

# Diagnostika, terapie a vstup biologické léčby do skupiny autoimunitních puchýřnatých dermatóz – část II

## Subepidermální puchýřnaté autoimunitní dermatózy

doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.

Klinika nemocí kožních a pohlavních, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

Přehledový článek shrnuje diagnostická kritéria a terapeutická i podpůrná doporučení v péči o častá subepidermální autoimunitní puchýřnatá onemocnění včetně biologické terapie těchto klinických jednotek.

**Klíčová slova:** autoimunitní puchýřnaté dermatózy, diagnostická kritéria, terapeutická doporučení, biologická terapie.

### Autoimmune blistering diseases – diagnosis, therapy and introducing of biologics into therapeutical approach – part II

Review article summarizes diagnostic criteria and therapeutical and supportive care recommendations in management of common subepidermal autoimmune bullous diseases including biologic therapy of these clinical entities.

**Key words:** autoimmune bullous diseases, diagnostic criteria, therapy, supportive care, biologic drug management.

### Subepidermální vznik puchýře

#### Skupina onemocnění pemphigoidu Bulózní pemphigoid

Bulózní pemphigoid (BP) je nejčastějším zástupcem tzv. skupiny pemphigoidů. Jde o chronicky probíhající, autoimunitní puchýřnaté onemocnění, charakterizované přítomností IgG (méně často IgM, IgA a IgE) autoprotilátek proti antigenům BP230 (BPAG1) a BP180 (BPAG2), které tvoří součást hemidesmosomu. Po vazbě autoprotilátek na NC16A doménu extracelulární části antigenu BP180 dojde k aktivaci komplementu a spustí se zánětlivá kaskáda, ústící v poškození hemidesmosomu a vzniku subepidermálního puchýře.

Onemocnění se vyskytuje v počtu asi 6 případů/1 mil. obyvatel/rok (Francie a Německo 6,6 případů/1 mil. obyvatel/rok; Spojené království 4,3 případů/1 mil. obyvatel/rok).

V Evropě je nejčastěji diagnostikovaným subepidermálním, autoimunitním puchýřnatým onemocněním (incidence a prevalence roste). Onemocnění nevykazuje rasovou predilekci ani preferenci dle pohlaví, i když některé prameny udávají mírnou převahu postižení u mužů. **Typicky postihuje věkovou skupinu starších** (průměr 65 let), **nejčastěji po 70. roku života**. Velmi vzácně se vyskytne v mladších věkových skupinách a u dětí (většinou s dobrou prognózou). V nedávné době byla zjištěna **asociace BP s neurologickými jednotkami**, jako např. cerebrovaskulárními onemocněními, demencí, Parkinsonovou nemocí a sclerosis multiplex. Onemocnění může být indukováno i léky: PNC, diazepam, furosemid, salazosulfapyridin, UV, 5-FU (fluoro-uracil), RTG, antagonisty aldosteronu, **inhibitory dipeptidyl peptidázy 4** (DPP-4, vildagliptin – Galvus®; linagliptin – Trajenta®), anticholinergiky,

dopaminergními léčivými, nivolumabem (10) a adalimumabem (11).

#### Klinický obraz

V klinickém obraze nacházíme u typických forem (tzv. forem s generalizovanou erupcí) napjaté puchýře s čirým obsahem na elevované, erytematózní kůži, někdy je patrný částečně hemorhagický obsah puchýřů (obr. 1 a 2). Eroze se často pokrývají hemorhagickou krustou.

Lokalizace projevů je pozorována zejména v následujících oblastech – axily, laterální části krku, třísla, vnitřní strany stehů a horní část břicha. U 20–30 % pacientů zjišťujeme projevy na sliznici dutiny ústní, jako ostře ohraničené eroze bez fibrinózních povlaků, subjektivně bolestivé a špatně se hojící.

Subjektivně je klinický obraz někdy provázen svěděním. Buly se mohou objevit i na non-erytematózní kůži a obvykle se hojí bez zanechání jizev či milíí.

**Obr. 1.** Klinický typický nález u bulózního pemphigoidu (zdroj: archiv Kliniky nemocí kožních a pohlavních, FN a LF UK v Hradci Králové)



**Obr. 2.** Klinický typický nález u bulózního pemphigoidu – detail (zdroj: archiv Kliniky nemocí kožních a pohlavních, FN a LF UK v Hradci Králové)



**Obr. 3.** Bulózní pemphigoid, histologie, subepidermální dutina puchýře, barvení HE (zdroj: archiv Kliniky nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK Hradec Králové)

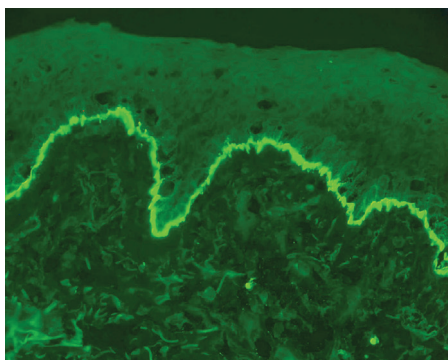


#### Vyšetření

Kožní biopsie z čerstvých puchýřů barvená hematoxylin-eosinem (HE) vykazuje subepidermální štěp a zánětlivý infiltrát s převahou eozinofilů (obr. 3).

V posledních letech se metoda ELISA etablovala jako přídavný diagnostický nástroj u řady autoimunitních puchýřnatých dermatóz. K dispozici jsou komerční diagnostické sady měřící sérové hladiny protilátek proti BP180 a BP230 antigenům. Set k detekci BP180 je více citlivý. NC16A doména je důležitým patogenním epitopem antigenu BP180 a využívá se v setu BP180 ELISA k detekci titrů protilátek korelujících dle literárních poznatků s aktivitou onemocnění (u těchto komerčních setů minimální pravděpodobnost falešně pozitivních reakcí).

**Obr. 4.** Bulózní pemphigoid, imunofluorescence přímá (DIF), pozitivita lineární fluorescence C3 v oblasti bazální membrány (BMZ) (zdroj: archiv Kliniky nemocí kožních a pohlavních, FN a LF UK v Hradci Králové)



Zlatým standardem však nadále zůstávají imunofluorescenční testy – přímá imunofluorescence (DIF). Vzorek odebraný z perilezionální tkáně je buď ihned zmrazen (preferováno), či transportován ve speciálních médiích, např. v Michelově roztoku (výsledky lze odečíst až do 2 týdnů od odběru, velmi vzácně se objeví falešně negativní výsledky). Charakteristický DIF obraz představuje průkaz lineárních IgG (70–90% pacientů) a/nebo C3 depozit (90–100% pacientů) podél bazální membrány (obr. 4). Mohou být prokázány i imunoglobuliny tříd IgA, IgM a IgE.

