

## BULÓZNY PEMFIGOID AKO PARANEOPLASTICKÝ PREJAV PRI OSTEOMYELOFIBRÓZE

doc. MUDr. Milan Boča<sup>1</sup>, CSc., MUDr. Milan Vyskočil<sup>1</sup>, prof. MUDr. Anna Remková<sup>1</sup>, DrSc.,  
doc. MUDr. Viliam Filo<sup>2</sup>, CSc., doc. MUDr. Dana Švecová<sup>2</sup>, CSc.,  
MUDr. Adriana Ondrejčovičová<sup>1</sup>, MUDr. Dana Buzgová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. Interná klinika FN a LFUK, Bratislava

<sup>2</sup>I. Dermatovenerologická klinika FN a LFUK, Bratislava

**Bulózny pemfigoid sa vyskytuje pri celom rade ochorení, okrem iného pri hematologických neopláziách. Ide o autoimunitne podmienené pľuzgiernaté ochorenie kože. Predpokladá sa, že autoimunitnú odpoveď môžu vyvolať i neoplastické antigény. Nami predkladaná kazuistika 58-ročného pacienta s osteomyelofibrózou a bulóznym pemfigoidom poukazuje na možnosť výskytu bulózneho pemfigoidu ako paraneoplastického prejavu pri osteomyelofibróze a jeho priaznivé ovplyvnenie pri celkovom podávaní kortikoidov.**

### Úvod

Pemfigoid je všeobecné označenie skupiny bulózných ochorení kože, ktoré sa klinicky podobajú na pemfigus vulgaris. Typickým prejavom pemfigoidov je bulózny pemfigoid (BP). Vyskytuje sa 2× častejšie u mužov, incidencia je približne 7 prípadov na 1 milión za rok. Etiopatogenéza nie je presne známa, ale predpokladá sa, že podobne ako pemfigus vulgaris, BP patrí do skupiny autoimunitne podmienených pľuzgiernatých ochorení kože, s podobnými klinickými, histologickými a imunologickými črtami <sup>(1)</sup>.

Vyvolávajúcimi faktormi môže byť liek (furosemid, penicilín, penicilamín, kaptopril a i.), popálenie kože, jej zranenie alebo rádioterapia. Bol popísaný súvis i s niektorými systémovými ochoreniami, ako reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus, ulcerózna kolitída a sclerosis multiplex. Autoimunitnú odpoveď môžu však vyvolať mnohé, pravdepodobne i neoplastické antigény <sup>(2)</sup>.

Na našej klinike sme sledovali pacienta s osteomyelofibrózou, u ktorého sa v priebehu liečby základného ochorenia objavil bulózny pemfigoid.

### Popis prípadu

Popisujeme prípad 58-ročného pacienta, ktorý nebýval vážnejšie chorý, darca krvi, u ktorého sa od februára 1999 objavila celková slabosť, malátnosť, potenie a chudnutie, nočné febrility do 38° C, intermitentné pichavé bolesti v ľavom podrebí, v objektívnom náleze hepatosplenomegália. Výsledok histologického vyšetrenia - trepanobiopsie kostnej drene z bedrovej kosti (3. 5. 1999): myeloproliferácia typu osteomyelofibrózy. Od tej doby pacient s diagnózou osteomyelofibrózy bol ambulantne sledovaný a liečený hematológom. Užíval alopurinol, naproxen a pri hodnotách leukocytov  $> 20 \times 10^9/l$  sa koncom júna 2000 nasadila liečba hydroxyureu  $2 \times 500$  mg, neskôr 500 mg denne, s tendenciou k normalizácii počtu leukocytov. Od októbra 2000 vzhľadom na pancytopéniu sa táto liečba prechodne vysadila. Pre ťažkú anémiu (erytrocyty  $2,37 \times 10^{12}/l$ , hemoglobín 68 g/l, hematokrit 22,3 %, stredný objem erytrocytov 94,1 fl, leukocyty  $21,66 \times 10^9/l$ , trombocyty  $116 \times 10^9/l$ ) od septembra 2000 dostával u nás opakované transfúzie krvi. Po ich podaní sme zaznamenávali len subjektívne zlepšenie stavu pacienta, bez dlhšej

