

Pemphigoid gestationis

MUDr. Barbora Daňová¹, prof. MUDr. Alena Pospíšilová, CSc.¹, MUDr. Olga Faustmannová, Ph.D., MBA¹,
MUDr. Jitka Kyclová²

¹Dermatovenerologické oddělení FN Brno

²Ústav patologie FN Brno Bohunice a LF MU

V kazuistickém sdělení je popsán případ tří pacientek, které byly vyšetřeny na Dermatovenerologické klinice Fakultní nemocnice Brno se vzácnou těhotenskou dermatózou – Herpes gestationis s různě vystupňovaným klinickým obrazem. U prvních dvou pacientek s rozsáhlým exantémem byla nutná hospitalizace a celková kortikosteroidní terapie. Diagnóza byla stanovena na základě klinického obrazu, histologického vyšetření ze vzorku kůže a přímé imunofluorescence. Třetí pacientka, jejíž onemocnění mělo mírný průběh, byla léčena lokálně kortikosteroidními externy a po krátkou dobu celkově antihistaminiky.

Klíčová slova: pemphigoid gestationis, klinický obraz, terapie.

Pemphigoid gestationis

The case report describes a case of the three patients which have been examined at Clinic of Dermato-venerology The University Hospital Brno with rare pregnancy disease – Herpes gestationis, with clinical various intensified. For the first two patients with extensive rashes required hospitalization and general corticosteroid therapy. The diagnosis was based on clinical, histological examination of skin biopsy and direct immunofluorescence. The third patient, where the disease was mild, was treated with local corticosteroid therapy and systematic antihistamines.

Key words: pemphigoid gestationis, clinical features, therapy.

Použité zkratky

PG – Pemphigoid gestationis

DVK – Dermatovenerologická klinika

DVO – Dermatovenerologické oddělení

GPK – Gynekologicko-porodnická klinika

Úvod

Pemphigoid gestationis, původně pro svůj vzhled též nazývaný herpes gestationis, je vzácné bulózní onemocnění spojené s graviditou. Prevalence se odhaduje na 1 : 50 000 těhotenství. Vyskytuje se jen v přítomnosti placentární tkáně. Kromě těhotenství může být PG způsoben také choriokarcinomem a molou hydatidosou (1). První projevy vznikají nejčastěji ve 2.–3. trimestru (průměrně ve 21. týdnu gravidity) (2). Vzácně se mohou objevit po porodu. Počáteční léze jsou nejčastěji lokalizovány

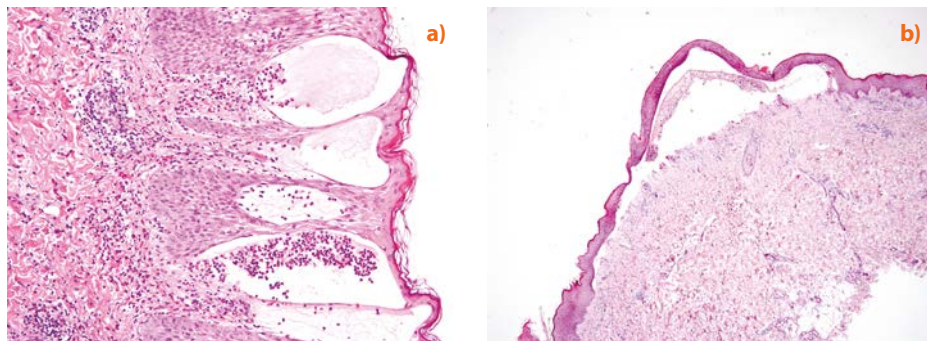
periumbilikálně jako silně svědící erytematózní ložiska s následným vznikem puchýřů. Napjaté puchýře, naplněné sérem, jsou lokalizovány na okrajích edematózních erytemových plaků, v skupení podobné včelímu roji, nebo vznikají de novo na klinicky nezápovědné kůži. Projevy se mohou rozšířit na trup a končetiny. Obličej, sliznice, dlaně a plosky jsou obvykle ušetřeny (3). Diagnostika je založena na klinickém obrazu (ten je velmi podobný bulóznímu pemphigoidu) a histologickém vyšetření ze vzorku kůže včetně přímé imunofluorescence. Pokud nedojde k sekundární infekci, kožní léze u matky se do několika týdnů po porodu hojí ad integrum. Cílem terapie je zastavit vznik puchýřků, zmírnit svědění a zabránit sekundární infekci (4). Je třeba poučit pacientku o možnosti exacerbace onemocnění při další graviditě. S každou dal-

