

Paraneoplastic pemphigus, stručný prehľad problematiky

Paraneoplastic Pemphigus – a Brief Survey of the Issues

Péč, J.¹, Adamicová, K.²

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: jpec@uniba.sk

Súhrn

Autori prezentujú stručný pohľad na problematiku paraneoplastického pemfigu ako sú epidemiológia, etiológia, genetika, diagnóza, klinický obraz, diferenciálna diagnostika, patogenéza, liečba, ktorú dopĺňajú fotodokumentáciou vlastných dvoch prípadov.

Kľúčové slová: paraneoplastický pemphigus, epidemiológia, etiológia, genetika, diagnóza, klinický obraz, diferenciálna diagnostika, patogenéza, liečba

Abstract

The authors present a brief survey of the paraneoplastic pemphigus issues – such as epidemiology, etiology, genetics, diagnosis, clinical picture, differential diagnostic, pathogenesis, treatment. These issues are completed by photo documentation of two cases of their own.

Key words: paraneoplastic pemphigus, epidemiology, etiology, genetics, diagnosis, clinical picture, differential diagnostic, pathogenesis, treatment

Definícia

Paraneoplastic pemphigus (ďalej PNP) je raritné autoimunitné ochorenie kože patriace do skupiny pľuzgiernatých ochorení opísané Anhaltom v roku 1990 [1]. Ochorenie pôvodne chápané ako kožné bolo Nquyen a spol. [2] preklasifikované ako multiorgánový autoimunitný syndróm s nálezom rôznych podjednotiek autoprotílátok vo viacerých tkanivách. Paraneoplastic pemphigus sa takmer vždy spája s neopláziou (najčastejšie B-bunkovými lymfómami a hematologickými malignitami), diskutuje sa však aj o vzniku PNP v dôsledku rádioterapie a tiež ako o spúšťači PNP sa diskutuje o niektorých liekoch [3]. Letalita ochorenia je viac ako 90 %, a preto diagnóza ochorenia musí byť stanovená čo najskôr [4].

Epidemiológia

Do roku 2019 bolo v literatúre uverejnených približne 613 článkov o PNP, z nich 169 bolo prehľadných [4]. PNP sa vyskytuje asi v 3 – 5 % všetkých prípadov pemfigu. Najčastejšie sa vyskytuje vo vekových skupinách 45 až 70 ročných, tiež u detí a adolescentov, rozdiely vo frekvencii výskytu medzi pohlaviami neboli pozorované. PNP sa najčastejšie vyskytuje u pacientov s Castlemanovou chorobou a hematologickými malignitami [4, 5].

Etiológia

Viac ako 84 % prípadov PNP je vyvolaných hematologickými neopláziami, najfrekvencovanejšie sú lymfoproliferatívne ochorenia, Non-Hodgkinove lymfómy, Castlemanova choroba, thymoma, Waldestromova makroglobulinémia, Hodgkinov lymfóm, a monoklonálna gamapatia [6]. PNP môžu vyvolať tiež karcinómy z epitelových buniek a sarkómy z mezenchymálnych bunkových línií.

Genetika

Podľa najnovších poznatkov PNP sa spája s alelami DRB1 03 a HLA-CW 14 [7].

Základná diagnóza (spracované podľa [8])

PNP má často atypické klinické prejavy ako sú progresívna stomatitída, lichenoidné kožné lézie alebo prejavy erythema exudativum multiforme, čo často komplikuje diagnostiku PNP. Kožné a slizničné prejavy môžu predbiehať diagnostiku nádorového ochorenia. Lezionálna histopatológia často zobrazuje dyskeratózu, akantolýzu a lichenoidnú „interface“ dermatitídu.

Vyšetrenie priamou imunoflorescenciou zobrazuje lineárnu pozitívitu IgG/C3 v dermoepidermálnej junkcii a tiež intercelulárnu epitelovú pozitívitu. Nepriama imunoflorescencia zobrazuje pozitívitu povrchu epitelálnych buniek močového mechúra potkanov, čo korešponduje s reaktivitou proti plakínovým proteínom.

