

# Современные подходы к диагностике и лечению IgA пузырчатки

А.В. Самцов, И.Э. Белоусова

## Current approaches to diagnostics and treatment of IgA pemphigus

A.V. SAMTSOV, I.E. BELOUSOVA

об авторах:

А.В. Самцов — начальник кафедры кожных и венерических болезней ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ», г. Санкт-Петербург, д.м.н., профессор

И.Э. Белоусова — доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ», г. Санкт-Петербург, д.м.н.

Приводится описание случая редко встречающегося вида пемфигуса — IgA пузырчатки. Обсуждаются вопросы патогенеза, классификации, диагностики и лечения данного заболевания.

Ключевые слова: **IgA пузырчатка, пузырчатка.**

The authors describe a case of a rare type of pemphigus – IgA pemphigus. They also discuss issues related to pathogenesis, classification, diagnostics and treatment of the disease.

Key words: **IgA pemphigus, pemphigus.**

■ IgA пемфигус представляет собой аутоиммунный интраэпидермальный буллезный дерматоз, характеризующийся везикулопустулезными высыпаниями, нейтрофильной инфильтрацией, акантолизом и циркулирующими аутоантителами к поверхностным слоям эпидермиса [1].

IgA пемфигус в качестве самостоятельного заболевания впервые описали в 1982 г. D. Wallach и соавт. как субкорнеальный пустулезный дерматоз с моноклональной IgA гаммопатией [2], хотя отложения IgA у больных субкорнеальным пустулезным дерматозом отмечали ранее I. Sneddon и D. Wilkinson в 1979 г. [3]. В дальнейшем заболевание описывали под различными названиями: интраэпидермальный нейтрофильный IgA дерматоз, интерцеллюлярный IgA дерматоз, IgA листовидный пемфигус, IgA герпетиформный пемфигус, интраэпидермальный IgA пустулез и интерцеллюлярный IgA везикулопустулезный дерматоз.

В настоящее время выделяют два типа IgA пемфигуса: напоминающий субкорнеальный пустулезный дерматоз (СПД тип) и интраэпидермальный нейтрофильный дерматоз (ИЭН тип) [1].

Аутоантигеном при СПД типе является десмоколлин 1, экспрессирующийся в зернистом слое и верхней части шиповатого слоя, аутоантигенами при ИЭН

типе — десмоглеины 1 и 3, экспрессирующиеся в нижних отделах шиповатого слоя.

При прямой реакции иммунофлюоресценции (РИФ) отложения IgA в межклеточных пространствах выявляются во всех случаях дерматоза на участках кожи вокруг очагов поражения. При СПД отложения IgA выявляются в верхней части эпидермиса, а при ИЭН — в нижней части или на протяжении всего эпидермиса [8]. Ряд авторов определили отложения субкласса IgA<sub>1</sub> и циркулирующие IgA<sub>1</sub> аутоантитела [9, 10]. Вместе с тем следует отметить, что, несмотря на 100% отложение IgA в эпидермисе, циркулирующие антитела при непрямой РИФ, по данным E. Beutner и соавт. и D. Wallach, выявляются лишь в половине случаев [8, 9].

K. Kishimoto и соавт. сообщили об IgA пемфигусе, индуцированном препаратами, содержащими тиол, которые пациент принимал по поводу ревматоидного артрита [11].

Заболевание встречается редко. По данным D. Mutasim и соавт., с 1979 по 2005 г. было описано 80 случаев. Чаще болеют лица среднего и пожилого возраста, хотя имеются редкие наблюдения дерматоза и у детей. Средний возраст начала заболевания составляет 48 лет (от 5 до 92 лет), несколько чаще бо-

леют женщины [4]. М. Suzuki и соавт. диагностировали заболевание у одномесячного ребенка [5].

Описано 2 случая связи между IgA моноклональной гаммопатией и IgA пемфигусом типа СПД. Лечение гаммопатии в одном случае привело к разрешению пузырчатки [6, 7].

Клиническая картина заболевания представлена вялыми везикулами или пустулами как на эритематозном фоне, так и на видимо здоровой коже. Пустулы имеют тенденцию к слиянию, формируя аннулярные или неправильных очертаний элементы с корками в центральной части. Преимущественная локализация — подмышечные области, мошонка, однако часто в процесс вовлекаются туловище, проксимальные отделы конечностей, нижняя часть живота. Слизистые поражаются редко. Зуд часто бывает выраженным. В некоторых случаях высыпания весьма напоминают герпетиформный пемфигус.

R. Gniadecki и соавт. считают, что для IgA пемфигуса в отличие от дерматоза Снеддона–Уилкинсона характерны более распространенные поражения и вовлечение в процесс кожи волосистой части головы и лица [12].

При гистологическом исследовании при СПД типе выявляются субкорнеальные пустулы со спонгиозом различной степени выраженности, тогда как при ИЭН типе пустулы располагаются внутриэпидермально [1, 6, 7]. Симптомы акантолиза чаще обнаруживаются при СПД, чем при ИЭН типе. В верхней части дермы имеется смешанный воспалительный инфильтрат [1].

