

IgA pemfigus provázející mnohočetný myelom vymizel při léčbě bortezomibem (Velcade), cyklofosfamidem a dexametazonem. Popis případu a přehled literatury

Z. Adam¹, J. Feit², M. Krejčí¹, L. Pour¹, V. Vašků³, Z. Čermáková⁴, J. Mayer¹, R. Hájek¹

¹ Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

² Ústav patologie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Josef Feit, CSc.

³ I. dermatovenerologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

⁴ Oddělení klinické biochemie Fakultní nemocnice Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Milan Dastych, CSc.

Souhrn: IgA pemfigus podobný subkorneální pustulózní dermatóze je vzácně se vyskytující komplikací monoklonální gamapatie typu IgA. Pacientka datuje vznik prvních příznaků vezikulobulózního onemocnění do roku 1990. V roce 2001 byla poprvé vyšetřena na našem pracovišti se závěrem „monoklonální gamapatie nejasného významu typu IgA“. První imunosupresivní léčba pro vezikulobulózní onemocnění byla podána v roce 2003 (dexametazon 20 mg 1.–4. den a 15.–18. den v měsíčních cyklech + denně cyklofosfamid 50 mg). Cyklofosfamid byl podáván celkem 6 měsíců, dexametazon o 3 měsíce déle. Po dobu léčby se snížila intenzita kožního onemocnění a poklesl monoklonální IgA pod detekovatelné hodnoty. Kožní projevy však ihned recidivovaly po přerušení dexametazonu v původní intenzitě, i když koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgA zůstala po dalších 6 měsících pod citlivostí kvantitativní detekce (pouze pozitivní imunofixace). Pro časnou recidivu kožních projevů po ukončení cyklofosfamidu a dexametazonu bylo podáno 6 infuzí rituximabu 600 mg v týdenních intervalech, ale bez přetrvávajícího efektu. V roce 2007 zjištěna transformace v mnohočetný myelom. Léčba první linie (cyklofosfamid, adriamycin a dexametazon – CAD) byla bez hematologické a kožní léčebné odpovědi. Léčba druhé linie (thalidomid cyklofosfamid a dexametazon – CTD) výrazně zhoršila kožní projevy až do obrazu erythrodermie. Léčba třetí linie (bortezomib 1,3 mg/m² i.v. 1., 4., 8. a 15. den, cyklofosfamid 50 mg denně a dexametazon 20 mg 1.–4. den a 15.–18. den ve 28denních intervalech – VCD) vedla k prudkému poklesu koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgA ihned po prvním cyklu a k negativní imunofixaci po 5 cyklech. Celkem bylo podáno 6 cyklů VCD. Od třetího cyklu této léčby je paní zcela bez kožních projevů a kompletní kožní i hematologická kompletní remise trvala při poslední kontrole již 12 měsíců po ukončení bortezomib obsahující léčby. Kombinovaná léčba obsahující bortezomib se osvědčila při léčbě IgA pemfigu provázejícího monoklonální gamapatii nejistého významu, která se transformovala v mnohočetný myelom.

Klíčová slova: IgA pemfigus – subkorneální pustulózní dermatóza – bortezomib – rituximab – monoklonální gamapatie nejistého významu – mnohočetný myelom

IgA pemphigus accompanying multiple myeloma has disappeared following the treatment with bortezomib (Velcade), cyclophosphamide and dexamethasone. Case study and literature review

Summary: IgA pemphigus, resembling subcorneal pustulous dermatosis, represents a rare complication of IgA type monoclonal gammopathy. The patient dates the onset of initial symptoms of vesicular-bullous disease to 1990. She was first examined at our clinic in 2001 with the following conclusion “type IgA monoclonal gammopathy of unknown significance”. The first immunosuppressive treatment of vesicular-bullous disorder was administered in 2003 (dexamethasone 20 mg on days 1–4 and 15–18 in monthly cycles + daily cyclophosphamide 50 mg). Cyclophosphamide was administered for 6 months in total and dexamethasone for further 3 months. During the treatment, intensity of the skin disorder ameliorated and monoclonal IgA levels decreased to non-detectable levels. Nevertheless, skin symptoms recurred immediately after dexamethasone treatment in its original intensity was terminated, even though the concentration of monoclonal immunoglobulin IgA remained below the sensitivity of quantitative detection for further 6 months (positive immunofixation only). Six rituximab 600 mg infusions were administered in a weekly interval after stopping cyclophosphamide and dexamethasone to prevent early recurrence of skin symptoms but this treatment was without any lasting effect. Transformation into multiple myeloma was identified in 2007. First line treatment (cyclophosphamide, adriamycin and dexamethasone – CAD) remained without any haematological or dermatological treatment response. Second line treatment (thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone – CTD) brought about significant deterioration of skin symptoms up to the clinical picture of erythrodermia. Third line treatment (bortezomib 1.3 mg/sqm i.v. on days 1, 4, 8 and 15, cyclophosphamide 50 mg daily and dexamethasone 20 mg on days 1–4 and 15–18 in 28-day cycles – VCD) resulted in rapid decline in monoclonal immunoglobulin IgA concentrations immediately following the first cycle and to negative immunofixation after 5 cycles. In total, six VCD cycles were administered. The patient has had no skin symptoms from the third cycle of this treatment and complete skin and haematological remission has been maintained for 12 months after completion of bortezomib-containing treatment. Combined treatment containing bortezomib has proven useful in the treatment of IgA pemphigus accompanying monoclonal gammopathy of uncertain significance transformed into multiple myeloma.

Key words: IgA pemphigus – subcorneal pustulous dermatosis – bortezomib – rituximab – monoclonal gammopathy of uncertain significance – multiple myeloma

Úvod

Klonální proliferace plazmocytů tvoří ve většině případů kompletní molekulu monoklonálního imunoglobulinu, asi u 1/3 nemocných jsou tvořeny pouze volné lehké řetězce, případně jejich fragmenty. Jen výjimečně je dediferenciace tak značná, že není tvořen žádný monoklonální imunoglobulin či jeho části [1–6].

Poškození organismu monoklonálním imunoglobulinem lze rozdělit na:

- fyzikální (projevy zvýšené viskozity, projevy kryoglobulinemie)
- projevy způsobené reakcí monoklonálního imunoglobulinu s antigeny vlastního těla
- depozity volných lehkých řetězců v amyloidové či neamyloidové podobě

Monoklonální imunoglobuliny se naštěstí ve většině případů neváží na žádné tělu vlastní antigeny, až na vzácné výjimky, kdy navázání monoklonálního imunoglobulinu na tělu vlastní antigen způsobí poškození imunitním mechanismem.

