás matrix metalloproteináz-gátlókkal (tetraciklinekkel) kombinálva. A subconjunctivalisan adott szteroidok átmeneti javulást eredményezhetnek, azonban relapsusok előfordulhatnak és szövődmények, így katarakta, glaukóma vagy scleromatia is kialakulhat.

A könnypótló készítmények alkalmazása valamennyi betegnél javasolt a vízhiányos száraz szem tüne-

teinek enyhítésére és a szemfelszín további károsodásának megelőzésére. A lokális kezelések gyakori alkalmazása miatt idővel kialakulhat érzékenység és toxicitás a tartósítószerekkel szemben, ezért indokolt konzerválószer-mentes szemcseppek használata. A saját szérumszemcseppek adása szintén előnyös a súlyos szárazszem-szindrómával szövődött esetekben.

A krónikus blepharitis és Meibom-mirigy-diszfunkció kezelése szemhigiénéiával, szemhéj-melegítéssel, lokális antibiotikumokkal, lokális szteroidokkal, valamint szisztémás doxycyclinnel történhet. A szemfelszín károsodása miatt OCP-ben fokozott a bakteriális

2. táblázat: Krónikus hegesedéssel járó conjunctivitis differenciáldiagnosztikája

Kórképcsoport	Betegségek	Kulcs az elkülönítéshez
Autoimmun/ bullosus	Ocularis paphigoid Pemphigus vulgaris Epidermolysis bullosa acquisita Lineáris IgA dermatosis Lichen planus Scleroderma Sarcoidosis Graft-versus-host betegség	DIF: lineáris IgG/IgA ± C3 a bazálmembrán mentén, progresszív hegesedés
Gyógyszer/ toxikus	Pseudopemphigoid Stevens–Johnson-szindróma/ toxikus epidermalis necrolysis Kémiai égés Irradiáció	Anamnézis: hosszú távú szemcsepp-használat, hajlamosító gyógyszer szedése, nincs mucocutan érintettség, elhagyás után nem progreál
Infekciók	Trachoma Adenovírus conjunctivitis Corynebacterium diphtheriae conjunctivitis	Akut kezdet, infekciós anamnézis
Szemfelszíni gyulladás	Atópiás keratoconjunctivitis Ocularis rosacea	Atópiás háttér; blepharitis, Meibom-mirigy diszfunk- ció
Neoplasia	Laphámsejtes carcinoma	Lokalizált, infiltratív lézió, biopsziadöntő
Trauma, műtét	Mechanikus trauma Szemfelszíni műtét	Egyértelmű anamnézis

DIF = direct immunfluoreszcencia, Ig = immunoglobulin, C3 = komplement

és gombás keratitis kialakulásának kockázata, ezért ezen szövődmények gyors felismerése és agresszív kezelése elengedhetetlen.

Bár a nagy dózisú per os prednison képes lehet a hegesedés mérséklésére, nem biztosít elegendő immunszuppressziót a betegség aktivitásának kontrollálásához (11, 13). Emellett a hosszú távú szisztémás szteroidkezelés elkerülhetetlen szövődményei miatt ez nem ideális választás. A lehetséges mellékhatások, valamint a szteroidcsökkentés során gyakran megfigyelhető relapszus miatt szükséges szteroidspóroló szerek alkalmazása, amelyek kevesebb, megelőzhető és reverzibilis mellékhatással járnak.

A szisztémás immunmoduláns terápia tehát jelenleg az elsőként választandó kezelési modalitás az OCP kontrollálására, tekintettel a betegség szisztémás jellegére, feltehetően autoimmun eredetűre,

valamint a jelenleg alkalmazott lokális és helyi kezelések korlátozott hatékonyságára (39). A szisztémás immunszuppresszív kezelés effektivitása egyértelműen igazolt az ocularis pemphigoidban, mind a conjunctivalis gyulladás kontrollálása, mind pedig a conjunctivahegesedés progressziójának lassítása tekintetében. Az immunszuppresszív terápia megkezdése előtt a betegség stádiumának formális felmérése szükséges. Ennek része a belgyógyászati kivizsgálás is az extraocularis manifesztációk kizárására, amelyek jelentős morbiditással és mortalitással járhatnak. A terápia „személyre szabásához” minden beteget stádiumbeosztás szerint kell értékelni és dokumentálni a betegség fennállásának időtartamát, progresszióját és aktivitását.

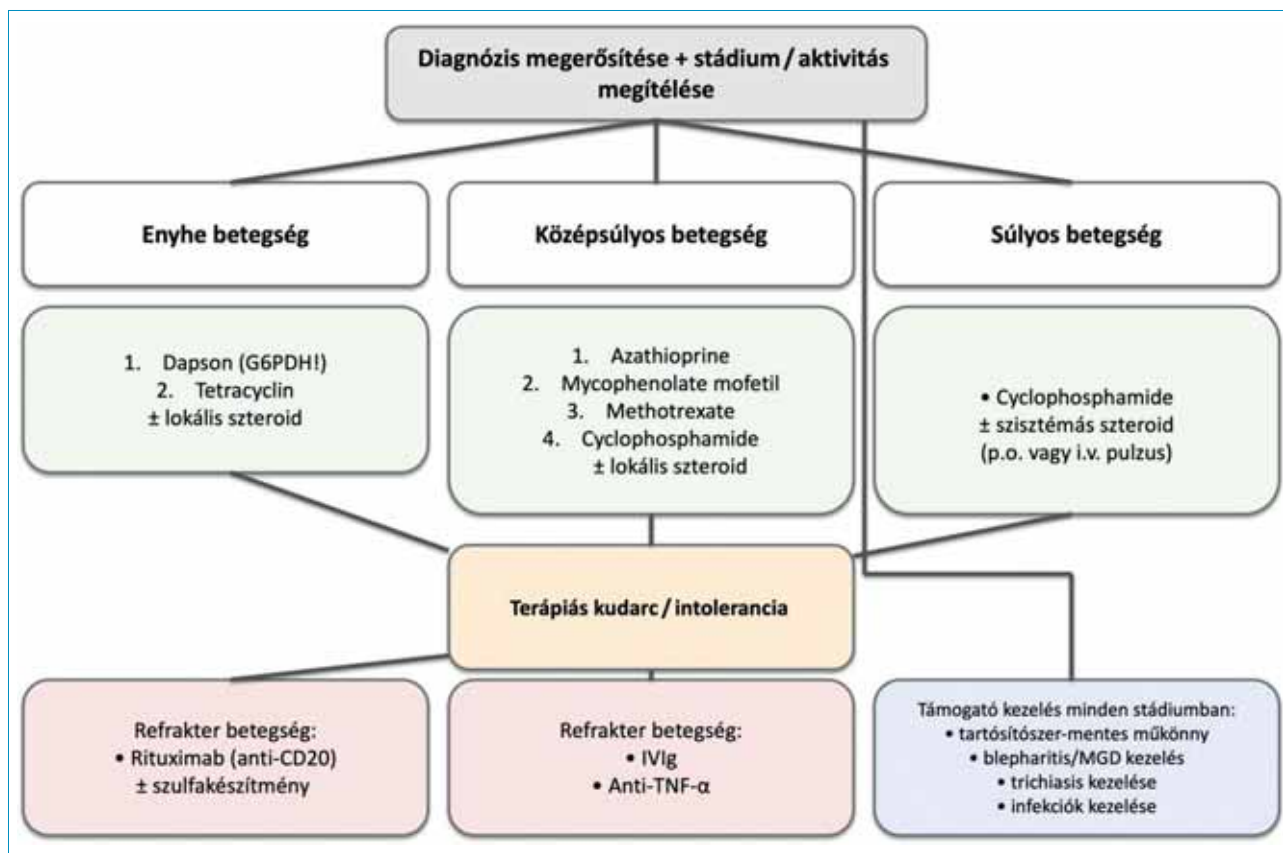
A kezelési lehetőségek, mellékhatások és a rendszeres kontroll szükségességének ismertetése után a