Immunoblot s epidermálnymi extraktmi zobrazuje pozitívitu IgG proti envoplakínu (210 kDa) a periplakínu (190 kDa), desmogleínu 3 (Dsg3 – 130 kDa) a zriedkavejšie Dsd1 (160 kDa). Anti-desmocollin Abs môže byť detegovaný v asociácii s anti-envoplakínom Abs. Immunoblot s extraktmi získanými z tkanivových kultúr keratinocytov zobrazil pozitívitu IgG proti envoplakínu (210 kDa) a periplakínu

(190 kDa) a desmoplakínu I/II (210 a 250 kDa). Imunoprecipitácia môže zobraziť IgG autoprotílátky proti envoplakínu (210 kDa) a periplakínu (190 kDa), ďalej Dsg3 (130 kDa), DsG1 (160 kDa), desmocollinom, desmoplakínom I a II, bulóznym pemfigoidným antigénom – BP230/BPAG1, plektínu (500 kDa). Imunoprecipitácia vyšetrená z extraktov keratinocytov sa v klinickej praxi neodporúča.

Anhalt a spol. [1] vypracovali nasledovné diagnostické kritériá PNP, ktoré boli neskôr revidované (Tabuľka č. 1).

Na detekciu PNP je najpriekaznejšia nepriama imunoflorescencia (IIF) pozitívnosť autoantigénov proti potkaniu uroepitelu a opičiemu ezofágu.

Tabuľka č. 1 • Diagnostické kritériá PNP

Parameter	Kritérium
Klinický obraz	Bolestivé erózie slizníc s alebo bez postihnutia kože multiformným exantémom tvoriacim pľuzgieri, erózie, vyskytujúce sa v asociácii s okultnou alebo evidentnou neopláziou (Obr. 1, 2)
Histopatológia	Suprabazálna intraepitelálna akantolýza, vaskulárne "interface" zmeny, nekróza individuálnych keratinocytov a lichenoidný zápal
Priama IF	Kombinovaná prítomnosť IgG a komplementu (C3) ako granulárne-lineárne depozitá epidermálnych intercelulárnych priestorov a pozdĺž zóny bazálnej membrány
Nepriama IF	Prítomnosť cirkulujúcich protílátok fokusovaných na intercelulárne zóny vrstevnatého skvamocelulárneho a prechodného epitelu (Obr. 3, 4, 5, 6, 7)
Imunoprecipitácia	Typické komplexy proteínov, vrátane desmoplakínu I (250 kDa), antigénu bulózneho pemfigoida (230 kDa), envoplakínu (210 kDa), desmoplakínu II (210 kDa), periplakínu (190 kDa) a alfa-2-makroglobulínu "like"-1 proteín (170 kDa) (Obr. 9, 3).

Klinický obraz

Klinické prejavy PNP sú extrémne polymorfné, môžu byť pozorované nielen na koži, ale tiež na rôznych slizniciach [1, 3]. Prítomnosť rozličných autoprotílátok môže podporovať vznik rôznych klinických prejavov PNP [3]. Až v 30 % prípadov sa prvé klinické prejavy PNP pozorujú u klinicky nemanifestného tumoru [3]. Charakteristická je refrakternosť slizničných a kožných lézií PNA na imunosupresívnu liečbu [1].

Sliznice dutiny ústnej sú takmer vždy postihnuté v podobe erózií [9], najčastejšie situovaných na perách, ale aj na tvrdom podnebí, jazyku, menej často v podobe vezikúl a búl a ulcerácií, prejavujúce sa ako bolestivé stomatitídy a cheilitídy. Často sú prítomné aj početné erózie ezofágu. Uvedené lézie spôsobujú ťažkú dysfágiu.

Sekundárne slizničné lézie nazofaryngu aj nosovej dutiny, ano-genitálnej oblasti a ezofágu sú bolestivé a môžu postihovať rozsiahle slizničné plochy vyvolávajúcu fagodyniiu. Postihnutie očí v podobe erózií spojovky, opuchnutí viečok, rohokových erózií so zhoršením vizu s hnisavým výtokom z očí, psuedomembránou konjunktivitídou a jazviacou konjunktivitídou sa pozoruje až u 70 % PNP.