Jedním z těchto výjimečných projevů monoklonální gamapatie je vezikulopustulózní kožní onemocnění, způsobené depozity monoklonálního imunoglobulinu typu IgA v epidermis. Dermatologická terminologie těchto vezikulopustulózních kožních onemocnění není jednotná. Nejčastěji používaným termínem pro tyto formy kožního postižení je **IgA pemfigus podobný subkorneální pustulózní dermatóze**.

V literatuře lze nalézt široké spektrum synonym, které se objevilo od popsání prvního případu [7,8]: intraepidermální IgA pustulosis [9], IgA pemfigus [10], intercelulární IgA dermatóza [11] a intercelulární IgA vezikulopustulózní dermatóza [12]. Ve všech případech byla imunofluorescenčně prokázána depozita imunoglobulinu IgA. V některých případech šlo o samostatné onemocnění, v jiných případech souvisely kožní projevy s IgA monoklonální gamapatií [13].

Ongenae (1999) navrhl zastřešující termín **intercelulární IgA dermatóza připomínající IgA pemfigus** pro všechny vezikulopustulózní projevy s IgA depo-

zity v dermis [14]. Nicméně nejčastějším termínem, používaným v publikovaných popisech, je právě IgA pemfigus podobný subkorneální pustulózní dermatóze. V popisech těchto případů je uváděno pouze částečné zlepšení při dostupné léčbě. Domníváme se, že toto je první popis případu, kdy při léčbě bortezomibem v kombinaci s dalšími léky vymizely dlouhodobě kožní projevy i monoklonální imunoglobulin.

Popis případu

Vstupní vyšetření monoklonální gamapatie v roce 2001

Žena narozená roku 1940 byla poprvé vyšetřena na našem pracovišti v srpnu roku 2001 ve věku 61 let. Při vstupním vyšetření udala, že již nejméně 10 let, tedy od roku 1990, má kožní onemocnění, které bylo nazýváno pracovně pemfigem. Na trupu a končetinách se jí tvořila vezikulózní ložiska, která postupně zasychala, puchýřky praskaly a následně se tvořila pigmentovaná ložiska. Na sliznicích tyto projevy neměla. V dokumentaci z kožního vyšetření z roku 1996 je závěr patologa: *Jedná o epidermis s mírně zvýšeným, od spodiny se odlučujícím stratum corneum, mezi stratum corneum a stratum spinosum jsou úsekovitě zbytky puchýřků. Stratum granulosum je 5–7 vrstev vysoké, rovněž bazofilně se přibarvující, akantóza, místy spongióza. V horní dermis jsou husté, ale nepřilíhající lymfocytární perivaskulární infiltráty.* Toto první vyšetření z roku 1996 bylo ukončeno konstatováním, že se může jednat o impetigo, dále o subkorneální pustulózní dermatózu, event. IgA pemfigus.

Při prvním vyšetření na našem pracovišti v srpnu roku 2001 pacientka udávala záživací potíže, jejichž příčina byla již dříve uzavřena jako dráždivý tračník. Byla po hysterektomii pro myomatózní uterus. Kožní lékaři pacientku v rámci vyšetřování bulózního onemocnění odeslali na imunologii, kde prokázali v séru monoklonální imunoglobulin typu IgA λ , a to byl důvod odeslání na hematologické pracoviště. Bolesti kostí neměla, dušnost a teploty také ne. Mimo pemfigu ji trápila jediné zvýšená únavnost.

V objektivním klinickém nálezů byl patologický pouze kožní nález, drobné vezikuly, které postupně praskaly, a obnažená spodina se hojila pigmentovanými jizvami. V ústech tyto projevy pacientka neměla.

Vstupní hematologické vyšetření prokázalo monoklonální imunoglobulin IgA λ v séru v koncentraci 18,80 g/l. Proteinurie dosahovala pouze 0,09 g/l, ale v moči bylo přítomno stopové, nekvantifikovatelné množství volných λ řetězců. V myelogramu ze sternální punkce bylo 7,2–10% plazmatických buněk. β_2 -mikroglobulin byl nízký – 1,18 mg/l. Hodnoty krevního obrazu byly v normě, leukocyty $5,2 \times 10^9/l$, erytrocyty $4,18 \times 10^{12}/l$, trombocyty $170 \times 10^9/l$. Hodnoty urey a kreatininu byly v normě a RTG snímky skeletu neprokázaly patologické změny typické pro mnohočetný myelom. Kvantitativní koncentrace imunoglobulinů byla: IgG 7,07 g/l (norma 7–16 g/l), IgM 0,55 g/l (norma 0,4–2,30 g/l), IgA 6,96 g/l (norma 0,7–4,0 g/l). CT mediastinálních a břišních uzlin neprokázalo lymfadenopatii. Vyšetření hrudní a bederní páteře magnetickou rezonancí neprokázalo změny svědčící pro mnohočetný myelom. Měření kostní denzity metodou DEXA prokázalo jenom osteopenii, snížení na hodnoty –1,5 SD.

Toto standardní diferenciatně-diagnostické vyšetření monoklonální gamapatie jsme tedy uzavřeli jako monoklonální gamapatie nejistého významu při pemfigu s doporučením pravidelných kontrol.

Opakovaná dermatologická vyšetření

Poslední histologické vyšetření kůže bylo provedeno v roce 2007, kdy patolog jednoznačně uzavírá: *Epidermis se subkorneálním puchýřkem. Puchýřek obsahuje jen malé množství buněk, jedná se o neutrofile. Ve spodině puchýřku jsou patrné zakulacené akantolytické buňky, jen mírná spongióza. Eozinofily jsou přítomny jen minimálně. V preparátu nebyly vůbec zastíženy plazmatické buňky. Přímá imunofluores-*

cence: ve spodině buly je pozitivita IgA s mírným pronikáním mezi buňky epidermis. Dále je mírná pozitivita barvení na fibrin perivaskulárně a subepidermálně. Nález odpovídá IgA pemfigu připomínajícímu subkorneální pustulózní dermatózu (obr. 1–4).

Kontrolní hematologické vyšetření v roce 2002

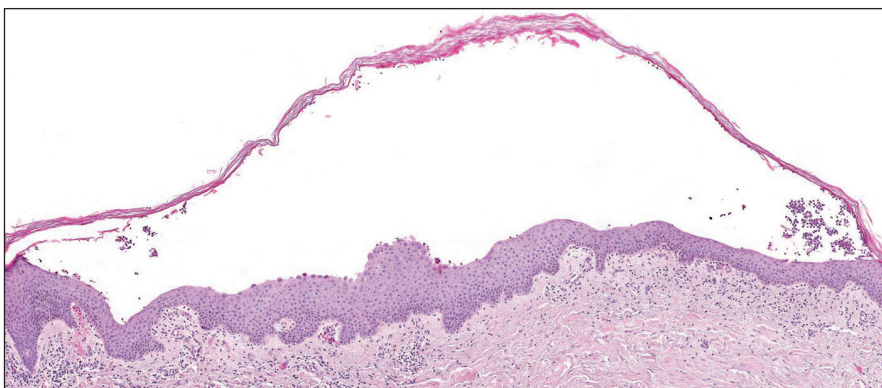
V rámci kontrolního hematologického vyšetření v srpnu roku 2002 bylo zopakováno vyšetření kostní dřeně trepanobiopsií s histologickým hodnocením válečku. Bylo nalezeno 7,5% plazmatických buněk dominantně exprimujících λ řetězce. Cytologické hodnocení rozetru aspirátu kostní dřeně uvádí 9,6% plazmocytů. Koncentrace monoklonálního imunoglobulinu IgA se snížila na 11,50 g/l. Cytogenetické vyšetření v roce 2004 prokázalo monozomii 13. chromozomu. Závěr vyšetření byl stejný jako předchozí – monoklonální gamapatie nejistého významu typu IgA λ .

