

PEMPHIGUS ERYTHEMATOSUS

MUDr. Linda Bláhová¹, MUDr. Alena Machovcová, MBA¹, MUDr. Vít Campr², doc. MUDr. Lumír Pock, CSc.³

¹Dermatovenerologické oddělení FN Motol Praha

²Ústav patologie a molekulární biologie UK 2. LF a FN Motol Praha

³Dermatohistopatologická laboratoř Praha

Kazuistika popisuje případ 33leté ženy s několika let trvajícím projevem na obličeji, na horní polovině trupu, méně na končetinách a s opakovaně pozitivními ANA protilátkami v séru. Klinická diagnóza vzácného puchýřnatého onemocnění (pemphigus erythematosus) byla stanovena v roce 2005 histopatologickým a imunofluorescenčním vyšetřením. Pacientka je léčena kombinovanou imunosupresivní terapií, která onemocnění stabilizovala, avšak relapsy onemocnění se nepravidelně objevují. Cílem tohoto článku je upozornit na vzácnější variantu puchýřnatého onemocnění.

Dermatolog. praxi 2007; 2: 74–76

Úvod

Mezi puchýřnatá onemocnění skupiny pemfigu se řadí dermatózy, u nichž je vznik puchýřů podmíněn ztrátou soudržnosti keratinocytů (akantolýzou). Pemphigus erythematosus (Senebarth-Usher syndrom) se považuje za lokalizovanou variantu pemphigus foliaceus s pozitivními ANA protilátkami. Řadí se mezi autoimunitní onemocnění. Stanovení diagnózy na základě klinických projevů může být obtížné. Cílem článku je upozornit na vzácnější variantu puchýřnatého onemocnění a obtíže spojené s jejich diagnostikou.

Popis případu

33letá pacientka, profesí překladatelka, byla léčena od roku 2002 pro výsevy čirých puchýřků anamnesticky lokalizovaných převážně na obličeji, trupu a zádech, méně na končetinách. V rodinné anamnéze pacientka udávala neurčené autoimunitní onemocnění pojiiva u matky (systémový lupus erythematosus nebo Sjögrenův syndrom), pro který je dispenzarizována u revmatologa. Osobní anamnéza byla bezvýznamná. Kromě hormonální antikoncepce neužívala pravidelně žádné další léky, alergie neudávala, nekouřila.

Klinicky bylo onemocnění charakterizováno erozemi, mokváním a krustózními ložisky v uvedené lokalizaci včetně víček, očí a nosního vchodu. Léčena byla lokálními i celkově podávanými antibiotiky a kortikosteroidními externy. Pro opakovaný neúspěch místní i celkové léčby bylo provedeno na jiných pracovištích dvakrát histopatologické vyšetření se závěrem psoriasisiformní dermatitidy a ekzém-dermatitidy. Mykotická etiologie barvením PAS nebyla neprokázána. ORL vyšetření neprokázalo slizniční změny ve vyšetřované oblasti, jen na kůži nosních vchodů byly eroze kryté hnědými krustami. Oční vyšetření diagnostikovalo přední a zadní blepharitidu.

V objektivním nálezu dominovaly četné eroze a žlutavé krusty na horní polovině zad, v dekoltu a na břiše. V obličeji, především v okolí nosních vchodů

a na ušních boltcích byly červené papuly, drobné eroze a žlutavé krusty. Oční víčka byla rudá, oteklá, spojivky hyperemické. Ve kstici ulpávaly rozsáhlé žlutavé krusty (obrázky 1, 2, 3). Klinický obraz výrazně imitoval rozsáhlé impetigo nebo impetiginizovanou seboroickou dermatitidu.