**Tab. 1.** Diagnostická kritéria bulózního pemphigoidu (dle 4)

Typ vyšetření	Nálezy
Klinické vyšetření	Napjaté puchýře, erytematózní plaky, svědící papule
Histologie	Subepidermální puchýř + zánětlivý infiltrát z predominantně přítomných eozinofilů a neutrofilů
DIF	Lineární C3 a IgG depozita v dermo-epidermální junkci (DEJ)
IIF při užití salt-split skin substrátu	Vazba IgG autoprotilátek na epidermální straně štěpu
ELISA/Imunoblot	BP180- a/nebo BP230-specifické IgG autoprotilátky

Typický pro bulózní pemphigoid je vroubkovaný profil depozit ve tvaru písmene „n“. Tento obraz imunoreaktantů není pro BP plně specifický, lze jej zjistit i u jizvického pemphigoidu (MMP) či u epidermolysis bullosa acquisita (EBA, profil depozit ve tvaru písmene „u“). Nálezy lze rozlišit i nepřímou imunofluorescencí solí štěpeného vzorku kůže, a to ještě před provedením DIF – viz níže. Optimální vzorek je vzorkem perilezionálním, a to normálně vyhlížející tkáň. Lezionální vzorek přináší riziko falešné positivity. U pemphigoidu je nutné se vyhnout odběru lézí z DK – nízká přítomnost antigenu BP (12).

Tabulka 1 podává diagnostická kritéria bulózního pemphigoidu.

#### Terapie

Rozsáhlé postižení může být i život ohrožující. Z těchto důvodů je nezbytná dobrá kontrola onemocnění. Závažnost onemocnění i komorbidita postižených ve starším věku, stejně jako nižší compliance při aplikaci lokální terapie, musí být vzaty v úvahu při plánování terapie.

Bulózní pemphigoid je obvykle onemocněním, u kterého dochází k hojení v průběhu měsíců až roku trvání onemocnění. V aktivní fázi je onemocnění asociováno se signifikantní



**Tab. 2.** Doporučené postupy před zahájením terapie BP dle Evropského dermatologického fóra

Kompletní krevní obraz, FW, CRP
Stanovení kreatininu, minerálů a glykemie
Stanovení transamináz, GMT, alkalické fosfatázy a bilirubinu
Stanovení albuminu
Sérologická vyšetření: hepatitis B, hepatitis C, HIV při plánované imunosupresivní terapii
U žen ve fertilním věku (ojedinělé případy) provedení těhotenského testu před zahájením terapie
Doporučuje se provedení testu thiopurin methyltransferázy před nasazením azathioprinu
Provedení testu na glukózo-6-fosfát-dehydrogenázu (G6PD) před zahájením terapie dapsonem
Vyloučit deficity IgA při plánování IVIG (vysoce dávkovaný imunoglobulin i. v.) terapie
Screening tumoru dle věku pacientů, anamnézy a fyzikálního vyšetření; vyloučení infekčních nemocí, zvláště pak TBC před zahájením plánované imunosupresivní terapie
Zvážit provedení denzitometrického vyšetření před plánovanou dlouhodobou kortikoidní systémovou terapií
Zvážit oftalmologické vyšetření (katarakta, nitrooční hypertenze) před plánovanou dlouhodobou kortikoidní systémovou terapií
Bakteriální kultivace při známkách infekce lézí
Zvážit provedení echokardiografie před zahájením terapie kortikoidy systémově, dapsonem nebo vysoce dávkovanými imunoglobuliny i. v. (IVIG)

**Tab. 3.** Doporučená terapie bulózního pemphigoidu

Lokalizované/limitované onemocnění s mírnou aktivitou
<b>Volba 1. linie</b> Superpotentní kortikoidy lokálně u mírných forem BP, aplikace na celé tělo, ne na obličej U lokalizovaných forem pouze na léze (bez validizace)
<b>Volba 2. linie</b> Kortikoidy systémově per os (validizace pro prednison) TTC + nikotinamidy (bez validizace) Dapson, sulfonamidy (bez validizace) Lokálně aplikované imunomodulátory, např. takrolimus bez validizace
Generalizované formy bulózního pemphigoidu
<b>Volba 1. linie, primární terapie</b> Kortikoidy systémově per os (validizace pro prednison)
<b>Volba 2. linie nebo ve formě adjuvantní terapie</b> Kombinace s nebo zavedení terapie následujícími léky: ■ Azathioprin (bez validizace) ■ Mykofenolát mofetil (bez validizace) ■ TTC antibiotika + nikotinamidy ■ Methotrexát (bez validizace) ■ Chlorambucil (bez validizace)

morbidity a mortalitou (2× vyšší než u stejné staré populace bez základního kožního onemocnění). Špatný celkový stav a nástup onemocnění ve vysokém věku jsou považovány za špatné prognostické faktory.

**U nově diagnostikovaných BP před zahájením terapie doporučuje Evropské dermatologické fórum (EDF) určité postupy (viz tab. 2).**

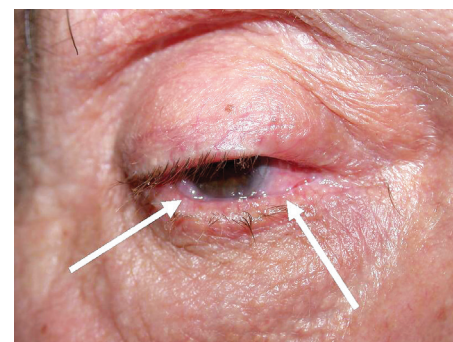
Řada terapeutických přístupů je spojována s toxicitou a bývá pacienty špatně tolerována. **Mortalita během prvního roku onemocnění je podstatně vyšší u nemocných léčených vysokými dávkami kortikoidů systémově (40 mg prednisonu/den).**

**Cílem terapie je kontrola příznaků onemocnění s minimálním výskytem nežádoucích účinků.** Užívají se protizánětlivé, imunosupresivní a imunomodulující léčivé přípravky a procedury vedoucí k odstranění cirkulujících

patogenních autoprotilátek a zánětlivých mediátorů ze sér nemocných. **Volba terapie závisí především na individuálních podmínkách pacientů, tedy zejména na rozsahu závažnosti onemocnění a přítomnosti komorbidit.** Systémově i lokálně aplikované kortikoidy (velmi potentní, clobetasol propionát) vykazují dobrý efekt a zůstávají lékem 1. linie. U generalizovaných forem BP se primárně doporučují superpotentní kortikoidy lokálně (aplikace na celé tělo, ne na obličej) a kortikoidy systémově per os (validizace pro prednison).