ší graviditou má herpes gestationis závažnější průběh (4). Po porodu není vhodné užívání hormonální antikoncepce, která může také vyvolat exacerbaci onemocnění. V diferenciální diagnostice je třeba pomyslet na multiformní erytém, vyvolaný medikamentózně, pruritické urtikariální papuly a plaky v těhotenství (PUPPP), pruritus gravidarum, prurigo gestationis a dermatitis herpetiformis During.

Kazuistika číslo 1

Popis případu

Mladá gravidní pacientka byla poprvé vyšetřena na ambulanci Dermatovenerologické kliniky FN Brno v roce 2013 ve 32. týdnu gravidity s výrazně svědícími čírymi puchýřky na erytematózní spodině periumbilikálně. Pacientka (původem

Obr. 1a, b. a) Histologie – pacientka č. 1, b) histologie – pacientka č. 2 (1)

z Egypta v doprovodu manžela) nemluvila česky ani anglicky. Projevy dle manžela trvaly několik dnů, výsevu předcházela bolest hlavy, následně se dostavilo výrazné svědění kůže kolem pupku. Postupně se tvořila zarudlá ložiska v okolí pupku a drobné číré puchýřky, které se ze dne na den zvětšovaly do počtu i velikosti. Rodinná anamnéza: bezvýznamná. Osobní anamnéza: zdravá, z ničeho se trvale neléčila. Gynekologická anamnéza: primigravida, primipara, grav. hebd. 32. Farmakologická anamnéza: užívala pouze vitamínové doplňky: Calibrum Mami tbl. Alergologická anamnéza: negativní. Pracovní a sociální anamnéza: vdaná, žena v domácnosti, bydlí s manželem, oba původem z Egypta. Fyziologické funkce: váha 90 kg, výška 163 cm, poslední dny špatný spánek pro pruritus a pálení kůže. Ostatní fyziologické funkce v normě.

Výsledky

Základní hematologické a biochemické odběry nevykazovaly patologické změny, pouze byla zjištěna nízká hodnota hemoglobinu (Hb 112). Probatorní excize (vzorek kůže z periumbilikální oblasti): zčásti tangenciálně orientovaná kožní excize s výraznou akantózou a spongiózou epidermis, v papilách dermis masivní edém s tvorbou subepidermálních bul obsahujících eozinofily, intraepidermálně místy eozinofilní spongióza. Subepidermálně ložiska akumulace eozinofilů, ve vrcholech papil, místy i výraznější příměs neutrofilů, úsekovitě podél junkce vakuolární degenerace. V dermis perivaskulární lymfocytární infiltráty s účastí eozinofilů, které jsou přítomny intersticiálně – MUDr. Kyclová J., Ústav patologie FN Brno (Obrázek 1). Přímá imunofluorescence: subepidermální puchýř, imunologická aktivita nezjištěna (prim. MUDr. Faustmannová O., Ph.D., MBA, Dermatovenerologická klinika FN Brno).