betegnél kiindulási vesefunkció-, májfunkció-vizsgálatot és teljesvérkép-elemzést kell készíteni. Számos tényezőt szükséges mérlegelni immunszuppresszív kezelés indítása előtt. Az egyik legfontosabb a beteg életkora. Az idős betegpopuláció, a lehetséges komorbiditások, a betegség krónikus jellege és a hosszú távú kezelés potenciális toxicitása miatt a terápiás döntések különösen nehezek lehetnek. A betegek gyakran késői stádiumban kerülnek felismerésre, amely agresszív kezelést tesz szükségessé (41).

A szemfelszíni gyulladás kontrollálásához gyakran több szer kombinációja szükséges és a betegek többsége hosszú távú kezelést igényel a gyógyszer leépítése során jelentkező relapszusok megelőzése. A kumulatív toxicitás növeli a mellékhatások előfordulásának kockázatát. Továbbá szisztémás kemoterápia mellett is előfordulhat, hogy a betegség vaksághoz vezet (42, 43). Fontos hangsúlyozni, hogy szisztémás immunszuppresszív kezelést csak aktív, progresszív betegség esetén ajánlunk. Végstádiumú, „kiégett” betegségben immunszuppressziót nem alkalmazunk, mivel a terápia a hegesedést csak megállítani tudja, visszafordítani nem. Elengedhetetlen, hogy a kezelés csak olyan szemorvos által történjen, aki jártas immunmoduláns terápia alkalmazásában, vállalja a gyakori kontrollt, a mellékhatások monitorozását és a szövődmények kezelését.

A szisztémás kezelés irodalmi ajánlások alapján történik társszakmák bevonásával (39) (5. ábra). Enyhe-középsúlyos gyulladás esetén elsőként tetracyclineket vagy diaminodiphenylsulfont (Dapson) alkalmazunk, amennyiben nincs ellenjavallat. Ha a betegség nem reagál, súlyos mellékhatások jelentkeznek vagy intolerancia alakul ki, azathioprin, methotrexat vagy mycophenolat-mofetil hozzáadása, vagy a Dapson helyettesítése javasolt. Ha a gyulladás továbbra sem kontrollálható, cyclophosphamid adása indokolt, kiegészítve sziszté-

5. ábra: Szisztémás kezelési algoritmus ocularis pemphigoidban (módosítva Schmidt E és munkatársai közleménye alapján [39])



más prednisolonnal (≤ 3 hónapig). A teljes gyulladáskontroll elérése után a terápiát további egy évig folytatjuk. Ezt követően a gyógyszert lassan építjük le és a beteget szorosan obszerváljuk a relapszus korai felismerése érdekében. A betegek utánkövetése élethosszig szükséges, mivel az esetek akár egyharmadánál fellángolás alakulhat ki (11, 42). Az egyes terápiás ágensek ismertetése a [3. táblázatban](#) és az alábbi alfejezetekben történik.

Tetracyclinek

A tetracyclinek antibiotikumként ismertek, mivel hatékonyan gátolják a bakteriális proliferációt és növekedést. Ezen hatások mellett igazolták, hogy a tetracyclinek gyulladáscsökkentő és kollagenolízis-gátló tulajdonságokkal is rendelkeznek. Gyulladáscsökkentő hatásuk alapján a tetracycline első választandó szerként javasolható enyhe vagy középsúlyos MMP esetén, részben

kedvezőbb mellékhatásprofilja miatt a kortikoszteroidokkal és más hagyományos immunszuppresszív szerekkel összehasonlítva (44). A tetracycline dózisa 1500 mg/nap és terápiarefrakter esetekben kiegészíthető orális kortikoszteroidokkal, mycophenolat-mofetilvel vagy azathioprinrel. A korábbi tanulmányokban szereplő betegek többségét egyéb immunszuppresszív kezelések mellékhatásai miatt állították át tetracycline-re. Egy 2 éves utánkövetésű esetsorozatban azonban tartós, relapszus nélküli remissziót mindössze egy betegnél sikerült elérni (45).

Diaminodiphenylsulfont (Dapsone)

A Dapsone szintetikus sulfon, amely antimikrobiális és gyulladáscsökkentő hatással egyaránt rendelkezik, ezáltal az OCP-hez társuló enyhe-középsúlyos conjunctivitis egyik leghatékonyabb gyógyszere.

A Dapsone a baktériumok növekedésének és szaporodásának gátlása mellett befolyásolja a neutrophil kemotaxisát, csökkenti a lizoszomális enzimek felszabadulását és a neutrophil fagocitózist. Egy retrospektív, nagy esetszámú vizsgálatban hatékonyabbnak bizonyult, mint a cyclophosphamid vagy az azathioprin (46). A Dapsone terápiás hatása általában 4 héten belül jelentkezik, azonban rövid ideig tart és a szer elhagyását követően hetek-hónapok alatt relapszus jelentkezhet (47).

