

Autoimunitní puchýřnatá onemocnění: část I. Pemfigus

Jedličková H.

¹Dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
přednostka prof. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D.

SOUHRN

Pemfigus patří mezi nejzávažnější kožní onemocnění. Existuje několik klinických jednotek, které se odlišují skladbou protilátek proti autoantigenům, průběhem i odpovědí na terapii. Stále se prohlubuje poznání o patofyziologii tvorby puchýře, v posledních letech se zásadně rozšiřují možnosti terapie, od klasických imunopresiv k biologické terapii anti-CD20 protilátkami. Cílem tohoto článku je představit stručně současné znalosti o etiopatogenezi, diagnostice, klinice a terapii tohoto onemocnění.

Klíčová slova: pemfigus – desmoglein – rituximab

SUMMARY

Autoimmune Blistering Diseases: Part I. Pemphigus

Pemphigus is one of the most serious skin diseases. There are several clinical types that differ in presence of different antibodies against autoantigens, the course and the response to therapy. Knowledge about the pathophysiology of blister formation continues to deepen, and in recent years, the possibilities of therapy have been fundamentally expanded, from classic immunosuppressants to biological therapy with anti-CD20 antibodies. The aim of this article is to briefly present current knowledge about etiopathogenesis, diagnosis, clinic and therapy of this disease.

Key words: pemphigus – desmoglein – rituximab

Čes-slov Derm, 97, 2022, No. 4, p. 143–155

ÚVOD

Autoimunitní puchýřnatá onemocnění jsou vzácná, potencionálně letální onemocnění kůže a sliznic. Podle roviny tvorby puchýře je dělíme na dvě skupiny, skupinu pemfigu s tvorbou intraepidermálního puchýře a skupinu s tvorbou subepidermálního puchýře – pemfigoidy a příbuzná onemocnění.

Ve skupině pemfigu v současnosti rozeznáváme několik jednotek, s variacemi cílových antigenů a klinického obrazu (tab. 1).

Epidemiologie

Pemfigus je vzácné onemocnění, s heterogenní epidemiologií podle jednotlivých podtypů a populací. Nejčastěji se setkáváme s pemphigus vulgaris/vegetans (PV, PVeg) (85 % případů) a foliaceus/erythematosus (PF/PE) (10 % případů). Incidence pemphigus vulgaris je v Evropě asi 6 nových případů na milion obyvatel. Ostatní jednotky jsou velmi vzácné, s celosvětově popsány desítkami, maximálně stovkami případů a jejich incidence není přesně známa. Výjimkou je endemický pemfigus,

který má v místech výskytu (Brazílie, Kolumbie, Tunis) incidenci až 50 případů na milion obyvatel [21].

Genetické faktory

U vulgárního pemfigu je častá asociace s alelami HLA DRB1*04:02, DRB1*04:01, DRB1*14:01/04, DQB1*05:03. Alely HLA DRB1*04:02 a DQB1*05:03 se prokazují jako rizikové u všech populací. Popsány byly i rizikové non HLA geny jako TAP2, IL-6 a ST18 (38). U pemphigus foliaceus jsou to např. alely DRB1*0102 and DRB1*0404, u endemického pemfigu je popsána také silná asociace s některými HLA DRB1 haplotypy. PV je častý u aškenázských Židů [7, 20].

Spouštěcí faktory

Virové infekce, stimulace imunitního systému jako je imunomodulace, očkování. Známá je indukce léky, nejčastěji léky se sulfhydrylovou skupinou (kaptopril, penicilamin), fenoly (acylpyrin), nesteroidními antiflogistiky (diklofenak, piroxikam) aj. [10].

Asociovaná onemocnění

Nejčastěji je udávána asociace s thymomem a Castlemanovou nemocí (PV, PF i PNP), často mají nemoc-

Tabulka 1. Subtypy pemfigu a jejich cílové antigeny

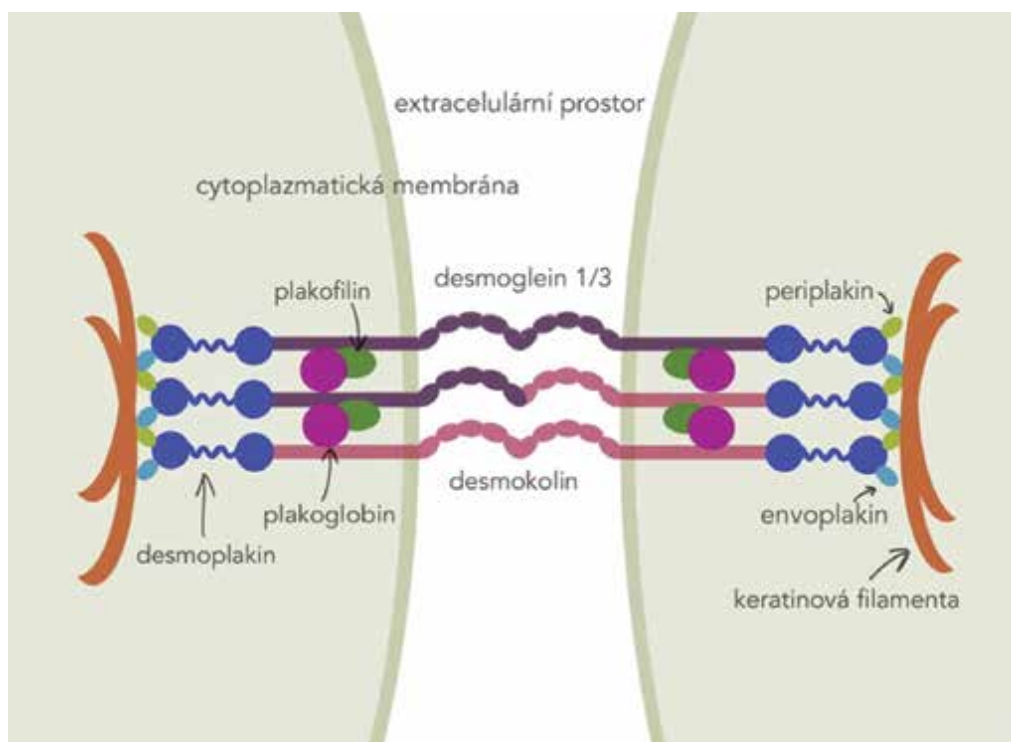
	Hlavní cílové antigeny	Typická lokalizace	Poznámka
Pemphigus vulgaris	desmoglein 3,1	sliznice – dutina ústní trup, hlava, prsty	nejčastější typ
Pemphigus vegetans	desmoglein 3, ± 1	axily, třísla, záhyby	varianta PV
Pemphigus foliaceus	desmoglein 1	trup, kšice	mírnější průběh
Pemphigus erythematosus	desmoglein 1, nukleární antigeny	obličej, kšice, trup	fotosenzitivita
Endemický pemfigus	desmoglein 1	jako PF	Brazílie, Kolumbie, Tunis
IgA Pemphigus	desmoglein 3,1 desmokolin 1	trup, axily	subkorneální pustulózní a intraepidermální forma
Pemphigus paraneoplasticus	plakiny – envoplakin, periplakin, desmoplakin I, II, BP230, plektin, epiplakin kadheriny – Dsg1,3, desmokolin 1,2,3 alfa2makroglobulin like protein1, transglutamináza 1	sliznice (ústa, spojivky, anus), kožní povrch, bronchioly, GIT	hematologické malignity
Pemphigus herpetiformis	desmoglein 3,1, desmokolin 1,3, 178-Kd antigen, BP 180 C-terminus, laminin 332 gamma2 podjednotka	trup	herpetiformní výsevy