**Souhrn doporučené terapie podává tabulka 3.**

**I u tohoto onemocnění jsou prováděny klinické studie s biologickými léky.** Rituximab prokázal signifikantní redukci aktivity onemocnění i redukci nutné dávky kortikoidů systémově podaných. Remise

**Obr. 5.** Symblepharon v očním postižení u MMP (zdroj: archiv Kliniky nemocí kožních a pohlavních, FN a LF UK v Hradci Králové)

trvající více než 1 rok byla zjištěna u 5 nemocných. Prokázán byl i pokles protilátkové aktivity s poločasem okolo 30 dnů, pokles IgE anti-BP180 protilátek byl nižší (13, 14).

Pouze v jednotlivých případech kombinace BP a psoriázy byly zkoušeny i anti-TNFα preparáty.

**Simon a spol. (15) sledovala efekt anti-IL5 (interleukin-5) terapie u bulózního pemphigoidu a poznatky publikovali v roce 2020. Nasazen byl mepolizumab v randomizované, placebem kontrolované, dvojité zaslepené studii fáze II a autoři neprokázali efekt (15).**

**Omalizumab (humanizovaná monoklonální protilátka proti vazbě IgE) byl úspěšně testován u refrakterního bulózního pemphigoidu (16).**

**Bertilimumab (blokáda eotaxinem mediovane chemotaxe) v dávce 10 mg/kg každé 2 týdny v 30minutové infuzi a za celkového podání 3 dávek prokázal předběžně bezpečnost a snášenlivost u pacientů s bulózním pemphigoidem i přes nízké dávky současně podaného prednisonu a vykázal signifikantní redukci BPDAI indexu (Bullous Pemphigoid Disease Area Index) (17).**

V posledních letech byly provedeny i studie s nasazením anti-IL4 a anti-IL13 v terapii bulózního pemphigoidu. Geller i Abdat a spol. (18, 19) popsali úspěšné nasazení dupilumabu v terapii bulózního pemphigoidu. U většiny nemocných špatně reagujících na standardní terapii došlo k úplnému vyhojení a kontrole onemocnění (až 92,3 %).

Konečně byla v terapii bulózního pemphigoidu popsána léčiva namířená proti komplementu, např. inovativní cílená terapie monoklonální protilátkou sutimlimab (terapie řady nádorových nemocí, 20).

## Mukózní membránový pemphigoid (MMP) – jizvící slizniční pemphigoid

Jde o jednotku popisovanou též jako jizvící slizniční pemphigoid. Ta představuje skupinu vzácných chronických autoimunitních puchýřnatých onemocnění s převládajícím postižením slizničních membrán (obr. 5) včetně spojivek a příležitostně i kůže.

Onemocnění vede ke snížení visu, slepotě a k supraglotické stenóze s projevy chrapotu nebo obstrukce dýchacích cest (laryngeální a ezofageální stenóza).

Klasifikace nemocných s mukózním membránovým pemphigoidem je obtížná.

Diagnostická kritéria MMP v souhrnu představuje tabulka 4.

### Terapie

Cílem terapie MMP je suprese rozsáhlé tvorby puchýřů, podpora hojení a prevence jizvení. K potlačení aktivity onemocnění, minimalizaci rizika pro pacienty, by měly být užity nejnížší dávky imunosupresivních léků.

Onemocnění je extrémně obtížné stran terapie. I při optimální kontrole onemocnění může docházet k vývoji dalších puchýřků. Rizika a benefity terapie musí být zhodnoceny individuálně u každého pacienta.

Každodenní čištění a kompresivní terapie, aplikace lokálních přípravků na rány typu erozí, podporuje hojení. Cílem hojení ran je minimalizace traumatu okolní kůže a jizvení.

U mírných lokalizovaných forem MMP vystačíme s lokálně aplikovanými kortikoidy (na sliznice vhodné přípravky typu orabase, toho času v České republice nedostupné). Lze aplikovat i kortikoidy intraleziálně 1× týdně až 1× za 2 týdny.

U onemocnění s rozsáhlým postižením a progresivním jizvením je nutné zavedení systémové terapie prednisonem a/nebo kortikoidy spořicími imunosupresivy.

U refrakterních případů byl indikován i rituximab (anti-CD20) a v retrospektivní studii 24 pacientů vykázalo příznivou odpověď 100 % pacientů ve srovnání se 40 % pacientů léčených konvenčním způsobem.

Dapson je lékem volby u očních forem MMP a vykazuje často příznivou odpověď i u orálních forem MMP (50–200 mg/den). Jde o baktericidní a bakteriostatický přípravek proti mykobakteriím.

Tab. 4. Diagnostická kritéria mukózního membránového (jizvícího slizničního) pemphigoidu (dle 4)

Typ vyšetření	Nález
Klinické vyšetření	Eroze a ulcerace sliznic s jizvením
Histologie	Subepidermální štěp (puchýř) + řídký, smíšený zánětlivý leukocytární infiltrát
DIF (přímá imunofluorescence)	Lineární IgG a C3 depozita v DEJ
IIF při užití salt-split skin substrátu	Vazba IgG nebo IgA autoprotiátok na epidermální i dermální straně štěpu
ELISA/Imunoblot	BP180-, laminin 332, α6β4 integrin specifické IgG/IgA autoprotiátky

Terapeutický úspěch byl prokázán také při podání imunoglobulinu i. v.

U některých nemocných jsou nutné chirurgické a další intervence ke zlepšení funkčních schopností nebo v prevenci dalšího rozvoje morbidit. Tyto intervence jsou zaměřeny na následky chronického jizvení. Jde o ablaci zarůstajících řas bránící dalším poškozením a procedury uvolňující entropiím.

