

Morbus Hailey-Hailey, benigní familiární pemfigus, (HHD – Hailey-Hailey Disease) je vzácná chronická autozomálně dominantně dědičná choroba charakterizovaná tvorbou symetrických puchýřů a následně erozí v oblastech mechanického tření a velkých kožních záhybů. Jedná se o genodermatózu s úplnou penetrací, ale variabilní expresí mezi členy postižených rodin. Negativní rodinná anamnéza je u 15–30% pacientů (1). HHD je podmíněna poruchou transportu  $Ca^{2+}$  iontů v buňce vedoucí k porušené soudržnosti keratinocytů, projevující se rozsáhlou intraepidermální akantolýzou (1, 2, 3). HHD byla poprvé popsána v roce 1939 Howardem a Hughem Hailey (1, 3). Již před nimi byla HHD popsána, ale jako epidermolysis bullosa simplex, Gougerotem a Allém (1). Onemocnění se manifestuje od pozdní puberty, od 30 do 40 let věku, ale byly také popsány případy pozdního výskytu HHD u starších osob (50+) a časného výskytu, u 5měsíčního chlapce s atypickými kožními lézemi a prokázanou mutací ATP2C1 (1, 4, 5). Prevalence onemocnění je neznámá, ale předpokládá se obdobná jako u Darierovy choroby tj. 1:50 000 (1, 2, 6). Obě pohlaví jsou postižena rovnoměrně, bez rasové predilekce. Přesný mechanismus akantolýzy u HHD je komplexní a zůstává nejasný (1). Byl prokázán genetický defekt v proteinu  $Ca^{2+}$  pumpy. Mutace  $Ca^{2+}$  pumpy je v genu ATP2C1, gen je lokalizovaný na chromozomu 3 (3q21-q24). Gen ATP2C1 kóduje hSPCA1 (human secretory – pathway  $Ca^{2+}/Mn^{2+}$  ATPase isoform 1), která je dysfunkční a způsobuje neúměrné uvolňování  $Ca^{2+}$  z Golgiho tělíska a endoplazmatického retikula (1, 3). Regulace cytozolového  $Ca^{2+}$  je snižena v keratinocytech pacientů s HHD a vede ke zvýšené intracelulární koncentraci  $Ca^{2+}$  a snížené hladině  $Ca^{2+}$  v Golgiho komplexu (1). Nízká hladina  $Ca^{2+}$  v Golgiho komplexu ovlivňuje zpracování proteinů včetně adhezivních molekul a snížená hladina ATP v keratinocytech narušuje organizaci aktinu v zonula adherens (2, 6). Bylo popsáno více než 214 mutací v genu ATP2C1 u pacientů s HHD. Výrazná fenotypová variabilita uvnitř a mezi jednotlivými rodinami naznačuje výrazný podíl faktorů zevního prostředí (epigenetických faktorů) na propuknutí

a průběh onemocnění (1). Mezi provokační faktory patří teplo, pocení, vlhkost, tření, UV záření, infekce, jiné dermatitidy, alergie, stres, hormonální změny (menstruace, těhotenství, atd.) (2).