ní další autoimunitní onemocnění, jako je SLE, myasthenia gravis (u thymomu), tyreopatie, revmatoidní artritida. Nově je popisována i asociace s neurologickými poruchami, anxiétou a depresí [22]. Častá je osteoporóza, a to i nezávisle na kortikosteroidní terapii [41]. Zdá se, že významná je i asociace s psoriázou [20]. Nádorová onemocnění popsaná u PV jsou

karcinomy ezofagu, laryngu, kolon, plic, leukémie, lymfomy aj. [20].

Věk a pohlaví

Onemocnění začíná ve středním věku, mezi 30–60 roky, u mladších osob se vyskytuje zřídka, vzácný juvenilní pemphigus vulgaris se může objevit v pubertě.



Obr. 1. Schéma desmozomu

(M. Jedličková volně podle Washkeho a Hertla)

Děti mohou být postiženy u endemického pemfigu a PNP. PV postihuje muže a ženy stejně. U tuniského PF jsou častěji postiženy ženy [21].

Mortalita

U PV mortalita po zavedení kortikosteroidů do léčby klesla z 30–75% na 5% [5, 37]. Pacienti mají 10- a 20leté celkové přežití 89,7 % a 66,3 % [15], v porovnání s věkově srovnatelnou populací je ale mortalita 3,3krát vyšší [24]. Morbidita a mortalita u pemfigu je způsobena spíše dlouhodobými komplikacemi než vlastní aktivitou onemocnění. Nejčastější příčinou smrti jsou infekce, pneumonie a sepse. Riziko úmrtí na pneumonii je u PV 22,6krát vyšší než u srovnatelné populace [23].

PF probíhá zpravidla mírněji, mortalita není vyšší než u srovnatelné populace, i když recentní studie z Korey udává vyšší standardizovanou úmrtnost [26].

Nejvyšší mortalitu má paraneoplastický pemfigus (PNP), pětileté přežití je 38 % [27].

Etiopatogeneze

Hlavními autoantigeny u pemfigu jsou desmogleiny 1 a 3, což jsou adhezivní glykoproteiny ze skupiny kadherinů E, které jsou strukturální součástí desmozomu (obr. 1). U PV je nejdůležitějším autoantigenem desmoglein 3 (Dsg3). Autoprotilátky jsou převážně třídy IgG4, které se nezapojují do aktivace komplementu, ačkoliv komplement je aktivován. Nejdůležitějším cílem protilátek jsou extracelulární domény Dsg3 EC1 a EC2. Autoprotilátky navázané na Dsg3 vyvolávají akantolýzu – rozvolnění desmozomů keratinocytů. Anti Dsg3 protilátky se navazují i na pool extradesmozomálního Dsg3. Ztráta soudržnosti keratinocytů vede ke vzniku křehkého puchýře. Původně se za hlavní pochod předpokládá mechanismus tzv. steric hindrance – prostorové přestavení molekul Dsg, které po navázání protilátek antiDsg přestávají být funkční, v desmozomu se nevážou, podléhají endocytóze a netvoří se ani desmozomy nové [7]. Nicméně stále přibývají poznatky, že akantolýza je ovlivněna řadou dalších mechanismů, aktivují se signální cytokinové dráhy, apoptóza a oxidační stres. Ztrátu soudržnosti keratinocytů ovlivňují např. p38MAPK (p38 mitogenem aktivovaná proteinkináza), MK2 (MAPK aktivovaná proteinkináza 2), Ca⁺⁺, proteinkináza C, Src, EGFR, RhoA, c-Myc, glykogen syntáza kináza 3, kaspázy [28, 34, 39]. Na tvorbě puchýře se podílí i FasL, TNF alfa, IL1beta, IL6 [34]. Popsáno je uvolnění intermediárních filament z desmozomu a poškození mitochondrií [34]. Stále se zkoumá význam apoptózy, není jednoznačně objasněno, zda předchází, či následuje rozvolnění desmozomů [31].

Dsg3 a Dsg1 se liší expresí v rohovějícím a nerohovějším epitelu. U slizničního pemfigu prokazujeme protilátky proti Dsg3, zatímco u PF pouze proti Dsg1. U PV pak detekujeme protilátky proti Dsg3 i 1. Rozdílný klinický obraz vysvětluje kompenzační teorie. Dsg1 je exprimován v celé epidermis, nejvíce v horní třetině epitelu, ve sliznici je silnější exprese Dsg3 než Dsg1.

U pacientů s pouze antiDsg1 protilátkami se objevují superficiální puchýře na kůži, protože v dolní části epidermis a na sliznicích ztrátu kompenzuje Dsg3. Na sliznicích pak u pacientů s antiDsg3 protilátkami Dsg1 nestačí kompenzovat ztrátu funkce Dsg3, klinickým obrazem je slizniční PV [7]. Asi u třetiny pacientů nejsou antiDsg protilátky detekovány.

Non Dsg autoantigeny u PV

Nejvýznamnější dalšími autoantigeny jsou desmogleiny 1 a 3.

V současnosti již bylo detekováno téměř 50 dalších autoprotilátek se zatím neobjasněným klinickým významem. Řada z nich je patogenních, zasahuje do procesu akantolýzy, ale jen v součinnosti s ostatními faktory. Jsou to protilátky proti muskarinovým a nikotinovým acetylcholinovým receptorům, proti proteinům mitochondriím, tyreoidální peroxidáze, dalším adhezivním molekulám keratinocytů (plakofilin, plakoglobin, kadherin E aj.) HLA antigenům aj. [11]. Zajímavé jsou autoprotilátky proti hSPCA1 – Ca²⁺/Mn²⁺ATPáze, enzymu, který kóduje ATP2C1, mutovaný u familiárního pemfigu [2].