Lézie kože sú rozsiahle polymorfné postihujúce hlavu krk a horné končatiny [10], imitujúce lichen planus, GVHD syndróm, erythema exudativum multiforme bulóznym pemfigoidom, exfoliatívnu erythrodermiu. Časté je postihnutie

dlaní v podobe difúzneho palmárneho erytému. Kutánne lézie sa často objavujú po léziách slizníc. Pediatricí pacienti majú protílátky proti plakínom a lichenoidné klinické lézie [11].

Postihnutie respiračného epitelu sa pozoruje vo viac ako 92,8 % PNP [12]. Postihnutie pľúc je život ohrozujúca komplikácia PNP, prejavujúca sa dyspnoe, alveolitídou, bronchiolitom obliterans, fibrózou pľúc.

Diferenciálna diagnóza

Diferenciálne diagnosticky prichádzajú do úvahy pemphigus vulgaris, bulóznym pemfigoidom, ťažká forma aftózneho stomatitídy, orálny lichen planus, lichen planus, liekové exantémy, erythema exudativum multiforme, GVHD, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, epidermolysis bullosa acquisita.

Patogenéza

Napriek tomu, že patogenéza PNP nie je v súčasnosti úplne známa, kľúčovú úlohu zohráva tvorba autoprotílátok a bunkami sprostredkovaná imunita [1]. Najčastejšie autoprotílátky detegované u PNP sú zamerané proti skupine plakínov vrátane protílátok proti 210 kDa envoplakínu, 190 kDa periplakínu, 250 a 210 kDa desmoplakínu I a II, 500 kDa plektínu a 230 kDa bulóznym pemfigoidným antigénom [13]. Patogenickú úlohu PNP môžu mať protílátky proti

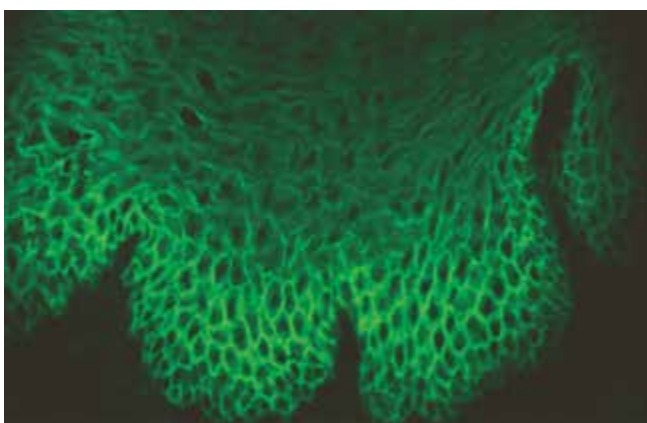
desmogleínom 1 a 3 [14] a tiež proteázový inhibítor A2-makroglobulín „like“ -1 (A2ML1). Cieľovými antigénmi v prípade PNP bronchiolitis obliterans sa ukazujú epiplakíny [15]. PNP protilátky sú predovšetkým triedy IgG. Bunkami sprostredkovaná imunita, predovšetkým aktivované CD8+ T-bunky, môže tiež zohrávať dôležitú úlohu v patogenéze PNP.



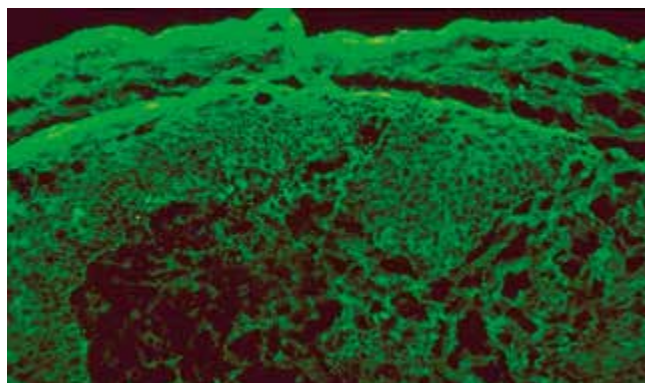
Obr. 1 • PNP prejavy na perách dutiny ústnej u pacienta číslo 2