Dapsone-terápia megkezdése előtt szükséges a glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD) státusz és a methemoglobin-szint laboratóriumi vizsgálata, ugyanis súlyos haemolyticus anaemia alakulhat ki G6PD-hiányos betegekben. A gyógyszer kontraindikált tehát G6PD-hiány és sulfonallergia esetén. A mellékhatások monitorozására minden kontroll alkalmával teljes vérkép javasolt. A mellékhatások többsége az első 8–10 hétben

3. táblázat: Immunmoduláns kezelési lehetőségek ocularis pemphigoidban

Gyógyszer	Kezdő dózis	Fenntartó/maximális dózis	Alkalma-zás	Megjegyzés/monitorozás
Dapson	egyenre titrálva (általában 25–50 mg/nap)	100–200 mg/nap	per os	G6PD státusz kötelező; teljes vérkép kontroll (hemolyticus anaemia, leukopenia, GI intolerancia, bőrkiütések)
Methotrexate	7,5 mg hetente 1x	15 mg hetente 1x	per os/sc	májfunkció + teljes vérkép; GI intolerancia esetén sc előnyös
Mycophenolate mofetil	1 g/nap	2 g/nap (1 g 2x), max. 3 g/nap	per os	havi vérkép + májfunkció; dózis 500 mg lépésekben emelhető
Azathioprine	1,5–2,0 mg/kg/nap	max. 3 mg/kg/nap	per os	vérkép + májfunkció 6 hetente; leukopenia/hepatitis rizikó
Cyclophosphamide	1–2 mg/kg/nap	titrálás WBC alapján (max. 3 mg/kg/nap)	per os/iv	cél: leukocytá $\geq 2500/\text{mm}^3$, neutrophil $\geq 1500/\text{mm}^3$; vizeletkontroll (haemorrhagiás cystitis, hólyag tumor)
Prednisolone	0,5–1,5 mg/kg/nap	≤ 3 hónapig javasolt	per os/iv/im	cyclophosphamide mellett áthidaló terápiaként; hosszú távon nem ideális
IVIg	2–3 g/kg/ciklus	3 egymást követő napon, havonta	iv infúzió	összesen kb. 15–29 ciklus; IgA-hiány kontraindikáció, fejfájás, hányinger
Rituximab	375 mg/m ² hetente 1x, 4 vagy 8 héten át	majd 375 mg/m ² havonta 1x, 4 hónapig (Foster-protokoll); szükség esetén fenntartó kezelés egyénileg	iv infúzió	premedikáció (paracetamol, antihisztamin $\pm$ iv methylprednisolone); infekciórizikó, vérkép/májfunkció kontroll; refrakter/súlyos OCP-ben gyakran IVIg-vel kombinálják

G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase, GI = gastrointestinalis, IVIg = intravénás immunoglobulin, sc = subcutan, iv = intravénás, im = intramuscularis

lép fel és leggyakrabban haemolyticus anaemia (nem G6PD-hiányos páciensekben is lehetséges) és leukopenia formájában jelentkezik (48). Ezek a hematológiai eltérések a gyógyszer elhagyását követően reverzibilisek.

Mycophenolat-mofetil

A mycophenolat-mofetil (MMF) aktív metabolitja gátolja a humán lymphocyták purinszintézisét, ezáltal megakadályozza a proliferációjukat, valamint a B-lymphocyták antitesttermelését is csökkenti. Az MMF alkalmazása enyhe-középsúlyos nyálkahártya-pemphigoidban effektív és biztonságos eljárásnak bizonyult, azonban nem képes a betegség progresszióját megállítani súlyos, refrakter esetekben (39). Másik tanulmány szerint a mycophenolat-mofetil valamennyi betegsúlyossági fok esetén elsővonalbeli szerként alkalmazandó, míg a Dapsont inkább kombinációs vagy „mentő” terápiában célszerű adni (49). A kezelést 1 g napi egyszeri dózis-

sal kezdik, majd egy hét toleranciafigyelés után 1 g napi kétszeri adagolásra emelik. A májenzimek és a teljes vérkép havonta ellenőrzendő. A dózis 500 mg-os lépésekben emelhető, maximum 3 g/nap adagig.

Cyclophosphamid

A cyclophosphamid két OCP-betegcsoportban lehet különösen hatékony: súlyos gyulladás esetén, illetve terápiarezisztens esetekben (17, 49). Mind szájon át, mind intravénásan adható, képes megelőzni a súlyos OCP relapszusait és mellette a kortikoszteroid leépíthető. Klinikai remissziót akár monoterápiában is képes fenntartani, azonban súlyos mellékhatások fellépése gyakori (49). A kezdő dózis 1–2 mg/kg. A későbbi dózismódosítás a klinikai megítélésen, a csontvelő-tolerancián és a mellékhatásokon alapul. A dózist úgy titrálják, hogy a perifériás fehérvérsejtszám legalább 2500 sejt/mm³ legyen, legalább 1500 neutro-

phil/mm³ és 70 000 thrombocyt/mm³ érték mellett. A cyclophosphamid leggyakoribb mellékhatása a leukopenia, amely a terápiás hatás elérésének várt következménye (50). Teljes vérképet 4 hetente szükséges ellenőrizni. Ritkábban thrombocytopenia, haemorrhagiás cystitis, infekció és gastrointestinalis panaszok jelentkezhetnek. A vizeletvizsgálat és a vesefunkció ellenőrzése havonta történik a lehetséges renális toxicitás kiszűrése érdekében.

Kortikoszteroidok

A szisztémás kortikoszteroidoknak szerepe van az akut conjunctivalis gyulladás kezelésében OCP-ben. Mondino és munkatársai korábban beszámoltak a szisztémás kortikoszteroidok sikeréről az akut betegség elnyomásában és az aktív OCP-hez társuló gyors conjunctivalis zsugorodás megelőzésében (51). A nagy dózisu szisztémás prednisolon ugyan hatékony lehet a hegesedés kontrollálásában, de nem biz-

tosít elegendő immunszuppressziót (13, 41). Továbbá mind a lokális, mind a szisztémás szteroidkezelés hatástalannak bizonyult a hosszú távú remisszió elérésében (42). Ez magyarázza, hogy a kortikoszteroidokat gyakran immunszuppresszív kezelés kiegészítéseként alkalmazzák mycophenolat-mofetil mellett enyhe/középsúlyos OCP-ben (52) vagy cyclophosphammiddal kombinálva súlyos nyálkahártya-pemphigoidban (53).