Klinický obraz, průběh onemocnění a léčba

První projevy onemocnění byly lokalizovány periumbilikálně (Obrázek 2). I přes intenzivní lokální terapii (kortikosteroidní a indiferentní externa a antipruriginóza) nastalo do týdne masivní rozšíření projevů z periumbilikální oblasti téměř na celé břicho, záda, hýždě a končetiny. Pro nedostatečný efekt ambulantní léčby byla pacientka odeslána k hospitalizaci na Gynekologicko-porodnicku kliniku FN Brno. Zde byla zavedena infuzní terapie kortikoidy. Po domluvě byla pacientka přeložena k intenzifikaci lokální terapie a úpravě celkové terapie na DVK FN Brno. Pacientka byla výrazně psychicky alterovaná z kožního nálezu a intenzivního svědění kůže, neboť exantém postihoval téměř 50% kožního povrchu (Obrázek 3). Léze byly i na ne zcela typických místech, jako je obličej a křtice. Sliznice byly bez enantému. Po těle se nacházela silně svědivá erytematozní ložiska, místy anulárního tvaru s puchýřky až bulami velikosti několika centimetrů s napjatou krytkou a čirým obsahem. Kožní nález se postupně podařilo při vysokých dávkách kortikosteroidů aplikovaných parenterálně stabilizovat. Iniciální dávka při příjmu byla 12 mg Solumedrolu pro die. (Za první hospitalizace na naší klinice byla aplikována dávka 8900 mg Hydrocortisonu.) Průběh hospitalizace byl komplikován jednak nežádoucími účinky vysokých dávek kortikosteroidu – hypokalemie (2,9 mmol/l), nereagující na i. v. substituci, acne steroidea, striae distantia, výrazné cushingoidní rysy. Kromě toho se zhoršila anémie v graviditě (hemoglobin 86 g/l). U pacientky a její rodiny byla špatná compliance pro kulturní zvyky (nedodržování režimových opatření) a v neposlední řadě jazykovou bariéru. Pacientka byla po třech týdnech opětovně přeložena pro tonizace děložní a hypokalemii klesající i přes i. v. substituci na GPK FN Brno.

Obr. 2. První projevy periumbilikálně**Obr. 3.** Stav při příjmu na oddělení

Ve 36. týdnu proveden sectio caesarea pro odtok zkalené plodové vody a cervikokorporální dystonii. Narodil se chlapec 2600 g/46 cm, zdravý, bez kožních lézí. Šestinedělí bylo komplikováno rozvojem infekce v laparotomii, které si vyžadovalo i. v. léčbu antibiotiky – Klimicin 600 mg, poté přechod na Dalacin 300 mg tbl à 8 hod. po dobu 10 dní. Po porodu došlo k exacerbaci kožních projevů pemphigoid gestationis a pacientka byla opětovně přeložena na DVK FN Brno. Dávka kortikosteroidů na den se nezvyšovala vzhledem ke komplikacím s hojením rány. Snížení dávek zase nebylo vhodné vzhledem k zhoršení kožního nálezu. Při dlouhodobé terapii byla velmi poma-

lá regrese klinických projevů pemphigoig gestationis. Pacientka byla postupně převedena na perorální formu kortikoidosteroidů a po více než 2 měsících hospitalizace propuštěna do domácí péče, v den dimise na dávce 30 mg Prednisonu pro die (Obrázek 4). Dávka se postupně redukovala, až byla úplně ukončena po více než čtyřech měsících od dimise. V té době byly na kůži pouze početné, skořicově hnědé, pozánětlivé hyperpigmentace. Pacientka i manžel byli opakovaně upozorněni na možnost vzplanutí onemocnění s ještě horším průběhem při další graviditě. Léčba pacientky si vyžádala důslednou mezioborovou spolupráci Dermatovenerologické kliniky s klinikou Gynekologicko-porodnickou, s nefrologickým, hematologickým a neonatologickým oddělením.

Kazuistika číslo 2

Popis případu

37letá žena byla v červenci 2015 vyšetřena na našem pracovišti pro 2 měsíce trvajícím svědivým výsevem na mediální straně stehen a bříše. V té době byla ve 34. týdnu gravidity. Šlo o třetí graviditu. První těhotenství proběhlo bez potíží a druhé těhotenství bylo ukončeno pro avitální plod. Rodinná anamnéza: Matka pacientky zemřela na karcinom prsu, otec zdravý, dva sourozenci zdraví. Osobní anamnéza: Pacientka se z ničeho trvale neléčila, byla po apendektomii v mládí a po operaci močového měchýře. Gynekologická anamnéza: grav. heb. 34, secundipara. Farmakologická anamnéza: bez trvalé medikace, pouze vitaminové doplňky – Mamavit tbl. Alergologická anamnéza: negativní. Pracovní a sociální anamnéza: na mateřské dovolené, dříve fotografka, bydlí s rodinou.

