

*Semmelweis Egyetem Budapest Bőr- és Nemikórtani Klinika
(igazgató: Horváth Attila dr., egyetemi tanár)*

Malignomához társult lineáris IgA dermatosis Linear IgA dermatosis: association with malignancy

PREISZ KLAUDIA DR., HOLLÓ PÉTER DR., SZAKONYI JÓZSEF DR.,
KÁRPÁTI SAROLTA DR., HORVÁTH ATTILA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők 71 éves férfibeteg esetét ismertetik, akinél carcinoma vesicae urinae recidívájával párhuzamosan jelentkeztek testszerte viszkető, bullosus bőrtünetek. A klinikai kép, a hisztológiai és immunhisztológiai vizsgálatok lineáris IgA dermatosis fennállását támasztották alá. A hólyagtumor palliatív műtéti resectióját követő kemoterápiás, valamint diaphenylsulfon kezelés alatt a beteg tünetmentessé vált.

Kulcsszavak:

lineáris IgA dermatosis - carcinoma vesicae urinae - diaphenylsulfon

SUMMARY

A clinically typical case of linear IgA dermatosis is reported. In the background the recurrence of a bladder cancer had been verified in the 71-year-old man. Beside surgical excision the patient was treated with chemotherapy and diaphenylsulfone, and his skin became symptomfree.

Key words:

Linear IgA dermatosis - bladder cancer - diaphenylsulfone

Az autoimmun bullosisok közé tartozó lineáris IgA dermatosis heterogén kórkép, változatos klinikai tünetekkel és autoantigénekkal. Chorzelski és Jablonska írta le először 1976-ban (1). A klinikai kép hasonlíthat bullosus pemphigoidra és dermatitis herpetiformis Dühringra egyaránt. A törzsön és a végtagokon elszórtan vagy herpetiform elrendeződésben vesiculák, bullák alakulnak ki. Jellemző a kórképre az annuláris, urticariform, széli részen hólyagkoszorút tartalmazó plakkok megjelenése. Nyálkahártya érintettség gyakori (2). Leggyakrabban idősebb betegeken, vagy gyermekeken alakul ki a kórkép, de bármely életkorban előfordul.

Esetismertetés

A 71 éves férfibeteg anamnézisében hypertonia, 1999. január és márciusban izmot infiltráló, kiterjedt hólyag carcinoma miatt két ülésben urológiai műtét (TUR) szerepel. Ezt követően a beteg urológiai kontrollra, kezelésre nem járt.

Bőrklinikai felvételére 2002. augusztusában testszerte kialakuló, kínzóan viszkető, hólyagos bőrtünetek miatt került sor.

Felvételekor a törzsön, gluteális régióban, a felső végtagokon elsősorban a könyöktájon, elszórtan az alsó végtagokon annuláris, urticariform, széli részen hólyagkoszorúval övezett plakkokat, emellett elszórtan, reakciómentes alapon ülő, feszes falú bullákat láttunk (1., 2. ábra). Nyálkahártya tünete nem volt.

Laboratóriumi vizsgálatokkal haematúrián kívül egyéb kóros eltérést nem találtunk. Rutin szövettani vizsgálat nagy kiterjedésű subepidermalis hólyagot, egy-egy dermalis papillában neutrophil sejtcsoportokat írt le.

Direkt immunfluoreszcens (DIF) hisztológia a bőrben a basal-

membrán mentén vaskos lineáris IgA és halvány lineáris C3 csapadékot igazolt (3. ábra).

Indirekt immunfluoreszcens (IIF) vizsgálattal keringő IgA típusú antitestek jelenlétét mutattuk ki majom nyelősövön (1:80 +). Salt split skin IIF technika alkalmazása során az ellenanyag az epidermalis oldalhoz kötődött.

Urológiai konzílium cystoscopia és kismencedei CT elvégzését követően az eredeti lokalizációban a hólyagfalon túlterjedő tumor recidívát véleményezett (hisztológia: anaplasticus hólyag carcinoma).

Mellkas rtg. pulmonalis érintettségét nem mutatott.

A klinikai kép, a hisztológia és immunhisztológiai vizsgálatok eredménye alapján lineáris IgA dermatosis diagnózisát állítottuk fel.

A bevezetett 2x50 mg/nap dózisú diaphenylsulfon terápia mellett bőrtünetei jelentősen javultak. A hólyagtumor palliatív műtéti megoldását (TUR) követően – a diaphenylsulfon kezelés folytatása mellett – a beteg bőre tünetmentessé vált. A lokálisan kiterjedt hólyagtumorra tekintettel postoperatív kemoterápiás kezelést kezdtek (2002. novemberében 3 alkalommal 1600 mg Gemzar és 120 mg Cisplatin), a diaphenylsulfon terápia folytatása mellett. A Dapson kezelést 2002. november végén anaemia (vvt: 3,45, Hb: 10,7 g/dl, Ht: 0,32) kialakulása miatt leállítottuk. Jelenleg intermittáló kemoterápiás kezelése folyik, bőre tünetmentes.

