

Kazuistika z praxe – pemphigus foliaceus

MUDr. Paulína Cabalová

Kožní oddělení Fakultní nemocnice Ostrava

Pemphigus foliaceus je poměrně vzácným onemocněním patřícím mezi bulózní dermatózy skupiny pemphigu. Jedná se skupinu autoimunitních kožních onemocnění, kde patofyziologickým mechanismem jejich vzniku je tvorba autoprotilátek proti proteínům ve struktuře desmozomů keratinocytů. Dle typu protilátek se jednotlivé subtypy pemphigu manifestují na kůži, sliznicích, nebo v obou lokalizacích současně. Klinické projevy jednotlivých subtypů mají svoji typickou morfu i predilekční lokalizaci, které společně s komplexním histopatologickým a zejména imunofluorescenčním vyšetřením nabízí poměrně přesnou diagnostiku onemocnění. Autorka popisuje případ pacientky s typickými projevy pemphigus foliaceus úspěšně léčené konvenčními imunosupresivy s výbornou terapeutickou odpovědí.

Klíčová slova: bulózní dermatózy, pemphigus foliaceus, akantolýza, desmoglein-1, přímá imunofluorescence.

Case report – pemphigus foliaceus

Pemphigus foliaceus is relatively rare subtype of pemphigus, grouped within the mucocutaneous bullous diseases. These autoimmune blistering disorders are characterized by the presence of circulating antibodies against desmogleins, in structure of epidermal intercellular adhesions. Depending on the subtype of antibody present, these diseases can manifest with mucosal, mucocutaneous, or cutaneous presentation. Clinical manifestation and localization of skin lesions are unique for each of the subtypes of pemphigus, which, supported by histopathological findings and direct immunofluorescence, provide accurate diagnostic conclusion. In this case-report, author describes typical case of pemphigus foliaceus, successfully treated by immunosuppressants with great therapeutical outcome.

Key words: bullous dermatosis, pemphigus foliaceus, acantholysis, desmoglein-1, direct immunofluorescence.

Popis případu

74letá pacientka byla přijata k akutní hospitalizaci z ambulance našeho pracoviště pro rozsáhlý, bolestivý kožní nález. Klinicky se jednalo o erodované, mokvající projevy, částečně kryty nánosy mastných šupin a hemoragickými krustami (Obr. 1).

Anamnesticky se pacientka úspěšně léčila pro menší, spíše stacionární, klinicky obdobné projevy v oblasti dekoltu, šíje a zad již 2 roky před hospitalizací kortikosteroidními a antibiotickými externy. Ke zhoršení stávajících, a rychlému rozšíření nově se tvořících kožních projevů došlo náhle, v průběhu 2 týdnů, po

návratu z dovolené v lázních ke konci srpna 2022. Pacientka neužívala žádnou chronickou medikaci, i přes vyšší věk byla bez významné osobní anamnézy, v rodinné anamnéze bez vztahu k autoimunitním, kožním, či onkologickým nemocem. Kožní nález imponoval projevy charakteru povrchových erozí, v oblasti kštiny splývajících do rozsáhlejší plochy kryté vrstvami šupin. V okraji erozí s patrnou odlučující se epidermis. Na těle byly patrné léze různého stáří, včetně hypopigmentací po zhojených projevech na šíji a zádech. Postižení bylo lokalizováno nejvýrazněji v oblasti vlasaté části hlavy, kde byla patrna erodovaná

plocha od glabely přes kalvu až na temeno, bilaterálně temporálně a retroauriculárně, dále byla přítomna i solitární ložiska v dekoltu, na šíji, trupu a ramenou. Při fyzikálním vyšetření byla sliznice dutiny ústní intaktní. Subjektivně udávala pacientka silnou bolestivost až pálení projevů.

Byly provedeny stěry ze spodiny mokvajících projevů k bakteriologické kultivaci k vyloučení infekčního původu nemoci. Dle lokalizace, anamnézy, charakteru kožního nálezu a přítomnosti nepřímého Nikolského fenoménu však bylo vysloveno podezření na pemphigus foliaceus.

