

Diagnostika autoimunitních puchýřnatých onemocnění

prof. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU, Brno

Autoimunitní puchýřnatá onemocnění jsou vzácná orgánově specifická onemocnění, charakteristická tvorbou autoprotilátek proti adhezivním proteinům v oblasti desmosomů a hemidesmosomů epidermis. Rozdělujeme je na nemoci skupiny pemfigu s tvorbou intraepidermálních puchýřů a nemoci skupiny pemfigoidu s tvorbou puchýřů subepidermálních.

Základem diagnostiky těchto onemocnění je komplex klinického vyšetření, histopatologického a imunofluorescenčního vyšetření, stanovení cirkulujících autoprotilátek metodami nepřímé imunofluorescence, ELISA a imunoblotu, které umožní správné zařazení podtypu onemocnění a tím i volbu odpovídající terapie.

Klíčová slova: pemfigus, pemfigoid, histologie, imunofluorescence, ELISA.

Diagnosis of autoimmune bullous diseases

Autoimmune blistering diseases are rare organ-specific autoimmune diseases characterized by autoantibodies against desmosomal and hemidesmosomal adhesive proteins of epidermis. They can be divided into two main groups – pemphigus group with intraepidermal blisters and pemphigoid group with subepidermal blisters.

Correct diagnosis of the subtypes is based on a complex of clinical observation, histopathological and immunofluorescence examinations, detection of circulating autoantibodies by indirect immunofluorescence, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoblotting, thus allowing the precise diagnosis and the choice of appropriate therapy.

Key words: pemphigus, pemphigoid, histology, immunofluorescence, ELISA.

Úvod

Autoimunitní bulózní onemocnění (autoimmune bullous diseases AIBD) jsou závažná, chronicky probíhající onemocnění kůže a sliznic. Patří mezi vzácná onemocnění s incidencí okolo 0,1–20 pacientů na milion obyvatel za rok. Jejich klinický obraz a průběh je velmi pestrý, od velmi závažných život ohrožujících forem až po lokalizované formy postižení.

Pro AIBD je charakteristická přítomnost autoprotilátek, které se vážou na antigenní struktury kůže a sliznic, kde vyvolávají poruchu adheze, což se klinicky projevuje vznikem puchýřů. Podle roviny puchýře je dělíme do dvou skupin – s intraepidermální tvorbou puchýře a subepidermální tvorbou puchýře (tab. 1).

Diagnostika

Pro správnou terapii a zhodnocení prognózy je jejich komplexní diagnostika zásadní. Kompletní diagnostický postup by měl být proveden u každého nemocného.

Na základě klinického obrazu a anamnézy provádíme vyšetření histologické a imunofluorescenční (IF) a komplementární vyšetření cirkulujících autoprotilátek v séru (tab. 2).

1. Anamnéza

Důležité jsou případné provokační faktory jako infekce, malignity (thymom i benigní, Castlemanova choroba, lymfomy, karcinomy aj.), radioterapie, expozice toxickým látkám aj. Léková anamnéza může odhalit léky indukova-

né onemocnění – u pemfigu např. penicilamin, penicilin, fenoly, u pemfigoidu nově gliptiny aj. Důležitá je genetická predispozice asociovaná s HLA, geograficko-etnické aspekty.

2. Klinické vyšetření

Vyšetřujeme celý kožní povrch včetně sliznic dutiny ústní a genitálu. Nutné je otorinolaryngologické a oční vyšetření, případně další dle symptomatologie – při postižení ezofágu, anu.