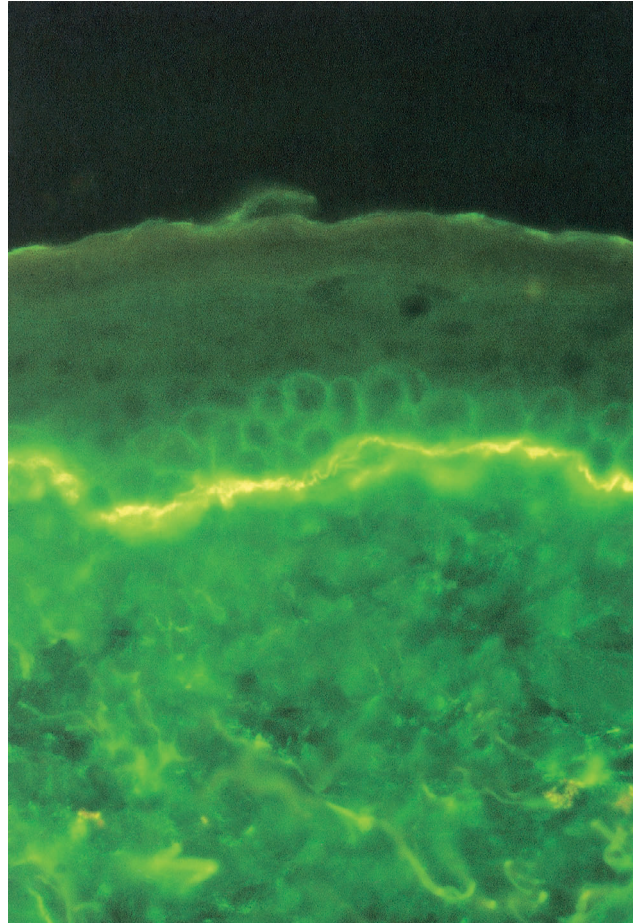
Megbeszélés

A subepidermalis hólyagképződéssel, és a basalmembrán (BM) mentén lineáris IgA csapadék kialakulásával jellemzett *linearis IgA dermatosis* az autoimmun hólyagos bőrbetegségek közé tartozik. Olyan bullosus pemphigoidnak (BP) felel meg, ahol a bullosus pemphigoid antigének (BPAg1, BPAg2) ellen IgA és nem IgG típusú ellenanyagok termelődnek (3).



1. ábra

A könyöktájon circiner erythemás plakkok, centrálisan bullák, erosiók



3. ábra

Direkt immunfluoreszcens hisztológia: vaskos linearis IgA csapadék a basalmembrán mentén

A pemphigoidhoz hasonlóan ebben a kórképben is mind a klinikai tünetek, mind a keringő ellenanyagok összetettek. Vannak főleg gyermekkorban zajló, jóindulatú kórfarmák, máskor hegesedő nyálkahártya pemphigoid-szerű tünetek, vakság uralják a képet.

LAD-ban is a keratinocyták hemidesmosomalis molekulái, elsősorban a 180 kDa nagyságú BPAg2 ellen irányul a legtöbb autoellenanyag, mely molekula intracellu-



2. ábra

Ívelt, feszes falú bullák a törzsön

larisan, a hemidesmosomákból ered, extracellularisan kifut a basalis membránhoz és ott a lamina densához horgonyozza a basalis hámsejteket. Ez a molekula egy vékony kollagén rost, ezért másik hivatalos neve: XVII. kollagén. Elektronmikroszkópos képeken néha jól kivehető, mint a lamina lucidát átszelő ún. anchor filamentum.

BPAg180, BPAg2, XVII. kollagén tehát szinonímák. Elsősorban LAD eseteiben ezen 180 kDa nagyságú molekulának a sejten kívüli kisebb kollagén szakaszai: 97 kDa, 120 kDa is külön antigénként voltak nyilvántartva (LAD97, ill., LAD1 seu LAD120 kDa), melyekről ma már tudjuk, hogy a BPAg2 különböző részeinek felelnek meg (4, 5, 6, 7).

Elsőként ultrastrukturális vizsgálatok igazolták, hogy a hemidesmosomalis antigéneken túl a lamina densa alatt meghúzódnó anchor rostok is autoantigénjei lehetnek a LAD-nak (8). A bullosus pemphigoidhoz hasonlóan tehát, melyről levált az epidermolysis bullosa aquisitia (EBA), a LAD-nak is van egy olyan alcsoportja, ahol a VII. kollagén (290 kDa), az anchor rostok fő struktúrproteinje az antigén (9).

Az EBA-val szemben a LAD ezen altípusában nem alakul ki minden esetben hegesedés. A LAD 2 fő alcsoportja (epidermalis, illetve dermalis), salt split skin IIF technika segítségével különíthető el. Az említetteken kívül a lami-

nin5, egy dermalis 255 kDa fehérje (10), valamint egy 200 kDa és egy 280 kDa molakulatömegű hemidesmosomal protein is autoantigénként szerepel a folyamatban (11).