Tvorba puchýře je pak výsledkem komplexních dějů.

KLINICKÝ OBRAZ A CHARAKTERISTIKA PODTYPŮ

Pemphigus vulgaris postihuje kůži a sliznice. Projevy začínají ve většině případů v ústech, jako *slizniční pemfigus*, po týdnech, spíše měsících, dochází k rozšíření autoimunitní T a B buněčné reakce, rozšíření cílových antigenů, jako tzv. šíření epitopů,



Obr. 2. Pemphigus vulgaris, postižení sliznic



Obr. 3. Pemphigus vulgaris, těžký



Obr. 4. Pemphigus vulgaris, středně těžký



Obr. 5. Pemphigus vulgaris, postižení kštice

a zesílení tvorby autoprotilátek, s projevy i na kůži pod obrazem *mukokutánního pemfigu*. Postižena bývá dutina ústní, nazofarynx, larynx, ezofagus, oční víčka a spojivka, genitál, anus. Na bukalní sliznici, patře, na jazyku a na rtech se tvoří velké bolestivé afty s pablánami, v subakutním stavu bývá sliznice houbovitá, rozbrázděná. Pacienti mohou chraptět nebo mít obtíže s polykáním. Predilekční místa tvorby puchýřů na kůži jsou oblast okolo nosu, kštice, trup. Končetiny jsou postiženy méně často – především dolní, s projevy na stehnech a na prstech kolem nehtů. Běžná je bakteriální superinfekce. Po odhojení jsou časté pozánětlivé pigmentace, na kůži pemfigus nejizví, ale ve kštici mohou zůstat alopetická ložiska (obr. 2, 3, 4, 5).

(Pozn. Projevy v ústech, tzv pyostomatitis vegetans, zaměnitelné s pemfigem se vyskytují u zánětlivých střevních onemocnění. Vztah k pemfigu zatím nebyl potvrzen.)

Pemphigus vegetans je variantou PV s tvorbou verukózních a papilomatózních vegetací ve flexurálních a intertriginózních lokalizacích, nejčastěji v tříslech a na přechodech kůže a sliznic. Klinicky můžeme ještě rozlišit dva podtypy – typ Neumann, u kterého se vegetující plaky vytvoří v místech puchýřů, a typ Hallopeau, u kterého se vyskytují pustuly (obr. 6).

Vegetující projevy se mohou vyskytnout i u PV, u obou onemocnění detekujeme protilátky proti desmogleinům 1 a 3.

Pemphigus foliaceus je mírnějším typem pemfigu, s lepší prognózou. V klinickém obraze pozorujeme



Obr. 6. Pemphigus vegetans, typ Neumann



Obr. 8. Pemphigus foliaceus, postižení periorbitálně



Obr. 7. Pemphigus foliaceus, detail



Obr. 9. IgA pemphigus

numulární červené terčíky, někdy mokvající, v okrajích čerstvých morf lze detekovat strženou epidermis. Častěji ale terčíky kryje šupinka, u rozsáhlých forem se šupiny vrství a vrstvení připomíná listové těsto. Projevy bývají v seboroické predilekci, ve střední části zad, na hrudníku, ale i kolem očí, ve kštici, v intertriginózních lokalizacích. Méně časté jsou splývající erytematózní plochy, které mohou progredovat do erythrodermie. Sliznice nebývají postiženy. Starší název *pemphigus seborrhoicus* upozorňuje na možnost záměny se seboroickou dermatitidou. PF lze zaměnit i za psoriázu či numulární ekzém (obr. 7, 8).

Variantou PF je **pemphigus erythematosus**, neboli morbus Senear Usher, s fotosenzitivitou, převahou projevů v solární lokalizaci, včetně exantému připomínající

čího motýlka u LE a přítomností antinukleárních protilátek. Pacienti nespĺňujú kritéria pro dg. LE, ačkoliv LE může být asociováno s pemfigem.

Endemický pemfigus je variantou pemfigus foliaceus, který se vyskytuje endemicky v Brazílii (fogo selvagem), Kolumbii a dalších jihoamerických zemích a v Tunisu. Epidemiologie je odlišná od PF, onemocnění postihuje mladší subjekty, i děti, může být familiární. Nejlépe prostudovaný endemický pemfigus v Brazílii se vyskytuje v chudých venkovských oblastech, předpokládá se souvislost s napadením hmyzem, především muškou *Simulium nigricornum* a reakcí na antigeny ze slin [12]. Zajímavé je, že prevalence v posledních letech klesá, ze 3 % na 2,3 % od 80. let do roku 2001, zřejmě v souvislosti se zlepšováním život-

Tabulka 2. Diagnostický postup

Klinické: podezření na pemfigus	eroze v ústech, puchýře na kůži
Histologické vyšetření biopsie z drobného nebo okraje čerstvého puchýře	akantolýza, suprabazální, subkorneální puchýř, eozinofilní, neutrofilní infiltrát, lichenoidní změny u PNP
Přímá imunofluorescenční metoda biopsie z perilezionální tkáň	antilgG/IgA, C3 depozita intercelulárně, lineární depozita u PNP
Sérologické vyšetření cirkulujících autoprotilátek nepřímou imunofluorescenční metodou	substrát opičího ezofagu s detekcí sítky, možnost zjištění titru protilátek, na buněčných substrátech i možnost detekce desmogleinu 1 a 3 – tzv. biochipy, u PNP detekce plakinů na močovém měchýři krysy
ELISA – komerčně dostupná	protilátky proti desmogleinu 1 a 3, BP230, envoplakinu, na specializovaných pracovištích i proti desmokolinu, alfa2makroglobulin like 1 proteinu
Imunoblot, imunoprecipitace	detekce méně častých antigenů na specializovaných pracovištích
Další Tzanckův test – cytologické vyšetření tekutiny z puchýře Nikolského fenomén – stržení epidermis po mechanickém inzultu na zdánlivě nepostížené kůži	detekce akantolytických keratinocytů v barvení Giemsy – nyní obsolentní známka aktivního onemocnění, eroze vznikají např. pod náplastmi, či při manipulaci s pacientem provedení za účelem diagnostiky diskutabilní

ních podmínek [1]. Fogo selvagem má klinický obraz obdobný jako PF.

IgA pemfigus je vzácná varianta s autoprotilátkami třídy IgA, které jsou namířeny proti desmokolinu 1 (podtyp podobný subkorneální pustulóze), či Dsg1 a 3 (intraepidermální varianta). Typické jsou drobné pustuly v circinární konfiguraci, na trupu, v axilách. Onemocnění může být asociováno s IgA gamapatií. V diferenciální diagnóze je těžké odlišit subkorneální pustulózu (obr. 9).