Intraepidermální AIBD (nemoci skupiny pemfigu)

Pemphigus vulgaris (PV) je nejčastější formou z této skupiny nemocí. Rozlišujeme



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: prof. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D., hana.jedlickova@fnusa.cz
I. dermatovenerologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, Centrum ERN pro puchýřnatá onemocnění
Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2022;16(4):199-203

Článek přijat redakcí: 31. 10. 2022

Článek přijat k publikaci: 23. 11. 2022

Tab. 1. Autoimunitní bulózní onemocnění přehled (1, 2, 3)

Intraepidermální AIBD		PIF IgG,C3(IgA)	NIF Ezofágus/SSS	Hlavní autoantigeny (ELISA, blot)
Pemfigus vulgaris	Slizniční a mukokutánní forma	ICS +	ICS+	Dsg1, Dsg3
Pemphigus vegetans	Podtypy Hallopeau a Neumann	ICS+	ICS+	Dsg1, Dsg3
Pemphigus foliaceus	Mírná forma, i endemická	ICS+ horní třetina E	ICS+	Dsg1
Pemphigus erythematosus	Fotosenzitivní forma	ICS+, linie na BM	ICS+	Dsg1, ANA
Paraneoplastický pemfigus	Asociace s tumory	ICS+, linie na BM	ICS+, moč. měchýř krysa +	Dsg1, Dsg3, desmoplakin, epiplakin, envoplakin, periplakin, BP230, Alpha-2-microglobuline-like-1, plektin, desmokoliny 1,2,3, TG1
IgA pemfigus	IgA protilátky	ICS+	Málo senzitivní	Dsg3, desmokoliny 1
Pemphigus herpetiformis	Vzácný	ICS+	ICS+	Dsg1, Dsg3, desmokoliny 1,3
Subepidermální AIBD				
Bulózní pemfigoid	Nejčastější AIBD	BM+	SSS strop +	BP 180 (kolagen XVII), BP 230
Pemphigoid gestationis		BM+-	Málo citlivé (čerstvý komplement)	BP 180 (BP 230)
Jizvící pemfigoid	Slizniční a kožní forma	BM+-	BM+-, SSS strop i dno	BP 180, laminin 332, α6β4 integriny
Lineární IgA dermatóza	IgA protilátky	BM+	Málo citlivé	97 kD, 120 kD
Anti-laminin gama1 pemfigoid (anti p200 pemfigoid)	Vzácný	BM+	SSS dno +	laminin gama1 (p200)
Epidermolysis bullosa acquisita	Klasická, slizniční a zánětlivá forma zaměnitelná s BP	BM+	SSS dno +	kolagen VII
Dermatitis herpetiformis	Asociace s celiakií	Precipitáty v papilách	EMA +	epidermální/tkáňová transglutamináza tTG, TG2 /eTG, TG3, endomysium, (retikulin)

Dsg – desmoglein, BM – bazální membrána, TG – transglutamináza

dominantně slizniční typ a mukokutánní typ. Zpravidla se první projevy objevují v ústech jako rekurentní větší afty (obr. 1.) Později vznikají mnohočetné plihé, bolestivé puchýře na zdravé kůži a sliznicích, snadno praskají. Predilekčně se objevují na hlavě, na horní polovině hrudníku a intertriginózně. V akutním stavu lze puchýř vytvořit a strhnout i mechanickým tlakem – Nikolského přímý fenomén.

Pemphigus vegetans (Pveg) je subtyp PV s tvorbou vegetujících plaků v intertriginózních oblastech, především v tříselech, mohou být detekovány i pustuly.

Pemphigus foliaceus (PF) je povrchová forma pemfigu. Spíše než puchýře se objevují mokravé terčíky, s vrstvením šupin. Nepostihuje sliznice a má příznivější prognózu než PV. Má fotosenzitivní formu pemphigus erythematosus s pozitivitou ANA protilátek a převahou projevů v slunci exponovaných oblastech.

Obr. 1. Pemphigus slizniční postižení



Paraneoplastický pemfigus (PNP) je velmi vzácná forma pemfigu, s pestrým klinickým obrazem s těžkou mukosiditou, postižením plic a kombinací multiformních, lichenoidních a puchýřnatých projevů.

U vzácného IgA pemfigu klinicky detekujeme pustuly, často anulárně konfigurované.

Vzácný pemphigus herpetiformis se klinicky projevuje výsevy drobných puchýřků.