Obr. 1. Rozsah lokálního nálezu v den přijetí na oddělení, srpen 2022

Dále byly provedeny 2 kožní probatorní excize, jedna z okraje čerstvé léze k histologickému vyšetření (barveno hematoxylin-eozinem), jedna z perilezionální kůže k vyšetření přímou imunofluorescencí (PIF). Popis histologického nálezu i v důsledku PIF souhlasně potvrdily klinicky zvažovanou diagnózu pemphigus foliaceus – vyšetření PIF vykazovalo silnou pozitivitu na přítomnost protilátek třídy IgG a slabou pozitivitu ve třídě IgA intercelulárně mezi keratinocyty, a silnou pozitivitu složky C3 komplementu suprabazálně. V preparátu barveném hematoxylin-eozinem byla popsána subkorneální a intraepidermální akantolýza za vzniku puchýře s přítomností dyskeratocytů, léze krytá zánětlivou krustou nasedající na lamelu hyperkeratózy a perivaskulárně a v pa-

pilárním koriu lymfoplasmocelulární zánětlivé infiltráty.

Kultivace odebraného materiálu neprokázala bakteriální původ, ani případnou sekundární infekci či kolonizaci lézí.

Lokálně byly aplikovány antiseptické obklady, silně účinná míchaná kortikosteroidní externa III. třídy, k profylaxi sekundární infekce v kombinaci s antibiotiky (4% chloramfenikol s betamethasonem v masti). Celkově byla zahájena perorálně podávaná kombinovaná imunosupresivní léčba kombinací prednisonu v úvodní dávce 40 mg/den a azathioprinu 50 mg/den, kterou pacientka tolerovala bez obtíží, proto byl po několika dnech azathioprin navýšen na 100 mg/den. Ke tlumení výrazné bolestivosti projevů by-

la celkově podávána neopioidní analgetika a jako prevence peptického vředu omeprazol 20 mg/den per os.

Léčba za hospitalizace probíhala celkem 22 dní, v jejím průběhu došlo k významné regresi lokálního nálezu, kontrolní krevní odběry byly po 2 týdnech léčby bez známek elevace jaterních parametrů, s fyziologickou hematologickou odezvou. Nežádoucí účinky léčby se za hospitalizace neobjevily, analgetizaci v posledních dnech hospitalizace ani při propuštění do domácí léčby již pacientka dále nevyžadovala.

Pacientka se dostavila k plánované kontrole 2 týdny po hospitalizaci, v listopadu 2022. Z kožního nálezu přetrvávala 3 ložiska do 3 cm na šíji a vlevo temporálně a pouze drobnější solitární ložiska na čele vpravo, na zádech a na pravém rameni. Byla ponechána kombinovaná imunosuprese prednison 40 mg/den a azathioprin 100 mg/den, na projevy pacientka aplikovala Belogent krém.

Další plánovaná kontrola proběhla 6 týdnů po hospitalizaci, koncem listopadu 2022 (Obr. 2). Lokální nález byl stacionární, všechny aktivní projevy se odhojovaly. V kontrolních krevních odběrech po měsíci léčby byly jaterní parametry, trombocyty a hemoglobin bez elevace, přítomna byla pouze mírná poststeroidní leukocytóza – $13 \times 10^9/l$. Pro výbornou terapeutickou odezvu byla započata redukce celkové perorální kortikoterapie prednisonem na 30 mg/den, azathioprin byl ponechán v dávce 100 mg/den.

Další plánované kontroly byly realizovány s odstupem 2 měsíců, v lednu 2023 a březnu 2023, kožní nález byl tou dobou pouze minimální, s přetrvávajícími 2 drobnými ložisky do 2 centimetrů vlevo temporálně a na šíji. Prednison byl snížen na dávku 20 mg/den per os.

Pacientka je nadále v péči naší kožní ambulance, probíhá postupné vysazování systémové imunosupresivní léčby za pečlivého sledování terapeutické odezvy, cílem je navození dlouhodobé kompletní remise při minimální imunosupresi.

Diskuze

Pemphigus foliaceus (PF) je variantou autoimunitního puchýřnatého onemocnění ze skupiny pemphigu, charakterizován povrchovou (subkorneální) lokalizací puchýřů s chron-

Obr. 2. Rozsah lokálního nálezu po 2 měsících léčby, 30. 11. 2022



ickým průběhem bez slizničního postižení. Maximum výskytu je především u dospělých pacientů ve věku od 30–60 let.

Typickým kožním nálezem jsou vlhké krustoskvamy, klinická přítomnost puchýřů je pro lokalizaci puchýřů v horní vrstvě epidermis vzácná. Predilekční distribuce projevu je v seboroické lokalizaci – centrální část obličeje, kštice, hrudník a horní část zad, při generalizaci vidíme až obraz exfoliativní erytrodermie. U pacientů se může vyskytovat konjunktivitida s hnisavou sekrecí, sliznice však nebývají postiženy ani u generalizovaného onemocnění. Subjektivně si pacient stěžuje na bolestivost až pálení erodovaných lézí (1, 2).