Paraneoplastický pemfigus, nazývaný též paraneoplastický autoimunitní multiorgánový syndrom (PAMS) je vzácné onemocnění s vysokou letalitou, které se vyskytuje u pacientů s hematologickými, převážně lymfoproliferativními malignitami – non- i Hodgkinskými lymfomy, chronickou lymfatickou leukémií, monoklonální gamapatií, Morbus Waldenström, thymomem či Castlemanovou chorobou [19]. Asociace s karcinomy a sarkomy je méně častá. Popisána byla i indukce cytostatiky a radioterapií [30]. Kromě postižení kůže (puchýře, multiformní projevy až charakteru TEN, lichenoidní papuly, urtika, erytodermie), rtů a sliznic (erozivní stomatitida, postižení faryngu, ezofagu, spojivek, anu) se projevuje i postižení respiračního epitelu jako obliterující bronchiolitida, s obstrukčním plicním onemocněním jako častou příčinou úmrtí. Dalšími postiženými orgány mohou být tlusté střevo, ledviny, asociována bývá autoimunitní tyreoiditida, myasthenia gravis s postižením svalů. Definované autoprotilátky se tvoří proti plakinům envoplakinu, periplakinu desmoplakinům I, II, epiplakinu, antigenu bulózního pemfigoidu 1 a 2, plektinu, kadherinům desmogleinu 1 a 3, desmokolinu 1,2,3,

alfa-2-makroglobulinu-like-1 proteinu, nově byly zjištěny i protilátky proti transglutamináze 1 [25]. Vysoká letalita souvisí s plicním postižením, septickými komplikacemi. Antitumorózní léčba většinou nemá na PNP efekt, i když u resekabilních tumorů může dojít k remisi [40].

Pemfigus herpetiformis je popisován vzácně. Onemocnění má stejné cílové antigeny jako PV, klinicky je charakterizováno herpetiformně konfigurovanými puchýřky, histologicky nacházíme eozinofilní a neutrofilní spongiózu a akantolýzu. Od roku 1975 bylo popsáno asi 100 případů, nově se rozšířilo spektrum autoantigenů o Dsc1, Dsc3 [4, 18]. Onemocnění nemá vztah k dermatitis herpetiformis, dobře reaguje na dapsón.

Pro klinické hodnocení onemocnění se používají nejčastěji skórovací systémy ABSIS (autoimmune bullous skin disorder intensity score) a PDAI (pemphigus disease area index). (tab. 3) Dalším nástrojem je BSA (body surface area). Mírný PV má PDAI ≤ 15 a BSA pod 5 %, středně těžký pemfigus má skóre ≥ 16 a těžký pemfigus ≥ 45 . ABSIS počítá rozsah pomocí BSA a rozsahu postižení, hodnotí i subjektivní obtíže, tj. omezení normálního příjmu potravy. Mírný pemfigus má 0–16 bodů, středně těžký ≥ 17 a těžký ≥ 53 bodů [13]. Pro hodnocení postižení dutiny ústní byl také vyvinut systém POLIS (Pemphigus Oral Lesions Intensity Score) [33].

DIAGNOSTIKA

Diagnóza je stanovena na základě klinického obrazu, histologického a imunofluorescenčního vyšetření

a vyšetření autoprotilátek v séru. U klasického PV jsou zpravidla všechna vyšetření pozitivní. U slizničního vulgárního pemfigu i u ostatních typů pemfigu nemusí být detekovány protilátky proti desmogleinům a ostatní vyšetření nemusí být jednoznačná, případně nejsou k dispozici, diagnóza tak může být obtížná.

Histologické vyšetření

U vulgárního pemfigu nacházíme intraepidermální puchýř s rovinou štěpení nad bazální vrstvou keratinocytů, která připomíná řadu náhrobních kamenů. V puchýři pak nacházíme volné akantolytické keratinocyty, které mají okrouhlý tvar. V zánětlivém infiltrátu

převažují eozinofily, s menší příměsí neutrofilů a lymfocytů (obr. 10).

Pemphigus vegetans může mít akantolýzu jen naznačenu, např. rozvolněním desmozomů připomínajícím spongiózu, provázenou infiltrátem eozinofilů.

U pemphigus foliaceus je rovina štěpení až na úrovni stratum granulosum. Akantolytické keratinocyty mohou připomínat odlupující se korneocyty ve stratum corneum, či dyskeratotické keratinocyty u Groverovy choroby. Zánětlivý infiltrát nebývá výrazný, řídce neutrofilů a eozinofilů.

U PNP nacházíme kromě suprabazální akantolýzy nekrózu keratinocytů, vakuolární degeneraci bazální vrst-

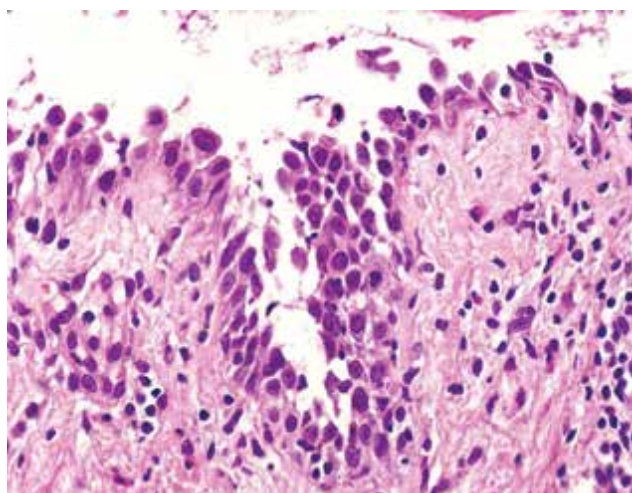
Tabulka 3. Hodnocení závažnosti pemfigu (Pemphigus Disease Area Index – PDAI, assessment of this severity score)

Kůže	Aktivita		Poškození
Anatomická oblast	Eroze/puchýře nebo nově vzniklý erytém		Pozánětlivá hyperpigmentace nebo erytém po odeznívající lézi
	0 nepřítomen 1. 1–3 léze libovolného průměru, žádná > 6 cm, aspoň jedna > 2 cm 2. 2–3 léze, aspoň dvě > 2 cm průměru, žádná > 6 cm 3. > 3 léze, žádná průměru > 6 cm 5. > 3 léze, a/nebo aspoň jedna průměru > 6 cm 10. > 3 léze a/nebo aspoň jedna průměru > 16 cm nebo zaujímá celou oblast.	počet lézí pokud ≤ 3	0 nepřítomna 1 přítomna
Uši			
Nos			
Ostatní obličej			
Krk			
Hrud'			
Břicho			
Záda, hýždě			
Paže, předloktí			
Ruce			
Stehna, bérce			
Nohy			
Genitál			
KŮŽE CELKEM	/120		/12
KŠTICE			
Kštice	Eroze/puchýře nově vzniklý erytém	Počet lézí pokud ≤ 3	Pozánětlivá hyperpigmentace nebo erytém po odeznívající lézi
	0 nepřítomna 1 v jednom kvadrantu 2 ve dvou kvadrantech 3 ve třech kvadrantech 4 postižena celá kalva 10 aspoň jedna léze > 6 cm		0 nepřítomna 1 přítomna
KŠTICE CELKEM	/10		/1