Terapie MMP vyžaduje koordinovaný týmový přístup. Specifické konzultace se řídí fenotypem onemocnění a postiženým orgánem. Je nutná kooperace dermatologů s internisty, oftalmology, ORL lékaři a stomatology. Namísto ale může být i kooperace s gynekology, gastroenterology a endokrinology (profylaxe osteoporózy).

U jedinců s variantou tzv. anti laminin-332 MMP naznačila zvýšené riziko malignit srovnatelné s dospělými jedinci s dermatomyositis. Toto riziko je obzvláště vysoké v prvním roce onemocnění.

### Pemphigoid gestationis

U pemphigoid gestationis (PG) jde o extrémně vzácné autoimunitní puchýřnaté onemocnění v graviditě (2., 3. trimestr) a v časně post partum periodě, často se manifestující u prvorodiček. Jednotka je řazena k těhotenským dermatózám. U cca 20 % případů se první výsev objevuje až po porodu.

V organismu postižených dochází k produkci autoprotiátok namířené proti antigenům (BP Ag) bazální membrány epidermis (uvažuje se o zkřížené reaktivitě mezi placentární tkání a kůží), výsledkem je subepidermální ztráta adheze. Onemocnění je asociováno s přítomností určitých HLA antigenů matky.

Roli v indukci onemocnění hrají i hormonální změny během těhotenství (při poklesu progesteronu exacerbace). HLA-DR3/DR4 je pozitivní u 45 % pacientek s pemphigoid

gestationis ve srovnání s 3 % pozitivních v normální populaci.

### Diagnostika v bodech

- Anamnéza
- Klinický obraz
- Histopatologie – barvení HE
- Přímá imunofluorescence (DIF) – vzorek z nepostižené perilezionální tkáně, C3 +/- IgG (v 25–50 %)
- Nepřímá imunofluorescence (IIF) – cirkulující protiátky IgG třídy proti bazální membráně, PG faktor
- Imunobloting
- ELISA – monitoring aktivity onemocnění,
- HLA typizace

### Terapie

Cílem terapie je kontrola pruritu a suprese rozsáhlého výsevu puchýřků (ne úplná eliminace). K redukci rizika pro matku i plod je nutné užití co nejnižších efektivních dávek imunosupresivních léčiv. Pacientky s mírným rozsahem a závažností onemocnění lze léčit antihistaminiky a lokálně aplikovanými kortikoidy střední potence, např. triamcinolony.

U závažných případů zůstává systémová kortikoidní terapie lékem volby. Dle literárních pramenů je též možné nasazení jiných kortikoidy spořicími imunosupresiv.

Slibnou metodu léčby představuje též chemicky oophorektomie goserelinem (luteinizační hormon uvolňující analog).

### Epidermolysis bullosa acquisita

Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) je chronické autoimunitní puchýřnaté onemocnění s postižením kůže a sliznic. Autoimunitní aktivita vede k produkci autoprotiátok namířených proti kolagenu typu VII – hlavní komponentě kotvících fibril spojujících bazální membránu s dermis. EBA je vzácným onemocněním, incidence je udá-

**Tab. 5.** Diagnostická kritéria EBA (dle 4)

Typ vyšetření	Nález
Klinické vyšetření	Nezánětlivá forma: kožní a slizniční fragilita, traumatem indukované puchýře v predilekcích, jizvení, kožní atrofie, tvorba milíí Zánětlivá forma: bulózní pemphigoid-like generalizované erupce napjatých puchýřů na erytematózním podkladu
Histologie	Subepidermální štěp (puchýř) + neutrofilní nebo mírný zánětlivý infiltrát
DIF (přímá imunofluorescence)	Lineární depozita IgG a IgA v DEJ
IIF při užití salt-split skin substrátu	Lineární depozita na dermální straně štěpu DEJ
ELISA/Imunoblot	Kolagen VII-specifický IgG nebo IgA

**Tab. 6.** Klinické jednotky asociované s dermatitis herpetiformis

Autoimunitní onemocnění štítné žlázy (hypo i hypertyreózy, Hashimotova choroba, ale i karcinomy)
Perniciózní anémie
Revmatoidní artritida
Myasthenia gravis
Systémový lupus erythematosus
Chronická gastrická atrofie – predominantně v korpusu (autoimuno?, <i>Helicobacter pylori</i> ?)
Sjögren syndrom
Diabetes mellitus typ I
Neuropatie
Lymfomy (zvl. non-Hodgkin, obdobně jako u celiakie)

vána v počtu 0,26 % případů/1 mil. obyvatel. Celkově tvoří asi 5 % puchýřnatých dermatóz. Údaje o rasové distribuci stejně jako o postižení pohlaví nejsou známy. Onemocnění se manifestuje v jakémkoliv věku, častější výskyt ale pozorujeme ve starším věku.

### Vyšetření

Vedle histologického vyšetření s barvením hematoxylinem-eosinem se v diagnostice využívají imunohistochemické techniky.

V přímé imunofluorescenci jsou typická lineární depozita IgG (méně často IgM, IgA) a C3 (též méně často) v oblasti zóny bazální membrány. Profil depozit má tvar vroubkovaného písmene „u“ (tzv. rostoucí tráva), zatímco vroubkovaný profil ve tvaru písmene „n“ je typický pro bulózní pemphigoid.

Přínosem pro korektní diagnostiku je i užití nepřímé imunofluorescence včetně užití solí štěpených technik s určením vazebného místa IgG depozit – viz tab. 5.

### Terapie

Cílem terapie je snížení rizika tvorby nových puchýřů, podpora hojení a prevence jizvících procesů i jejich následků. Nemocní s EBA většinou vyžadují systémovou terapii kortikoidy per os, protizánětlivými léky a imunosupresivy. V rámci plánování dlouhodobé systémové terapie kortikoidy je důležité nasazení kalcia, vitaminu D a event. i bifos-

fonátů pro prevenci kortikoidy indukované osteoporózy.

I u tohoto onemocnění je výzkum soustředěn na vývoj nových moderních léčiv, dosud však v terapii experimentální. Jedná se o několik cest ovlivnění patogenetických mechanismů: např. ovlivnění aktivity komplementu, ovlivnění IL-6 (nasazení Phosphatidylinositol-3-Kinase  $\delta$ , 23), apod.

