

Diagnostická a léčebná doporučení u pemfigu

doc. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D.

I. dermatovenerologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Pemphigus vulgaris patří mezi nejzávažnější autoimunitní dermatózy. Úspěch léčby závisí na precizní diagnostice a výběru imunosupresiv s minimalizací nežádoucích účinků. Aktuální doporučení terapie vycházejí z připravených Evropských doporučení Evropského dermatologického fóra (EDF).

Klíčová slova: pemfigus, terapie, doporučené postupy, kortikosteroidy, mykofenolát mofetil, rituximab, azathioprin, cyklofosfamid, dapson, imunoabsorpce.

Diagnostic and treatment recommendations for pemphigus

Pemphigus vulgaris is one of the most serious autoimmune dermatoses. The success of treatment depends on accurate diagnosis and choice of immunosuppressive drugs with minimal side effects. Current therapies are based on the recommendations prepared by the European Recommendations of the European Dermatology Forum (EDF).

Key words: pemphigus, therapy, guidelines, corticosteroids, mycophenolate mofetil, rituximab, azathioprine, cyclophosphamide, dapsone, immunoadsorption.

Dermatol. praxi 2014; 8(2): 49–52

Úvod

Autoimunitní intraepidermální bulózní onemocnění patří mezi závažné, život ohrožující dermatózy. Pemfigus se typicky projevuje tvorbou křehkých puchýřů na kůži a sliznicích dutiny ústní, genitálu, očí, nasofaryngu a laryngu. Vyskytují se i projevy pustulózní, vegetující, popsáno je postižení sliznic trávicího traktu a plic. Těžké formy pemfigu jsou bez léčby smrtelné. Vyskytuje se vzácně, incidence ve střední Evropě je cca 1–3 pacienti na milion obyvatel ročně. Postižení jsou stejně muži a ženy, ve věku 30–60 let, postižení dětí je vzácné.

Zatím neznámým spouštěcím mechanismem dochází k tvorbě autoprotilátek třídy IgG, případně IgA, proti strukturám desmosomu (desmogleinům, desmocolinům aj.). Poškození desmosomu vede k rozvolnění keratinocytů a vzniku intraepidermálního akantolytického puchýře. Dalším možným cílem autoimunitní reakce jsou cholinergní receptory. Podle klinického obrazu a cílových antigenů je v současnosti popsáno několik základních podtypů onemocnění – pemphigus vulgaris (PV), pemphigus vegetans (PVeg), pemphigus foliaceus (PF), pemphigus paraneoplasticus (PNP seu PAMS – paraneoplastický autoimunitní multiorgánový syndrom), IgA pemphigus a pemphigus herpetiformis (PH).

Prognózu onemocnění změnilo zavedení terapie kortikosteroidy. Léčba pemfigu je možná, v řadě případů se zdáří uvést onemocnění do remise. Imunosupresivní terapie s sebou ale nese řadu nežádoucích účinků, které snižují kvalitu života nemocného a ohro-

žují jej i na životě. Volba účinné terapie s minimalizací nežádoucích účinků je proto pro prognózu pacientů zásadní. Názory na terapii se vyvíjí, stejně jako se objevují nové účinné léky. Velký pokrok nastal také v možnostech diagnostiky onemocnění. Cílem sdělení je podat informaci o současných doporučeních v diagnostice a terapii pemfigu, která vychází z připravovaných doporučení panelu expertů EDF (Evropské dermatologické fórum) pod záštitou ESDR a EADV. Doporučení terapie se týkají především pemphigus vulgaris, u kterého byly prováděny srovnávací studie léčby. U vzácných ostatních typů pemfigu zatím neexistují vzhledem k malému počtu případů jednotná doporučení terapie.

Vyšetření u pemfigu

1. Anamnéza

Je třeba pátrat po vyvolávajících momentech, jako jsou infekce, léky indukující pemfigus, včetně imunomodulujících léků, onkologická onemocnění, a komorbiditách, které ovlivní léčbu kortikosteroidy a imunosupresivy.

2. Diagnostika

Stanovení diagnózy pemfigu zahrnuje zhodnocení klinického obrazu, histologické vyšetření, imunofluorescenční vyšetření a detekování cirkulujících protilátek metodou nepřímé imunofluorescence (IIF) a/nebo ELISA.