Pokračování

Tabulka 3. – pokračování

Kůže	Aktivita	Poškození
Anatomická oblast	Eroze/puchýře nebo nově vzniklý erytém	Pozánětlivá hyperpigmentace nebo erytém po odeznívající lézi
SLIZNICE		
Anatomická oblast	Eroze/puchýře	Počet lézí pokud ≤3
Oči		
Nos		
Bukální sliznice		
Tvrdé patro		
Měkké patro		
Horní gingiva		
Dolní gingiva		
Jazyk		
Spodina úst		
Labiální sliznice		
Zadní farynx		
Anogenitální sliznice		
SLIZNICE CELKEM	1/20	
AKTIVITA CELKEM (kůže, kštice, sliznice)		POŠKOZENÍ CELKEM:



Obr. 10. Pemphigus vulgaris (hematoxylin eosin, původní zvětšení 400x, jfeit@atlases.muni.cz)

vy i se subepiteliálním puchýřem a lichenoidní infiltrát v přilehlém koriu. Nález se může lišit z různých míst.

IgA pemphigus má dvě varianty. Subkorneální pustulóze podobná varianta má subkorneální pustulky s nekonstantně detekovanou akantolýzou, intraepidermální varianta pak neutrofilní spongiózu, s nečetnými eozinofily.

Pemphigus herpetiformis vykazuje eozinofilní, popř. neutrofilní spongiózu, detekovatelná je i akantolýza.

Přímé imunofluorescenční vyšetření

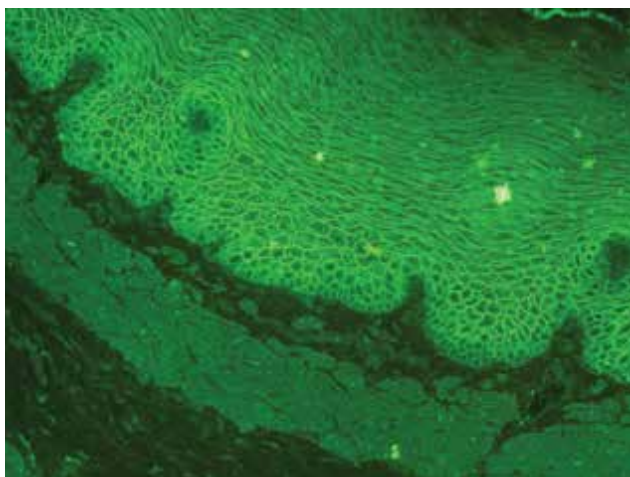
IF vyšetření se provádí na zmražené tkáni, pro transport je možná fixace maleimidem (Michelovo medium). Standardně se používají protilátky proti lidskému IgG a C3 složce komplementu, které detekují intercelulárně navázané autoprotilátky. Současně s anti IgG mohou být detekovány i protilátky proti IgA. Varianta IgG/IgA pemfigu je zřejmě jen podtypem vulgárního pemfigu. Samotná přítomnost IgA protilátek ukazuje na vzácný IgA pemfigus. Vychytávání anti IgG v horní třetině epidermis může ukazovat na PF. IgM se intercelulárně nevychytává, může být součástí imunokomplexů. Fibrin, jako tkáňové lepidlo, je detekován nespecificky v místech poškození. Obecným problémem je křehkost vzorku, histopatolog nezdědka hodnotí poškozený epitel, kde může být IF nespecifická. ICS je nutno detekovat perilezionálně. Záměna za nespecifické barvení může nastat u familiárního pemfigu.

Vyšetření cirkulujících autoprotilátek

Autoprotilátková reakce u pemfigu je zaměřena proti strukturám desmozomu. Hlavními autoantigeny jsou desmoglein 1 a 3, ačkoliv autoprotilátky mohou být namířeny i proti dalším molekulám.

Nepřímé imunofluorescenční vyšetření

Senzitivita vyšetření je vysoká, až 100%, podle titru lze posuzovat aktivitu onemocnění i reakci na terapii.



Obr. 11. Nepřímá imunofluorescence – pozitivita ICS – IgG protilátky u pemfigu, opičí ezofagus

Provádí se vstupně a poté v ročních intervalech ke zhodnocení aktivity protilátek (obr. 11).

(Pozn. Pozitivní IF nález je někdy v nízkém titru detekován i u nemocných se zánětlivými střevními onemocněními. Vztah IBD s pemfigem zatím nebyl objasněn. Může se jednat o asociaci obou onemocnění nebo o epifenomén. Viz také pyostomatitis vegetans.)

ELISA vyšetření

Komerční ELISA vyšetření je již v České republice dostupné, provádí ho několik laboratoří, mělo by být provedeno u každého pacienta. Dostupná je detekce protilátek proti desmogleinu 1 a 3, BP230, envoplakinu, na specializovaných pracovištích mimo ČR lze vyšetřit i protilátky proti desmokolínům aj.

Dalšími možnými metodami detekce autoprotilátek jsou imunoblot a imunoprecipitace.

TERAPIE

Prognózu onemocnění výrazně zlepšilo použití kortikosteroidů v 60. letech minulého století. Výrazně se snížila mortalita onemocnění, nicméně kvalita života nemocných dále ovlivňují závažné nežádoucí účinky kortikosteroidů, které jen mírně snížila kortikoidy šetřící imunosupresiva. Dalším výrazným milníkem je až zavedení antiCD20 protilátky rituximabu do léčby. Rituximab (Rtx) je chimérická myší/lidská monoklonální protilátka IgG1 proti CD20 antigenu B lymfocytů. CD20 antigen je specifický marker přítomný na normálních i maligních B lymfocytech, není přítomen na kmenových hematopoetických buňkách, plazmatických buňkách, necirkuluje volně. Po téměř 15 letech off-label používání je efekt rituximabu nezpochybnitelný a postupně se dostal až do první linie léčby pemfigu [17].

V přehledu terapie proto uvádíme především nejnovější doporučení léčby podle Doporučených postupů EADV z roku 2020, kde je Rtx indikován u pemphigus

vulgaris a také i u pemphigus foliaceus jako terapie první linie. Podává se v revmatologickém schématu dvou infuzí ve dvou týdnech, s opakováním po 6–12 měsících podle stavu [16].