V únoru roku 2003 již byl jistěn pokles polyklonálních imunoglobulinů, IgG 4,80 g/l, IgM 0,37 g/l, IgA 6,06 g/l. Monoklonální IgA zůstal v nezměněné koncentraci 12 g/l. Snížení polyklonálních imunoglobulinů splňoval jedno malé kritérium, přítomnost monoklonálního imunoglobulinu druhé malé kritérium dle Durieho a Salmonových kritérií. Počet plazmocytů v kostní dřeni byl na hranici 10%, nebyly však žádné kostní změny, anémie či renální insuficience. PET zobrazení neprokázalo patologická ložiska zvýšení konzumpce glukózy. Stav jsme hodnotili jako hraniční stav mezi monoklonální gamapatií nejistého významu a asymptomatickým myelomem.

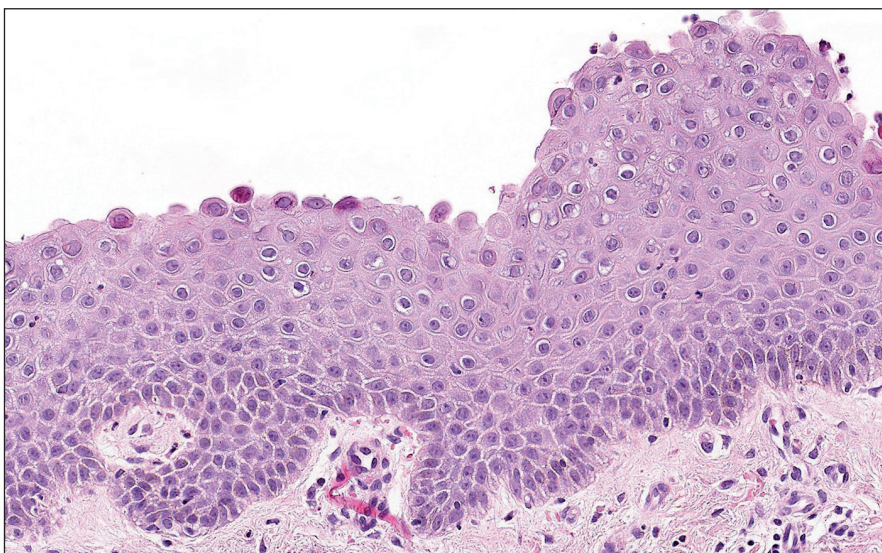
Imunosupresivní léčba pemfigu

Léčba IgA pemfigu cyklofosfamidem a dexametazonem v roce 2003

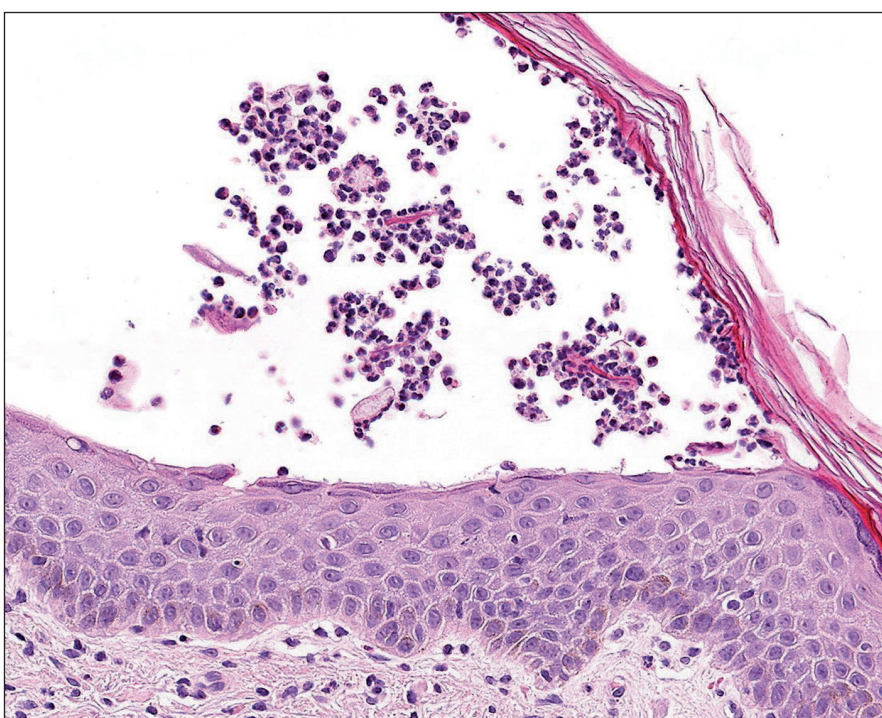
Vzhledem k tomu, že vezikulobulózní onemocnění bylo aktivní a pacientka tím velmi trpěla, byla v březnu roku 2003 zahájena po domluvě s dermatologem léčba cyklofosfamidem 2krát 50 mg denně a prednisonem. Po měsíci této léčby však nedošlo ke zlepšení