### Dermatitis herpetiformis

Jde o benigní, chronické, recidivující, polymorfní kožní onemocnění, s herpetiformním výsevem puchýřků, řazené mezi autoimunitní puchýřnaté dermatózy. Provázeno je subjektivně intenzivním pruritem. Je součástí spektra gluten-senzitivních onemocnění. Vedle polymorfního klinického obrazu a v typických případech výsevu drobných herpetiformních puchýřků (obr. 6) zjišťujeme i drobné, rychle se hojící hemoragie na špičkách prstů horních a dolních končetin (dermatoskopie). U dětí nalézáme i purpury a petechie palmárně. Onemocnění vykazuje predilekci. Klinické změny bývají v souvislosti s místy tahu a tlaku. Bývá postižena sklovina zubů – bodovité deprese, změny zbarvení. Onemocnění nepostihuje sliznice.

U nemocných s DH je zjišťována zvýšená incidence autoimunitních onemocnění, zvláště pak autoimunitních onemocnění štítné

**Obr. 6.** Klinický obraz dermatitis herpetiformis – drobné herpetiformní puchýřky v detailu (zdroj: archiv Kliniky nemocí kožních a pohlavních, FN a LF UK v Hradci Králové)

žlázy, perniciózní anémie a diabetes mellitus typu I (tab. 6).

Dermatitis herpetiformis je charakterizována ukládáním depozit IgA ve vrcholcích papilární dermis, jež indukuje imunologickou kaskádu vedoucí k nahromadění neutrofilů a k aktivaci komplementu (imunologicky podmíněná odpověď na chronickou stimulaci střevní mukózy glutenem ve stravě s následnou aktivací kožních endoteliálních buněk a cirkulujících zánětlivých buněk včetně neutrofilů).

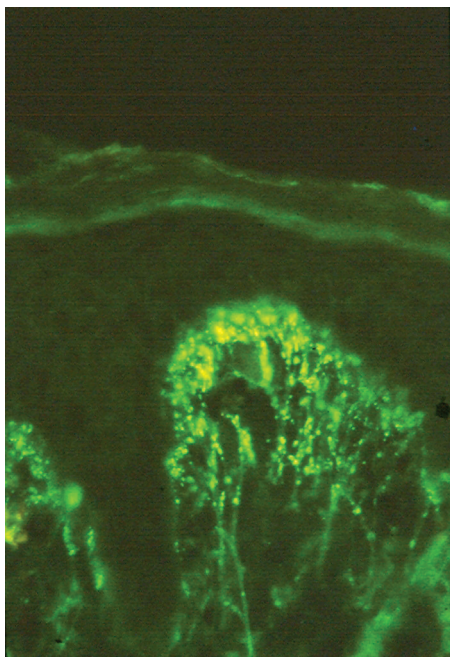
Etiopatogeneze spočívá pravděpodobně především v interakci určitých peptidů; enzymu tkáňové transglutaminázy (tTG, enzym účastnící se formace buněčného obalu během diferenciací keratinocytů) a střevního imunitního systému, která vyústí v aktivaci gluten-responsivních T-lymfocytů v slizniční střevní mukóze.

Hlavním autoantigenem kožních změn u DH je epidermální transglutamináza TG3. I mírné lokální trauma přispívá k uvolnění cytokinů a k chemoatrakci aktivovaných neutrofilů (to odpovídá i lokalizaci lézí DH v často traumatizovaných oblastech – kolena a loketní krajiny).

Aplikace glutenu přímo na kůži, či do kůže, nevyvolá kožní erupce, perorální expozice však ano. Vývoj kožních lézí je tedy závislý na střevní komponentě glutenové expozice. Incidence protilátek proti tTG/tGA i anti-endomysialních protilátek (EmA) je u DH poněkud nižší než u celiakie. U dermatitis herpetiformis je udávána v 66–75 % pro IgA-tTG a v 67–72 % pro IgA-EmA. Titry tTG a klesají s nasazením bezlepkové diety a po 2 letech nejsou detekovatelné.



**Obr. 7.** Granulární depozita IgA ve vrcholcích papil koria u dermatitis herpetiformis – přímá imunofluorescence (zdroj: archiv Kliniky nemocí kožních a pohlavních, FN a LF UK v Hradci Králové)



#### Vyšetření

Běžná hematologická a biochemická vyšetření neposkytují specifické nálezy poukávající na diagnózu tohoto onemocnění.

V diagnostice se vedle histologického vyšetření a přímé imunofluorescence uplatňují i sérologické metody, resp. určení přítomnosti specifických protilátek. Sérologické testy prokazují přítomnost protilátek proti endomysiu (EmA) a proti tkáňové transglutamináze (tTG). S přítomností těchto protilátek se setkáváme spíše u pacientů s totální atrofií klků než u nemocných s parciální formou atrofie, což jsou nejčastější formy postižení střeva u DH. Jako konfirmační testy nejsou tedy u DH příliš senzitivní. Nicméně např. přítomnost EmA protilátek v séru nemocných znamená velmi suspektní diagnózu DH.

IgA anti-endomysální protilátky jsou nejvíce specifické pro gluten-senzitivní enteropatii. Jsou prokazatelné až u 80 % pacientů s DH a u více než 95 % nemocných s celiakií. Přítomnost těchto protilátek koreluje s rozsahem střevního postižení. Nicméně u určitého počtu nemocných tyto protilátky nelze prokázat, a to ani v aktivní fázi onemocnění.

Specifické je stanovení tTG protilátek. EmA a tTG protilátky jsou tedy sérologickými markery gluten-senzitivní enteropatie

**Tab. 7.** Diagnostická kritéria dermatitis herpetiformis – Morbus Duhring ve shrnutí (dle 4)

Typ vyšetření	Nálezy
Klinické vyšetření	Symetricky rozložené papulovezikuly a puchýřky s erozemi a s krustami nad extensory končetin a na hýždích, ramenou i ve kštici. Intenzivní svědění
Histologie	Subepidermální separace, granulocyty (zvl. neutrofilů a eosinofilů) s formací papilárních mikroabscesů
DIF (přímá imunofluorescence, tzv. zlatý standard)	Granulární IgA depozita v zóně bazální membrány s maximem ve vrcholcích dermálních papil
IIF (nepřímá imunofluorescence na substrátu opičího jícnu)	Anti-endomysální IgA protilátky ELISA IgA proti epidermální/tkáňové transglutamináze

**Tab. 8.** Léky ovlivňující dermatitis herpetiformis (dle 21)

Název léku	Iničiální dávka	Dávkovací rozmezí
Dapsone	100 mg/den	50 mg ob den až 300 mg/den
Sulfapyridin	2 g/den	0,5 až 4,0 g/den
Sulfamethoxypyridazin	0,5 g/den	0,5 až 1,5 g/den

u pacientů s DH. Stanovení EmA u nemocných s DH slouží k identifikaci gluten-senzitivní enteropatie a k monitorování efektu bezlepkové diety. Pozitivní nález EmA u DH pacientů s příznaky malabsorpce znamená indikaci k odbornému gastroenterologickému vyšetření.