Mírný pemfigus vulgaris (BSA méně než 5% a/nebo limitované orální postižení bez omezení příjmu potravy a/nebo PDAI \leq 15)

1. Rituximab 2 g tj. 1 g v infuzi po 14 dnech v monoterapii nebo s prednisonem 0,5 mg/kg/d s postupným ukončením kortikoterapie do 4 měsíců

nebo

2. Prednison 0,5–1,0 mg/kg/d v monoterapii nebo s azathioprinem či mykofenolát mofetilem.

Mírný pemfigus foliaceus

1. Dapson 50–100 mg/d, prednison 0,5–1,0 mg/kg/d nebo

2. Rituximab 2 g tj. 1 g v infuzi po 14 dnech, v monoterapii nebo s kortikosteroidy 0,5 mg/kg/d.

Středně těžký a těžký pemphigus vulgaris a pemphigus foliaceus

(BSA $>$ 5% a/nebo orální postižení s omezením příjmu potravy a/nebo PDAI \geq 16, resp. $>$ 45)

1. Rituximab 2 g, tj. 1 g v infuzi po 14 dnech, s prednisonem 1 mg/kg/d se snižováním k vysazení do 6 měsíců

nebo

2. Prednison 1–1,5 mg/kg/d samostatně či v kombinaci s imunosupresivem – azathioprin 1–2,5 mg/kg/d nebo mykofenolát mofetil 2 g/d nebo mykofenolová kyselina 1440 mg/d.

Pokud do 4 týdnů není efekt

a) pacienti s rituximabem – zvýšit prednison na 1,5 mg/kg/d nebo kortikosteroidy v pulzech

b) pacienti jen s prednisonem – přidat rituximab nebo imunosupresivum.

Pokud je efekt po 6 měsících

a) možno zvážit u pacientů v kompletní remisi na terapii/bez terapie

rituximab 500 mg – 1 g,

zvláště pokud měli vstupně těžký pemfigus a mají stále vysoké titry protilátek

b) u pacientů bez kompletní remise 2 g rituximabu.

Udržovací terapie po 12 a 18 měsících

U pacientů v remisi na terapii/bez terapie rituximab 500 mg, zvláště u pacientů s pozitivními protilátkami.

Terapie relapsu patří do rukou specialisty na léčbu pemfigu [modifikováno podle Joly et al., 16].

Toto schéma jistě není vyčerpávající, nicméně je dobrým vodítkem pro moderní léčbu pemfigu. Zatím nejsou k dispozici dlouhodobá data pro další udržovací terapii, lze předpokládat navození dlouhodobé či trvalé remise. Část pacientů dosáhne remise po prvním pulsu Rtx, většinou ale onemocnění relabuje po 6–24 měsících. Marker remise se zatím hledá. Známá je korelace titru antiDsg1 s pravděpodobností relapsu, nicméně spolehlivější budou spíše hodnoty specifických B nebo T lymfocytů [7]. Rituximab působí na B lymfocyty, neovlivňuje dlouho žijící plazmatické buňky. AntiDsg pro-

tilátky jsou zřejmě produkovány krátce žijícími plazmoblasty, které potřebují k obnově paměťové B lymfocyty. Při exacerbaci pemfigu i po letech se objevují klony netolerantních B lymfocytů, totožné s původními, někteří autoři předpokládají jejich přežívání v kůži [6, 35].

Ačkoliv je pemphigus vulgaris již uveden v indikacích rituximabu v českém Souhrnu informací o přípravku, lze jej zatím podat jen po schválení pojišťovnou. Dalším limitem podání je výrazný útlum B lymfocytů, který přetrvává řadu měsíců a tím i vyšší náchylnost k infekcím. Podle zkušeností posledních dvou let pacienti léčení rituximabem mají zvýšenou úmrtnost na covid-19 [3]. I to je důvodem, proč je doporučováno očkování proti covid-19 u pacientů s autoimunitními bulózními onemocněními, nejlépe v stabilizovaném stadiu onemocnění, či pokud možno před nasazením imunosuprese.

V případě, že rituximab není dostupný, nebo je kontraindikován, používají se v kombinaci s kortikosteroidy imunosupresiva první linie azathioprin, mykofenolát mofetil a mykofenolová kyselina.

Další možnosti terapie

Mezi další používaná imunosupresiva druhé linie patří metotrexát a pro svoji toxicitu nyní již obsolentní cyklofosfamid. Nedoporučuje se ani cyklosporin, u nějž nebyl prokázán dostatečný účinek.

Dlouhá léta patřilo užití intravenózních imunoglobulinů (IVIG) k nejlepšímu terapeutickému možností. IVIG jsou připravovány z velkého množství plazmy dárců, obsahují převážně IgG, nejsou imunosupresivní ale imunomodulační, mají protizánětlivý efekt, blokují Fc receptor, inaktivují prekursor komplemenu, snižují počty dentritických buněk, ovlivňují produkci protilátek, hlavně zvyšují katabolismus imunoglobulinů blokadou neonatálního Fc receptoru [8]. IVIG se podávají v opakovaných pulzech, po 6 týdnech, nyní jsou nahrazovány rituximabem s lepším efektem, jsou vhodné u pacientů, u kterých je Rtx kontraindikován nebo selhal, u pacientů s imunodefektem. Léčba IVIG je velmi nákladná.

U refrakterních případů pemfigu je indikována terapeutická aferéza – imunoabsorpce IgG, která probíhá v opakovaných cyklech. Krev pacienta prochází kolonou, která má vysokou afinitu k IgG a vyváže ho z oběhu. Na rozdíl od plazmaferézy neodstraňuje další plazmatické proteiny.

Důležitá je i podpůrná terapie – antibiotika, antimykotika, antiulceróza, kalcium a vitamin D, hrazení proteinů, stopových prvků a tekutin.

Doporučeno je očkování proti chřipce, covid-19, pneumokokovi, tetanu. Kontraindikovány jsou živé vakcíny.

Lokálně ložiska ošetřujeme antiseptickými roztoky, podpůrně antibiotiky a kortikosteroidy, důležité je nebolestivé krytí ran, např. silikonovými neadhezivními mřížkami.

Do dutiny ústní používáme antiseptické a hojivé výplachy (šalvěj, chlorhexidin), kortikosteroidy v roztoku či orální pastě, někteří pacienti profitují z aplikace pilo-

karpinových kapek (pilocarpin je agonista muskarinových receptorů).