Subepidermální AIBD

(nemoci skupiny pemfigoidu, EBA, DHD)

Bulózní pemfigoid (BP) – typické jsou velké napjaté puchýře s hemoragickým obsahem na trupu i končetinách, často na volárních částech předloktí, vnitřních stranách stehien. Sliznice jsou postiženy zřídka. U části pacientů se onemocnění nejprve manifestuje jako kopřivkové nebo ekzémové plochy bez puchýřů (tzv. prebulózní stadium). V malém procentu případů je onemocnění lokalizované na malou oblast kůže, např. pretibiálně.

Pemphigoid gestationis (PG) je vzácný, postihuje ženy v 2.–3. trimestru těhotenství nebo časně po porodu. Projevuje se ve formě silně svědivých erytematózních až urtikariálních ložisek s následnou tvorbou puchýřů, typicky periumbilikálně.

Slizniční jizvící pemfigoid (mucous membrane pemphigoid MMP, cicatricial pemphigoid CP) postihuje sliznice – nejčastěji bukalní,

dále sliznice orofaryngu, laryngu, ezofágu, oční spojivky, ale i nosu, genitálu, zevního zvukovodu. Puchýře se hojí pomalu jizvením a srůsty, působí stenózy. U očního postižení může dojít až k oslepnutí.

Jizvící pemfigoid Brunsting – Perry se projevuje jako erodovaná ložiska s krustami na kůži krku a hlavy u starších osob, může být zaměněn s aktinickým postižením.

Lineární IgA dermatóza (Linear IgA bullous disease LABD) – typická je anulární konfigurace s puchýřky v okrajích, méně často fixované figurální erytémy. Postižení sliznic bývá poměrně časté.

Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) postihuje kůži i sliznice. Má nezánětlivou, mechanobulózní formu s traumaticky indukovanými puchýři, slizniční formu a zánětlivou formu identickou s klinickým obrazem BP. Prebulózně bývá i fixovaná urtika, zvláště u dětí. EBA může být i lokalizovaná, např. na bérkách. Hojí se jizvami a milii.

Dermatitis herpetiformis – drobné silně svědivé puchýřky se vysévají v herpetiformní konfiguraci predilekčně v oblasti kolen, loktů a hýždí, na hranici vlasové.

3. Histologické vyšetření

Velmi důležitý pro výtěžnost vyšetření je správný odběr vzorku. Vybíráme čerstvou morfu, ideálně malý puchýřek nebo okraj puchýře.

Tab. 2. Základní diagnostický postup

Klinické podezření na AIBD	eroze na sliznicích, puchýře na kůži
Histologické vyšetření	biopsie z drobného nebo okraje čerstvého puchýře
Přímá imunofluorescenční metoda	biopsie z perilezionální tkáň
Serologické vyšetření cirkulujících autoprotilátek nepřímou imunofluorescenční metodou	opíčí ezofágus, primátů kůže, buněčné substráty, močový měchýř krysy, biochipy
Serologické vyšetření cirkulujících autoprotilátek metodou ELISA	protilátky proti desmogleinu 1 a 3, BP230, BP180, envoplakinu, kolagenu VII, lamininu 332
Imunoblot, imunoprecipitace	méně časté antigeny na specializovaných pracovištích
Další Tzanckův test – cytologické vyšetření tekutiny z puchýře Nikolského fenomén přímý – stržení epidermis po mechanickém inzultu na zdánlivě nepoškozené kůži	detekce akantolytických keratinocytů v barvení Giemsa u pemfigu – nyní obsoletní provedení za účelem diagnostiky diskutabilní

Intraepidermální puchýře

Pemphigus vulgaris – intraepidermální puchýř se suprabazální rovinou štěpení. V puchýři pak nacházíme volné okrouhlé akantolytické keratinocyty. V zánětlivém infiltrátu převažují eozinofily, s příměsí neutrofilů a lymfocytů.

Pemphigus vegetans – hyperplázie epidermis, akantolýza může být jen naznačena, převažuje eozinofilní spongióza.