Stanovení stupně a rozsahu střevního poškození odborným gastroenterologickým vyšetřením je na místě i u pacientů léčených pouze nasazením dapsonu (supresivní terapie bez bezlepkové diety, nicméně **bezlepková dieta by měla být zásadní součástí terapie** – viz níže). Tito pacienti totiž běžně vykazují po letech této terapie symptomy a následky neléčené celiakie (preventabilní při včasné terapii). Význam má především monitoring IgA třídy imunoglobulinů. Negativní EmA (negativní až u 10–37 % pacientů) a protilátky proti tTG nevylučují diagnózu DH (DH s latentní gluten senzitivní enteropatií či DH na bezlepkové dietě). Stanovení cirkulujících IgA protilátek proti tTG vykazuje u DH specifitu 98 % a senzitivitu 89 %. Komparativní studie užití EmA a tTG imunoesejí ke screeningu pacientů s celiakií a pacientů s DH na projevy gluten senzitivní enteropatie vykázaly u obou vysoký stupeň senzitivity a specifity. Z hlediska nákladů se doporučuje provést testy na protilátky proti tTG jako základní.

Vedle anamnézy a pečlivého klinického vyšetření mohou správnou diagnózu prokázat mikroskopická vyšetření – histopatologické a imunohistochemické (nastíněny v tab. 7, obr. 7). Laboratorně je **prokazatelná alterace koagulace krevní u DH – prodloužení fibrinolýzy, kryofibrinogenemie.**

V séru pacientů s DH byly zjištěny autoprotilátky proti tzv. hsp 60, hsp 70, hsp 90 – tepelné šokové proteiny (heat shock proteiny), není jisté zda jde o epifenomén nebo jejich přítomnost vykazuje patogenetickou relevanci.

Tab. 7 podává souhrnný přehled diagnostických kritérií.

#### Terapie

**Nejužívanější terapií u DH je supresivní terapie s užitím sulfonů** (zejména dapsonu), příležitostně sulfamethoxypyridazinu (u osob nad 50 let) a sulfapyridinu (viz tab. 8). Perorální terapie potlačí kožní příznaky. Nemá vliv na další ukládání depozit IgA v kůži ani vliv na střevní sliznici. Dapsone ani jiné typy sulfonů již nejsou v České republice registrovány, dostupnost přípravku je zajištěna cestou mimořádného dovozu.

**Dapsone vedle řady jiných mechanismů účinku především inhibuje přenos signálu indukovaného chemoatraktanty** (inhibice akumulace neutrofilů) a **suprimuje funkce adherence neutrofilů** zprostředkované integrinem a snižuje i uvolnění prostaglandinů a leukotrienů (protizánětlivý efekt). Po nasazení dapsonu se kožní změny začínají hojit již v průběhu 2 dnů, do 1 týdne dochází k úplnému odhojení. Při přerušení terapie dochází k rychlému relapsu. **Průměrná denní dávka, schopná kontrolovat onemocnění, je 100 mg/den.** Tato terapie však vyžaduje velmi pečlivý monitoring pro řadu vedlejších účinků.

**Methemoglobinemie je nejčastějším vedlejším účinkem.**

**Prvé 3 měsíce terapie je žádoucí vyšetřovat krevní obraz, diferenciální krevní obraz**

a počet retikulocytů každé 2 týdny, poté v 3měsíčních intervalech. Souhrn doporučených vyšetření před zahájením léčby dapsonem uvádí tabulka 9.

Částečný protektivní efekt v rozvoji hemolýzy vykazuje podání vitamínu E (800 IU/den, po dobu 4 týdnů). Rychlý pokles leukocytů pod  $4 \times 10^9/l$  je indikací k přerušení terapie.

Popsán byl i **syndrom hypersenzitivity na dapson** s projevy horečky, kožních změn, lymfadenopatie a multiorgánového postižení. Syndrom může být doprovázen žloutenkou, hepatomegalií, fotosenzitivitou, splenomegalií a eosinofilií a s latencí 3 a více měsíců dochází i k rozvoji hypertyreoidismu.

Zjištění, že bezlepková dieta může přispět k odhojení kožních změn, by mělo vést k označení této diety jako léčebné metody volby. Nicméně, určité aspekty této terapie nejsou pacienti s DH vždy pozitivně přijímány:

- Bezlepková dieta musí být striktní, jinak nelze dosáhnout kontroly onemocnění. Při téměř přísné dietě lze ovšem dosáhnout snížení nutné dávky sulfonů v perorální léčbě.
- Signifikanční redukce dávky per os podávaných sulfonů je možná průměrně po 6–9 měsících trvání přísné bezlepkové diety.
- Průměrně 2 roky přísné bezlepkové diety jsou nutné ke kontrole DH bez nutnosti nasazení perorální terapie.

I když bezlepková dieta znamená pro pacienta řadu sociálních restrikcí, jistě její výhody převažují nad systémovou terapií sulfony. Bohužel řada dermatologů nemá s bezlepkovou dietou zkušenosti, což je dalším důvodem k nutnosti spolupráce s odborníky v oblasti diety a gastroenterologie.

V současné době se jako smysluplná jeví iniciální terapie dapsonem po dobu 6 měsíců (krátkodobá kontrola onemocnění) se zavedením přísné bezlepkové diety (dlouhodobé ovlivnění enteropatie) a s postupnou redukcí podávané dávky léku per os dle vývoje klinické odpovědi.

Nesteroidní protizánětlivá léčiva mohou onemocnění exacerbovat, nicméně ibuprofen se jeví jako bezpečný přípravek. Indukovat či exacerbovat onemocnění mohou též halogenidy, zejm. jodidy (CAVE: kuchyňská sůl, mořské ryby ve stravě, apod.).

Tabulka 10 shrnuje nežádoucí účinky dapsonu.