Nové možnosti terapie

V možnostech ovlivnění onemocnění se zkoumá řada dalších látek. Je to například efgartigimod – lidský IgG1 Fc fragment se zvýšenou afinitou k neonatálnímu Fc receptoru FcRn, který blokuje receptor, čímž snižuje navázání endogenního IgG a snižuje recyklaci a koncentraci IgG, snižuje tak koncentraci cirkulujících protilátek. Neovlivňuje tvorbu IgG, hladiny IgA, IgM a albuminu [36].

Malá molekula apremilast, již používaná u lupenky, psoriatické artritidy a Behçetovy choroby, byla s úspěchem použita u vulgárního pemfigu. Apremilast, inhibitor fosfodiesterázy 4 (PDE4), patří mezi inhibitory fosfodiesteráz, které degradují intracelulárně cAMP. Nejúčinnější se zdá PDE4, jelikož je exprimována široce na imunitních, epitelálních a endotelálních buňkách. Hladiny cAMP se zvyšují po navázání IgG na Dsg3, inhibice PDE4 chrání před indukovanou IgG akantolýzou [29, 32].

V dalších možnostech se vyvíjí Dsg specifická imunoabsorpce a Dsg specifická deplece T lymfocytů. Velmi zajímavou možností je Dsg specifická deplece B lymfocytů metodou CAAR-T. Tato modifikace metody s úspěchem využité v onkologii, používá připravené chimerické autoprotilátkové receptory na T lymfocytech, které cílí na specifický antigen – antiDsg3 u B lymfocytů [7, 14].

V úvahu přicházejí také další anti CD20 protilátky, jako je ofatumumab a obinutuzumab, což jsou humanizované monoklonální protilátky druhé a třetí generace. Inhibitory brutonkináz také tlumí B lymfocyty, zkouší se látka PRN 1008. VAY736 je protilátka proti BAFF (B lymfocyty aktivující faktor) receptoru. Zajímavé je využití suprese pomocí Treg místo klasické imunosuprese [14]. U orálních lézí měla dobrý efekt terapie plazmou obohacenou destičkami [9].

Prognóza

Prognóza pacientů s pemfigem se v posledních letech výrazně mění k lepšímu. Dříve jsme dokázali zachránit pacienty se středně těžkým a těžkým pemfigem za cenu výrazných nežádoucích účinků kortikosteroidů a imunosupresiv, které zhoršují kvalitu života a jsou i nepřímou příčinou zkrácení života nemocných. Rituximab dokáže u řady pacientů dosáhnout dlouhodobé remise s výrazně menší celkovou dávkou KS a IS, výrazně redukovat nežádoucí účinky a tím zachovat velmi dobrou kvalitu života nemocných.

ZÁVĚR

Pemfigus patří mezi nejzávažnější kožní onemocnění. Existuje několik klinických jednotek, které se odlišují skladbou autoantigenů, průběhem i odpovědí na tera-

pii. I mezi jednotlivými subtypy existuje variabilita tíže postižení od lehkého po závažné onemocnění. Prognózu pacientů ovlivňují i komorbidity. Stále se prohlubuje poznání o patofyziologii tvorby puchýře, v posledních letech se zásadně rozšiřují možnosti terapie. Velmi důležitá je komplexní diagnostika, která po specifikaci typu onemocnění umožní vybrat pacientovi terapii šitou na míru. Cílem tohoto článku je představit stručně současné znalosti o etiopatogenezi, diagnostice, klinice a terapii toto onemocnění.

Seznam zkratk, nevysvětlených v textu

Src	– protein ze Src rodiny, nereceptorická tyrosinkináza
EGFR	– epidermální růstový faktor
RhoA	– transformující protein RhoA
c-Myc	– protein z rodiny regulující proliferaci a apoptózu buněk
FasL	– Fas ligand, transmembránový protein z rodiny TNF
IL	– interleukin
TNF	– tumor nekrotizující faktor
LE	– lupus erythematosus
TEN	– toxická epidermální nekrolýza
CAART	– chimeric autoantibody receptor T cell (T lymfocyty s chimerickým autoprotilátkovým receptorem)
hSPCA1	– ATP-kalciová pumpa

LITERATURA

1. ABRÈU-VELEZ, A. M., HASHIMOTO, T., BOLLAG, W. B. et al. A unique form of endemic pemphigus in northern Colombia. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 49, p. 599–608.
2. AMBER, K. T., VALDEBRAN, M., GRANDO, S. A. Non-Desmoglein Antibodies in Patients With Pemphigus Vulgaris. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9. doi: 10.3389/fimmu.2018.01190.
3. ANDERSEN, K. M., BATES, B. A., RASHIDI, E. A. et al. Long-term use of immunosuppressive medicines and in-hospital COVID-19 outcomes: a retrospective cohort study using data from the National COVID Cohort Collaborative. *The Lancet Rheumatology*, 2022, 4(1), e33–e41.
4. BOSCH-AMATE, X., IRANZO, P., IVARS, M. et al. Anti-Desmoglein Autoantibodies in Autoimmune Blistering Diseases. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.740820.
5. BYSTRYN, J. C., STEINMAN, N. M. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol.*, 1996, 132(2), p. 203–212.
6. COLLIOU, N., PICARD, D., CAILLOT, F. et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med.*, 2013, 5, 175ra30.
7. DIDONA, D., MAGLIE, R., EMING, R., HERTL, M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. *Front Immunol.*, 2019, 10, p. 1418. doi: 10.3389/fimmu.2019.01418.
8. DOURMISHEV, L. A., GULEVA, D. V., MITEVA, L. G. Intravenous immunoglobulins: mode of action and indications in autoimmune and inflammatory dermatoses. *Int J Inflamm.*, 2016, p. 3523057. doi: 10.1155/2016/3523057.
9. EL-KOMY, M. H., HASSAN, A. S., ABDEL RAHEEM, H. M. et al. Platelet-rich plasma for resistant oral erosions of pemphigus vulgaris: A pilot study. *Wound Repair Regen.*, 2015, 23(6), p. 953–955. doi: 10.1111/wrr.12363.
10. GHAEDI, F., ETESAMI, I., ARYANIAN, Z. et al. Drug-induced Pemphigus: A Systematic Review of 170 Patients. *Int. Immunopharmacology*, 2021, 92, 107299. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107299.
11. GUALTIERI, B., MARZANO, V., GRANDO, S. A. Atypical pemphigus: autoimmunity against desmogleins and other non-desmoglein autoantigens. *Ital J Dermatol Venerol.*, 2021, 156(2), p.134–141. doi: 10.23736/S2784-8671.20.06619-5.
12. HANS-FILHO, G., AOKI, V., BITTNER, N. R. H., BITTNER, G. C. Fogo selvagem: endemic pemphigus foliaceus. *An Bras Dermatol.*, 2018, 93(5), p. 638–650. doi: 10.1590/abd1806-4841.20188235.
13. HÉBERT, V., BOULARD, C., HOUIVET, E. et al. Large international validation of ABSIS and PDAI pemphigus severity scores. *J. Invest. Derm.*, 2018, 139, p. 31–38. doi: 10.1016/j.jid.2018.04.042.
14. IZUMI, K., BIEBER, K., LUDWIG, R. J. Current Clinical Trials in Pemphigus and Pemphigoid. *Front Immunol.*, 2019, 10. doi: 10.3389/FIMMU.2019.00978.
15. JELTI, L., CORDEL, N., GILLIBERT, A. et al. Incidence and mortality of pemphigus in France. *J Invest Dermatol.*, 2019, 139, p. 469–473.
16. JOLY, P., HORVATH, B., PATSATSI, A. et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2020, 34(9), p. 1900–1913. doi: 10.1111/jdv.16752.
17. JOLY, P., MAHO-VAILLANT, M., PROST-SQUARCIANI, C. et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*, 2017, 389, p. 2031–2040.
18. KARRAY, M., BADRI, T. Pemphigus Herpetiformis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Dostupné na www: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482415/>.
19. KIM, J. H., KIM, S. C. Paraneoplastic Pemphigus: Paraneoplastic Autoimmune Disease of the Skin and Mucosa. *Front Immunol.*, 2019, 10, p. 1259. doi: 10.3389/fimmu.2019.01259.