Methotrexat

A methotrexat antimetabolit, OCP-ben hatékonyan csökkentheti a gyulladást azáltal, hogy módosítja a betegség alapját képező immun-diszregulációt. Methotrexat elsővonalbeli szisztémás kezelés ocularis pemphigoidban (39). A methotrexat-kezelés az OCP terápiájában a korábban alkalmazott szisztémás szerekhez hasonló hatékonyságának bizonyult a conjunctivalis gyulladás kontrollálásában és a hegesedés progressziójának megállításában. Emellett a methotrexat általában jól tolerálható és a hosszú távú kezelésben részesülő betegek több mint 90%-ánál nem jelentkeztek mellékhatások (54). *Miserocchi és munkatársai* publikációja alapján az ocularis pemphigoid kezelésében leggyakrabban alkalmazott szisztémás szerek közül a methotrexat esetében fordult elő a legkevesebb terápiával összefüggő mellékhatás, összehasonlítva a Dapsonnal, a cyclophosphammiddal és azathioprinnel (41).

Kezdő dózisa 7,5 mg hetente egyszer, amely 15 mg hetente egyszeri adagig emelhető. A heti egyszeri adagolás csökkenti a mellékhatások kialakulásának esélyét. Mellékhatásként hányinger, hányás és hajhullás fordulhat elő. A gastrointestinalis intolerancia sok esetben kivédhető subcutan alkalmazással. A betegek ellenőrzése teljes vérképpel és májfunkciós vizsgálatokkal történik a terápia megkezdését követő harmadik héten, majd ezt követően 6 hetente.

Azathioprin

Az azathioprin purinanalóg, amely gátolja a DNS- és RNS-szintézist. A purinanalógok általában különösen hatékonyak az antitestképződés gátlásában és a T-sejt aktivációt szintén befolyásolják. Azathioprin alkalmazása során alacsonyabb sikerarányt tapasztaltak a methotrexattal és Dapsonnal összehasonlítva és a mellékhatások (gastrointestinalis panaszok, fejfájás, rossz közérzet, szédülés, emelkedett májenzimértékek és myeloszuppresszió) miatt történő kezelésmegszakítás gyakrabban fordult elő, mint más immunszuppresszív szerek esetében. *Saw és munkatársai* vizsgálataiban azathioprinnel kezelt MMP-betegekben a sikeres terápiás válasz aránya 47% volt (52).

Ajánlott kezdő dózisa 2 mg/kg/nap, maximális dózisa 3 mg/kg/nap. Gyakoribb mellékhatások: arthralgia, leukopenia és hepatitis. A betegek monitorozása teljes vérkép és májfunkciós vizsgálatokkal történik 6 hetente.

Rituximab

A rituximab egy CD20-ellenes monoklonális antitest, amely szelektíven a B-lymphocyták ellen hat, ezáltal csökkenti az autoantitest-termelést és az autoimmun gyulladáshoz vezető aktivitást. Az utóbbi években egyre több adat utal arra, hogy a rituximab hatékony terápiás lehetőség refrakter ocularis pemphigoidban, különösen akkor, ha a hagyományos immunszuppresszív kezelés (pl. Dapson, methotrexat, MMF, azathioprin, cyclophosphamid) nem eredményez megfelelő betegségkontrollt (55).

You és munkatársai retrospektív kohorszvizsgálatában 32, biopsziával igazolt, agresszív OCP-ben szenvedő beteg (61 szem) rituximab-kezelését elemezték (56). A rituximabot monoterápiában vagy intravénás immunglobulinnal (IVIg), illetve egyéb immunmoduláns szerekkel kombinációban alkalmazták. A vizsgálatban a betegek 77%-a klinikai remissziót ért el, amelyet a

progresszív hegesedés és aktív conjunctivalis gyulladás megszűnéseként definiáltak legalább 2 hónapon keresztül. A remisszió átlagosan 24,5 hónapig tartott. A betegek jelentős része kortikoszteroid-mentessé vált: a követés végén a betegek 81,2%-a nem igényelt sem lokális, sem szisztémás szteroidkezelést. A betegségprogresszió minimális volt: mindössze 5 szem (8,2%) romlott egy Foster-stádiumot és a látóélesség stabil maradt (56). A kezelés során mellékhatások előfordultak, de súlyos, hospitalizációt igénylő szövődeményt nem észleltek. Jelentett nemkívánatos események közé tartozott a leukopenia (9,4%), anémia (6,2%), májenzim-emelkedés (9,4%, jellemzően kombinált immunszuppresszív kezelés mellett), valamint egy-egy esetben Epstein-Barr-vírusfertőzés és sinusitis. A rituximab tehát – különösen IVIg-kezeléssel vagy más immunszuppresszív szerekkel kombinációban – hatékony és relatíve biztonságos terápiás alternatívának bizonyult agresszív, hagyományos kezelésre rezisztens OCP esetén.

Intravénás immunglobulin

Az intravénás immunglobulin számos hatásmechanizmussal rendelkezik, beleértve a B-sejt-funkció gátlását, T-sejt-aktivitás indukálását, a citokintermelés modulálását az antitesttermelés csökkentése érdekében (IL-10), a komplement-felvétel modulálását a célsejteken, valamint a T-sejt-funkció befolyásolását.

IVIg-terápiát aktív OCP-ben alkalmazhatunk olyan betegeknél, akik kemoterápiára rezisztensek, annak mellékhatásait nem tolerálják, vagy hosszú távú immunmoduláns kezelésre nem reagálnak. A biztonságos mellékhatásprofilja miatt immunhiányos betegeknél is adható. Ezekben az esetekben az IVIg jelentős klinikai és szubjektív javulást biztosíthat a betegség progressziójának megállításával (32). Az intravénás immunglobulin-terápia lehetővé tette valamennyi egyéb

szisztémás kezelés fokozatos elhagyását és önmagában alkalmazva is feltartóztatta a betegség progresszióját, jelentősebb mellékhatások nélkül (32). Ugyanakkor IVIg-terápia az OCP extraocularis manifesztációinak kontrollálásában is hasonló hatékonyságúnak tűnik (32).