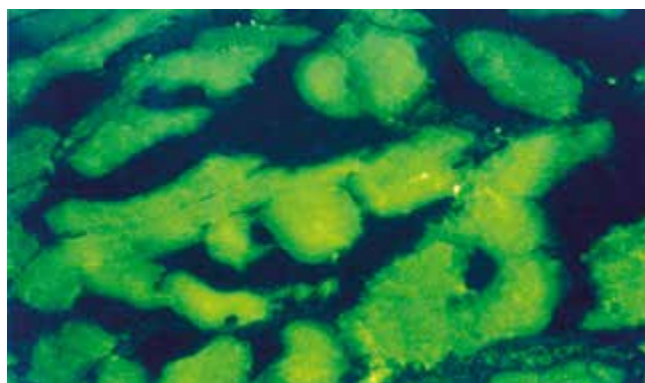
Obr. 2 • Miesto po gastrotómii u pacientky č. 1 s PNP, ktorá bola živená sondou do žalúdka



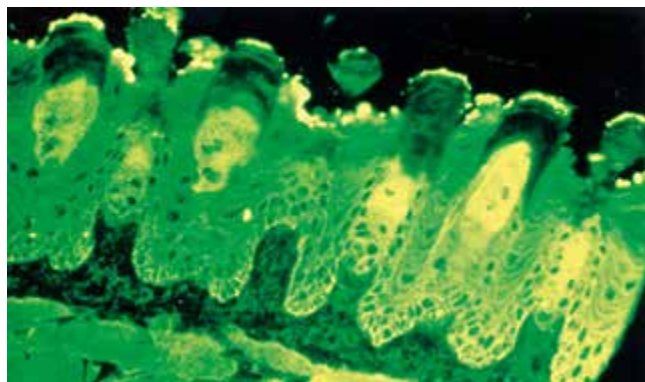
Obr. 3 • Nepriama imunofluorescencia (IIF); pozitívita opičieho ezofágu (pacientka č. 1), IgG v titre 1:20; 400x zväčšené



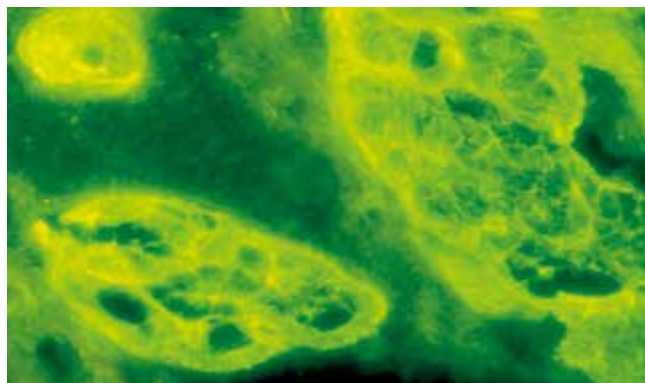
Obr. 4 • Pacientka č. 1; IIF pozitívita IgG v titre 1:20, labka morčťa, 400x zväčšené



Obr. 5 • IIF pozitívita IgG; priečne pruhovaný sval potkana, titer 1:20, 400x zväčšené



Obr. 6 • IIF pozitívita pečene potkana; IgG titer 1:20, 400x zväčšené



Obr. 7 • IIF pozitívita; IgG titer 1:20, glomeruly obličky potkana, 400x zväčšené

Mechanizmus tvorby protilátok u PNP vo vzťahu ku neopláziám je možné vysvetliť nasledovne:

- 1) tumor indukuje tvorbu protilátok proti epiteliálnym proteínom
- 2) je skřížená reaktivita antigénov tumoru a epiteliálnych antigénov
- 3) elevovaný IL-6 vedie ku diferenciacii B-buniek a k produkcii imunoglobulínov
- 4) rozšírenie epitopov "interface" dermatitídy a neoplázie k vystaveniu epidermálnych epitopov s produkciou autoantigénov proti viacerým epidermálnym antigénom [16, 17].

Cytotoxicita, ako bunkami sprostredkovaný mechanizmus, má kľúčovú úlohu pri tvorbe mukokutánných lichenoidných lézií u PNP, aj keď tento mechanizmus nie je kompletne známy [16].