Дифференциальный диагноз проводят с субкорнеальным пустулезным дерматозом, герпетиформным

дерматитом, герпетиформной пузырчаткой, линейным IgA дерматозом, паранеопластической пузырчаткой (см. таблицу).

Выделяют следующие критерии диагностики IgA пемфигуса:

- гистологические критерии: акантолитический интраэпидермальный пузырь, локализующийся субкорнеально (СПД тип) или интраэпидермально (ИЭН тип), может выявляться нейтрофильный спонгиоз;
- прямая РИФ: отложения IgA на протяжении всего эпидермиса (ИЭН тип) или в верхней его части (СПД тип);
- иммуноферментный анализ: циркулирующие IgA антитела к десмоколлину 1 (СПД тип), либо к десмоглеину 1 или к десмоглеину 3 (ИЭН тип).

В связи с редкостью заболевания больших исследований эффективности различных лекарственных средств нет, и в литературе представлены в основном сведения, полученные на небольших группах больных.

Большинство авторов считают дапсон препаратом выбора при лечении IgA пемфигуса [8, 13, 14]. D. Wallach наблюдал хороший эффект у 16 из 23 больных при применении дапсона в дозе 100 мг в день [9].

Дапсон в терапевтических дозах влияет на систему миелопероксидазы и перекиси водорода нейтрофилов (медиаторов цитотоксической системы нейтрофилов), снижая цитотоксичность этих клеток [1].

В случае недостаточной эффективности или непереносимости дапсона рекомендуются ацитретин, сульфациридидин в сочетании с преднизолоном или ретПУВА-терапия. D. Wallach отметил хороший эффект

ТАБЛИЦА

### Дифференциально-диагностические признаки герпетиформной, паранеопластической и IgA пузырчатки [1]

Дерматоз	Клиническая картина	Гистологическая картина	Прямая РИФ	Непрямая РИФ
Герпетиформная пузырчатка	Зуд, эритема, везикулы, пузыри или папулы, герпетиформная группировка, слизистые вовлекаются редко	Эозинофильный спонгиоз с образованием интраэпидермальных полостей с эозинофильными или нейтрофильными лейкоцитами, акантоз минимален или отсутствует	Отложения IgG в верхней части эпидермиса	Циркулирующие IgG аутоантитела
IgA пузырчатка	Зуд, вялые везикулы и/или пустулы с кольцевидными очертаниями и коркой в центре, иногда гипопион, слизистые вовлекаются редко	СПД тип: супрабазальные пустулы, нейтрофильная инфильтрация, слабый акантолиз; ИЭН тип: субкорнеальные пустулы, нейтрофильная инфильтрация, слабый акантолиз	СПД тип: отложения IgA в нижней части эпидермиса; ИЭН тип: отложения IgA в верхней части эпидермиса	Циркулирующие IgA аутоантитела к поверхности эпителиоцитов (50% случаев)
Паранеопластическая пузырчатка	Полиморфизм, тяжелые поражения слизистых	Супрабазальный акантолиз, некроз кератиноцитов	Отложения IgG на поверхности эпителиоцитов (+/-)	Циркулирующие IgG аутоантитела к поверхности эпителиоцитов

от этретината (снят с производства) у 4 больных IgA пемфигусом [9]. Препарат оказывает противовоспалительное действие, угнетая миграцию нейтрофилов и моноцитов. Аналогичными свойствами, по мнению N. Robinson и соавт., обладает ацитретин, который назначают как в виде монотерапии, так и в сочетании с дапсоном — 20—30 мг ацитретина и 50—100 мг дапсона в сутки [1].

D. Ruiz-Genaо и соавт. отмечали полную ремиссию заболевания при применении ацитретина в случае неэффективности дапсона и колхицина [15]. C.Gruss и соавт. наблюдали больного с субкорнеальным пустулезным типом IgA пемфигуса, у которого применение преднизолона в дозе 100 мг и дапсона оказалось неэффективным. В связи с этим был назначен изотретиноин в дозе 20 мг в день. Авторы отметили полное разрешение высыпаний в течение 3 недель [16].

D. Wallach и соавт. сообщают о хороших результатах при назначении средних доз кортикостероидов у 5 больных и в комбинации с иммуносупрессивными препаратами — у 2 человек [9].

Иммуносупрессивная терапия редко требуется для лечения IgA пемфигуса, тем не менее отмечено, что к этим методам лечения в большей степени резистентен ИЭН тип IgA пемфигуса по сравнению с СПД типом [17, 18].

Наружно рекомендуются кортикостероидные препараты.

Обобщенный опыт свидетельствует о том, что IgA пемфигус представляет собой хроническое доброкачественное заболевание, хорошо поддающееся адекватной терапии. Доброкачественность течения можно объяснить низким уровнем IgA аутоантител, не позволяющим активировать комплемент по классическому пути. Рецидивы встречаются, как правило, при отмене препарата или снижении дозы.