Az IVIg adagja 2–3 g/kg/ciklus, 4–5 órás infúzióban adva, három egymást követő napon, havonta ismételve. A ciklusok száma az egyéni betegségjellemzőktől függően 15–29 között változhat (57).

A betegkiválasztás különösen fontos a compliance és a kezelés sikerességének biztosítása érdekében. A betegek antitesttiterét vizsgáljuk a kezelés megkezdése előtt, majd havonta a terápia teljes időtartama alatt. Mellékhatások ritkák, a lehetséges szövődmények (volumen túlterhelés, vaso-occlusio) leginkább a háromnapos adagolással előzhetők meg. IVIg adása kontraindikált szelektív IgA-hiányban, illetve súlyos szisztémás reakció esetén.

Anti-TNF α szerek

A nyálkahártya-pemphigoidban szenvedő betegek szérumában a kontrollokhoz képest emelkedett TNF α -szinteket figyeltek meg. Az anti-TNF α készítmények alkalmazását MMP esetén jelenleg elsősorban esettanulmányok és kisebb esetsorozatok támasztják alá, ilyen *Canizares és munkatársai* beszámolója, akik etanercept hatékonyságáról számoltak be három ocularis MMP-ben szenvedő beteg esetében (58). A TNF α -inhibitorok negyedik vonalbeli kezelésként alkalmazhatók súlyos nyálkahártya-pemphigoid esetén (39).

Mitomycin-C

A mitomycin-C egy alkiláló szer, amely a DNS-szintézis gátlásával hat. Ezen sejtprolifériációt gátló ágens lokális és subconjunctivalis alkalmazása ocularis pemphigoidban vitatott. A mitomycin-C az episclera szintjén gátolja a fibroblast proliferációt. A subconjunctiva-

lisan alkalmazott mitomycin-C-vel kezelt betegek 80%-ánál hosszú távú csökkenést észleltek a fibroblast-aktivitásban (59). Ugyanakkor a fibroblast-prolifériáció gátlása önmagában nem befolyásolja az OCP alapját képező gyulladásos folyamatot, amely továbbra is lehetséges a bazálmembrán-zónában. Ezzel szemben *Celis Sánchez és munkatársai* nem találtak kedvező hatást mitomycin-C-kezelést követően recidiváló MMP-esetekben (60). Emellett a lokális terápia nyilvánvalóan nem képes megelőzni az aktív OCP extraocularis szövődményeit sem. A kezelés potenciális komplikációi közé tartozik a conjunctiva perforációja, perzisztáló epithelialis defektusok kialakulása, valamint a cornea beolvadása és perforációja.

Szövődmények és kezeléseik

A szemszárazság, a trichiasis, az entropium és a bakteriális kórokozókkal történő kolonizáció ronthatja az ocularis pemphigoidban szenvedő beteg állapotát. Mindezek fokozhatják a gyulladást és elősegíthetik a betegség progresszióját. A szemszárazság az OCP gyakori szövődménye. A könnyfilm vizes és mucin komponensének hiányát műkönykcszítványokkal szükséges pótolni. A könnypontdugó alkalmazása segíthet a természetes könny megtartásában, amennyiben a fibrosis még nem érinti a könnypontokat. Azoknál a betegeknél, akiknél a Schirmer-teszt eredménye három egymást követő alkalommal ≤ 2 mm, javasolt az alsó és felső könnypontok elzárása. Az elzárás történhet könnypontdugó behelyezésével vagy a könnypont kauterizációjával, ami szintén jelentős tüneti enyhülést biztosíthat.

A trichiasis cornealis abrasiót, pontszerű epithelkárosodást okozhat, és növelheti a bakteriális keratitis kialakulásának valószínűségét. *Mondino* korábbi vizsgálatában trichiasis a III. stádiumú szemek 86%-ában volt jelen (61). A szempillák

epilációja széles körben ajánlott kezelési módszer, azonban a szempillák visszánövése miatt ez csupán rövid távú megoldást jelent. Kedvezőbb eredményekről számoltak be cryoepilatio alkalmazásával, amely során helyi érzéstelenítő injekciót követően cryo-fejet helyeznek a szemhéj belső szélére (62). Az eljárás gyakori szövődményei közé tartozik a szemhéjödéma, depigmentáció, szemhéjszéli behúzódnás és megváltozott szemhéjkontúr (62).

A conjunctiva és a szemhéjszél mikrobiális kolonizációja következtében kialakuló blepharoconjunctivitis további szemfelszíni károsodást, többek között keratitist is okozhat. A betegség előrehaladottabb stádiumai fokozott hajlamot jelentenek pozitív tenyésztési eredményekre. Mind Gram-negatív kórokozók, mind Gram-pozitív baktériumok gyakrabban fordulhatnak elő OCP eseteiben (13). A mindennapos szemhéjhygiéné, a blepharoconjunctivitis lokális antibiotikumkezelése, valamint a Meibom-mirigy-diszfunkció miatt hosszútávon alkalmazott per os doxycyclin-terápia csökkentheti a conjunctivalis gyulladás és a mikrobiális keratitis kockázatát.

Sebészi beavatkozás csak inaktív betegség mellett javasolt. A szisztémás immunterápia az OCP-hez társuló gyulladás kezelésének egyik fő pillére, ugyanakkor önmagában nem szünteti meg azokat a károsító tényezőket, amelyek jelentősen károsítják a cornea felszínét, mint a trichiasis, nehezített szemhéjzárás és keratoconjunctivitis sicca. Ezek a faktorok, mint örökös kör kiválthatják és fokozhatják a gyulladást. Ráadásul az entropium, symblepharon és ankyloblepharon műtétei magas fellángolási kockázattal járnak.

A sclerális kontaktlencsék védik a corneát. Amnionmembrán-transzplantáció (AMT) és nyálkahártya-graft a fornix rekonstrukciójára használható. A nyálkahártya-graft alkalmazása ismert módszer mind a súlyos marginális entropium, keratinizáció, fornix-rekonstrukció, mind a trichiasis kezelésében. A

technika lényege, hogy a károsodott szemhéjszél és a cornea közé egy sima, egészséges hámmal borított nyálkahártyarészlet kerül beültetésre, amely csökkenti a cornea mechanikus irritációját és abrasióját. A műtétet megelőzően a gyulladást teljes mértékben kontrollálni kell és immunosuppresszív terápián lévő betegek esetén perioperatív szisztémás prednisolon adása javasolt. Az AMT alkalmazható a conjunctiva részleges „rekonstrukciójára”, mivel az amnionmembrán számos növekedési faktort tartalmaz, antiangiogén és gyulladáscsökkentő fehérjéket hordoz, csökkentheti a cornealis stroma apoptózisát. A hosszan fennálló gyulladás károsíthatja a cornealis őssejteket és tovább rontja a szaruhártya hámrétegének egészségét.