Na základě klinického vyšetření bylo vysloveno podezření na puchýřnaté onemocnění, k potvrzení diagnózy byly opakovaně provedeny probatorní excize z projevů na trupu včetně imunofluorescenčního vyšetření. Histopatologické vyšetření kůže z okraje eroze na břiše (2003) prokázalo intenzivní akantolýzu horních vrstev stratum spinosum a na úrovni stratum granulosum. V horním koriu byl nevelký infiltrát lymfocytů s příměsí polynukleárů

a eosinofilů s migrací do mírně spongiotické epidermis. Ojedinelé keratinocyty vykazovaly náznak dyskeratózy. Nález byl suspektní pro pemphigus foliaceus (obrázek 4). Přímé imunofluorescenční vyšetření (PIF) kůže (2003) nebylo charakteristické. Nové histopatologické vyšetření v roce 2005 bylo identické s původním závěrem pemphigus foliaceus. PIF vykazalo ve třídě C3 protilátek slabou suprabazální intercelulární pozitivitu v epidermis, ve třídě IgG silnou pozitivitu tamtéž, pozitivita kolem cév byla prokázána u fibrinogenu a negativní ve třídě IgA, IgM. Popsané změny byly kompatibilní s diagnózou pemfigu.

Laboratorními vyšetřeními séra nebyly zjištěny kromě opakovaného záchytu vyššího titru antinukleárních protilátek ANA IgG – typ antinukleolární (1:160, 1:80) žádné patologické odchylky. Pravidel-

Obrázek 1. Klinické projevy na zádech



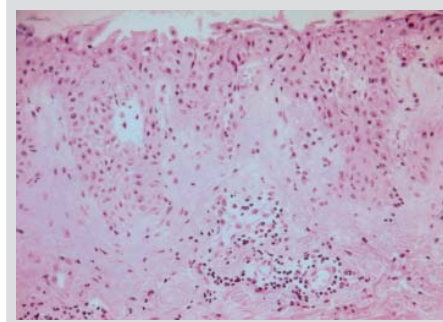
Obrázek 2. Detail klinických projevů na zádech



Obrázek 3. Projevy na obličeji



Obrázek 4. Histologické vyšetření



ně byly kontrolovány krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, jaterní testy, urea, kreatinin, glukóza, minerály, moč a močový sediment, imunoglobuliny, C3, C4, CIK, ANA IgM, ANA IgA, anti ds-DNA, ANCA, ENA, revmatoidní faktory IgM, IgG, IgA, autoprotilátky IgA a IgG proti endomysiu a gliadinu, protilátky proti bazální membráně epidermis – bez patologických odchylek. V kultivaci stěru z kůže byly nalezeny *Streptococcus agalactiae* a *Staphylococcus aureus* s citlivostí na běžně testovaná antibiotika.

Na základě anamnézy, klinického obrazu a výsledku histopatologického vyšetření byla stanovena diagnóza pemphigus foliaceus a zahájena imunosupresivní terapie kombinací prednisonu v dávce 80 mg/den p.o. a azathioprimu 100 mg/den p.o. Bakteriální superinfekce byla léčena celkově podávanými antibiotiky podle zjištěné citlivosti. Léčba místní byla zaměřena na odstranění krust a zabránění možným infekčním komplikacím. Projevy se hojily během měsíců od zahájení imunosupresivní léčby a postupně se dávka kortikosteroidů a azathioprimu snižovala. Po opakovaných pokusech snížit dávku Prednisonu pod 10 mg a dávku azathioprimu pod 25 mg za den docházelo opakovaně k relapsům onemocnění. Zvyšování dávky kortikosteroidů navozovalo u pacientky výrazné deprese, pro které byla v péči psychiatrů (užívala kombinovanou antidepressivní léčbu). Současně se při laboratorním vyšetření projevy nežádoucí účinky kortikoterapie - hypokalcémie, která byla substituována. Jako vedlejší účinek azathioprimu se objevila mírná neutropenie (41,6 %) a alterace jaterních testů (AST 1,02 μ kat/l, ALT 3,36 μ kat/l, GMT 2,25 μ kat/l, bilirubin celkový 34,1 μ mol/l a bilirubin přímý 10,8 μ mol/l). Proto byl azathioprim nahrazen léčbou mykofenolát mofetilem v dávce 2 gramy denně. Kombinovaná imunosupresivní léčba projevy onemocnění stabilizovala, relapsy onemocnění se objevovaly 2–3x ročně a reagovaly na zvýšení dávky kortikosteroidů (maximálně 30 mg prednisonu denně). Pacientka tuto kombinaci léků tolerovala bez výraznějších potíží. Vzhledem k tomu, že je mykofenolát mofetil hrazen ze zdravotního pojištění pouze pro pacienty po transplantaci srdce a ledviny, byla léčba tímto preparátem koncem roku 2006 ukončena a byl znovu nasazen azathioprim v dávce 50 mg denně. Projevy onemocnění jsou v současné době stabilizované s ojedinělými kožními projevy ve kšticí a na obličejí, na trupu jsou reziduální hyperpigmentace, nové projevy se v současné době netvoří. Pacientka je nadále dispenzarizována, pravidelně laboratorně kontrolována, 1x ročně se provádí CT vyšetření hrudníku a břicha vzhledem k dlouhodobé kombinované imunosupresivní léčbě. Diagnóza pemphigus foliaceus byla na základě nového histopatologického, PIF vyšetření a opakovaného zá-