Obrázek 1. Pemfigus vulgaris



Obrázek 2. Pemphigus foliaceus**Obrázek 3.** Pemphigus vulgaris – postižení rtů

2a Klinický obraz

Pemphigus vulgaris zpravidla začíná na sliznici dutiny ústní jako torpidní aftózní stomatitida. U lehčích případů zůstane onemocnění lokalizováno v dutině ústní, jinak se v řádu týdnů až měsíců objevují i projevy na dalších sliznicích (genitál, spojivka, nasofarynx, larynx, ezofagus, rektum) a křehké puchýře na kůži. Stržením krytu puchýřů vznikají nehojící se eroze. Typické je postižení v seborhoické predilekci (obličej, sternum, střední část zad, křtice), u rozsáhlých forem pak i celého trupu a končetin včetně nehtových lůžek.

U pemphigus vegetans, vyhraněného subtypu PV, jsou postiženy především záhyby (axily, třísla) a okolí úst, anu, kde se tvoří papilomatózní či verukózní projevy nebo pustuly, které progredují

do mokvavých vegetujících plaků. Dvě klinické formy Neumann a Hallopeau mají překrývající se klinické znaky a od jejich používání se upouští.

U pemphigus foliaceus nejsou postiženy sliznice, na kůži opět v seborhoické predilekci nacházíme povrchové puchýře s tvorbou krust a vrstvených šupin. Podtypem PF je pemphigus erythematosus (morbus Senear Usher) s fotosenzitivitou a pozitivitou antinukleárních autoprotilátek. Endemické formy pemfigu – brazilský fogo selvagem a tuniský pemfigus jsou antigenně identické s PF.

IgA pemphigus s tvorbou drobných povrchových pustul na trupu a končetinách připomíná Sneddon Wilkinsonovu chorobu, může být asociován s IgA gamapatií. Pemphigus herpetiformis připomíná predilekční lokalizaci

a drobnými puchýřky dermatitis herpetiformis. Je variantou PV.

Paraneoplastický pemphigus má v klinickém obraze těžkou erozivní stomatitidu, faryngitidu a postižení spojivek, na kůži puchýře, lichenoidní projevy připomínající GVHD, multiformní projevy a postižení dlaní. Typické je postižení plic (bronchiolitis obliterans, alveolitis).

Aktivitu onemocnění u PV lze ověřit tzv. Nikolského fenoménem I., kdy mechanickým drážděním vyvoláme puchýř na nepostižené kůži. Pro zhodnocení rozsahu onemocnění jsou k dispozici dva skórovací systémy PDAI (pemphigus disease activity index) a ABSIS (autoimmune bullous skin disorder intensity score).

Rozsáhlé spektrum klinických projevů vyžaduje pak precizní histologickou a sérologickou diagnostiku ke stanovení typu pemfigu.

Zásadní pro diagnostiku onemocnění je vyšetření histologické a imunofluorescenční.

2b Histologické vyšetření

Pro histologické vyšetření vybíráme čerstvý malý puchýřek či okraj většího projevu s částí buly a perilezionální kůže. Detekujeme intraepidermální akantolytický puchýř, spongiózu a závažný infiltrát s eozinofily a/nebo neutrofily.

2c Vyšetření přímou imunofluorescencí

Pro vyšetření přímou imunofluorescencí (DIF – direct immunofluorescence) vybíráme perilezionální kůži. Tkáň se použije nefixovaná, zmražená. Při krátkém transportu můžeme použít fyziologický roztok, při delším převozu se používá roztok maleimidu. V epidermis detekujeme uloženiny IgG(IgA) a C3 složky komplementu mezi keratinocyty, tzv. intercelulární substanci – ICS, připomínající síťku. Nejvyšší senzitivitu má DIF u PV, téměř 100%, u dalších typů pemfigu 80–90%.

2d Sérologické vyšetření

V séru detekujeme metodou nepřímé imunofluorescence (IIF – indirect immunofluorescence) cirkulující protilátky IgG (IgA), jejichž titr koreluje se závažností postižení a s odpovědí na léčbu. Jako substrát se používá nejčastěji opičí ezofagus. V současnosti lze nově IIF detekovat i autoprotilátky proti desmogleinu 1 a 3 na substrátu transfektovaných buněk. U PNP se používá jako substrát močový měchýř krysy.

Pro detekci desmogleinů a dalších autoprotilátek se používá metoda ELISA s vysokou senzitivitou (> 90%).