A cornea limbális őssejtjei tehát érintetté válnak az OCP előrehaladott stádiumában. A limbális őssejt-átültetés (LSCT) sikeres alkalmazási területei közé tartoznak kémiai sérülések és immunológiai eredetű limbalis őssejt-elégtelenség, például *Stevens–Johnson-szindróma*. LSCT szóba jöhet OCP-hez társuló szemfelszíni betegségben, azonban az autoimmun háttér, illetve gyulladásos etiológia miatt várhatóan rosszabb eredmények érhetők el, mint nem gyulladásos kórképekben. Korábbi közlemények alacsony sikerarányról számoltak be OCP-s betegek limbalis őssejt-transzplantációja tekintetében (63, 64).

A késői stádiumú OCP-ben, ahol immunmediált cornealis károsodás következtében perforáció fenyeget vagy az már bekövetkezett, optikai vagy tektonikus perforáló keratoplasztika jöhet szóba. Hasonlóan azonban a limbális őssejt-transzplantációhoz, itt is rossz prognózissal kell számolnunk. Kedvezőbb eredményeket főként azokban az esetekben írtak le, ahol a betegséget immunosuppresszív terápiával megfelelően kontrollálták. Ennek

ellenére agresszív perioperatív gyulladáskontroll mellett is alacsony a graft túlélésének aránya, mivel a hegesezés következtében kialakuló környezet (limbális őssejt-elégtelenség, masszív conjunctivalizáció) nem kedvez a graft túlélésének.

Előrehaladott, végstádiumú esetekben keratoprotézis (KPro) jelentheti az utolsó látásmentő lehetőséget, amikor a perforáló keratoplasztikától már nem várható siker. A 2-es típusú KPro kifejezetten súlyos szemfelszíni betegségek esetén javasolt, beleértve az OCP-t. Fontos azonban megjegyezni, hogy a 2-es típusú KPro alkalmazása a posztoperatív szövődmények magasabb előfordulásával jár a 1-es típushoz képest. Mindazonáltal az eszköz az egyébként kezelhetetlen esetekben is lehetővé teszi a látás rehabilitációját, amely hangsúlyozza kiemelt jelentőségét a végstádiumú OCP-s betegek ellátásában (65). A komplikációk éppen a betegségek gyulladásos etiológiája következtében gyakoriak lehetnek, többek között a keratoprotézis körüli szövetek necrosis, csarnokvíz-szivárgás, retinaleválás, illetve a protézis extrúziója.

Következtetés

Az ocularis pemphigoid fontos differenciáldiagnosztikai lehetőség minden olyan beteg esetében, aki hosszan fennálló, kezelésre refrakter krónikus conjunctivitisben szenved. Az OCP krónikus, progresszív lefolyású, szisztémás, autoimmun eredetű betegség, amely potenciálisan látásvesztéssel fenyegető ocularis érintettséggel, valamint életet veszélyeztető extraocularis manifesztációkkal is járhat. Az érintett betegek optimális ellátása komoly kihívást jelent, multidiszciplináris együttműködést és rendszeres utánkövetést igényel.

A betegség aktivitásának és progressziójának kontrollálására első választandó kezelésként sziszté-

más immunmoduláns szerek alkalmazása javasolt. A korai diagnózis lehetővé teszi ezen terápiák bevezetését a betegség kevésbé előrehaladott stádiumában, amely kedvezőbb prognózist eredményezhet. A kezelést korán és kellően agresszív módon kell megkezdeni, különösen fiatalabb, jó általános állapotú betegek esetében, akik hosszabb ideig élnek együtt a betegséggel és nagyobb eséllyel tolerálják a mellékhatásokat (49). Az elsővonalbeli szerek idővel gyakran elégtelennek bizonyulnak, ezért szoros követés szükséges a progresszió megfékezésére. Bár egyes immunmodulánsok általában hatékonyabbnak tűnhetnek, az egyéni terápiás válasz előre nem jelezhető, így bizonyos esetekben kevésbé effektívnek tartott szerek vagy kombinációk biztosíthatják a legjobb eredményt. A jelenleg rendelkezésre álló szisztémás kezelések azonban többnyire nem specifikus immunosuppresszív hatásúak, ezért alkalmazásuk gyakran jelentős, több szervet is érintő mellékhatásokkal társul.

Jelenleg folyó kutatások célja az OCP immunpatogenezisének részletesebb megértése, amely hosszútávon lehetőséget teremthet olyan célzott, specifikus immunmoduláló terápiák kifejlesztésére, amelyek nagy hatékonyság mellett csökkenthetik a nem specifikus immunosuppresszióhoz társuló kedvezőtlen mellékhatások előfordulását, ugyanakkor képesek megakadályozni az irreverzibilis szemfelszíni szövődmények és látásromlás kialakulását.

Nyilatkozat

A szerző kijelenti, hogy eredeti közleménye megírásával kapcsolatban nem áll fenn vele szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