### Lineární IgA bulózní dermatóza

Lineární IgA bulózní dermatóza (LABD) je řazena mezi autoimunitní puchýřnaté dermatózy. **Gluten-senzitivní enteropatie není s LABD spojována.**

Onemocnění LABD se objevuje po infekcích, jako např. po brucelóze, tuberkulóze, varicelle, herpes zoster, gynekologických infekcích, plicních infekcích (Paecilomyces) a infekcích horních cest dýchacích. Potencionální role těchto infekcí pro stimulaci IgA slizniční imunitní odpovědi není dosud jasná.

Asi v 5 % případů LABD byly zjištěny i maligní onemocnění, jako např. Hodgkinovy, non-Hodgkinovy lymfomy a chronická lymfatická leukemie, ale i solidní tumory typu karcinomu močového měchýře.

Byla zaznamenána i jiná asociovaná onemocnění, jako např. polycythemia rubra vera, plasmocytom, mnohočetný myelom, karcinom prsu, spinocelulární karcinom jícnu, ekrinní karcinom, karcinom tlustého střeva, oční melanom, karcinom děložního čípku, karcinom štítné žlázy, apod. Hodnověrnost těchto asociací mezi LABD a maligními stavy není ovšem známa.

Lineární IgA dermatóza může být indukována i některými léky (vankomycin (22), somatostatin, phenytoin, amiodaron, diklofenak, captopril, sodné soli PNC, ampicilin).

U řady nemocných je původ onemocnění idiopatický. U onemocnění byla zjištěna silná asociace s autoimunitními haplotypy HLA-B8 (zejména u dětí), CW7 a DR3.

Kromě kůže (obr. 8) mohou být u LABD v 50–60 % postiženy i sliznice (spojivka, dutina ústní). Tyto případy jsou spojovány s horší prognózou, rizikem jizvení a perzistencí projevů.

Komplexnost a heterogenita cílových antigenů u LABD byla v literatuře opakovaně popsána. V oblasti dermo-epidermální junkce je lokalizovaná řada antigenních determinant na různých úrovních: lamina lucida, sublamina densa, případně obě struktury najednou.

Nejlépe charakterizovaný antigen je protein o molekulární hmotnosti 97 kD extrahovaný z lidské epidermis, který váže IgA protilátky v sérech nemocných s LABD.

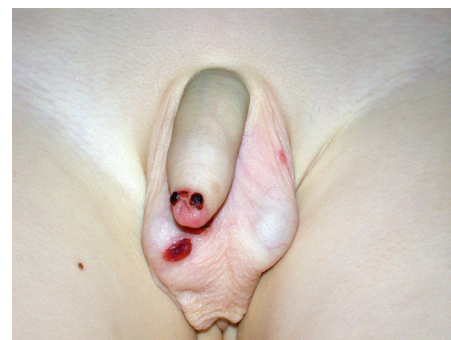
Tab. 9. Laboratorní vyšetření před zahájením terapie dapsonem

Krevní obraz + diferenciální krevní obraz
Billirubin
ALT
AST
GMT
Kreatinin
Hladina methemoglobinu
Glukózo-6-fosfát-dehydrogenáza (G6PD)
Sérologie hepatitid
Moč chemicky + sediment

Tab. 10. Nežádoucí účinky u dapsonu

Farmakologický/toxický
Methemoglobinémie, hemolýza, anémie
Nauzea, zvracení, únava, anorexie, cefalea, závratě
Alergický/idiopsynkratický
„Dapson hypersensitivity syndrome“
Agranulocytóza
Fotosenzitivita
Periferní neuropatie

Obr. 8. LABD u dětí, eroze s krustami po puchýřnatých eflorescencích v krajině genitálu (autor: doc. MUDr. J. Čelakovská, Ph.D., Klinika nemocí kožních a pohlavních, FN a LF UK Hradec Králové)



Protilátky s vazbou na tento antigen jsou ukládány v oblasti lamina lucida v substrátu kůže štěpením solným roztokem. Dle dnešních poznatků představuje tento protein část extracelulární domény (proteolytický fragment) antigenu bulózního pemphigoidu – BP2 (molekulární hmotnost 180 kD, kolagen typ XVII/).

### Vyšetření

V plně manifestních lezích prokazuje subepidermálně lokalizovaný puchýř s převahou infiltrátu z polymorfonukleárů; mohou být přítomny i monocyty a eozinofily. Zmrazené řezy krytu puchýře pomohou u některých postižených vyloučit epidermální nekrózu v celém rozsahu epidermis (charakteristickou pro toxickou epidermální nekrózu).

Přímá imunofluorescence prokazuje v perilezionální i zdravé tkáni lineární depozita IgA,

především IgA1 subtřídy (event. i C3, výjimečně i IgG a IgM v zóně bazální membrány).

**V soli štěpeném preparátu jsou depozita protilátek prokazatelná jak na epidermální, tak na dermální straně štěpu.** Autoprotilátky jsou IgA třídy.

**U asi 40% až 60% pacientů s LABD (u dětí až 80%) prokáže nepřímá imuno-fluorescence cirkulující protilátky s vazbou na antigeny bazální membrány.** Vyšší senzitivity je dosaženo při testech na soli štěpeném substrátu (1 M NaCl roztok).

Zároveň je u dětí udáván vyšší záchyt cirkulujících protilátek ve srovnání s dospělými pacienty s LABD.

U léky indukované LABD lze v diagnostice užít léky-indukovaný lymfocytární stimulační test (tab. 11).

### Terapie

V terapii jsou nasazovány **kortikoidy systémově** (0,25–0,50 mg/kg/den; u případů s protilátkami reagující s antigeny v oblasti lamina lucida), **některé případy** (tzv. dermální typy LABD) **dobře reagují na léčbu sulfony.**

**Tab. 11.** Diagnostická kritéria lineární IgA bulózní dermatózy ve shrnutí (dle 4)

Typ vyšetření	Nález
Klinické vyšetření	Polymorfní obraz s erytémem, puchýřky a erozemi na kůži a na sliznicích
Histologie	Puchýře subepidermálně lokalizované, akumulace neutrofilů v papilární dermis
DIF (přímá imuno-fluorescence)	Lineární IgA depozita v dermo-epidermální junkci
IIF (+ Salt-split skin preparát)	Vazba IgA na epidermální/dermální část štěpu
ELISA/Immunoblot	IgA autoprotilátky proti ektodoméně BP180 (LAD-1)

**Terapie idiopatických případů je obvykle zahájena podáním sulfonů** v dávce 25–50 mg denně s následným postupným zvýšením na dávky 100–150 mg denně. Z důvodů manifestace vedlejších účinků sulfonů je vhodné před zahájením terapie stanovit hladinu glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy.