Přesnou detekci autoprotilátek umožní dále imunoblot a imunoprecipitace. Kromě autopro-

tiláték proti desmogleinu 3 (130 kDa), desmogleinu 1 (160 kDa) u PV, PVeg a PF, se detekují auto-protilátky proti desmocolinům (IgA pemfigus, PNP) a desmoplakinům, antigenům bulózního pemfigoidu BP180, BP230, plektinu (500 kDa), envoplakinu (210 kDa), periplakinu (190 kDa) a proteázovému inhibitoru alfa-2-makroglobulin-like-1 (A2ML-1, 170 kDa) u PNP. Vyšetření je vyhrazeno specializovaným laboratořím.

Hladiny protilátek je doporučeno sledovat k posouzení aktivity onemocnění, zprvu po 3, pak 6 měsících. Prediktivní hodnotu pro kožní relaps mají u PV autoprotilátky proti desmogleinu 1. Detekovatelné hladiny protilátek mohou být i v klinické remisi onemocnění. Ačkoliv je stanovení autoprotilátek pomocí ELISA požadavkem nových doporučení, toto vyšetření se v České republice zatím neprovádí.

2e Další vyšetření

Provádíme rutinní vyšetření ke zhodnocení stavu nemocného – krevní obraz s diferenciálním krevním počtem, biochemické vyšetření – jaterní testy, funkce ledvin, iontogram, glykemii, C reaktivní protein, hodnoty bílkovin, bakteriologické stěry, onkoscreening, rtg plic k vyloučení latentní tuberkulózy, těhotenské testy a další vyšetření dle komorbidit pacienta, event. dle typu uvažované imunosuprese (např. hodnoty thiopurin methyltransferázy (TPMT) před terapií azathioprinem).

Terapie

Léčba má být vedena dermatologem specializovaným na terapii bulózních dermatóz, se znalostí nežádoucích účinků imunosupresivní léčby. Na terapii se často podílí další odborníci – specialisté oční, stomatolog, otorinolaryngolog, specializované sestry apod. Léčba těžkého pemfigu vyžaduje hospitalizaci.

Cílem terapie je zastavení tvorby puchýřů a zhojení projevů s navozením remise. Volba terapie má být taková, aby kromě účinnosti minimalizovala nežádoucí účinky léčiv a zachovala kvalitu života nemocného.

1. V terapii se jako lék první volby používají kortikosteroidy (KS), které se kombinují s kortikosteroidním imunosupresivem. Terapeutická dávka se volí podle rozsahu onemocnění. Následující doporučení se týkají pemfigus vulgaris. Pemfigus foliaceus vyžaduje nižší dávky KS!

Lehký pemfigus (lehké slizniční postižení, dyskomfort při jídle a/nebo postižení kůže do 5 % povrchu) – Prednison v počáteční dávce

1 mg/kg/d měsíc, po dosažení kontroly nad onemocněním (hojení starých lézí, netvoří se žádné puchýře) se dávka snižuje, po 12 měsících zvážit ukončení terapie.

Těžký pemfigus (těžké orofaciální postižení s dysfagií, postižení více sliznic, kožní postižení nad 5 % povrchu) – Prednison 1,5 mg/kg/d měsíc, po dosažení kontroly nad onemocněním (hojení starých lézí, netvoří se žádné puchýře) se dávka snižuje, po 18 měsících zvážit ukončení terapie. Pokud pacient nereaguje na tuto léčbu do dvou týdnů, je možno zvýšit dávku až na 2 mg/kg/d.

2. Podle současných poznatků mají imunosupresiva (IS) kortikosteroidní účinek a udržují remisi i po vysazení KS.

Imunosupresiva I. volby

1. Azathioprin (AZA) (1–3 mg/kg/d). Vzhledem k rozdílné individuální metabolizaci AZA a nebezpečí idiosynkratické reakce na podkladě různé aktivity TPMT je vhodné začínat nízkou dávkou 25–50 mg denně k ověření snášenlivosti AZA. Pokud je dostupné vyšetření aktivity TPMT, je vhodné jej provést.

2. Mykofenolát mofetil (1,5–2 g/d) nebo mykofenolová kyselina (1 440 mg/d). Je vhodné dávku navyšovat po týdnu kvůli gastrointestinální snášenlivosti. Nutná je i častá kontrola krevního obrazu.