Typické kožní léze se u pacientů s HHD vyskytují v místech mechanického tření, intertriginózních lokalizacích, zahrnující laterální, zadní stranu krku a velké záhyby kůže (oblast podpaží, pod prsy, třísla, hráz, šourek, pochva a intergluteální oblast). HHD se primárně projevuje plihými puchýřky až bulami vysévajícími se na normální nebo erytematózní spodině, které jednoduše praskají a zanechávají rozsáhlé erodované plochy, překrývající se drobnými krustoskvamami. Ty se lehce odlučují a zanechávají vlhnuocí eroze. Léze se rozšiřují do periferie s aktivním vezikulo-bulózním lemem a centrálně se hojí. Splýváním ložisek vznikají circinární projevy. U chronických lézí dochází k tvorbě erytematózních plaků, vlhkých vegetací a bolestivých fisur, ragád vzhledem připomínajícího prašnou silnici vysychající po dešti (1, 2, 4). Léze jsou symetrické, bilaterální, diseminace projevů je vzácná. U 70% pacientů jsou přítomny bělavé pruhy na nehtech, longitudinální leukonychia. Dále na rukou a nohou může být přítomna palmoplantární punktátní keratodermie. Na sliznicích (sliznice dutiny ústní, jícnu, vaginální sliznice a spojivka) můžeme nacházet bělavé papulky, ložiska podobná leukoplakii, ale tyto projevy bývají vzácné. Žádné mimokožní projevy nebyly u HHD prokázány (1, 2). Vzácně se vyskytují segmentální formy HHD, typ 1 a 2, s projevy orientovanými v pruhu podél Blasheho linií (1). Průběh onemocnění je remitující relabující, se zhoršením zpravidla v létě s možnými remisemi trvajícími i léta. Mezi provokační faktory patří již výše zmíněné mechanické dráždění, UV záření, pocení, infekce, jiné dermatitidy, hormonální vlivy, stres. Projevy se v případě nekomplikovaného průběhu hojí hyperpigmentacemi bez jizvení (1, 7). Až u 80% pacientů s HHD dochází k sekundární bakteriální, mykotické nástavbě s tvorbou vegetujících zápachajících plaků, vzácně dochází k formování abscesů nebo ke vzniku cellulitidy (3, 4). Mezi další komplikace patří virové infekce, HSV viry, s herpetikací

projevů (7). Subjektivně projevy svědí, pálí, bolí a obtěžují nepříjemným zápachem (1).

Diagnóza je stanovena na základě klinického obrazu, průběhu onemocnění, rodinné anamnézy a histologického vyšetření. Histologicky nacházíme typický obraz rozpadající se cihlové zdi, rozsáhlá akantolýza postihuje celou šíři, nebo alespoň spodní polovinu epidermis, s malým množstvím zachovaných intercelulárních vazeb. Dochází k tvorbě suprabazálních štěrbin. Epitel adnex není akantolýzou postižen. Dyskeratóza nemusí být přítomna, pokud je, tak pouze mírná a vzácně se vyskytují buňky typu corps ronds. Elongované dermální papily se prodlužují do lakun a mají zachovalou jednu vrstvu bazálních keratinocytů. V povrchové vrstvě dermis může být přítomen nevýrazný perivaskulární mononukleární infiltrát. V chronických lézích dochází k epidermální hyperplazii s ortho- a parakeratózou. Vyšetření pomocí přímé imunofluorescence je negativní a je nápomocné v diferenciální diagnostice autoimunitních puchýřnatých onemocnění (1, 2, 8, 9). Diferenciálně diagnosticky zvažujeme například pemfigus vegetans, intertrigo, erythrasma, candidiasis, kontaktní dermatitis (2, 3).

Neexistuje kauzální léčba HHD, ale účelem terapie je snížit morbiditu a předcházet komplikacím (3, 7). Lokálně aplikujeme antiseptické obklady, kortikosteroidy, antibiotika, kombinovaná kortikosteroidní a antibiotická externa, antimykotika, vitamin D (calcipotriol), lokální imunomodulátory (tacrolimus, pimecrolimus). V celkové terapii podáváme intervalově kortikosteroidy, antibiotika, antimykotika, antivirotika, retinoidy, DMARD's (disease-modifying antirheumatic drugs – dapson, metotrexát, cyklosporin A, naltrexone). Z fyzikálních metod terapie využíváme aplikaci botulotoxinu A ke snížení pocení, chirurgické excize, grafting, dermabrazi,  $CO_2$  laser, fotodynamickou terapii, radioterapii, fototerapii (PUVA, UVB 311) (9–13). Neméně důležitá je edukace pacientů se zaměřením na prevenci s vyloučením provokačních faktorů, jako je spálení na slunci, aktivity spojené s nadměrným pocením a třením a další režimová opatření. Je vhodné udržovat intertriginózní lokalizace posušené, aplikovat antiseptika k eliminaci sekundární