Výsledky vyšetření

V základních hematologických a biochemických odběrech byla zjištěna lehká eozinofilie (10,5%), jinak vše v mezích normy. Z projevu na paži byla provedena probatorní excize s následným histologickým obrazem: subepidermální bula bez známek akantolýzy, s obsahem fibrinu, eozinofilů, neutrofilů, lymfocytů a histiocytů. V horní a méně i hlubší dermis řídký perivaskulární lymfocytární infiltrát s příměsí eozinofilu, nečetné eozinofily, i intersticiálně (MUDr. Kyclová J., Ústav patologie FN Brno). Přímá imunofluorescence: v preparátu nalezen

Obr. 4. Stav v den dimise

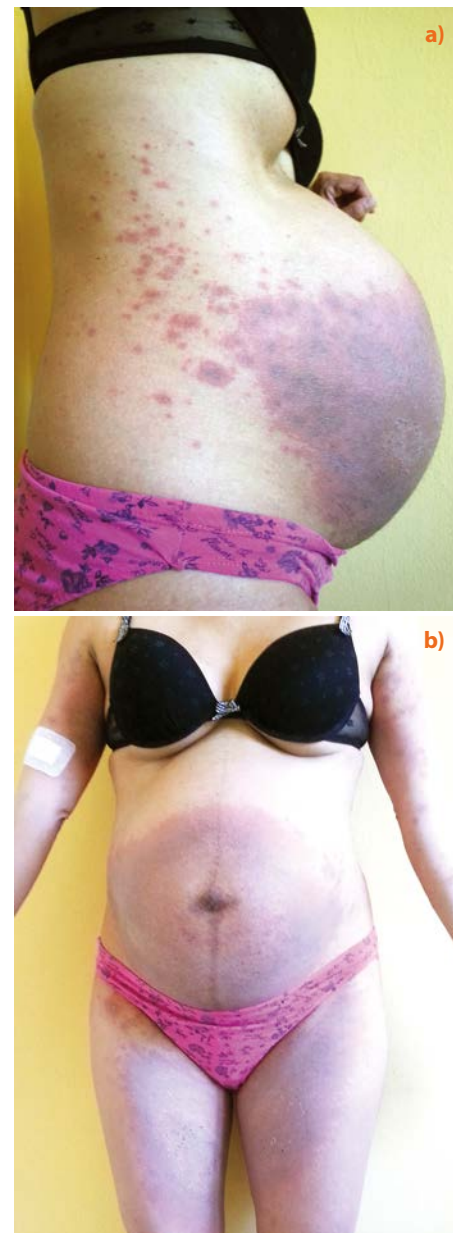


subepidermální puchýř, bez imunologické aktivity. (prim. MUDr. Faustmannová O., Ph.D., MBA, Dermatovenerologická klinika FN Brno).