Imunosupresiva II. volby

1. Anti-CD20 monoklonální protilátky, např. rituximab 2 × 1 g i.v. (po 2 týdnech) nebo 4 × 375 mg/m² (po týdnu). Rituximab je indikován u pacientů, kteří zůstávají závislí na dávce větší než 10 mg prednisonu kombinovaného s IS. Při klinickém relapsu je možné opakování s jednou infúzí 500 mg rituximabu po 6 měsících. Rituximab významně zvyšuje riziko oportunních infekcí.

2. Intravenózní imunoglobuliny (IVIG), 2 g/kg/měsíc. Pulz se rozděljuje do 3–5 dnů, opakuje se po měsíci, maximální interval je 6 týdnů. Léčba pokračuje ideálně do dosažení remise. Jsou indikovány při nedostatečné účinnosti terapie KS a IS.

3. Imunoadsorpcie 4 cykly po 4 dnech, po měsíci (2,5 × obsah plazmy/den). Imunoadsorpcie redukuje sérové IgG koncentrace autoprotilátek proti Dsg1 a Dsg3 o 80%. Provedení je v ČR technicky možné na vybavených hematologických pracovištích.

4. Cyklofosfamid (500 mg i.v. bolus nebo perorálně 1–2 mg/kg/d). Cyklofosfamid je velmi účinným lékem v terapii pemfigu, vzhledem

k nežádoucím účinkům je však momentálně řazen mezi imunosupresiva II. volby.

5. Methotrexát (10–20 mg/týden).

6. Dapson 100 mg/d (do 1,5 mg/kg/d). Dapson má nejlepší účinnost u pustulózních projevů, je nutno jej podávat opatrně u pacientů se srdečním selháváním a trombofilií. Nutné jsou kontroly hladin methemoglobinu.

3. Další doplňková terapie

- Celková ATB terapie u infikovaných projevů, antimykotická terapie i preventivní – zvláště u slizničních lézí jsou časté kandidové infekce
- Analgetika
- Prevence vředové choroby gastroduodena
- Prevence tromboembolické nemoci v indikovaných případech
- Suplementace kalia a kalcia
- Nutriční intervence – především hrazení ztráty bílkovin

4. Lokální terapie

- Lokální kortikosteroidy středně a silně účinné, výhodně v kombinaci s antibiotikem. Antiseptické obklady a koupele. Eroze je nutné šetrně převazovat, osvědčila se neadhezivní silikonová krytí a mřížky.
- Lokální tacrolimus na solitární léze a krátkodobě na slizniční léze. Léčba je off label. Intralezionální kortikosteroidy u slizničních lézí.
- Při projevech v dutině ústní a na genitálu jsou často nutná lokální anestetika.

Další doporučení

Vakcinace – nelze používat živé vakcíny. Je doporučeno očkovat nemocné proti chřipce, pneumokokovi. U vyšších dávek imunosuprese není zaručena dostatečná protilátková odpověď.

- Prevence osteoporózy, denzitometrie
- Kontroly oční (glaukom, katarakta)
- Dentální péče
- Onkoscreening při imunosupresi (včetně kožních tumorů)
- Prevence tbc po roce, pak individuálně

Definice pojmů spojených s terapií

Zvládnutí aktivity onemocnění, tzv. **konsolidace** – dosáhnutí kontroly nad onemocněním. Netvoří se žádné nové projevy a staré se hojí.

Konec fáze konsolidace

Žádné nové projevy se nevytvořily alespoň 2 týdny, cca 80 % projevů je zhojeno, je možno začít snižovat kortikosteroidy.

Kompletní remise

Při terapii – absence nových nebo chronických lézí při podávání minimální terapie (prednison ≤ 10 mg/d a/nebo minimální adjuvantní terapie alespoň 2 měsíce)

Po terapii – absence nových nebo chronických lézí alespoň dva měsíce po ukončení terapie

Relaps

Nové projevy ≥ 3 /měsíc, které se spontánně do 1 týdne nezhojí

Nebo rozšiřování chronických lézí u pacienta, který dosáhl kontroly onemocnění

Průběh léčby

Zpravidla pomalé zlepšování, hojení projevů trvá většinou 1–3 měsíce.

Snižování systémových KS je možné při dosažení kontroly nad onemocněním nebo na konci konsolidační fáze.

Snižování KS po 14 dnech o 25 % (< 20 mg pomaleji!).