IRODALOM

1. Albert B. (szerk). Szemészet (3. kiadás). Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 1995. p. 84.
2. Nguyen QD, Foster CS. Cicatricial pemphigoid: diagnosis and treatment. *Int Ophthalmol Clin* 1996 Winter; 36(1): 41–60. <https://doi.org/10.1097/00004397-199603610-00007>
3. Wichmann JE. *Ideen zur Diagnostik*, vol. 1. Hannover: Helwing; 1793. p. 89.
4. Cooper J. Pemphigus of the cornea. *Ophthalmol Hosp Rep Lond Hosp Res* 1857; 1: 115.
5. Lever WF. Pemphigus. *Medicine (Baltimore)* 1953 Feb; 32(1): 1–123. <https://doi.org/10.1097/00005792-195302000-00001>
6. Rashid H, Lamberts A, Borradori L, et al. European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology – Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021 Sep; 35(9): 1750–1764. <https://doi.org/10.1111/jdv.17397>
7. Chang JH, McCluskey PJ. Ocular cicatricial pemphigoid: manifestations and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005 Jul; 5(4): 333–8. <https://doi.org/10.1007/s11882-005-0078-9>
8. Duke-Elder S. (szerk): Diseases of the outer eye. *Conjunctiva. System of Ophthalmology Vol. 8. Part. I*. St. Louis: CV Mosby; 1965. pp. 506.
9. Smith RC, Myers EA, Lamb HD. Ocular and oral pemphigus: report of a case with anatomic findings in the eyeball. *Arch Ophthalmol* 1934; 11(4): 635–640. <https://doi.org/10.1001/archophth.1934.00830110053006>
10. Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009 May; 7(5): 434–40. English, German. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2008.06976.x>
11. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84: 527–663.
12. Kharfi M, Khaled A, Anane R, et al. Early onset childhood cicatricial pemphigoid: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2010 Mar–Apr; 27(2): 119–24. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.01079.x>
13. Mondino BJ, Brown SI. Ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1981 Feb; 88(2): 95–100. doi: 10.1016/s0161-6420(81)35069-6.
14. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002 Mar; 138(3): 370–9. <https://doi.org/10.1001/archderm.138.3.370>
15. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology* 2004 Jan; 111(1): 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2003.03.001>
16. Bruch-Gerharz D, Hertl M, Ruzicka T. Mucous membrane pemphigoid: clinical aspects, immunopathological features and therapy. *Eur J Dermatol* 2007 May–Jun; 17(3): 191–200. <https://doi.org/10.1684/ejd.2007.0148>
17. Foster CS, Wilson LA, Ekins MB. Immunosuppressive therapy for progressive ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1982 Apr; 89(4): 340–53. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(82\)34791-0](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(82)34791-0)
18. Goletz S, Zillikens D, Schmidt E. Structural proteins of the dermal-epidermal junction targeted by autoantibodies in pemphigoid diseases. *Exp Dermatol* 2017 Dec; 26(12): 1154–1162. <https://doi.org/10.1111/exd.13446>
19. Amber KT, Bloom R, Hertl M. A systematic review with pooled analysis of clinical presentation and immunodiagnostic testing in mucous membrane pemphigoid: association of anti-laminin-332 IgG with oropharyngeal involvement and the usefulness of ELISA. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Jan; 30(1): 72–7. <https://doi.org/10.1111/jdv.13397>
20. Li X, Qian H, Sogame R, et al. Integrin $\beta 4$ is a major target antigen in pure ocular mucous membrane pemphigoid. *Eur J Dermatol* 2016 Jun 1; 26(3): 247–53. <https://doi.org/10.1684/ejd.2016.2772>
21. Stern ME, Schaumburg CS, Dana R, et al. Autoimmunity at the ocular surface: pathogenesis and regulation. *Mucosal Immunol* 2010 Sep; 3(5): 425–42. <https://doi.org/10.1038/mi.2010.26>
22. Geraint P. Williams, Peter Nightingale, et al. Conjunctival Neutrophils Predict Progressive Scarring in Ocular Mucous Membrane Pemphigoid. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(13): 5457–5469. <https://doi.org/10.1167/iov.16–19247>
23. Kumari S, Bhol KC, Rehman F, et al. Interleukin 1 components in cicatricial pemphigoid. Role in intravenous immunoglobulin therapy. *Cytokine* 2001 May 21; 14(4): 218–24. <https://doi.org/10.1006/cyto.2001.0877>
24. Elder MJ, Dart JK, Lightman S. Conjunctival fibrosis in ocular cicatricial pemphigoid—the role of cytokines. *Exp Eye Res*. 1997 Aug; 65(2): 165–76. <https://doi.org/10.1006/exer.1997.0311>
25. Spigel GT, Winkelman RK. Cicatricial pemphigoid and rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol* 1978 Mar; 114(3): 415–7.
26. Redman RS, Thorne EG. Cicatricial pemphigoid in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1981 Feb; 117(2): 109–10.
27. Ahmed AR, Foster S, Zaltas M, et al. Association of DQB1*0301 with ocular cicatricial pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Dec 15; 88(24): 11579–82. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.24.11579>
28. Sadik CD, Bischof J, van Beek N, et al. MMP study group 2009 – 2014; Autoimmune Bullous Diseases Study Group; Ibrahim SM. Genomewide association study identifies GALC as susceptibility gene for mucous membrane pemphigoid. *Exp Dermatol* 2017 Dec; 26(12): 1214–1220. <https://doi.org/10.1111/exd.13464>
29. Panthagani J, Suleiman K, Vincent RC, et al. Conjunctival transcriptomics in ocular mucous membrane pemphigoid. *Ocul Surf* 2023 Oct; 30: 142–149. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2023.09.005>
30. Fässler M, Rammelmair A, Feldmeyer L, et al. Mucous membrane pemphigoid and lichenoid reactions after immune checkpoint inhibitors: common pathomechanisms. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 Feb; 34(2): e112–e115. <https://doi.org/10.1111/jdv.16036>
31. Xu HH, Werth VP, Parisi E, et al. Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin North Am* 2013 Oct; 57(4): 611–30. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.07.003>
32. Foster CS, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary study. *Ophthalmology* 1999 Nov; 106(11): 2136–43. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(99\)90496-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(99)90496-7)
33. Elder MJ, Bernauer W, Leonard J, et al. Progression of disease in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1996 Apr; 80(4): 292–6. <https://doi.org/10.1136/bjo.80.4.292>
34. Gazala JR. Ocular pemphigus. *Am J Ophthalmol* 1959 Sep; 48: 355–62. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(59\)90742-1](https://doi.org/10.1016/0002-9394(59)90742-1)
35. Labowsky MT, Stinnett SS, Liss J, et al. Clinical Implications of Direct Immunofluorescence Findings in Patients With Ocular Mucous Membrane Pemphigoid. *Am J Ophthalmol* 2017 Nov; 183: 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.08.009>
36. Hingorani M, Lightman S. Ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006 Oct; 6(5): 373–8. <https://doi.org/10.1097/01.all.0000244799.33734.d4>