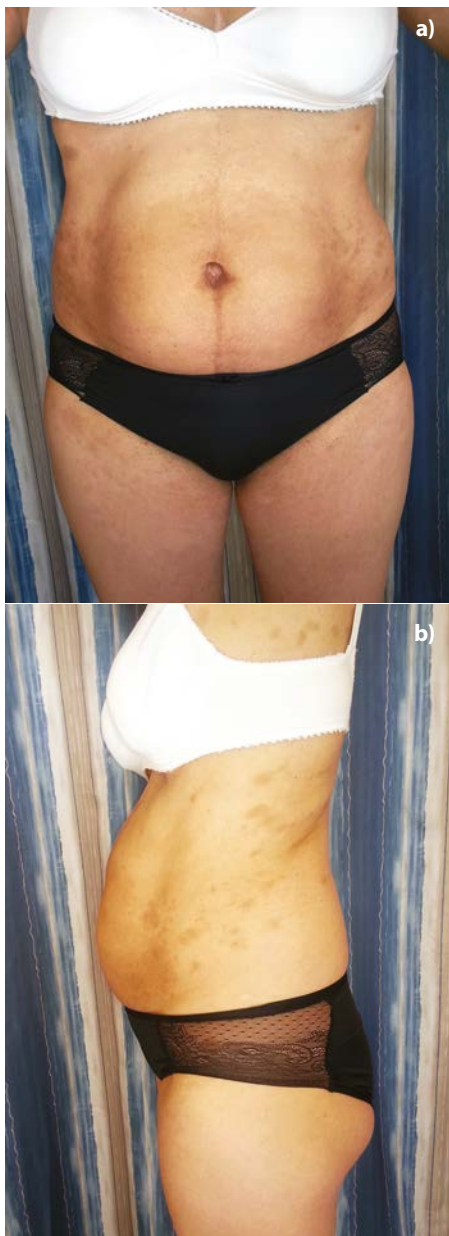
Klinický obraz, průběh onemocnění a léčba

První drobné projevy herpes gestationis vznikly periumbilikálně v 26. týdnu gravidity. Postupně se objevily na mediálních a ventrálních stranách stehen, na pažích a nejvíce bylo postiženo břicho. Na bříše vzniklo rozsáhlé splývající ložisko velikosti cca 20 cm průměru růžovofialové barvy se živějším plastickým periferním lemem. Na laterálních stranách trupu se objevily solitérní puchýřky. Drobné herpetiformně uspořádané puchýřky na erytematózní spodině vznikly i na prsou, v oblasti dekoltu a krku. Obličej a dutina ústní byly bez postižení. Pacientka se snažila zpočátku léčit sama. Lokálně si aplikovala pouze Bepanthen krém. Ve 34. týdnu gravidity však došlo k výrazné progresi projevů a pacientka navštívila naše pracoviště. V té době již bylo postiženo 20% kožního povrchu (Obrázek 5). Vzhledem k rozsahu byla pacientka přijata k celkové terapii za hospitalizace. U pacientky byla zahájena

Obr. 5. Pacientka z druhé kazuistiky při příjmu na oddělení



kortikosteroidní terapie v iniciální dávce 300 mg Hydrocortisonu i. v. pro die a antihistaminiky (Claritin tbl). Pacientka byla vyšetřena i na gynekologické ambulanci GPK FN Brno, kde nebyl shledán patologický nález. Dávka Hydrocortisonu se postupně redukovala a pacientka byla převedena na kortikosteroidy per os. Při zavedené terapii kožní nález postupně regredoval, nové projevy nevznikaly. Po více než týdnu byla pacientka propuštěna do domácího ošetřování na dávce 30 mg Prednisonu pro die, v zevní terapii bylo pokračováno v aplikaci Elocom krému v kombinaci s polysanem. Krátce po dimisi se pacientce narodila zdravá holčička. Po porodu došlo k exacerbaci klinických projevů herpes gestationis, a proto byla dávka kortikosteroidů přechodně zvýšena. Dítě

Obr. 6. Pacientka z druhé kazuistiky v den dimise

bylo vzhledem ke kortikoterapii sledováno na neonatologii, kožní postižení nebylo prokázáno. Morfy u pacientky postupně vybledávaly, pruritus ustupoval. Erytémové makuly s vezikulami nejdéle přetrvávaly na bříše a na hřbetech rukou. Kortikosteroidní terapie byla postupně redukována a ukončena za 10 týdnů od porodu. Na poslední kontrole byly patry již pouze barevné změny (Obrázek 6).