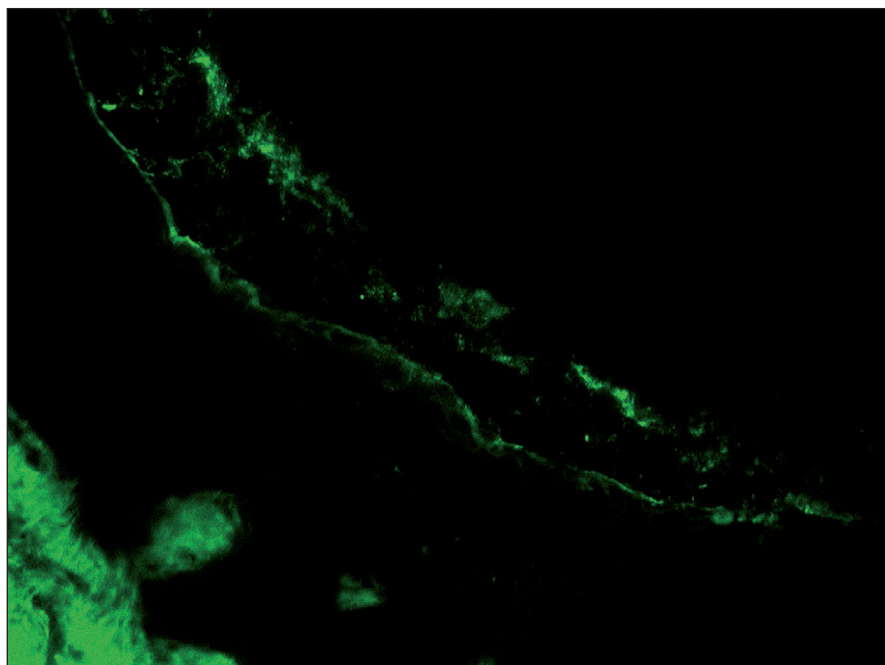
Obr. 1. Bulózní změny při IgA pemfigu. Barvení hematoxylin-eozin.



Obr. 2. Detailní obraz bulózních změn při IgA pemfigu zachycující akantolytické buňky ve spodině (jak se rozpadají).



Obr. 3. Detailní obraz bulózních změn při IgA pemfigu ukazující kout zobrazené buly s neutrofily.



Obr. 4. Pozitivní fluorescence ve spodině vezikuly, prokazující přítomnost imunoglobulinu typu IgA.

kožních změn, proto byl prednison zaměněn za dexametazon 20 mg p.o. 1.–4. den a 15.–18. den v měsíci. Cyklofosfamid pacientka užívala po dobu 6 měsíců – od března do srpna roku 2003. Pak bylo podávání cyklofosfamidu ukončeno. Důvodem k ukončení byl výsledek stanovení monoklonálního Ig, v době ukončení byl zastaven pokles monoklonálního IgA imunoglobulinu.

Dále byl ponechán pouze dexametazon 20 mg po 4 dny ve 14denních intervalech. V době mezi dávkami dexametazonu paní užívala 10–20 mg prednisonu. Důvodem k ponechání kortikoidů byl jejich příznivý efekt na výsevy morf IgA pemfigu.

Od zavedení dvou vysokých dávek dexametazonu měsíčně se intenzita aktivity pemfigu výrazně zmenšila, ale nevymizela úplně. V době přerušení cyklofosfamidu ještě byl detekovaný monoklonální imunoglobulin, ale překvapující bylo, že od ledna roku 2004 po sedm následujících měsíců poklesl monoklonální imunoglobulin na stopové množství pod možností kvantitativní detekce, ale s pozitivním průkazem imunofixací elektroforézou.

Aktivita IgA pemfigu byla při výše uvedené léčbě snížena, přesto se občasné

výsevy puchýřků objevovaly. V lednu roku 2004 jsme přerušili i podávání uvedených vysokých dávek dexametazonu. Po relativním klidu v měsících únoru a březnu roku 2004 se v dubnu roku 2004 aktivita vezikulobulózního onemocnění opět zvýšila, a to v době, kdy koncentrace monoklonálního IgA stále zůstávala pod hranicí kvantitativní detekce.

Léčba IgA pemfigu antiCD20 protilátkou, rituximabem v roce 2004
Vzhledem k četným popisům pozitivního vlivu protilátky antiCD20 na pemfigus jsme chtěli pacientce touto léčbou ulevit od stálého utrpení, které ji puchýřnaté onemocnění připravilo.

Od května roku 2004, tedy v době, kdy měla nekvantifikovatelnou koncentraci monoklonálního imunoglobulinu, jsme začali s léčbou protilátkou antiCD20 – rituximab (Mabthera). Pacientka od 25. 5. 2004 do 29. 6. 2004 dostala celkem 6 infuzí v dávce 600 mg rituximabu. Po dobu infuzí byla pacientka bez potíží, aktivita pemfigu se výrazně zmenšila, ale za 4 týdny od poslední infuze rituximabu došlo opět k podstatnému zhoršení pemfigu, takže jsme se museli vrátit k standardní léčbě dexa-

metazonem 20 mg 2 dny po sobě, vždy 1. a 2. a pak 15. a 16. den v měsíci. Ve dnech, kdy neměla dexametazon, užívala 10–20 mg prednisonu.

Pacientka byla dále ve sledování u kožních specialistů, ale v postatě nic jiného než kortikoidy její potíže nezmírnilo.

Přechod do symptomatického myelomu v roce 2007

Monoklonální imunoglobulin se začal od července roku 2004 postupně zvyšovat a v březnu roku 2007 poprvé přestoupil hodnotu 20 g (20,4 g/l) a v moči se objevilo vyšší množství bílkoviny (0,77 g/l a z toho 0,48 g/l lehkých řetězců) (tab. 1). Zároveň se zhoršovaly i kožní projevy při zavedené léčbě.

Proto v říjnu roku 2007 bylo provedeno další vyšetření kostní dřeně, v trepanobiopsii bylo nalezeno 31–50 % plazmocytů, cytologicky jich bylo přítomno jen 28,8 %. Monoklonální imunoglobulin dosáhl hladiny 28 g/l a proteinurie se pohybovala v posledních měsících před trepanobiopsií mezi 0,5 a 2,57 g/l a denzitometrie monoklonálního imunoglobulinu 0,32–1,56 g/l v moči.

Jednalo se tedy o jasné známky progresu v mnohočetný myelom dle zvýšení koncentrace monoklonálního imunoglobulinu v séru i v moči. Na RTG snímku skeletu byla zřetelná nová patologická fraktura těla Th₇ a L₂. FDG-PET zobrazení prokázalo pouze drobné ložisko vyšší konzumpce glukózy v levém rameni.

Léčba mnohočetného myelomu kombinací CAD (cyklofosfamid, adriamycin, dexametazon)

Tyto jednoznačné důkazy přechodu asymptomatického mnohočetného myelomu v symptomatický byly indikací k zahájení léčby chemoterapií CAD (cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. 1. a 15. den i.v., doxorubicin 9 mg/m² i.v. 1.–4. den a dexametazon 40 mg p.o. 1.–4. a 15. až 18. den cyklu). Léčba byla zahájena v říjnu roku 2007.

Po 4 cyklech byla v březnu roku 2008 vyhodnocena léčebná odpověď. Mo-

Tab. 1. Laboratorní parametry, léčba a aktivita IgA pemfigu.