Při objevení < 3 lézí při snižování KS se vrátit k poslední dávce.

Při relapsu zvýšit KS, dva kroky zpátky, dokud není dosaženo kontroly onemocnění ve dvou týdnech, pak opět snižovat.

Pokud je odpověď na léčbu neuspokojivá a pacient má monoterapii KS, přidáváme imunosupresiva, především u relapsu v časně fázi při vysoké dávce KS. U kombinované terapie KS a imunosupresivy je doporučena záměna v IS první linie nebo IS druhé linie včetně IVIG, rituximabu a imunoabsorpce.

Vysazení terapie

Vysazení KS může být doporučeno u pacientů v kompletní remisi při minimální terapii. IS je

doporučeno vysazovat 6–12 měsíců po dosažení kompletní remise při terapii.

Závěr

Pemfigus patří mezi vzácná onemocnění, tzv. orphan diseases (pozn. orphan znamená sirotek). Těmto onemocněním vzhledem k jejich malé incidenci často není věnována dostatečná pozornost a dostatečné prostředky na diagnostiku i léčbu jak ze strany zdravotnické veřejnosti, tak ze strany pojišťoven. U pemfigu je existence diagnostických a léčebných doporučení velmi důležitá, jak pro dermatology, kteří se s těmito onemocněními setkají jen sporadicky, tak pro jednání o úhradě léčby. V současnosti (červen 2014) podléhají schválení revizním lékařem úhrady mykofenolát mofetilu, cyklofosfamid, dapsonu, tacrolimu, IVIG, rituximabu i imunoabsorpce, (dapson a cyklofosfamid na mimořádný dovoz), tato terapie je ale po schválení našim pacientům dostupná.

Literatura

1. Eming R, Nagel A, Wolff-Franke S, Podstawa E, Debus D, Hertl M. Rituximab Exerts a Dual Effect in Pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2008; 128: 2745–2747.
2. Eming R, Hertl M. Immunoabsorption in pemphigus. *Autoimmunity* 2006; 39: 609–616.
3. Enk A, Fierbeck G, French L, Girolomoni G, Hertl M, Jolles S, Joly P, Karpati S, Messer G, Meurer M, Steinbrink K, Stingl G, Volc-Platzer B, Zillikens D, Aberer W, Bagot M, Braathen L, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Hegyi V, Kemény L, Korting HC, Murphy G, Neumann M, Ormerod T, Ranki A, Wojnarowska F, Sterry W. European Dermatology Forum Guideline Subcommittee Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *Eur J Dermatol.* 2009; 19: 90–98.
4. Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003; 149: 926–937.
5. Hertl M, Jedličková H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, Mimouni D, Borradori L, Feliciani C, Ioannides D, Joly P, Kowalewski C, Zambruno G, Zillikens D, Jonkman M. Development of European Guidelines Autoimmune Bullous Diseases/guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with European Academy of Dermatology and Venerology (EADV)/Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment. In: *European Dermatology Forum 2013*, www.euroderm.org/images/stories/guidelines/Autoimmune-bullous-diseases-Pemphigus-S2a.pdf.

6. Jedličková H. Imunofluorescenční vyšetření v dermatologii. *Čes-slov. Derm* 2011; 86(4): 175–184.

7. Jedličková H. Onemocnění skupiny pemfigu. Standard léčebného plánu v: *Programy kvality a standardy léčebných postupů*, Derm10.Verlag Dashöfer, Praha. 2003–2013, aktualizované on-line vydání <http://www.mediprofi.cz/33/derm-10-onemocneni-skupiny-pemfigu>.

8. Joly P, Bernard P, Bedane C, Prost C, Ingen-Housz-Oro S. [Pemphigus. Guidelines for the diagnosis and treatment. Centres de reference des maladies bulleuses auto-immunes. Societe Francaise de Dermatologie]. *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138(3): 252–258.

9. Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV, Murrell DF. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64(5): 903–908.

10. Murrell DF, Dick S, Ahmed RA, et al. Consensus statement of definition of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus patients. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 1043–1046.

11. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine. *J Biol Chem.* 2000; 275(38): 29466–29476.

Článek přijat redakcí: 17. 4. 2014

Článek přijat k publikaci: 15. 6. 2014

doc. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D.
I. dermatovenerologická klinika FN
u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
hana.jedlickova@fnusa.cz