20. KRIDIN, K., SCHMIDT, E. Epidemiology of Pemphigus. *JID Innov.*, 2021, 20,1(1), p. 100004. doi: 10.1016/j.xjidi.2021.100004.
21. KRIDIN, K., ZELBER-SAGI, S., BERGMAN, R. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: differences in epidemiology and mortality. *Acta Derm Venereol.*, 2017, 97, p. 1095–1099.
22. KRIDIN, K., ZELBER-SAGI, S., COMANESHTER, D. et al. Association between pemphigus and neurologic diseases. *JAMA Dermatol.*, 2018, 154, p. 281–285.
23. KRIDIN, K., SAGI, S. Z., BERGMAN, R. Mortality and Cause of Death in Patients with Pemphigus. *Acta Derm Venereol.*, 2017, 97(5), p. 607–611. doi: 10.2340/00015555-2611.
24. LANGAN, S. M., SMEETH, L., HUBBARD, R. et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris – Incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ*, 2008, 337, a180.
25. LANDEGREN, N., ISHII, N., ARANDA-GUILLEN, M. et al. A gene-centric approach to biomarker discovery identifies transglutaminase 1 as an epidermal autoantigen. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118.
26. LEE, Y. B., LEE, J. H., LEE, S. Y. et al. Incidence and death rate of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus in Korea: a nationwide, population-based study (2006–2015). *J Dermatol.*, 2018, 45, p. 1396–1402.
27. LEGER, S., PICARD, D., INGEN-HOUSZ-ORO, S. et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.*, 2012, 148, p. 1165–1172. doi: 10.1001/archdermatol.2012.1830.
28. MAO, X., LI, H., SANO, Y. et al. MAPKAP kinase 2 (MK2)-dependent and -independent models of blister formation in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol.*, 2014, 134, p. 68–76. doi: 10.1038/jid.2013.224.
29. MEIER, K., HOLSTEIN, J., SOLIMANI, F. et al. Case Report: Apremilast for Therapy-Resistant Pemphigus Vulgaris. *Front Immunol.*, 2020, 11, 588315. doi: 10.3389/fimmu.2020.588315.
30. PAOLINO, G., DIDONA, D., MAGLIULO, G. et al. Paraneoplastic pemphigus: insight into the autoimmune pathogenesis, clinical features and therapy. *Int J Mol Sci.*, 2017, 18, 2532. doi: 10.3390/ijms18122532.
31. SCHMIDT, E., WASCHKE, J. Apoptosis in pemphigus. *Autoimmun Rev.*, 2009, 8, p. 533–537. doi: 10.1016/j.autrev.2009.01.011.
32. SIGMUND, A. M., WINKLER, M., ENGELMAYER, S. et al. Apremilast prevents blistering in human epidermis by stabilization of keratinocyte adhesion in Pemphigus. Preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.07.478931>.
33. SINDHUJA, T., DE, D., HANDA, S. et al. Pemphigus Oral Lesions Intensity Score (POLIS): A Novel Scoring System for Assessment of Severity of Oral Lesions in Pemphigus Vulgaris. *Front. Med.*, 2020. doi: 10.3389/fmed.2020.00449.
34. SPINDLER, V., EMING, R., SCHMIDT, E. et al. Mechanisms Causing Loss of Keratinocyte Cohesion in Pemphigus. *J Invest Dermatol.*, 2018, 138(1), p. 32–37. doi: 10.1016/j.jid.2017.06.022.
35. TAKAHASHI, H. Desmoglein 3-reactive B cells “hiding” in pemphigus lesions. *J Invest Dermatol.*, 2017, 137, p. 2255–2257.
36. ULRICHTS, P., GUGLIETTA, A., DREIER, T. et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. *J Clin Invest.*, 2018, 128(10), p. 4372–4386. doi: 10.1172/JCI97911.
37. UZUN, S., DURDU, M., AKMAN, A. et al. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol.*, 2006, 45, p. 523–528.
38. VODO, D., SARIG, O., SPRECHER, E. The genetics of pemphigus vulgaris. *Front Med.*, 2018, 5, p. 226.
39. WALTER, E., VIELMUTH, F., WANUSKE, M. T. et al. Role of Dsg1- and Dsg3-Mediated Signaling in Pemphigus Autoantibody-Induced Loss of Keratinocyte Cohesion. *Front Immunol.*, 2019, 24,10, 1128. doi: 10.3389/fimmu.2019.01128.
40. WANG, M., LI, F., WANG, X. et al. Features and Risk Factors for Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome in 145 Chinese Patients. *Acta Derm Venereol.*, 2020, 100: adv00312.
41. WOHL, Y., DREIHER, J., COHEN, A. D. Pemphigus and Osteoporosis: A Case-Control Study. *Arch Dermatol.*, 2010,146(10), p. 1126–1131. doi: 10.1001/archdermatol.2010.257.

Do redakce došlo dne 1. 7. 2022.

Adresa pro korespondenci:
 prof. MUDr. Hana Jedličková, Ph.D.
 Dermatovenerologická klinika LF a FN u sv. Anny v Brně
 Pekařská 664/53
 602 00 Brno
 e-mail: hana.jedlickova@fnusa.cz