Datum	Konc. M-IgA sérum	Konc. M-Ig moč	IgG	IgM	Plazmoc. cytol. hodnocení	Plazmo-cyty histol. hodnocení	Osteo-lýza	Hb	Tr	Léčba	Kožní projevy
8/2001	18,8	+λ	7,07	0,55	7,2–10%	Neděláno	0	136	170	0	+++
8/2002	11,5	+λ	5,44	0,45	9,6%	7,5%	0	140	187	0	+++
3/2003	12,9	+λ	4,80	0,37	6,4%			134	194	CFA Dexa	+++
1/2004	0	+λ	3,77	0,30	–			139	223		+
2/2004	0	+λ	–	–	8,4–11,6%	10% CD56–	0	134	172		++
5/2004	0	+λ	5,21	0,39	–	–		134	178	Anti- CD20	+++
7/2004	11,4	+λ	4,41	0,31				136	195		
3/2005	15,1	+λ	2,94	0,19				132	196		+++
11/2005	16,3	+λ						134	181		+++
10/2006	17,3	0,27	n	n				124	233		+++
3/2007	20,4	0,48	3,74	0,12							+++
10/2007	27,7	0,72	3,24	0,10	28,8%	31–50%	+	115	229	CAD 4×	++
3/2008	20,5	+λ					+	121	196	CTD 1,5×	+++++
5/2008	19,3	0,48					+	125	148	VCD 6×	++
6/2008	If+	If+λ					+	109	200		+
9/2008	If+	If+λ	4,10	0,12			+	124	283		0
10/2008	If neg	If neg					+	122	249		0
12/2008	If neg	If neg					+	122	220		0

M-Ig – monoklonální imunoglobulin, Hb – hemoglobin, Tr – trombocyty, If – imunofixační elektroforéza

monoklonální imunoglobulin IgA poklesl pouze nepatrně z 27,7 g/l na 20 g/l, odpad lehkých řetězců močí se prakticky nezměnil, klesl z 0,72 g/l na 0,60 g/l. Bylo tedy dosaženo jen minimální léčebné odpovědi. Co se týče vezikulobulózního onemocnění, vždy v době podání dexametazonu ustaly nové výsevy puchýřků a po jeho ukončení se vždy začaly postupně obnovovat, došlo tedy k mírnému a dočasnému zlepšení IgA pemfigu.

Léčba mnohočetného myelomu kombinací CTD (cyklofosfamid, thalidomid, dexametazon)

Pro neuspokojivou léčebnou odpověď byla v březnu roku 2008 zahájena chemoterapie CTD (cyklofosfamid tbl. 50 mg denně, thalidomid – Myrin – 100 mg večer a dexametazon 20 mg kapsle 1.–4. den a 15.–18. den). Profylakticky byl proti hluboké žilní trom-

bóze k této léčbě podáván Fragmin 5 000 j s.c. a proti pneumocystové pneumonii Sumetrolim 480 mg denně. Po měsíci této léčby se však výrazně zhoršilo kožní vezikulobulózní onemocnění, které v půli dubna roku 2008 dosáhlo formy erythrodermie s nutností hospitalizace. Proto bylo uvedené léčebné schéma CTD po 6 týdnech (1,5 cyklu) ukončeno a dále léčeny lokálně kožní projevy. Po ukončení podávání thalidomidu erythrodermie ustoupila. Monoklonální IgA zůstal na stabilní hodnotě 19,3 g/l, takže žádná léčebná odpověď.

Léčba mnohočetného myelomu kombinací VCD (bortezomib, cyklofosfamid, dexametazon)

Dne 6. 5. 2008 (po pauze nutné ke zvládnutí kožních projevů indukovaných thalidomidem) byla zahájena chemoterapie VCD, bortezomib (Velcade)

1,3 mg/m² i.v. 1., 4., 8. a 15. den, cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. 1. a 15. den a dexametazon 40 mg p.o. 1.–4. a 15. až 18. den.

Koncentrace monoklonálního Ig byla v době zahájení chemoterapie 19,3 g/l v séru a 0,48 g/l v moči. Po prvním cyklu, při zahájení druhého cyklu (3. 6. 2008) se prudce snížila koncentrace monoklonálního IgA na kvantitativně nedekovatelnou hodnotu a proteinurie poklesla na hodnoty 0,10 g/l se stopovým množstvím volných lehkých řetězců (pozitivní imunofixační elektroforéza). Monoklonální imunoglobulin IgA zůstal od června roku 2008 již pod možností kvantitativní detekce, ale jeho nízká koncentrace byla stále prokazatelná imunofixační elektroforézou v séru. Při zahájení 6. cyklu chemoterapie VCD však již byla i imunofixační elektroforéza negativní.

Vezikulobulózní kožní projevy se po 1. cyklu výrazně zmenšily a od 3. cyklu



Obr. 5. Kůže s projevy IgA pemfigu.



Obr. 6. Kůže s projevy IgA pemfigu.



Obr. 7. Kůže bez morf IgA pemfigu po léčbě bortezomibem.

již nedocházelo k výsevu nových pu-
chýřů. Na kůži jsou patrné pouze jizvy
po této nemoci, bez jakéhokoliv no-
vého výsevu. Chemoterapie byla ukon-
čena po 6. cyklu a dále v ní nebylo
pokračováno z důvodu postupně na-
růstajících neuropatických potíží pro-
jevujících se celkovou slabostí. Neuro-
patie je běžným nežádoucím účinkem
léčby bortezomibem.

Při poslední kontrole v říjnu roku
2009 (12 měsíců od ukončení léčby)
zůstává pacientka zcela bez projevů ve-
zikulobulózního onemocnění, probí-
hají pouze pravidelné aplikace iban-
dronátu a pacientka od ukončení léčby
nemá žádné kortikoidy. Stav hodno-
tíme jako kompletní remisi nemoci
s negativní imunofixací a normálním
krevním obrazem. Vývoj některých la-
boratorních parametrů, léčbu a akti-
vitu vezikulobulózních kožních projevů
zachycuje tab. 1. Kožní projevy nemoci
před zahájením léčby obsahující bor-
tezomib ukazují obr. 5 a 6, kůže bez
těchto projevů pak obr. 7 a 8.

Diskuze

Monoklonální gamapatie může mít
i kožní projevy. Shrnujeme je v tab. 2
[15–17]. Jde o výjimečné komplikace
monoklonální gamapatie, které zřejmě
kvůli své vzácnosti nejsou včas rozpo-
znávány. Možná i proto, že internista či
hematolog si bez obrázkové učebnice
obtížně představuje, jaké kožní one-
mocnění se pod tím či oním dermato-
logickým termínem ukrývá.

Jedním z výjimečných onemocnění
je chronicky relabující vezikulobulózní
onemocnění provázející, či dokonce
předcházející monoklonální gamapatii
typu IgA, nazývané IgA pemfigem po-
dobným subkorneální pustulózní der-
matóze [16,18–25]. Může být kombi-
nované s dalšími kožními projevy, např.
pyoderma gangrenosum [26–28] nebo
s kryoglobulinemií a nemocí chlad-
ových aglutininů [29].