Stran fyzikálního vyšetření je u onemocnění pozitivní Nikolského fenomen, kdy apli-

kace laterálního tlaku na perilezionální zdravou kůži způsobí její stržení (1).

Patofyziologickým podkladem nemoci je tvorba specifických IgG a/nebo IgA protilátek proti desmogleinu-1 (dsg-1), glykoproteinu ve struktuře desmosomů mezi keratinocyty ve stratum granulosum, následovaná ztrátou intercelulárních adhezí a tvorbou akantolytických puchýřů mezi keratinocyty v horní epidermis. Dsg-1 není exprimován na sliznicích, proto zde léze, na rozdíl od pemphigus vulgaris (u kterého detekujeme protilátky i/jenom proti desmogleinu-3), nenalzáme.

Diagnostika se opírá o histologické vyšetření kožní biopsie barvené hematoxylin-eozinem z okraje čerstvého projevu, která prokáže u čerstvých projevů přítomnost intercelulár-

ních puchýřů subkorneálně, přičemž stratum corneum může být i kompletně strženo, puchýře jsou zde vyplněny fibrinem, neutrofily a akantolytickými keratinocyty. U starších projevů prokáže akantolýzu a hyperkeratózu s dyskeratinocyty ve stratum granulosum, smíšený zánětlivý infiltrát v dermis (3, 4). Kompletní histopatologická diagnostika vyžaduje i provedení přímé imunofluorescence (PIF) ze vzorku z perilezionální kůže, která prokáže protilátky IgG a složku C3 komplementu ve stratum granulosum. Senzitivita PIF vyšetření je u pemphigus foliaceus 80–90%. Hladina cirkulujících protilátek třídy IgG a/nebo IgA koreluje se závažností postižení a odpovědí na léčbu, proto je jejich sérologické stanovení vhodné spíše k posouzení aktivity nemoci než samotné diagnostice. Stanovení se provádí metodou ELISA s 90% senzitivitou (5).

Léčba u těžkých forem vyžaduje vždy hospitalizaci, jejím cílem je nastavení imunosuprese s navozením remise onemocnění, úvodní dávku imunosupresiv volíme vždy dle rozsahu postižení. Lékem první volby jsou kortikosteroidy v kombinaci s kortikosteroidním imunosupresivem, v ČR dostupný azathioprin v dávkách 1–3 mg/kg. U azathioprinu je doporučeno začít s dávkou 25–50 mg/den k ověření snášenlivosti, poté navýšit na doporučené rozmezí přepočteno na váhu pacienta. Pokud je dostupné vyšetření aktivity thiopurin methyltransferázy (TPMT), je vhodné jej provést. V průběhu léčby jsou nutné pravidelné kontroly krevního obrazu, jaterních a renálních funkcí a parametrů lipidového metabolismu pro možnou myelosupresi, poškození jater a cholestatickou žloutenku, jako významné nežádoucí účinky azathioprinu. Druhým kortikosteroidním preparátem volby je mykofenolát mofetil nebo mykofenolová kyselina, tyto v ČR však k léčbě pemphigu schváleny nejsou. Léčbu druhé linie představují anti-CD20 monoklonální protilátky, rituximab 2 × 1 g i. v. (po 2 týdnech) nebo 4 × 375 mg/m² (po týdnu), při klinickém relapsu je možné opakování s jednou infuzí 500 mg rituximabu po 6 měsících. Další možností léčby je pulzní léčba intravenózními imunoglobuliny (IVIg), v kumulativní dávce 2 g/kg/měsíc. Pulz se rozděluje do 3–5 dnů, opakuje se po měsíci, maximální interval je 6 týdnů. Léčba pokračuje ideálně do dosažení remise. Rituximab i IVIg jsou indikovány při nedostatečné účinnosti terapie prednisonem kombinovaného s imunosupresí

např. azathioprinem. Imunoabsorpce je indikována jako léčba druhé linie v případech kdy je dostupná v kombinaci se systémovými kortikosteroidy, nebo jako emergentní léčba první linie v závažných případech. Imunoabsorpce redukuje sérové koncentrace IgG autoprotilátek proti Dsg-1 a Dsg-3 o 80%, její provedení je však vázáno na dostupnost vybaveného hematologického pracoviště. Další možnost terapie představuje methotrexát v dávkách 10–20 mg/týden v případě selhání kombinované imunosuprese v první linii léčby. Cyklofosfamid je velmi účinným lékem v terapii pemphigu, avšak pro závažné nežádoucí účinky by měl být preparátem poslední volby u pacientů neodpovídajících na jiné možnosti systémové léčby (5, 6).