Pemphigus foliaceus – puchýř s rovinou štěpení až na úrovni stratum granulosum. Akantolytické keratinocyty mohou připomínat odlupující se korneocyty ve stratum corneum, či dyskeratotické keratinocyty u Groverovy choroby. Zánětlivý infiltrát s neutrofilii a eozinofilií.

Paraneoplastický pemfigus – suprabazální akantolýza, nekróza keratinocytů, vakuolární degenerace bazální vrstvy i se subepiteliálním puchýřem a lichenoidní infiltrát v přilehlém kriu. Nález se může lišit z různých míst.

IgA pemfigus má dvě histologické varianty. Subkorneální pustulóza podobná varianta má subkorneální pustulky s nenápadnou akantolýzou, intraepidermální varianta neutrofilní/eozinofilní spongiózu.

Pemphigus herpetiformis – eozinofilní, event. neutrofilní spongióza, akantolýza.

Subepidermální puchýře

Pemfigoid bullosus – subepidermální puchýř s eozinofilním infiltrátem s příměsí neutrofilů, u prebulózních forem eozinofilní spongióza v epidermis. V kriu smíšené zánětlivé infiltráty s eozinofilií (Obr. 2).

Jizvící pemfigoid – separace epidermis či epitelu od spodiny, v puchýři chudý infiltrát s eozinofilií a neutrofilii, na sliznicích často hustý, až lichenoidní lymfocytární infiltrát ve spodině.

LABD – na rozdíl od BP je v infiltrátu převaha neutrofilů

EBA – nezápětlivá forma – separace epidermis, chudý infiltrát; zápětlivá forma má obdobný nález jako u BP

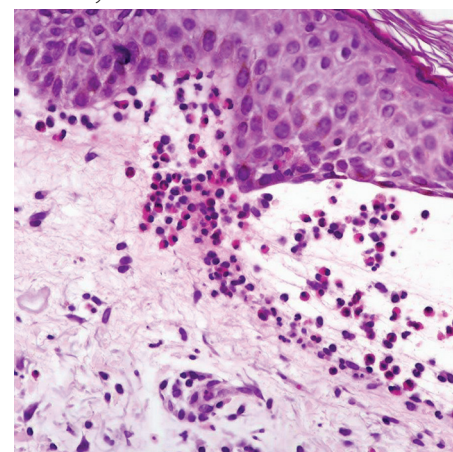
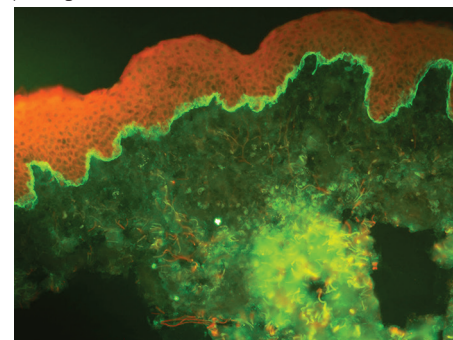
Dermatitis herpetiformis – neutrofilní mikroabscesy v papilách koria a subepidermální puchýřky. Perivaskulárně známky leukocytoklázie. Individuálně se provádí diagnostika celiakie s biopsií střeva.

Pouze histologickým vyšetřením nelze tyto jednotky spolehlivě navzájem odlišit, zvláště při hodnocení strženého či starého puchýře.

4. Přímé imunofluorescenční vyšetření (PIF)

IF vyšetření se provádí na zmrazené tkáni, pro transport je možná fixace maleimidem (Michelovo medium). Do 24 hodin je možný transport i v ledu na terčíku filtračního papíru nasyceného fyziologickým roztokem. Pro detekci autoprotilátek je nutný odběr perilezionálně, v puchýři již nastupují sekundární změny a silná nespecifická IF. Klasická metodika používá protilátky proti lidskému IgG, IgA, IgM, C3 složce komplementu a fibrinu, značené fluorochromy.