chytu ANA protilátek v séru upravena na pemphigus erythematosus.

Diskuze

Pemphigus foliaceus je vzácná varianta autoimunitního puchýřnatého onemocnění ze skupiny pemfigu charakterizovaná povrchovou (subkorneální) lokalizací puchýřů (20, 23, 25), proto je klinická přítomnost puchýřů vzácná (3, 5, 7, 20, 23, 24, 25). Vyskytuje se především u dospělých ve věku od 30 do 60 let, ale vzácně se může objevit i u dětí a dokonce i novorozenců přestupem mateřských protilátek přes placentu (9). Židovské etnikum je postiženo častěji. Endemický výskyt pemphigus foliaceus je znám z Brazílie (fogo selvagem) (3, 17, 20, 23, 24, 25). Silná asociace s HLA systémem (DR 4 a DR 14) naznačuje možnou genetickou predispozici. Autoprotilátky byly nalezeny i u příbuzných pacienta (14, 16).

Pemphigus erythematosus je podjednotkou pemphigus foliaceus. Autoprotilátky typu IgG mají na rozdíl od pemphigus vulgaris jinou specifiku. Reagují s desmosomálním glykoproteinem 1 (160 kD) z rodiny kadherinů, navázaným na plakoglobin, desmosomální protein s molekulovou hmotností 85 kD (20, 25).

Klinicky bývá postižena kůže v seboroické lokalizaci, tj. centrální část obličeje, kštica, hrudník a horní část zad. Jsou popsány i formy generalizované. Vzhledem k povrchovému uložení puchýřů nalézáme během klinického vyšetření vlnoucí krustózní ložiska, jejichž splynutím může dojít až ke vzniku erythrodermie, která je spojená s vyšší mortalitou (18). Sliznice bývají postiženy vzácně. Může se vyskytnout konjunktivitida s hnisavou sekrecí (7, 20, 25). U pacientů s pemphigus erythematosus nacházíme koincenci příznaků systémového lupus erythematosus a puchýřnatého onemocnění. Imunofluorescenčním vyšetřením kůže se prokazují IgG a C3 protilátky v stratum granulosum epidermis a současně v zóně bazální membrány epidermis. V séru pacientů se většinou zjišťují antinukleární protilátky v různém titru, byly prokázány i další autoprotilátky (anti DNA, ENA protilátky) (5, 19, 20, 25). Na obličejí mohou projevy imitovat kožní formu lupus erythematosus, seboroickou dermatitidu nebo rozsáhlé impetigo.

Prognóza je příznivější u mladistvých a také u lokalizovaných forem (26). Před zavedením kortikoidů do terapie byla prognóza velmi vážná. Vznik je nejčastěji spontánní, ale může být v některých případech vyprovokován zevními faktory, zejména léky (captopril, penicillamin, piroxicam, peniciliny, cefalosporiny, enalapril) (4, 15). Dalším provokačním faktorem je UV záření (12). Aghassi et al. (1) popisuje vznik této varianty pemfigu po PUVA terapii, fotoprotekce by tedy měla být standardní součástí léčby.

Žádný z těchto vyvolávajících faktorů se u naší pacientky nepodařilo prokázat. Provedenými vyšetřeními bylo vyloučeno případné nádorové onemocnění, které je také v literatuře popisováno (10, 11, 14, 21), stejně jako jiné kožní onemocnění (22).