Pacienti trpí vezikulobulózní erupcí,
která postihuje trup a končetiny, ale
i podpaží, třísla a krk. Subkorneální
pustulózní dermatóza zpravidla nepo-

stihuje ústní sliznici ani další mukózní povrchy na rozdíl od klasického paraneoplastického pemfigu, u něhož dochází k poškození nejen ústní sliznice, ale i bronchiální výstelky [30–34].

Zcela výjimečný je popis výsevu puchýřů v místě aplikace G-CSF [35] anebo v souvislosti s léčebnou aplikací interferonu α [36] u pacientů s monoklonální gamapatií.

Pro vezikulobulózní onemocnění s prokazatelnými depozity IgA imunoglobulinu při imunofluorescenčním vyšetření je navrženo skupinové označení intercelulární IgA dermatosis [14], které lze použít pro celou skupinu kožních puchýřnatých onemocnění s IgA pemfigem (klinicky a histologicky jako pemfigus) na jedné straně a intercelulární vezikulopustulózní dermatózou či subkorneální pustulózní dermatózou s IgA depozity na straně druhé.

V literatuře je možné nalézt velké spektrum synonym: intraepidermální Ig pustulosis [9], IgA pemfigus [10], intercelulární IgA dermatóza [11] a intercelulární IgA vezikulopustulózní dermatóza [12]. Ve všech těchto případech byla imunofluorescenčně prokázána depozita imunoglobulinu IgA. Ve většině případů byla přítomna monoklonální gamapatie typu IgA, méně často šlo o samostatné onemocnění [25,37–39].

Patofyziologickým pokladem je vazba imunoglobulinu (někdy zřejmě monoklonálního imunoglobulinu IgA) na různé antigeny kůže. Velmi častá je souvislost s monoklonální gamapatií, dále pak byla popsána souvislost s autoimunitním zánětlivým onemocněním střeva, s revmatoidní artritidou či erythema gangrenosum [40–51]. Drobné rozdíly v klinické formě nemoci zřejmě souvisejí se zaměřením antigenní determinanty deponovaného IgA gamaglobulinu. V některých případech byla antigenní determinanta monoklonálního IgA zaměřena na klasický pemfigový antigen, ale byly popsány i jiné kožní antigeny, proti nimž byl zaměřen imunoglobulin typu IgA. Monoklonální imunoglobulin nemusí být detekován zpočátku v době vzniku kožních potří,



Obr. 8. Kůže po léčbě IgA pemfigu po léčbě bortezomibem.

Tab. 2. Spektrum kožních projevů monoklonálních gamapatií [15,17].

Přímá souvislost s plazmocelulární populací kožní plazmocytom hyperviskózní syndrom a porucha prokrvení kryoglobulinemie amyloidóza POEMS syndrom	Asociace s monoklonálním imunoglobulinem méně výrazná pyoderma gangrenosum Sweetův syndrom leukocytoklastická vaskulitida
Skupina s výraznou asociací nemoci s monoklonálním imunoglobulinem skleromyxedém, lichen myxedematosus, papulární mucinóza skleredém xantomy nekrobiotický xantrogranulom Schnitzlerův syndrom s urtikou erythema elevatum diutinum subkorneální pustulózní dermatóza	Sporadicky uváděné pemfigus bulózní pemfigoid epidermolysis bullosa acquisita získaná ichtyóza lymfomatoidní papulóza urticaria pigmentosa reticular erythematous mucinosis xanthoma disseminatum lupus erythematoses

ale jeho kvantitativní detekce se může podařit později v průběhu nemoci. Proto se má u subkorneální pustulózní dermatózy opakovat pátrání pro monoklonální gamatii [21,52,53].

Histologické vyšetření kůže v případě klasického IgA pemfigu podobného subkorneální pustulózní dermatóze popisuje infiltraci polymorfonukleárními granulocyty v epidermis, převážně neutrofilů s malým množstvím eozinofilů s formováním pustul a bul v různých vrstvách, dominantně však subkorne-

álně. Akantolýza není prominentní, může být přítomna ve starších ložiscích. Přímá a nepřímá imunofluorescence může být zpočátku negativní, teprve později se objeví detekovatelná ložiska IgA v epidermis (IgA pemfigus nebo IgA intercelulární dermatóza) [17].

Terminologicky je v této oblasti variabilita, která souvisí se vzácností této nemoci a rozdílností antigenů, na něž se váže IgA imunoglobulin.

Z léčebných alternativ se v literatuře uvádí dapson, ale zároveň se připouští,

že odpovědi na tuto léčbu nebývají vždy kompletní [40]. Další léčebnou alternativou je acitretin a PUVA [41,42]. Tyto dva léčebné postupy jsme v našem případě nepoužili, protože byly popsány v případech nesouvisujících s monoklonální gamapatií.

Pulzní dávky dexametazonu a cyklofosfamidu se uvádějí jako účinná možnost léčby IgA pemfigu podobného subkorneální pustulózní dermatóze provázející monoklonální gamapatii [54].

Podobně jako u všech autoimunitních chorob, byly i u tohoto kožního onemocnění popsány léčebné odpovědi po aplikaci monoklonální protilátky antiCD20 s názvem rituximab (Mabthera) [57–63]. Nicméně žádný z popsaných léčebných postupů nezařazuje stoprocentní úspěch.

IgA pemfigus podobný subkorneální pustulózní dermatóze byl prvním a nadlouho jediným projevem monoklonální gamapatie. Teprve v rámci vyšetřování vezikulobulózního onemocnění se pacientka dostala na imunologii, kde zjistili monoklonální imunoglobulin, a tak byla v roce 2001 uzavřena hematologická diagnóza jako MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance – monoklonální gamapatie nejistého významu).

Mimo symptomatické dermatologické léčby jsme pacientce po domluvě s dermatologem podali kombinovanou imunosupresivní léčbu, cyklofosamid a dexametazon, a sledovali její vliv na kožní projevy a monoklonální imunoglobulin. Intenzita výsevů vezikulobulózních morf se při této léčbě zmenšila, ale kožní projevy zcela nevymizely, kožní léčebnou odpověď jsme hodnotili jako parciální remisi. Monoklonální imunoglobulin poklesl na nekvantifikovatelné množství, ale jeho stopy byly stále prokazatelné imunofixační elektroforézou (very good partial remission – VGPR). Zajímavé je, že zatímco nízké hladiny monoklonálního imunoglobulinu přetrvávaly alespoň 1/2 roku od ukončení léčby, intenzita vezikulobulózního postižení kůže

se po ukončení léčby časně vrátila do původní podoby.

Na základě četných pozitivních zpráv z literatury o příznivém působení monoklonální antiCD20 – rituximabu (Mabthera) jsme se pokusili zmenšit míru utrpení 6 infuzemi 600 mg rituximabu, které jsme podávali v týdenních intervalech. Efekt rituximabu byl však pouze dočasný, očekávaný léčebný úspěch se nedostavil.