úpravy hodnôt krvného obrazu. V priebehu decembra 2000 sa u pacienta objavil intenzívny pruritus kože, predovšetkým v nočných hodinách, preto bol pacient prijatý na internú kliniku. V anamnéze naďalej trvala zvýšená únavnosť, nízka tolerancia námahy, pocit tlaku až plnosti brucha, napriek zníženej chuti do jedla hmotnosť bola stabilizovaná, stolica a močenie bez ťažkosti, pacient bol 20 rokov nefajčiar, alkohol konzumoval príležitostne, pôsobil ako tréner, kontakt s možným zdrojom infekcie ani alergie neudával. Bol primeranej výživy, koža a spojovky boli bledé, mal subikterus, bol bez prejavov hemoragickej diatézy na koži a slizniciach, lymfatické uzliny neboli zväčšené, nad prekordiom jemný systolický šelest. Pečeň presahovala dva prsty pod pravý rebrový oblúk, Naegelli II.-III., slezina siahala do malej panvy, vyklenovala ľavú polovicu brucha, tuhej konzistencie, nebolestivá, ostatný fyzikálny nález primeraný veku.

V priebehu hospitalizácie (január 2001) v laboratórnych nálezoch bola stredne zvýšená sedimentácia: FW=40/74, z hematologických vyšetrení pretrvávala ťažká makrocytová anémia s prítomnosťou erytroblastov, bez zmien počtu trombocytov, leukocytóza s posunom doľava (hemoglobín 63 g/l, erytrocyty  $2,17 \times 10^{12}/l$ , hematokrit 21,4 %, stredný objem erytrocytov 98,6 fl, trombocyty  $191 \times 10^9/l$ , leukocyty  $12,7 \times 10^9/l$ , neutrofilné leukocyty 77,2 %, lymfocyty 12,6 %, bazofilné leukocyty 2 %, monocyty 5,9 %, segmentované neutrofilné leukocyty 55 %, nesegmentované neutrofilné leukocyty 18 %, metamyelocyty 3 %, myelocyty 8 %, erytroblasty 3/100 buniek), hodnoty sérového železa boli znížené: 7,86  $\mu\text{mol}/l$ , slabá pozitivita alkalické fosfatázy v leukocytoch (3 %), hodnoty erytropoetínu boli zvýšené: 95,2 mU/ml (norma 6–25 mU/ml), z ďalších biochemických ukazovateľov v sére len zvýšenie parametrov cholestázy: konjugovaný bilirubín 9,21  $\mu\text{mol}/l$ , alkalická fosfatáza 2,12  $\mu\text{kat}/l$  a zníženie hodnoty celkových bielkovín 55,68 g/l, albumínu 30,10 g/l, IgG 6,0 g/l, Quickovho času na 75,4 %. Ostatné vyšetované laboratórne hodnoty boli v normálnom rozmedzí (HBsAg, anti HCV, moč chemicky a sediment, urea, kreatinín, kyselina močová, celkový bilirubín, aminotransferázy,  $\gamma$ -glutamyltransferáza, glukóza, Na, K, chloridy, väzbová kapacita Fe, % saturácie, feritín,  $\alpha_1$ -glo-

bulíny,  $\alpha_2$ -globulíny,  $\beta$ -globulíny,  $\gamma$ -globulíny, triglyceridy, mukoproteíny, IgA, IgM, glomerulárna filtrácia, vitamín B12 a kyselina listová v sére, celkové žlčové kyseliny, fibrinogén, degradačné produkty fibrínu, trombinový čas, a PTT, haptoglobín, Coombsove testy, antierytrocytové protilátky boli negatívne, stolica na okultné krvácanie opakovane negatívna).

Z pomocných vyšetrení uvádzame *počítačová tomografia brucha* (7. 12. 2001): Enormná splenomegália s kompresiou a dislokáciou okolitých orgánov bez regionálnej lymfadenopatie. *Ultrasonografické vyšetrenie brucha* (11. 1. 2001): pečeň zväčšená (195 až 200 mm v medioklavikulárnej čiare), homogénnej štruktúry s dilatovanou vena portae na 1,45 cm (norma do 1,3 cm), bez známok trombózy, ascites nepriťomný, splenomegália  $32 \times 16 \times 14$  cm s hranične dilatovanou vena lienalis. *Gastrofibroskopické vyšetrenie* (18. 1. 2002), prítomné dilatované vény v dolnej tretine pažeráka, vytlačanie sliznice zvonka v oblasti veľkej kurvatury. Rádioizotopové vyšetrenie erytrokinetiky (Klinika hematológie, Bratislava): Výrazne skrátené prežívanie zmiešanej populácie autolónnych a alogénnych erytrocytov s výrazným lienálnym „poolingom“ a deštrukciou. Obraz výrazne zrýchleného odsunu a zvýšeného obratu železa v plazme a v erytróne, zvýšená erytropoéza, ktorá bola prevažne neefektívna. Prakticky absentná erytropoéza v kostnej dreni - neefektívna extramedulárna erytropoéza v slezine a v pečeni.