37. Mehra T, Guenova E, Dechent F, et al. Diagnostic relevance of direct immunofluorescence in ocular mucous membrane pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015 Dec; 13(12): 1268–74. <https://doi.org/10.1111/ddg.12716>
38. Ong HS, Setterfield JF, Minassian DC, et al. Mucous Membrane Pemphigoid Study Group 2009–2014. Mucous Membrane Pemphigoid with Ocular Involvement: The Clinical Phenotype and Its Relationship to Direct Immunofluorescence Findings. *Ophthalmology* 2018 Apr; 125(4): 496–504. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.10.004>
39. Schmidt E, Rashid H, Marzano AV, et al. European Guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology – Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Oct; 35(10): 1926–1948. <https://doi.org/10.1111/jdv.17395>
40. Levian B, Hussaini SS, Woodley DT, et al. Pseudopemphigoid: A systematic review. *JAAD Int*. 2024 Aug 23; 17: 170–171. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2024.07.019>
41. Miserocchi E, Baltatzis S, Roque MR, et al. The effect of treatment and its related side effects in patients with severe ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2002 Jan; 109(1): 111–8. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)00863-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00863-6)
42. Foster CS, Neumann R, Tauber J. Long-term results of systemic chemotherapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Doc Ophthalmol* 1992; 82(3): 223–9. <https://doi.org/10.1007/BF00160769>
43. Elder MJ, Lightman S, Dart JK. Role of cyclophosphamide and high dose steroid in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1995 Mar; 79(3): 264–6. <https://doi.org/10.1136/bjo.79.3.264>
44. Poskitt L, Wojnarowska F. Treatment of cicatricial pemphigoid with tetracycline and nicotinamide. *Clin Exp Dermatol* 1995 May; 20(3): 258–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1995.tb01317.x>
45. Carrozzo M, Arduino P, Bertolusso G, et al. Systemic minocycline as a therapeutic option in predominantly oral mucous membrane pemphigoid: a cautionary report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009 Oct; 38(10): 1071–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2009.06.021>
46. Tauber J, Sainz de la Maza M, Foster CS. Systemic chemotherapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea* 1991 May; 10(3): 185–95. <https://doi.org/10.1097/00003226-199105000-00001>
47. Fern AI, Jay JL, Young H, et al. Dapsone therapy for the acute inflammatory phase of ocular pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1992 Jun; 76(6): 332–5. <https://doi.org/10.1136/bjo.76.6.332>
48. Raizman MB, Fay AM, Weiss JS. Dapsone-induced neutropenia in patients treated for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1994 Nov; 101(11): 1805–7. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(94\)31098-0](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(94)31098-0)
49. Johnson KB, Rosenbaum JT, Yarter JT, et al. A 10-Year Review of the Management of Ocular Mucous Membrane Pemphigoid: A Private Practice Experience. *Cornea* 2023 May; 42(5): 565–571. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000003071>
50. Hemady R, 50. Tauber J, Foster CS. Immunosuppressive drugs in immune and inflammatory ocular disease. *Surv Ophthalmol* 1991 Mar–Apr; 35(5): 369–85. doi: 10.1016/0039-6257(91)90186-j. Erratum in: *Surv Ophthalmol* 1991 May–Jun; 35(6): 475. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(91\)90114-u](https://doi.org/10.1016/0039-6257(91)90114-u)
51. Mondino BJ, Brown SI, Lempert S, Jenkins MS. The acute manifestations of ocular cicatricial pemphigoid: diagnosis and treatment. *Ophthalmology* 1979 Apr; 86(4): 543–55. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(79\)35486-0](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(79)35486-0)
52. Saw VP, Dart JK, Rauz S, et al. Immunosuppressive therapy for ocular mucous membrane pemphigoid strategies and outcomes. *Ophthalmology* 2008 Feb; 115(2): 253–261.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.04.027>
53. Suelves AM, Arcinue CA, González-Martín JM, et al. Analysis of a novel protocol of pulsed intravenous cyclophosphamide for recalcitrant or severe ocular inflammatory disease. *Ophthalmology* 2013 Jun; 120(6): 1201–9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.01.031>
54. McCluskey P, Chang JH, Singh R, et al. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2004 Apr; 111(4): 796–801. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.07.010>
55. Pauk SV, Geber A, Bešlić I, et al. Rituximab Therapy in Refractory Ocular Cicatricial Pemphigoid: A Case Report. *Reports* 2025; 8(3): 115. <https://doi.org/10.3390/reports8030115>
56. You C, Lamba N, Lasave AF, et al. Foster CS. Rituximab in the treatment of ocular cicatricial pemphigoid: a retrospective cohort study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017 Jun; 255(6): 1221–1228. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3603-3>
57. Letko E, Bhol K, Foster SC, et al. Influence of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of anti-beta 4 antibodies in ocular cicatricial pemphigoid. A correlation with disease activity. A preliminary study. *Curr Eye Res* 2000 Aug; 21(2): 646–54.
58. Canizares MJ, Smith DI, Connors MS, et al. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etanercept in 3 patients. *Arch Dermatol* 2006 Nov; 142(11): 1457–61. <https://doi.org/10.1001/archderm.142.11.1457>
59. Donnenfeld ED, Perry HD, Wallerstein A, et al. Subconjunctival mitomycin C for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1999 Jan; 106(1): 72–8; discussion 79. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(99\)90022-2](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(99)90022-2)
60. Celis Sánchez J, López Ferrando N, García Largacha M, et al. Mitomicina C subconjuntival en el tratamiento del penfigoide ocular cicatricial [Subconjunctival mitomycin C for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2002 Sep; 77(9): 501–6.
61. Mondino BJ. Cicatricial pemphigoid and erythema multiforme. *Ophthalmology* 1990 Jul; 97(7): 939–52. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(90\)32479-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(90)32479-x)
62. Elder MJ, Bernauer W. Cryotherapy for trichiasis in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1994 Oct; 78(10): 769–71. <https://doi.org/10.1136/bjo.78.10.769>
63. Shimazaki J, Aiba M, Goto E, et al. Transplantation of human limbal epithelium cultivated on amniotic membrane for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2002 Jul; 109(7): 1285–90. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(02\)01089-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(02)01089-8)
64. Samson CM, Nduaguba C, Baltatzis S, et al. Limbal stem cell transplantation in chronic inflammatory eye disease. *Ophthalmology* 2002 May; 109(5): 862–8. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(02\)00994-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(02)00994-6)
65. Ortiz-Morales G, Basu S, Cortina MS, et al. The Role of the Boston Keratoprosthesis in Severe Ocular Surface Disease and Autoimmune Diseases. *Semin Ophthalmol* 2026 Jan: 1–16. <https://doi.org/10.1080/08820538.2026.2614749>