Zlepšení klinického nálezu lze očekávat do 2–3 dnů. Alternativně lze podat sulfapyridine v dávkách od 250 mg do 3 g denně.

**U případů, kdy tyto formy terapie selžou, se nasazují kortikoidy systémově** (u případů s protilátkami reagující s antigeny v oblasti lamina lucida); **byly popsány i efekty při užití azathioprinu, cyklosporinu, kolchicinu, i.v. imunoglobulinů a dik-**

**loxacilinu** (polosyntetický penicilin používaný jako sodná sůl zejm. proti stafylokokům produkujícím penicilinázu) u některých nemocných.

**Objevily se i zprávy o úspěšné terapii biologiky** – rituximabem (anti CD20) a za užití kombinované terapie tetracyklinem a deriváty niacinamidu.

**U léky indukovaných onemocnění postačuje vysazení léku**, např. u vankomycinu, lze očekávat zastavení tvorby nových lézí 2–3 týdny po vysazení. U juvenilních typů (benigní chronická bulózní dermatóza dětí s manifestací mezi 3. a 5. rokem života) se často odhojují před pubertou.

Lokální terapie je obdobná jiným autoimunitním puchýřnatým onemocněním.

### LITERATURA

1. International Pemphigus & Pemphigoid Foundation. Pemphigus. [Internet; cited May 2019]. Available from: <http://www.pemphigus.org/research/clinically-speaking/pemphigus/>.
2. Cetkovská P, Komorousová M, Lomicová I. Management of a pemphigus with IgA and IgG antibodies and coexistent lung cancer. (Therapeutic Hotline). Dermatologic Therapy. 2014; 27(4): 236–239. published online 25 Jul 2014. doi: 10.1111/dth.12126.
3. Cetkovská P. Autoimunitní bulózní dermatózy. Čes-slov Derm. 2006; 81(4): 188–196.
4. Otten JV, Hashimoto T, Hertl M, et al. Molecular Diagnosis in Autoimmune Skin Blistering Conditions. Current Molecular Medicine 2014; 14: 69–95.
5. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni 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(10083): 2031–2040.
6. Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, et al. Clinical and immunological outcomes of high- and low-dose rituximab treatments in patients with pemphigus: A randomized, comparative, observer-blinded study. Br. J. Dermatol. 2014; 170(6): 1341–1349. doi: 10.1111/bjd.12972.
7. Phase III PEMPHIX Study Showed That Genentech's Rituxan (Rituximab) is Superior to Standard of Care in Achieving Sustained Remission in Patients with Pemphigus Vulgaris. <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2019-06-13.htm>.
8. Kodet O, Lacina L, Plzákova Z, et al. Rituximab v léčbě pemphigus vulgaris – popis případu. Čes-slov Derm. 2020; 95(3): 108–114.

9. Lee J, Lundgren DK, Mao X, et al. Antigen-specific B cell depletion for precision therapy of mucosal pemphigus vulgaris. J Clin Invest. <https://doi.org/10.1172/JCI138416>.
10. Lopez AT, Geskin L. A Case of Nivolumab-Induced Bullous Pemphigoid: Review of Dermatologic Toxicity Associated with Programmed Cell Death Protein-1/Programmed Death Ligand-1 Inhibitors and Recommendations for Diagnosis and Management. Oncologist 2018; 23(10): 1119–1126. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0128. Epub 2018 Jul 17.
11. Stausbol-Gron B, Deleuran M, Sommer Hansen E, et al. Development of bullous pemphigoid during treatment of psoriasis with adalimumab. Clin Exp Dermatol. 2009; 7: 285–286.
12. Cetkovská P. Staronové metody v diagnostice a léčbě bulózního pemfigoidu. Česká dermatovenerologie 2021; 11(1): 11–12.
13. Hall 3<sup>rd</sup> RP, Streilein RD, Hannah DL, et al. Association of Serum B-Cell Activating Factor Level and Proportion of Memory and Transitional B Cells with Clinical Response after Rituximab Treatment of Bullous Pemphigoid. Journal of Investigative Dermatology. 2013; 133(12): 2786–2788. doi: 10.1038/jid.2013.236. Epub 2013 Jun 3.
14. Ronaghy A, Streilein RD, Hall R. Rituximab decreases without preference all subclasses of IgG anti-BP180 autoantibodies in refractory bullous pemphigoid (BP). Conference Paper. Journal of dermatological science. 2013; 74(1). doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.11.014
15. Simon D, Yousefi S, Cazzaniga S, et al. Mepolizumab failed to affect bullous pemphigoid: A randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2 pilot study. Allergy. 2020; 75(3): 669–672. doi: 10.1111/all.13950. Epub 2019 Oct 23.
16. Yu KK, Crew AB, Messingham KA, et al. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol. 2014; 71: 468–474.
17. Baum SA. A Pilot Phase 2a Study of the Safety and Efficacy of Bertilimumab (an Anti-Eotaxin-1 Antibody) in Bullous Pemphigoid. Highlights from the 2018 AAD Annual Meeting, San Diego, California, February 2018.
18. Abdat R, Waldman R, de Bedout V, et al. Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: A multicenter case series. J Am Acad Dermatol. 2020; 83: 46–52.
19. Geller S. Interleukin 4 and interleukin 13 inhibition: A promising therapeutic approach in bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol. 2020; 83: 37–38.
20. Bartko J, Schoergenhofer C, Schwameis M, et al. A randomized, first-in-human, healthy volunteer trial of sutimlimab, a humanized antibody for the specific inhibition of the classical complement pathway. Clin Pharmacol Ther. 2018; 104: 655–663. doi: 10.1002/cpt.1111.
21. Fry L. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. Eur J Dermatol. 2002; 12(6): 523–531.
22. Zenke Y, Nakano T, Eto H, et al. A case of vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis and IgA antibodies to the α3 subunit of laminin-332. Br J Dermatol. 2014; 170(4): 965–969.
23. Koga H, Kasprick A, López R, et al. Therapeutic effect of a novel Phosphatidylinositol-3-Kinase δ in experimental epidermolysis bullosa acquisita. Frontiers in Medicine. 2018; 9: Article 1558.