U PV a PF se značené protilátky navazují na intercelulárně navázané IgG autoprotilátky pod obrazem sítky, tzv. intercelulární substance. U PV je maximum fluorescence v dolní polovině epidermis, u PF může být imunofluorescence výraznější v horní třetině epidermis, což souvisí s expresí desmogleinů. Dsg1 je exprimován v celé epidermis s postupným zvyšováním exprese v nejvrchnějších vrstvách, v epitelu sliznic je jen slabě, Dsg3 je nejvíce exprimován v bazálních vrstvách epidermis a převažuje na sliznicích. Současné s IgG mohou být detekovány i IgA protilátky. Samotná detekce IgA protilátek ukazuje na vzácný IgA

Obr. 2. Subepidermální puchýř s eozinofilií u BP, Hematoxylin-eosin**Obr. 3.** Linie C3 na bazální membráně u bulózního pemfigoidu, PIF

pemfigus. Pravidlem bývá současné navazování anti C3 protilátek intercelulárně.

Pro PNP jsou charakteristická intraepidermální síťová depozita IgG protilátek, C3 intraepidermálně a současně lineární depozita IgG a C3 v oblasti bazální membrány.

U nemoci skupiny pemfigoidu nacházíme lineární depozita nejčastěji IgG, případně IgA, a C3 složky komplementu v oblasti bazální membrány (Obr. 3).

Na některých pracovištích se hodnotí PIF se zaměřením na tvar linie na bazální membráně. V typickém případě linie typu n (obloučky) ukazuje na pemfigoid, linie typu u (trávník) na EBA.

U DHD detekujeme tečkovitá granulární depozita IgA, vázající C3 v papilární části koria a dermoepidermální junkční zóně.

Depozita C3 složky komplementu jsou výrazná a spolehlivá u všech jednotek, intenzita IF bývá i vyšší než imunoglobulinů. Imunoglobulin IgM může být součástí imunokomplexů, u AIBD nemá specifický význam. Fibrin, jako tkáňové lepidlo, se ukládá nespecificky v místech poškození, např. v puchýři. Obecným problémem je křehkost vzorku, zvláště na sliznicích, u potřáhaného či odloučeného epitelu může být IF nespecifická.

Vzhledem k nenáročnosti IF vyšetření se další imunohistologické metody běžně neprovádí, (např. imunoperoxidázová technika); k speciálním metodám patří imunoelektronové vyšetření a metoda FOAM (fluorescence overlay antigen mapping), které lépe lokalizují antigeny a protilátky v oblasti bazální membrány, např. u EBA (4).

5. Vyšetření cirkulujících autoprotilátek

Autoprotilátky u AIBD kromě navázání na cílové struktury kůže a sliznic také cirkulují v krvi a lze je detekovat několika způsoby: nepřímou imunofluorescencí, ELISA, imunoblotem, chemiluminiscencí či imunoprecipitací. Jejich titr souvisí se závažností či rozsahem postižení, v remisi klesá. Dle titru lze posuzovat aktivitu onemocnění i reakci na terapii. Provádí se vstupně a poté v ročních intervalech ke zhodnocení aktivity protilátek, případně při exacerbaci.

Hlavní autoantigeny jsou uvedeny v Tab. 1; autoprotilátky ale mohou být namířeny i proti dalším molekulám či epitopům, které současnými metodami nedokážeme detekovat, či jejich titr může být nízký. **Negativní sérologické vyšetření nevylučuje AIBD!**

Nepřímé imunofluorescenční vyšetření (NIF)

Provádí se na tkáňových substrátech, nejčastěji se používá opičí ezofágus, solí dělená primátů kůže, močový měchýř krysy (plakiny u PNP) aj.; nově jsou k dispozici i transfekované buňky, které exprimují různé antigeny, případně antigenní tečky s rekombinantními antigeny. Substrát se inkubuje s vyšetřova-

ným sérem, s navázáním sérových protilátek na antigen, komplex se následně značí anti humánním imunoglobulinem, konjugovaným s fluorochromem. Detekují se autoprotilátky třídy IgG, případně IgA. Senzitivita vyšetření je nejvyšší u pemfigu (PV, Pveg, PF), až 100%, dále u bulózního pemfigoidu asi 90%, u ostatních jednotek je pak výrazně nižší, 60% i méně. Vyšetření NIF u nemoci skupiny pemfigu vykazuje pozitivitu průkazem typické síťové fluorescence intercelulárně (Obr.4.)