*Kožným vyšetrením bol stav zhodnotený ako* (4. 1. 2001) pruritus corporis, s doporučením podávania cholestyramínu a antihistaminik. *Kontrolné kožné vyšetrenie* (27. 1. 2001): pruritus corporis pri základnom ochorení, prurigo sekundárne impetiginizované, eczema microbiale corporis, do liečby sa pridal Triamcinolon E ung., Synderman leniens ung.

Vzhľadom na zhoršujúci sa klinický stav pacienta, ťtlakový syndróm pri excesívnej splenomegálii, s predpokladom komplikácií pri ťtlaku vnútrobrušných orgánov (portálna hypertenzia), anémiu ťtlakého stupňa, pričom krvné straty a evidentná hemolýza sa nezistili (podaných 31 transfúzií od septembra 2000 do konca februára 2001), ako aj zvýšený „pooling“, deštrukciu a neefektívnu erytropoézu v slezine, dokumentovanú rádioizotopovým vyšetrením erytrokinetiky sme indikovali v marci 2001 splenektómiu. V predoperačnej príprave sa podala pneumokoková vakcína Pneumo 23. Dňa 6. 3. 2001 sa vykonala plánovaná splenektómia s priaznivým pooperačným priebehom, bez infekčných komplikácií napriek sekundárnej imunodeficiencii (pokles IgM v pooperačnom období na hodnotu 0,26 g/l). Pri histologickom vyšetrení nález zodpovedal obrazu sleziny pri myelofibróze.

I po splenektómii a odstránení ťtlakového syndrómu trval intenzívny pruritus a nastala ďalšia progresia kožného nálezu do makulopapulózneho až drobnonodózneho výsevu s ojedinelou pluzgiernatou zložkou, (prevažne v oblasti hrudníka a brucha - obrázky 1-2). Vykonali sme excíziu z morfy na histologické vyšetrenie, ktorého záver svedčil pre BP. Paraneoplastický alebo liekový pôvod zmien sa nedal vylúčiť. Pre vzostup leukocytov ( $30-50 \times 10^9/l$ ) sa

v apríli 2001 znovu nasadila liečba hydroxyureou v udržiavacej dávke  $3 \times 500$  mg denne, s nárazovým zvýšením dávky na  $3 \times 1000$  mg podľa aktuálnych hodnôt leukocytov tak, aby nedochádzalo k ďalšej progresii leukocytózy. Symptomatická antipruriginózna liečba, ktorú pacient dostával (cholestyramín, cetirizín), ako aj lokálna liečba (Triamcinolon ung., 3 % ichtamol, tekutý púder, mentolový lieh, Beloderm krém, Excipial lipolotio, Slovaderm U krém, loratadin) bola bez efektu, preto od 27. 6. 2002 sme pristúpili k celkovému podávaniu kortikosteroidov - metylprednizolon 20 mg ráno per os, pri zahnisaní morfy lokálne pôsobiacu antibakteriálnu masť (Bactroban ung).

V priebehu niekoľkých mesiacov liečby a postupnom znižovaní dávky kortikoidov na udržiavaciu dávku metylprednizolonu na 4 mg obdeň došlo k výraznému zlepšeniu až ústupu kožného nálezu a pruritu.

## Diskusia

Osteomyelofibróza je klonové ochorenie multipotentných hematopoetických progenitorových buniek neznámej etiológie s dreňovou fibrózou, extramedulárnou hemopoézou a splenomegáliou. K možným komplikáciám patria infekcie v dôsledku imunodeficitu a neutropénie, portálna presinusoidálna hypertenzia, ktorá bola zistená i u nášho pacienta, trombóza portálnej a splenickej vény ako aj trombóza hepatálnych vén (Buddov-Chiarho syndróm). Inými komplikáciami bývajú krvácanie, trombocytopénia, funkčná porucha trombocytov a koagulopatie, infarkty sleziny, akútna leukémia<sup>(3,4)</sup>.