V průběhu terapie PF je nutné neopomínat i doplňkovou léčbu případné sekundární infekce antibiotiky dle citlivosti a symptomatickou léčbu bolesti analgetiky. Podávání inhibitorů protonové pumpy při léčbě kortikosteroidy, jako prevence peptického vředu, je tak jako ve všech případech dlouhodobého podávání kortikosteroidů, indikováno i v tomto případě. Lokální léčba zahrnuje aplikaci silně účinných kortikosteroidních extern III. a IV. třídy dle ev-

ropské klasifikace, s výhodou v kombinaci s antitibiotiky, případně antiseptiky (3, 5, 6).

V diferenciálně diagnostické rozvaze může být nález klinicky i histologicky obdobný, jako u stafylokokového syndromu opažené kůže nebo bulózního impetiga, proto je u každého podezření stěžejní PIF vyšetření i bakteriologická kultivace (3). Histologickým a PIF vyšetřením lze při nejednoznačném kožním nálezu rozlišit jiné autoimunitní bulózní nemoci – pemphigus vulgaris a bulózní pemphigoid, u lokalizovaných forem je nutno vyloučit seboroickou dermatitidu, u subtypu pemphigus erythematosus vyloučit chronický lupus erythematoses. Erythrodermická forma PF může imitovat jiné kožní nemoci. Zde je provedení kožní biopsie k úspěšné diagnostice nezbytně nutné (1).

Pemphigus erythematosus

Jedná se o subtyp PF, představující jeho lokalizovanou formu, kdy je klinický obraz lokalizován predilekčně na tvářích, včetně motýlovitého exantému s krustami a šupinami. Histologicky je totožný s PF, avšak i se sérologickou pozitivitou protilátek třídy IgG proti bazální membráně. Pozitivitu cirkulují-

cích ANA protilátek nacházíme společně s fotosenzitivitou a historií exacerbace projevů po vystavení UV záření u 80% případů. Tato korelace ukazuje na možný překryv nebo spíše koexistenci s diskoidním lupusem, izolovaný přechod v lupus erythematoses však dle dostupných zdrojů není pravděpodobný. Rovněž přechod v pemphigus foliaceus je u tohoto onemocnění velice vzácný (1, 3, 7).

Závěr

Bulózní dermatózy mají při současných možnostech komplexní diagnostiky a dostupnosti účinné imunosuprese naději na příznivý průběh a v případě brzkého vyhledání specialisty a včasného zahájení léčby i šanci vyhnout se závažným infekčním komplikacím. Důležitým faktorem ke zdárné diagnostice je znalost správného provedení probatorní kožní excize k imunohistologickému vyšetření. Cílem kazuistiky bylo připomenout typický kožní nález u raritnější varianty autoimunitního bulózního onemocnění a poukázat na možnost dosažení poměrně rychlé terapeutické odpovědi za použití standardních postupů v současné české dermatologické praxi.

LITERATURA

1. Vosmík F. Bulózní dermatózy. In: Štork J, et al. Dermatovenerologie, 2. vydání. Praha: Galén, 2013. ISBN: 978-80-7262-898-8. p. 195-199.
2. Bláhová L, Machovcová A, Campr V, et al. Pemphigus erythematosus. Dermatol. praxi 2007;2:74-76.
3. Tallon B. Pemphigus foliaceus pathology. In: dermnetnz.org [Internet]. Tauranga, New Zealand, 2010. [cited 2023 April 28]. Available from: [https://dermnetnz.org/topics/pemphigus-](https://dermnetnz.org/topics/pemphigus-foliaceus-pathology)

s-foliaceus-pathology.

4. Lepe K, Yarrarapu SNS, Zito PM. Pemphigus Foliaceus. [Updated 2023 Mar 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499829/>.
5. Jedličková H. Diagnostická a léčebná doporučení u pemphigu. Dermatol. praxi. 2014;8(2):49-52.
6. Murrell DF, Peña S, Joly P, et al. Diagnosis and manage-

ment of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. J Am Acad Dermatol. 2020;82(3):575-585. e1. Published online 2018 Feb 10. Available from: 10.1016/j.jaad.2018.02.021.

7. Sawamura S, Kajihara I, Makino K, et al. Systemic lupus erythematosus associated with myasthenia gravis, pemphigus foliaceus and chronic thyroiditis after thymectomy. Australas J Dermatol. 2017;58(3):e120-e122.