Liečba

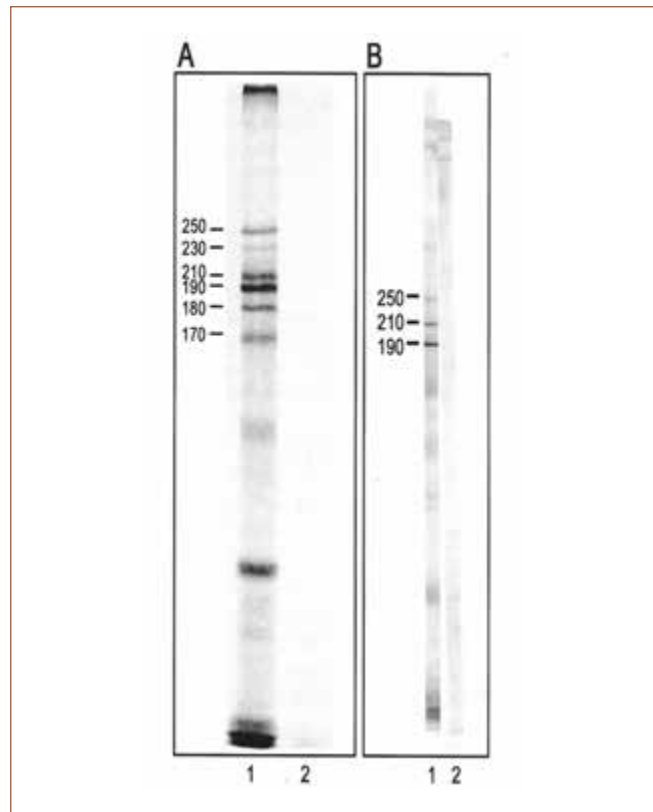
Liečba PNP je multidisciplinárna, zameraná na liečbu primárnej neoplázie a mukokutánných lézií PNP, teda lokálna liečba kombinovaná so systémovou imunosupresívnou liečbou [18]. Najúspešnejšia liečba sa dosiahne po nasadení prednisonu v dávke 1,0 – 1,5 mg/kg hmotnosti denne, tiež pulzná kortikoidná liečba. Postihnutie slizníc PNP je však málokedy úspešné po aplikácii kortikosteroidov v monoterapii [19]. Ďalšími molekulami systémovej liečby PNP sú azathioprin, mykofenolát mofetyl, cyklosporín, vysokodávkové imunoglobulíny IVIG, rituximab, plazmaferéza a tiež cyklofosfamid [18]. Veľmi dôležitá je podporná liečba acyclovírom, sulfamethazolom/trimethoprimom a fluconazolom. Splnením všetkých podmienok je možné očakávať ústup prejavov PNP za 6 - 12 týždňov.

Obrazová príloha

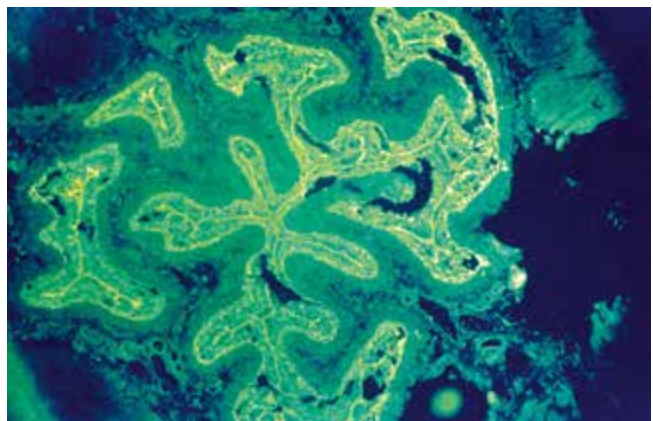
Obrazová dokumentácia je pripravená z dvoch prípadov PNP: pacientka č. 1 bola 56 ročná žena s Non-Hodgkinovým B typom lymfómu; pacient č. 2 bol 64 ročný muž s Non-Hodgkinovým lymfómom B-NHL (lymfoplazmocytový imunocytóm IgM kappa [20]).