U nemocí skupiny pemfigoidu prokazuje autoprotilátky lineárně navázané na bazální membránu, opičí ezofágus je méně senzitivní než u pemfigu, také nerozliší subtypy subepidermálních onemocnění. Pro rozlišení se proto již rutinně provádí imunofluorescenční vyšetření metodou SSS (salt-split skin) – solí dělené primátů kůže, kdy po inkubaci kůže v 1 molárním roztoku NaCl dojde k rozštěpení epidermis od koria v místě lamina lucida BM. Na takto dělené kůži se na epidermální straně navazuje IgG u BP, na dermální straně u EBA; Slizniční pemfigoid má linku ve stropě puchýře, pokud se jedná o antigeny BP 180, a integriny, lamininy zůstávají ve spodině. U LABD může být linie ve stropu (antigeny 97, 120kD) i spodině (kolagen VII typický pro EBA). (5)

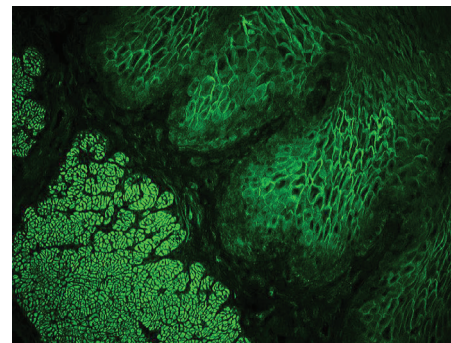
U PG je NIF málo senzitivní, používá se metoda s čerstvým komplementem ze séra, což zvyšuje výťažnost vyšetření. (IgG autoprotilátky silně váží komplement).

Několik tkáňových a buněčných substrátů lze připravit na jednom skle, jedná se o tzv. biočipy. (6) Nově je na trh uveden biočip pro IF k detekci protilátek proti lamininu 332.

U IgA pemfigu se k průkazu autoprotilátek proti desmokolínům využívá metoda cDNA transfekovaných COS-7 buněk. (7) Vyšetření není běžně dostupné.

U DHD se využívá metoda nepřímé imunofluorescence k průkazu IgA antiendomyosiálních protilátek (EMA) namířených proti strukturám hladké svaloviny na substrátu opičího jícnu či lidského pupečníku a k průkazu protilátek proti retikulinu (ARA) na kryslí ledvině, játrech a žaludku. EMA jsou důležitým konfirmačním testem u celiakie, význam ARA s rozšířením detekce protilátek proti transglutaminázám výrazně poklesl, jsou považovány za obsolentní (8).

Obr. 4. Pozitivní ICS u pemfigu, vedlejší nález ASMA, NIF, opičí ezofágus, jfeit@atlases.muni.cz



ELISA vyšetření

Moderní sérologické testy ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), využívající rekombinantní a nativní autoantigeny, mají vysokou senzitivitu a specifitu. V současné době jsou již v České republice k detekci autoprotilátek u AIBD k dispozici komerční ELISA testy, využívající rekombinantní antigeny. Vyšetření by mělo být provedeno u každého pacienta. Nenahrazuje nepřímou imunofluorescencí, ale je k ní komplementární. Dostupná je detekce protilátek proti desmogleinu 1 a 3, BP180, BP230, envoplakinu, kolagenu VII. Rekombinantní antigeny jsou konstruovány proti nejčastějším epitopům, nemusí tak zachytit protilátky proti epitopům méně častým. Na specializovaných pracovištích mimo ČR lze vyšetřit i protilátky proti dalším antigenům či jejich epitopům (desmokoliny, lamininy aj.)

Hlavní autoantigeny u pemfigu jsou desmoglein 1 a 3, transmembránové proteiny z rodiny kadherinů. Hlavní cílové epitopy jsou na extracelulární N části molekuly (9).