Kazuistika číslo 3

Popis případu

Pacientka byla konziliárně vyšetřena na DVO za hospitalizace na GPK FN Brno pro svědivý výsev po těle. Pacientka, multipara, druhý den po vaginálním porodu. Rodinná anamné-

za: bez pozoruhodností. Osobní anamnéza: Hypothyreosis na substituci. Gynekologická anamnéza: čtvrtá gravidita, všechny gravidity dosud bez potíží, děti zdravé. Farmakologická anamnéza: Euthyrox 50 ug, Detralex tbl., Fraxiparine 0,4 ml (pouze za hospitalizace). Pracovní a sociální anamnéza: na mateřské dovolené, dříve pracovala v administrativě, bydlí s rodinou. Fyziologické funkce v normě, pouze horší spánek pro pruritus.

Výsledky vyšetření

Základní hematologické a biochemické odběry byly v normě, probatorní excize vzhledem k typickému klinickému obrazu nebyla indikována.

Klinický obraz průběh onemocnění a léčba

První projevy onemocnění vznikly asi 14 dnů před porodem v oblasti lemu kalhotek, které pacientka popisovala jako zarudlá ložiska bez puchýřků, bez erozí s výrazným svěděním hlavně v noci. Druhý den po porodu došlo ke značnému zhoršení kožních projevů. Na erytematózních ložiskách se tvořily ve shlucích puchýřky s čirým obsahem. Na trupu se objevily urtikariální pupeny s vezikulami, na bříše splývající do souvislé plochy velikosti až 15 cm. Nově byly postiženy i paže a dolní končetiny. Byla zavedena celková terapie antihistaminiky (Claritine tbl., Dithiaden tbl.) a lokálně byl aplikován na noc Elocrom crm + 30% zinkový olej, v průběhu dne polysan ve vrstvě. Mírné zhoršování projevů trvalo asi týden. Poté nastal zlom a pomalá regrese. Pacientka byla na naší ambulanci dispenzarizovaná dalších 6 týdnů. Při poslední kontrole byly patry pouze pozánětlivé hyperpigmentace. Holčička byla zcela zdravá, bez kožních projevů.

Diskuze

Pemphigoid gestationis je vzácná autoimunitní bulózní, výrazně svědicí těhotenská dermatóza, u které je uváděná vazba s HLA-DR3 a HLA-DR4, což by mohlo vysvětlovat větší výskyt u žen bílé rasy ve srovnání se ženami černé rasy (5). Onemocnění v erupční fázi bývá někdy doprovázeno únavou a horečkou, v krevním obrazu je přítomna eozinofilie, někdy až přes 50%. Taktéž u naší pacientky byla zjištěna lehká eozinofilie nad 10%.

Počáteční projevy vznikají nejčastěji ve druhém trimestru, ale vzácně mohou vzniknout i po porodu, což také odpovídá době vzniku projevů onemocnění pacientek námi sledovaných. U první se onemocnění manifestovalo poprvé kolem 32. týdnu gravidity, u druhé po 25. týdnu gravidity a ve třetím případě těsně po porodu. U všech žen vznikly první morfy periumbilikálně a byly provázeny silným svěděním.

Těsně před porodem – vlivem hormonů, dochází často k výraznému zhoršení. Progesteron má na onemocnění imunopresivní efekt, zatímco estrogény působí stimulačně. Ke zhoršení peripartálně došlo u všech pacientek. Exacerbaci může znovu vyvolat také užívání hormonální antikoncepce nebo menstruace, ale nejčastěji je to další gravidita. S každou další graviditou morfy vznikají dříve a průběh je závažnější.

Přibližně 10% novorozenců má kožní projevy podobné jako u matky v důsledku přechodu protilátek přes placentu. Projevy u novorozence v průběhu několika týdnů vymizí s odbouráváním mateřských autoprotilátek (4). Na našem pracovišti jsme se s postižením novorozenců zatím nestřetli, všechny děti byly po narození bez kožních lézí.