Bulózny pemfigoid (BP) patrí do skupiny získaných subepitelových autoimúnnych pluzgiernatých ochorení kože s výskytom prevažne v staršom veku. Sú spôsobené poruchou vzájomnej adhézie epitelových buniek (pemfigus) alebo poruchou adhézie epidermis k epidermálnej bazálnej membráne (pemfigoid)<sup>(5)</sup>.

BP sa klinicky manifestuje viac alebo menej význačným pruritom, pluzgiernami o veľkosti 1-3 cm, ktoré sú uložené na normálnej alebo zápalovo zmenenej koži prevažne v dolnej časti trupu, v axilách, v slabínovej oblasti, na koži flexorov končatín a asi v jednej tretine prípadov je postihnutá i sliznica dutiny ústnej. Je charakterizovaný obdobiami remisie a exacerbácie a v niektorých prípadoch až kompletnej remisie. Pre diagnózu je nevyhnutná probatórna excízia. V terapii sa uplatňujú kortikoidy, v rezistentných prípadoch v kombinácii s imunosupresívami.

Autoimunitnú odpoveď typu BP môže vyvolať pravdepodobne i neoplastický antigén. Zatiaľ je známych iba niekoľko prípadov, kedy sa BP vyskytoval pri hematologických neopláziách, ako napr. u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou<sup>(6)</sup>, B bunkovým lymfómom<sup>(7)</sup> a myelodysplastickým syndrómom<sup>(8)</sup>. Predpokladáme, že osteomyelofibróza môže byť ďalšou hematologickou neopláziou, pri ktorej sa BP môže vyskytnúť.

Napriek splenektómii a sekundárnej pooperačnej imunodeficiencii, celkové podávanie kortikoidov pacient toleroval dobre, bez vzniku závažných infekčných komplikácií. Podávanie kortikoidov viedlo k výraznému

Obrázok 1.



Obrázok 2.



ústupu pruritu a prejavov BP, ale neovplyvnilo priebeh osteomyelofibrózy.

Pacient naďalej musí dostávať cytostatickú, ako aj urikozurickú terapiu a transfúzie, i keď v podstatne predĺženom intervale.

### Záver

Výskyt bulózneho pemfigoidu je popísaný pri celom rade ochorení, okrem iného pri hematologických neopláziách.

### Literatúra

1. Brown-Falco O. Pemfigoid Krankheiten. In: Plewig G, Wolff HH: Dermatologie und Venerologie, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 635–644.
2. Pock L. Pemfigoid: klinické, histologické, imunopatologické a terapeutické úvahy. JAMA CS výber 2001; 1: 71–72.
3. Holomáňová D. Osteomyelofibróza. V Ďuriš, I Hulín, I Bernadič, M. Princípy internej medicíny. Bratislava SAP 2001 2951: 1766–1767.
4. Spivak JL. Idiopathic myelofibrosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, 14th edition, volume 1, The McGraw-Hill Companies 1998: 681–682.

V popísanej kazuistike poukazujeme na možnosť výskytu bulózneho pemfigoidu ako paraneoplastického prejavu pri osteomyelofibróze. Pre diagnózu bulózneho pemfigoidu je nevyhnutné histologické vyšetrenie morfy. Liečba spočíva v celkovom a lokálnom podávaní kortikoidov. Dlhodobé podávanie kortikoidov i v nami sledovanom prípade viedlo k ústupu prejavov bulózneho pemfigoidu, neovplyvnilo však priebeh základného ochorenia, osteomyelofibrózy.

*Převzato z časopisu Interní medicína 2002; 4: 254–256.*

5. Yancey KB, Egan CA. Pemphigoid: Clinical, histologic, immunopathologic, and therapeutic considerations. JAMA 2000; 284: 350–356.
6. Van Mook WNK, et al. Paraneoplastic pemphigus as the initial presentation of chronic lymphocytic leukemia. Ann Oncol 2001; 12: 115–118.
7. Egan CA, Florell SR, Zone JJ. Localized bullous pemphigoid in a patient with B-cell lymphoma. South Med J 1999; 1992; 12: 1220–1222.
8. Modiano P, et al. Bullous pemphigoid in association with cutaneous lesions specific to a myelodysplastic syndrome. Br J Dermatol 1997; 136: 402–405.