U PNP kromě Dsg3 a Dsg1 jsou detekovány autoprotilátky proti řadě proteinů hlavně z rodiny tzv. plakínů (desmoplakin, envoplakin, epiplakin, periplakin, BP230, plectin), alpha-2-macroglobuline-like1 proteinu, desmokolínům 1,2,3, transglutamináze 1 (10).

Cílovými autoantigeny u BP jsou hemidesmosomální proteiny BP180 (kolagen typu XVII) a BP230. BP180 (180 kDa) je transmembránový glykoprotein. Extracelulární C-terminální část má 15 kolagenních domén, které jsou oddělené 16 nekolagenními subdoménami. Největší nekolagenní oblast se označuje NC16A a je nejčastějším cílovým epitopem protilátek. Anti BP180 NC16A lze detekovat pomocí ELISA testu, vykazuje vysokou senzitivitu a specifitu.

BP230 (230 kDa) je intracelulární protein ze skupiny plakinů. Svým C zakončením se váže na keratinová filamenta (keratin 5, 14), úsek N interaguje s BP 180 a integrinem $\alpha 6 \beta 4$ (11).

Primární u BP je tvorba protilátek proti BP180, protilátky proti antigenu BP230 jsou méně časté, jejich vyšetření je komplementární.

U PG je autoimunitní odpověď namířena na užší oblast domény NC16A antigenu BP 180.

U MMP je vyšetření ELISA pozitivní, pokud mají pacienti protilátky proti BP180 NC16A doméně, rutinně se další protilátky nedetekují (protilátky proti C-terminálnímu úseku, lamininu 332 a integrinu $\alpha 6 \beta 4$ se detekují pouze ve specializovaných laboratořích).

Protilátky proti autoantigenům u LABD LABD 97 (97 kDa) a LAD-1 (120 kDa) se běžně nedetekují. Byly popsány také IgA autoprottilátky proti kolagenu VII (tzv. IgA forma EBA) a BP180, ze kterého se LAD-1 a LABD 97 odštěpují (12).

Cílovým antigenem u EBA je kolagen VII v kotvících fibrilách. Ten se skládá ze tří identických alfa řetězců (každý 290 kDa). Hlavním epitopem je velká N-terminální nekolagenní doména (NC1) 145kD. (13) Autoprottilátky proti NC1 nekolagenní doméně lze diagnostikovat pomocí ELISA.

Sérologická diagnostika DHD se odvíjí od asociace s celiakií (CD) a řídí se doporučeními pro diagnostiku celiakie. V roce 1997 byla jako hlavní cílový antigen u celiakie identifikována tkáňová transglutamináza, která je homologní s epidermální TG jako cílovým antigenem u DHD. Autoprottilátky proti tTG ve třídě IgA jsou vysoce senzitivní i specifické pro CD i DHD. (U deficitu IgA i IgG protilátky, anti eTG se běžně nevyšetřují). Nyní jsou základem vyšetření. Méně specifické vyšetřování protilátek proti lepku nahradilo vyšetření protilátek proti deamidovanému gliadinu (IgA/IgG). Gluten (lepek) je směs proteinů prolaminů (gliadinu a gluteninu) vyskytujících se v evropských obilovinách. Peptidy gliadinu jsou rezistentní na trávení a jsou modifikovány tkáňovou transglutaminázou (tTG) deaminací a transaminací, což pravděpodobně zvyšuje jejich antigenicitu. (14). Používají se metody ELISA, CLIA (chemiluminiscenční imunoanalýza), imunoblot.

Kromě známých protilátek byla detekována řada dalších autoprottilátek se zatím neobjasněným klinickým významem. Protilátky se také mohou navazovat na jiné části molekuly než známé epitopy, či epitopy mohou být po-

změněny, což činí diagnostické obtíže a u řady pacientů se nezdaří protilátky detekovat.

6. Ostatní

Mezi doplňující nespecifická vyšetření patří např. u bulózního pemfigoidu periferní eozinofilie a vyšší IgE.