Literatúra

1. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, Izumi H, Ratrie H, Mutasim D, Asiss-Abdo L. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1729-1735.
2. Nguyen VT, Ndoeye A, Bassler KD, Schultz LD, Shields MC, Ruben BS, Webber RJ, Pittelkow MR, Lynch PJ, Grago SA. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms on the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. A reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001; 137: 193-206.
3. Seghal VN, Srivastava G. Paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune blistering multiorgan syndrome). *J Dermatol* 2009; 48: 162-168.



Obr. 8 • Imunoprecipitácia (A) a Immunoblot (B) reaktivita proti proteínom skupiny plakínov: desmoplakín I a II periplakín a envoplakín a bulóznym pemfigoid antigén I a 170 kD proteín (pacientka č. 1 a kontrola 2.)



Obr. 9 • IIF pozitivita; IgG titer 1:20, urotel močového mechúra potkana, 400x zväčšené

4. Paolino G, Didona D, Magliulo G, Iannella G, Didona B, Mercuri SR, Moliterni E, Donali M, Ciofalo A, Guido G, Ranuzzi P, Falasca V, Calvieri S. Paraneoplastic pemphigus: Insight into the autoimmune pathogenesis, clinical features and therapy. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 2532.
5. Cervini AB, Tosi V, Kim SH, Bocian M, Chantada G, Nousari C, Carballo OG, Pierini AM. Paraneoplastic pemphigus or paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. Report of 2 cases in children and a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101: 879-886.
6. Czernik A, Camilleri M, Pittelkow MR, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after. *Int J Dermatol* 2011; 50: 905-914.
7. Liu Q, Bu DF, Li D, Zhu XJ. Genotyping of HLA -I and HLA-II alleles in Chinese patients with paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2008; 158: 587-591.
8. Jolly P, Horvath B, Patsatsi A, spol. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by european academy of dermatology and venereology (EADV). *Guidelines JEADV* 2020; 34: 1900-1913.
9. Kim JH, Kim S-Ch. Paraneoplastic pemphigus: paraneoplastic autoimmune disease of the skin and mucosa. *Frontiers in Immunology* 2019; 10: Article 1259.
10. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 29-33.
11. Mimouni D, Anhalt GJ, Lazarova Z, Aho S, Kazerounian S, Kouba DJ, Mascaro JM jr. Nousari HC. *Br J Dermatol* 2002; 147: 725-732.
12. Wade MS, Black MM. Paraneoplastic pemphigus. A brief update. *Australas J Dermatol* 2005; 46: 1-8.
13. Borradori L, Trueb RM, Jaunin F, Limat A, Favre B, Saurat JH. Autoantibodies from the patient with paraneoplastic pemphigus bind periplakin, a novel member of the plakin family. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 338-340.
14. Amagai M, Nishikawa T, Nousari HC, Anhalt GJ, Hashimoto T. Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo neonatal mice. *Clin Invest* 1998; 102: 775-782.
15. Tsuchisaka A. Epiplakin is a paraneoplastic pemphigus autoantigen an related to bronchiolitis obliterans in Japanese patients. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 399-408.
16. Yong AA, Tey HL. Paraneoplastic pemphigus. *Australas J Dermatol* 2013; 54: 241-250.
17. Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Anhalt GJ. Elevated serum levels of interleukin 6 in paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 396-398.
18. Maruta CW, Miyamoto D, Aoki V, Ribeiro de Carvalho RG, Cunha BM, Santi CG. Paraneoplastic pemphigus: a clinical laboratorial, and therapeutic overview. *Art Bras dermatol* 2019; 94(4): 388-398.
19. Frew JW, Murrel DF. Current management strategies in paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome). *Dermatol Clin* 2011; 29: 607-612.
20. Pec J, Frlickova Z, Fetisovova Z, Plank L, Adamicova K, Pec M, Jautova J, Lazarova Z. Paraneoplastic pemphigus in two patients with Non-Hodgkin type B lymphoma, severe mycotic infection and irreversible bronchiolitis obliterans. *Int J Immunopathol and Pharmacol section Dermatol* 2002; 14(6): 449-452.