Progresi monoklonální gamapatie do myelomu jsme jednoznačně prokázali koncem roku 2007, tedy po 6 letech sledování pro monoklonální gamapatii nejistého významu. Pro iniciační léčbu jsme zvolili standardní léčbu mnohočetného myelomu (cyklofosamid, dexametazon a adriamycin). Po aplikaci 4 cyklů této léčby však nebyla zřetelná žádná hematologická léčebná odpověď.

Pro druhou léčebnou linii jsme zvolili thalidomid, dexametazon a cyklofosamid. Tato léčba však jenom zhoršila kožní projevy až do obrazu erythrodermie s nutností hospitalizace. Thalidomid může vyvolávat makulózní kožní projevy a zde se zřejmě zkombinovaly nežádoucí kožní projevy thalidomidu s projevy základní nemoci. Zřejmě podávání thalidomidu pacientům s preexistujícím kožním onemocněním je spojeno se zvýšeným rizikem výskytu nežádoucích účinků thalidomidu. Kožní změny pacientů léčených thalidomidovými režimy bývají někdy způsobeny cotrimoxazolem, který je podáván v profylaktické dávce proti pneumocystě. V tomto případě však pacientka znovu měla profylaktické dávky cotrimoxazolu při kombinaci VCD, z čehož usuzujeme, že výrazné zhoršení kožních projevů nesouviselo v tomto případě s cotrimoxazolem, ale opravdu s thalidomidem.

Překvapivý úspěch však měla léčba třetí linie, bortezomib, cyklofosamid a dexametazon.

Již po prvním měsíci této léčby klesl monoklonální imunoglobulin pod citlivost kvantitativní detekce a po 5 cyklech (měsících) léčby byla negativní

i imunofixační elektroforéza. Již od druhého měsíce léčby se neobjevil nový výsev vezikulobulózních morf.

Závěr

Klinický průběh potvrzuje kauzální souvislosti IgA pemfigu podobného subkorneální pustulózní dermatóze s monoklonální gamapatií nejistého významu, která se transformovala v mnohočetný myelom.

Léčebná kombinace obsahující bortezomib navodila kompletní kožní i hematologickou remisi nemoci.

Léčebné schéma obsahující thalidomid zhoršilo kožní projevy nemoci až do obrazu erythrodermie. Rituximab byl v této indikaci neúčinný.

Tato práce vznikla a byla podporována v rámci projektu MŠMT: LC 06027 a VZ 0021622434.

Literatura

1. Tichý M. Laboratorní analýza monoklonálních imunoglobulinů (paraproteinů). Český Těšín: Finidr 1997.
2. Tichý M. Paraproteinemie nejasného původu. Klin Biochem Metabol 1998; 6: 172–175.
3. Ščudla V, Bačovský J, Indrák K et al. Výsledky léčby a změny prognózy nemocných s mnohočetným myelomem v období předchozích 40 let v oblasti střední a severní Moravy. Rozbor 562 nemocných. Vnitř Lék 2002; 48: 707–717.
4. Špička I, Hájek R, Vytřasová M et al. Inhibitor proteazomu – bortezomib (Velcade) – v léčbě refrakterního mnohočetného myelomu. První zkušenosti v České republice. Čas Lék Čes 2005; 144: 636–640.
5. Tichý M, Maisnar V. Laboratorní průkaz monoklonálních imunoglobulinů. Vnitř Lék 2006; 52 (Suppl 2): 41–45.
6. Tichý M, Řeháček V, Maisnar V et al. Monoklonální gamapatie v souboru 1 683 dárců plazmy. Čas Lék Čes 2004; 143: 401–404.
7. Schnitzler L, Verret JL, Schubert B et al. Subcorneal pustulosis (Sneddon-Wilkinson disease) with acantholysis and IgA myeloma (13-year follow-up). Ann Dermatol Venereol 1977; 104: 170–172.
8. Varigos GA. Subcorneal pustulosis with IgA abnormalities in serum and small bowel mucosa: case report. Australas J Dermatol 1979; 20: 75–77.
9. Wallach E. Intraepidermal IgA pustulosis. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 993–1000.