Genetické vyšetření pro potřebu AIBD se rutinně neprovádí. Význam má detekce HLA DQ2/DQ8 u celiakie, u DHD běžně neprovádíme. Genetická závislost je zřejmá u pemfigu, význam má v populačních studiích.

Závěr

Cílem tohoto sdělení je přehled aktuálně dostupných vyšetření pro běžnou praxi, kde se s diferenciální diagnostikou AIBD setká v první linii každý dermatolog. Diagnostika a terapie AIBD vyžaduje komplexní zhodnocení zkušeným dermatologem a navazující moderní laboratorní komplement. V Brně na I. dermatovenerologické klinice pracuje centrum ERN (European reference network) pro autoimunitní bulózní onemocnění, kde lze konzultovat nebo došetřit sporné případy. Dlouholetou tradici diagnostiky AIBD mají také klinická pracoviště v Hradci, Praze, Plzni a Olomouci.

LITERATURA

- Jedličková H. Autoimunitní bulózní intradermální dermatózy. In: Moderní farmakoterapie v dermatologii. Praha, Maxdorf; 1. vydání: 2020, p. 432-436.
- Jedličková H. Autoimunitní bulózní subepidermální dermatózy. In: Moderní farmakoterapie v dermatologii, Benáková N. a kol Praha, Maxdorf; 1.vydání: 2020, p. 205-209.
- Saschenbrecker S, Karl I, Komorowski L, et al. Serological Diagnosis of Autoimmune Bullous Skin Diseases. Front. Immunol. 2019 10. Available from DOI=10.3389/fimmu.2019.01974
- Koga H, Prost-Squarcioni C, Iwata H, et al. Epidermolysis Bullosa Acquisita: The 2019 Update. Front. Med. 2019 5. Available from DOI=10.3389/fmed.2018.00362
- Chaudhari S, Mobini N. Linear IgA Bullous Dermatitis: A Rare Clinicopathologic Entity with an Unusual Presentation. J Clin Aesthet Dermatol. 2015 Oct;8(10):43-46.
- Van Beek N, Kruege S, Fuhrmann T, et al. Multicenter pro-

- spective study on multivariant diagnostics of autoimmune bullous dermatoses using the BIOCHIP technology. J Am Acad Derm. 2020;80(5):1315-1332.
- Hashimoto T, Teye K, Hashimoto K, et al. Clinical and Immunological Study of 30 Cases With Both IgG and IgA Anti-Keratinocyte Cell Surface Autoantibodies Toward the Definition of Intercellular IgG/IgA Dermatitis. Front. Immunol. 9. Available from https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00994.
- Nandiawada SL, Tebo AE. Testing for antireticulin antibodies in patients with celiac disease is obsolete: a review of recommendations for serologic screening and the literature. Clin Vaccine Immunol. 2013;20(4):447-51. doi: 10.1128/CVI.00568-12.
- Hertl M. Pemphigus. In: Autoimmune diseases of the skin, Hertl M (ed.) Wien New York, Springer; 2005. p.45-48.
- Saschenbrecker S, Karl I, Komorowski L, et al. Serological Diagnosis of Autoimmune Bullous Skin Diseases. Front. Immunol. 2019 10. Available from DOI=10.3389/fimmu.2019.01974
- Hanušová K, Jedličková H. Autoimunitní puchýřnatá onemocnění – současné možnosti diagnostiky. Alergie. 2018;20(3):170-177.
- Chaudhari S, Mobini N. Linear IgA Bullous Dermatitis: A Rare Clinicopathologic Entity with an Unusual Presentation. J Clin Aesthet Dermatol. 2015;8(10):43-46.
- Chen M, Hallel-Halevy D, Nadelman C. et al. Epidermolysis bullosa acquisita. In: Autoimmune diseases of the skin, Hertl M (ed.) Wien New York, Springer; 2005:109-112
- Hanušová K, Jedličková H. Autoimunitní puchýřnatá onemocnění – současné možnosti diagnostiky. Alergie. 2018;20(3):170-177.