A kórkép etiológiája ismeretlen. Megjelenhet paraneopláziás bőrtünetként. Leggyakrabban Hodgkin lymphomával, illetve egyéb malignus lymphoproliferatív betegséggel társul (12). Nem tudjuk, hogy a LAD egyszerűen paraneoplasztikus bőrtünet, vagy közös aetiológiai tényezők (immundefektus, környezeti ágensek) okozzák a malignus lymphoproliferatív betegségekkel való gyakori együttes előfordulását (2).

A lymphoid rendszer tumorai mellett több esetben leírták hólyag carcinomával (2, 12, 13), egy-egy betegnél esophagus, colon és emlő carcinomával, metasztatizáló laphámrákkal, hypernephromával és acusticus neurinomával való együttes előfordulását (12). Számos irodalom számol be gyógyszeres provokáció szerepéről. Leggyakrabban a vancomycin (14) és a diclophenac (2, 13), egy-egy esetben penicillin (8), sulphamethoxazole, lithium carbonate, captopril, IL-2, interferon gamma, phenytoin, amiodaron és cefamandol nafate provokáló szerepéről tesznek említést (15). Trauma, égés, illetve súlyos felső légúti infekció is kiválthatja a tüneteket (2).

Esetünkben a típusos klinikai kép, a hisztológiai és immunhisztológiai vizsgálatok eredménye alapján állítottuk fel a diagnózist. A bőrtünetek megjelenése összefüggésbe hozható a hólyag carcinoma kiújulásával.

Hólyag tumor és linearis IgA dermatosis együttes előfordulásáról több irodalmi közlés számol be (2, 12, 13). A linearis IgA dermatosis nem tartozik ugyan a klasszikus paraneoplasztikus kórképek közé, de megjelenése esetén minden betegnél javasoljuk a tumorkutatás elvégzését.

IRODALOM

1. Jablonska S., Chorzelski T. P., Beutner E. H.: Dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid – intermediate and mixed forms. Arch. Dermatol. (1976) 112, 45-8.

2. Godfrey K. Wojnarowska F., Leonard J.: Linear IgA disease of adults: association with lymphoproliferative malignancy and possible role of other triggering factors. Br. J. Dermatol. (1990) 123, 447-52.

3. Ghogstani R. F. és mtsai: Linear IgA bullous dermatosis with IgA antibodies exclusively directed against the 180-pr 230 kDa epidermal antigens. J. Invest. Dermatol. (1997) 108, 854-8.

4. Franzke C. W. és mtsai: Transmembrane collagen XVII, an epithelial adhesion protein, is shed from the cell surface by ADAMs. EMBO J. (2002) 21, 5026-44.

5. Zone J. J. és mtsai: The 97 kDa linear IgA bullous disease antigen is identical to a portion of the extracellular domain of the 180 kDa bullous pemphigoid antigen BPAg2. J. Invest. Dermatol. (1998) 110, 207-10.

6. Marinkovich M. P. és mtsai: LAD-1, the linear IgA bullous dermatosis autoantigen, is a novel 120 kDa anchoring filament protein synthesized by epidermal cells. J. Invest. Dermatol. (1996) 106, 734-8.

7. Roh J. Y. és mtsai: The 120-kDa soluble ectodomain of type XVII collagen is recognized by autoantibodies in patients with pemphigoid and linear IgA dermatosis. Br. J. Dermatol. (2000) 143, 104-11.

8. Kárpáti S. és mtsai: Ultrastructural immunogold studies in two cases of linear IgA dermatosis. Are there two distinct types of the disease? Br. J. Dermatol. (1992) 127, 112-8.

9. Wakelin S. H. és mtsai: Drug-induced linear IgA disease with antibodies to collagen VII. Br. J. Dermatol. (1998) 138, 310-4.

10. Dmochowski M. és mtsai: Immunoblotting studies of linear IgA disease. J. Dermatol. Sci. (1993) 6, 194-200.

11. Fujimoto W. és mtsai: Linear IgA disease with IgA antibodies directed against 200-and 280-kDa epidermal antigens. Br. J. Dermatol. (2000) 142, 1213-18.

12. McEvoy M. T. Conolly S.: Linear IgA dermatosis: association with malignancy. J. Am. Acad. Dermatol. (1990) 22, 59-63.

13. Sekula S. A. és mtsai: Linear IgA bullous disease in a patient with transitional cell carcinoma of the bladder. Cutis (1986) 38, 354-57.

14. Baden L. A. és mtsai: Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis. Arch. Dermatol. (1998) 124, 1186-8.

15. Kano Y., Kokaji T., Shiohara T.: Linear IgA bullous dermatosis in a patient with acute lymphocytic leukemia: possible involvement of granulocyte colony-stimulating factor. Eur. J. Dermatol. (1999) 9, 122-5.

Érkezett: 2003. II. 17.

Közlésre elfogadva: 2003. III. 18.