Přesnější diagnóza u naší pacientky byla stanovena po několika letech od vzniku kožních projevů. Důvodem diagnostických rozpaků byl nejednoznačný výsledek prvních dvou histologických vyšetření a prchavost, resp. nepřítomnost puchýřnatých projevů. Proto nebyla provedena PIF, která mohla diagnózu upřesnit. Při dalších vyšetřeních se diagnóza puchýřnatého onemocnění zvažovala a byla potvrzena histopatologickým vyšetřením. Změny v rámci PIF nebyly pro diagnózu pemphigus erythematosus signifikantní. Důvodem mohlo být např. špatně zvolené místo pro odběr vzorku, časný projev onemocnění aj. Na léčbu naší pacientky však prvotní diagnóza pemphigus foliaceus neměla negativní vliv, protože léčba je u obou jednotek obdobná.

V diferenciální diagnóze onemocnění musíme zvažovat jiná puchýřnatá onemocnění (jiné varianty pemfigu), impetigo především bulózního typu, impetiginizované dermatózy, seboroickou dermatitidu (4, 17, 20, 25).

Základem terapie stále zůstávají systémové kortikoidy. Léčba by měla být zahájena podle některých autorů i při mírném rozsahu kožních změn, protože hrozí riziko generalizace (18). Někteří autoři naopak doporučují u této klinické varianty vyčkávat s nasazením imunosupresivní léčby co nejdéle (17, 20, 24, 25). Po zavedení kortikoidů klesla úmrtnost pod deset procent (20). Na druhé straně dlouhodobou systémovou terapii kortikoidy provází riziko častého výskytu nežádoucích účinků. Proto se v léčbě využívají kombinované terapeutické režimy, nejčastěji kombinace kortikoidů s imunosupresivy, především s antimetabolity (azathioprin, mykofenolát mofetil) (5, 15, 17, 20, 24, 25). Cyklofosfamid může být použit u závažnějších forem onemocnění nebo při intoleranci ostatních imunosupresiv. Je efektivnější, vykazuje ale větší toxicitu a riziko infertility, zejména u mladších pacientů (6). V adjuvantní terapii se používají preparáty zlata, dapson a sulfonamidy, antimalarika, nikotinamid a tetracykliny. Dapson se zdá být efektivní i v monoterapii (17, 20, 24, 25).

U pacientů nereagojících na konvenční léčbu byly parenterálně podávány vysoké dávky imunoglobulinů s dobrou klinickou odpovědí a indukcí remise po dobu 18 měsíců (2). Imunoglobuliny byly efektivní v monoterapii a současně nebyly pozorovány vážné nežádoucí účinky. Další léčebnou možností je plazmaferéza, při které dochází opakovanou výměnou plazmy k poklesu množství cirkulujících protilátek v séru pacientů. Většina autorů uvádí tuto terapii jako adjuvantní v případech, kdy ostatní léčebné možnos-

ti selhaly. Marcusson et al. popisuje případ pemphigus foliaceus léčený pouze plazmaferézou po dobu 10 let bez recidivy onemocnění (13). Goebeler et al. pozoroval rychlou léčebnou odpověď u pemphigus foliaceus, rezistentního na léčbu, po podání anti-CD 20 monoklonální protilátky rituximabu (8).

Závěr

Pemphigus erythematosus, stejně jako pemphigus foliaceus, jsou vzácná puchýřnatá autoimunitní onemocnění, u kterých stanovení přesné diagnózy nebývá jednoduché, protože zejména v počátečních fázích onemocnění mohou být zaměněna za „běžnější“ kožní choroby (např. seboroickou dermatitidu, impetigo, impetiginizovanou dermatitidu, atp.). Pozvolný rozvoj projevů, nepřítomnost puchýřů během klinického vyšetření a obraz krustózních efflorescencí byly zpočátku důvodem nepřesně stanovené diagnózy. Po stanovení diagnózy a nasazení kombinované imunosupresivní léčby došlo k remisi onemocnění. I přes podstatné zlepšení zlepšení prognózy v dnešní době znamená diagnóza tohoto onemocnění vážný stav vyžadující dlouhodobou terapii a sledování nemocného.