PG je autoimunitní onemocnění, u kterého dochází ke tvorbě IgG protilátek proti antigenům hemidesmosomů BP 180 (BPAG2, kolagenu XVI) a méně často k BP230 a následné aktivaci komplementu, akumulaci zánětlivých buněk, aktivaci proteáz s poškozením tkáně a vzniku subepidermálního puchýře. Cirkulující protilátky se někdy nazývají Herpes gestationis faktor. V histologickém obraze je patrna tvorba subepidermálních bul, v horním koriu zánětlivý buněčný infiltrát s mnoha lymfocitními buňkami, neutrofilny a eozinofilními leukocyty, vakuolární degenerace bazální vrstvy epidermis. Histologický nálezu u našich pacientek byl zcela typický (viz obrázky 1). V imunoflorescencii jsou charakteristická lineární depozita C3 složky komplementu v bazální membráně, u 50% i depozita IgG, IgA. IgG a C3 se nachází také v placentě (6). Nepřímou imunoflorescencí lze prokázat v séru cirkulující protilátky proti bazální membráně Herpes gestationis faktor (7).

Protože PG je vzácné onemocnění, kontrované studie nejsou k dispozici. Nicméně systematická terapie kortikosteroidy u závažnějšího případu zůstává základem léčby (2). Ke zmírnění

svědění se celkově podávají antihistaminika a lokálně externa ve formě lotia s nízkou koncentrací glukokortikoidů a gely s antihistaminiky. U těžších případů je indikovaná celková kortikosteroidní terapie v dávce 0,5 mg Prednisonu/kg pro die. Lze použít i intravenózní imunoglobulin, imunosupresivní léky jako azathioprin nebo cyklosporin – nutno však pečlivě zvážit jejich bezpečnost v těhotenství nebo během kojení. Ve většině případů onemocnění vymizí spon-

tánně během několika dnů až týdnů po porodu. Někdy však není onemocnění postpartálně zvládnuté pouze monoterapií kortikosteroidy. V takových případech lze podávat kombinaci kortikosteroidů s dapsonem nebo azathioprinem, pacientka je nekojící (8).

Závěr

Výše popsané kazuistiky dokumentují raritní, výrazně svědící bulózní dermatózu

v graviditě s různě závažným klinickým obrazem. Lehčí formy jsou obvykle zvládnuté pouze lokální terapií, ale v těžších případech se nevyhne celkové terapii kortikosteroidy. V závažnějších případech může onemocnění svými komplikacemi ohrozit na životě matku i plod. S každou další graviditou má Herpes gestationis závažnější průběh (4). Důležitá je časná a správná diagnostika, léčba a mezioborová spolupráce.

LITERATURA

1. Vaughan JSA, Hern S, et al. A prospective study of 200 women with dermatoses of pregnancy correlating clinical findings with hormonal and immunopathological profiles. *Br. J. Dermatol.* 1999; 141: 71.

2. Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol.* 1999; 24: 255.

3. Shimanovich I, Skrobek C, Rose C, Nie Z, Hashimoto T, Brocker EB, et al. Pemphigoid gestationis with predominant involvement of oral mucous membranes and IgA autoanti-

bodies targeting the C-terminus of BP180. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47: 780.

4. Warshauer E, Mercurio M. Update on dermatoses of pregnancy. *Int J Dermatol.* 2013; 52(1): 6–13.

5. Chi CC, Wang SH, Charles-Holmes R, Ambros-Rudolph C, Powell J, Jenkins R, et al. Pemphigoid gestationis: early onset and blister formation are associated with adverse pregnancy outcomes. *Br J Dermatol.* 2009; 160: 12–22.

6. Braun-Falco O, Plewing G, Wolf HH. *Dermatológia a venerológia. Osveta*, 2001; 1: 580–581, 601–602, 1012–1017.

7. Jenkins RE, Shornick JK, Black MM. Pemphigoid gestationis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1993; 2: 163–173.

8. Shornick JK. Herpes gestationis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987; 17: 539.

9. Košťálová M. Kožní choroby v těhotenství – II. Část. Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK Hradec Králové, dostupné z: <http://www.dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2009/01/05.pdf>.