10. Hodak E, David M, Ingber A et al. The clinical and histopathological spectrum of IgA pemphigus report of 2 cases. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 433–437.
11. Teraki Y, Amagai N, Hashimoto T et al. Intercellular IgA dermatosis of a childhood. Selective deposition of monomer IgA1 in the intercellular space of the epidermis. *Art Dermatol* 1991; 127: 221–224.
12. Iwatsuki K, Hashimoto T, Ebihara T et al. Intercellular IgA vesiculo pustular dermatosis and related disorders: diversity of anti of anti IgA antiintercellular autoantibodies. *Eur J Dermatol* 1993; 3: 7–11.
13. Cheng S, Edmonds E, Ben-Gashir M et al. Subcorneal pustular dermatosis: 50 years on. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 229–233.
14. Ongenae KC, Temmerman LJ, Verman der Fet al. Intercellular IgA dermatosis. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 85–94.
15. Harati A, Brockmeyer NH, Altmeyer P et al. Skin disorders in association with monoclonal gammopathies. *Eur J Med Res* 2005; 10: 93–104.
16. Birnkrant MJ, Papadopoulos AJ, Schwartz RA et al. Pyoderma gangrenosum, acne conglobata and IgA gammopathy. *Int J Dermatol* 2003; 42: 213–216.
17. Rongioletti F, Patterson JW, Rebora A. The histological and pathogenetic spectrum of cutaneous diseases in monoclonal gammopathies. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 705–721.
18. Aste N, Fumo G, Pinna AL et al. IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis type associated with monoclonal IgA gammopathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 725–727.
19. Sriprakash K, Yong-Gee S. Multiple minute digitate hyperkeratoses associated with paraproteinaemia. *Australas J Dermatol* 2008; 49: 233–236.
20. Bernard P, Amici JM, Bedane C et al. Intra-epidermal neutrophilic IgA dermatosis associated with IgA myeloma. *Ann Dermatol Venereol* 1990; 117: 890–892.
21. Bölcskei L, Husz S, Hunyadi J et al. Subcorneal pustular dermatosis and IgA multiple myeloma. *J Dermatol* 1992; 19: 626–628.
22. Bowden JR, Scully C, Eveson JW et al. Multiple myeloma and bullous lichenoid lesions: an unusual association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 587–589.
23. Miyagawa S, Hashimoto T, Ohno H et al. Atypical pemphigus associated with monoclonal IgA gammopathy. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 352–357.
24. Niimi Y, Kawana S, Kusunoki T. IgA pemphigus. A case report and its characteristics clinical features compared with subcorneal pustular dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 546–549.
25. Guana AL, Cohen PR. Transient acantholytic dermatosis in oncology patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1703–1709.
26. Ahmad K, Ramsay B. Pyoderma gangrenosum associated with subcorneal pustular dermatosis and IgA myeloma. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 46–48.
27. Andersen BL. Pyoderma gangrenosum associated with transient acantholytic dermatosis (pemphigus erythematosus-like) and paraproteinemia. *Acta Derm Venereol* 1981; 61: 77–79.
28. Horton JJ, Trounce JR, MacDonald DM. Bullous pyoderma gangrenosum and multiple myeloma. *Br J Dermatol* 1984; 111: 227–230.
29. Ray R, Kanwar AJ, Ravichandran P et al. Pemphigus vulgaris with cryoglobulinemia and cold agglutinin disease. *J Assoc Physicians India* 1994; 42: 420–422.
30. Kurokawa M, Koketsu H, Oda Y et al. A case of pemphigus vulgaris accompanied by multiple myeloma. *Int J Dermatol* 2005; 44: 873–875.
31. Zhu X, Zhang B. Paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol* 2007; 34: 503–511.
32. Stiefelhagen P. Recurrent blood blisters on hands and face. The skin is a mirror of the bone marrow. *MMW Fortschr Med* 2007; 149: 19.
33. Stone MS, Lyckholm LJ. Pyoderma gangrenosum and subcorneal pustular dermatosis. Clues to underlying immunoglobulin A myeloma. *Am J Med* 1996; 100: 663–664.
34. Stoopler ET, Alawi F, Laudendach JM et al. Bullous amyloidosis of the oral cavity: a rare clinical presentation and review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 734–740.
35. Lautenschlager S, Itin PH, Hirsbrunner P et al. Subcorneal pustular dermatosis at the injection site of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in a patient with IgA myeloma. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 787–789.
36. Kirsner RS, Anhalt GJ, Kerdell FA. Treatment with alpha interferon associated with the development of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 1995; 132: 474–478.
37. Dal Tio R, Di Vito F, Salvi F. Subcorneal pustular dermatosis and IgA myeloma. *Dermatologica* 1985; 170: 240–243.
38. Engineer L, Dow EC, Braverman IM et al. Epidermolysis bullosa acquisita and multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 943–946.
39. Lutz ME, Daoud MS, McEvoy MT et al. Subcorneal pustular dermatosis: a clinical study of ten patients. *Cutis* 1998; 61: 203–208.
40. Roger H, Thevenet JP, Souteyrand P. Subcorneal pustular dermatosis associated with rheumatoid arthritis and raised IgA. Simultaneous remission of skin and joint involvement with dapsone treatment. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 190–191.
41. Todd DJ, Bingham EA, Walsh M et al. Subcorneal pustular dermatosis and IgA paraproteinemia: response to etretinate and PUVA. *Br J Hematol* 1991; 125: 387–389.
42. Takata M, Inaoki M, Shodo M et al. Subcorneal pustular dermatosis associated with IgA myeloma and intraepidermal IgA deposits. *Dermatology* 1994; 189 (Suppl 1): 111–114.
43. Atukorala DN, Joshi RK, Abanmi A et al. Subcorneal pustular dermatosis and IgA myeloma. *Dermatology* 1993; 187: 124–126.
44. Vaccaro M, Cannavò SP, Guarneri B. Subcorneal pustular dermatosis and IgA lambda myeloma: a uncommon association but probably not coincidental. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 644–646.
45. Kasha EE jr, Epinette WW. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon Wilkinson disease) in association with monoclonal IgA gammopathy. Report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 854–858.
46. Perera GK, Devereux S, Mufti G et al. PNP with Waldenström's macroglobulinaemia. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 27–29.
47. Petropoulou H, Politis G, Panagakos P et al. Immunoglobulin A pemphigus associated with immunoglobulin A gammopathy and lung cancer. *J Dermatol* 2008; 35: 341–345.
48. Vincendeau P, Claudy A, Thivolet J et al. Bullous dermatosis and myeloma. Monoclonal anticytoplasmic antibody activity. *Arch Dermatol* 1980; 116: 681–682.
49. Wang XD, Shen H, Liu ZH. Diffuse haemorrhagic bullous amyloidosis with multiple myeloma. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 94–96.
50. Wong DA, Hunt MJ, Stapleton K. IgA multiple myeloma presenting as an acquired bullous disorder. *Australas J Dermatol* 1999; 40: 31–34.
51. Ochiai T, Morishima T, Hao T et al. Bullous amyloidosis: the mechanism of blister formation revealed by electron microscopy. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 407–411.
52. Ohno H, Miyagawa S, Hashimoto T et al. Atypical pemphigus with concomitant IgG and IgA anti-intercellular autoantibodies associated with monoclonal IgA gammopathy. *Dermatology* 1994; 189 (Suppl 1): 115–116.
53. Radfar L, Fatahzahe M, Shahamat Y et al. Paraneoplastic epidermolysis bullosa acquisita associated with multiple myeloma. *Spec Care Dentist* 2006; 26: 159–163.
54. Becker LR, Bastian BC, Wesselmann U et al. Paraneoplastic pemphigus treated

with dexamethasone/cyclophosphamide pulse therapy. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 551–553.

55. Meijs M, Mekkes J, van Noesel C et al. Paraneoplastic pemphigus associated with follicular dendritic cell sarcoma without Castleman's disease; treatment with rituximab. *Int J Dermatol* 2008; 47: 632–634.

56. Schadlow MB, Anhalt GJ, Sinha AA. Using rituximab (anti-CD20 antibody) in a patient with paraneoplastic pemphigus. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 564–567.

57. Fernando SL, O'Connor KS. Treatment of severe pemphigus foliaceus with rituximab. *Med J Aust* 2008; 189: 289–290.

58. Jessop S, Khumalo NP. Pemphigus: a treatment update. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 147–154.

59. Schierl M, Foedinger D, Geissler K et al. Paraneoplastic pemphigus despite treatment with rituximab, fludarabine and cyclophosphamide in chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 717–718.

60. Schmidt E, Bröcker EB, Goebeler M. Rituximab in treatment-resistant autoimmune blistering skin disorders. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 56–64.

61. Sorce M, Aricò M, Bongiorno MR. Rituximab in refractory pemphigus vulgaris. *Dermatol Ther* 2008; 21 (Suppl 1): S6–S9.

62. Zambruno G, Borradori L. Rituximab immunotherapy in pemphigus: therapeutic effects beyond B-cell depletion. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2745–2747.

63. Bölskei L, Husz S, Hunyadi J et al. Subcorneal pustular dermatosis and IgA multiple myeloma. *J Dermatol* 1992; 19: 626–628.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 4. 2. 2009
Přijato po recenzi: 24. 3. 2009

www.klinickaonkologie.cz