MUDr. Alena Machovcová, MBA

Dermatovenerologické oddělení FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: alena.machovcova@fnmotol.cz

Literatura

1. Aghassi D, Dover JS. Pemphigus foliaceus induced by psoralen-UVA. *Arch Dermatol* 1998; 134 (10): 1300–1301.
2. Ahmed AR, Sami N. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with pemphigus foliaceus unresponsive to conventional therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 (1): 42–49.
3. Arenberger P. a kol. Nemoci s tvorbou puchýřů. Praha: Hutnig a Beneš, 1999: 32–33.
4. Brenner S, Ruocco V. D-penicillamine-induced pemphigus foliaceus with autoantibodies to desmoglein-1. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39 (1): 137–138.
5. Cetkovská P. Autoimunitní bulózní dermatózy. *Čes-slov. Derm.* 2006; 81 (4): 188–196.
6. Cummins DL, Mimoni D, Anhalt GJ, et al. Oral cyclophosphamide for treatment of pemphigus vulgaris et foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (2): 276–280.
7. Deloach-Banta LJ, Tenaro LJ. Superficial erosions with some oozing and marked crusting. Pemphigus erythematosus (PE). *Arch of Dermat* 1993; 129(5): 633–636–637.
8. Goebeler M, Herzog S, Brocker EB, et al. Rapid response of treatment-resistant pemphigus foliaceus to the anti- CD20 antibody rituximab. *Br J Dermatol* 2003; 149: 899–901.
9. Hirsch R, Anderson J, Weinberg JM, et al. Neonatal pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (2): 187–189.
10. Huh WK, Tada J, Fujimoto W, et al. Thyroid gland tumor, pemphigus foliaceus and myasthenia gravis in the daughter of a woman with myasthenia gravis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26 (6): 504–506.
11. Inaoki M, Kaji K, Funuse S, et al. Pemphigus foliaceus developing after metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma to regional lymph nodes. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45 (5): 767–770.
12. Kano Y, Shimosegawa M, Mizukawa Y, et al. Pemphigus foliaceus induced by exposure to sunlight. Report of a case and analysis of photochallenge-induced lesions. *Dermatology* 2000; 201 (2): 132–138.
13. Marcusson JA, Bjarnason B, Shanwell A. Pemphigus foliaceus successfully controlled with plasma exchange during 10 years. *Acta Derm Venerol* 1998; 78: 295–296.
14. Martel P, Loiseau P, Joly P, et al. Paraneoplastic pemphigus is associated with the DRB1 03 alele. *J Autoimmun* 2003; 20 (1): 91–95.
15. Mimoni D, Anhalt G, Cummins DL, et al. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2003; 139 (6): 739–742.
16. Narbutt J, Torzecka JD, Sysa-Jedrzejowska A, et al. Pemphigus foliaceus in an 11-year-old boy with dermatomyositis: simple coincidence or familiar immunological background? *Br J Dermatol* 2003; 148: 838–839.
17. Nousari HC, Anhalt GJ. Pemphigus. In: Leubwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. *Mosby Elsevier* 2006, 2nd ed.: 474–475.
18. Nousari HC, Moresi M, Klapper M, et al. Nonendemic pemphigus foliaceus presenting as fatal bullous exfoliative erythroderma. *Cutis* 2001; 67 (3): 251–252.
19. Scheinfeld NS, Howe KL, DiCostanzo DP, Craig E, Cohen SR. Pemphigus erythematosus associated with anti-DNA antibodies and multiple anti-ENA antibodies: a case report. *Cutis* 2003; 71(4): 303–306.
20. Stanley JR. Pemphigus. In Freedberg IM, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. McGraw-Hill 2003, 6th ed.: 559–574.
21. Takeshita K, Amano M, Shimizu T, et al. Thymoma with pemphigus foliaceus. *Intern Med* 2000; 39 (9): 742–747.
22. Tomasini D, Cerri A, Cozzani E, et al. Development of pemphigus foliaceus in a patient with psoriasis: a simple coincidence? *Eur J Dermatol* 1998; 8 (1): 56–59.
23. Vosmík F. Puchýřnaté choroby. *Med Rev* 1999; 6 (4): 8–11.
24. White GM, Cox NH. *Diseases of the skin*. Mosby Elsevier 2006; 2nd ed.: 319–339
25. Wojnarowska F, Venning VA, Burge SM. Immunobullous Diseases. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths Ch. *Rook's Textbook of Dermatology*. Blackwell Science 2004, 7th ed., Vol. II: 41.1–41.59.
26. Yamamoto S, Kanekura T, Gushi A, et al. A case of localized pemphigus foliaceus. *J Dermatol* 1996; 23 (12): 893–895.