Следует помнить, что в 20% случаев СПД тип IgA пемфигуса сочетается с моноклональной гаммопатией (доброкачественной или злокачественной), гастроинтестинальными расстройствами. При ИЭН типе моноклональная IgA гаммопатия не описана [19].

В связи с редкостью дерматоза и отсутствием сообщений об IgA пузырьчатке в отечественной литературе приводим собственное наблюдение.

Больная М., 1965 г.рождения, обратилась в медицинский стационар по месту жительства в апреле 2009 г. с жалобами на периодические высыпания единичных пузырьчатых элементов на коже тела и верхних конечностей. После выполнения гистологического исследования (гистологические препараты были недоступны для просмотра) пациентке был установлен диагноз: вульгарная пузырьчатка и назначено лечение преднизолоном в начальной дозе 40 мг. В процессе лечения высыпания полностью разрешились, доза преднизолона постепенно была снижена и доведена до полной отмены препарата (со слов больной). Че-

рез месяц у пациентки начали появляться новые полостные элементы, и осенью 2010 г. она обратилась в клинику кожных болезней Военно-медицинской академии.

При поступлении на неизменной коже передней поверхности грудной клетки (ближе к подмышечной впадине) и коже правого плеча обнаруживались единичные вялые пузыри диаметром от 2 до 4 мм. Несколько элементов на коже правого предплечья располагались на гиперемированных участках кожи (рис. 1).

Была выполнена диагностическая биопсия полостного элемента кожи плеча, прямая и непрямая РИФ. При гистологическом исследовании весь эпидермис был диффузно инфильтрирован нейтрофильными лейкоцитами на фоне умеренного спонгиоза (рис. 2),



Рис. 1. Полостной элемент на коже правого предплечья

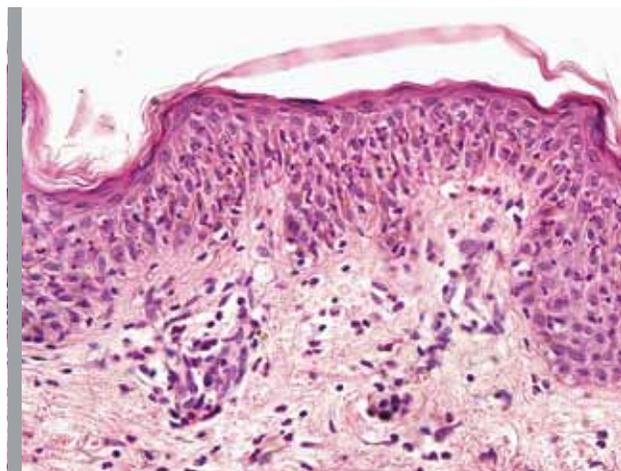


Рис. 2. Диффузная инфильтрация эпидермиса нейтрофильными лейкоцитами на фоне умеренного спонгиоза

также в нем обнаруживались субкорнеальные и супрабазальные микроабсцессы из нейтрофильных лейкоцитов. В центре препарата имелась субкорнеальная полость, содержащая нейтрофильные лейкоциты и единичные акантолитические клетки (рис. 3).

При прямой РИФ было обнаружено отложение IgA в межклеточных промежутках всех отделов эпидермиса. При непрямой РИФ циркулирующих IgA аутоантител выявлено не было.

На основании данных клинической картины и комплексного обследования больной был установлен окончательный диагноз: IgA пузырчатка и назначено лечение дапсоном. В первую неделю приема дапсона положительной динамики не наблюдалось, и у пациентки продолжали появляться новые полостные элементы. Было принято решение отменить дапсон и назначить 40 мг преднизолона с последующим снижением дозы до поддерживающей. В течение 2 нед. все высыпания разрешились.

В последующие 6 мес. динамического наблюдения на поддерживающей дозе 5 мг преднизолона новых высыпаний не было.

### Обсуждение

Анализ данных литературы и собственное наблюдение свидетельствуют о том, что IgA пузырчатка является редко встречающимся заболеванием из группы пузырчаток, основные особенности которой перечислены ниже:

- клиническая картина чаще представлена пустулезными и везикулопустулезными высыпаниями, чем буллезными;
- к основным гистологическим признакам относятся нейтрофильный спонгиоз и нейтрофильные микроабсцессы, тогда как акантолиз может не обнаруживаться (при ИЭН типе) или быть слабовыраженным (при СПД типе);
- обязательным условием при установлении диагноза является обнаружение межклеточных отложений IgA в эпидермисе, тогда как циркулирующие IgA антитела обнаруживаются только в 50% случаев.

Несмотря на четкое разделение в литературе IgA пемфигуса на два типа — СПД и ИЭН, мы не смогли отнести наш случай к тому или другому типу. Клиническая картина более соответствовала СПД типу, так как в процессе наблюдения у пациентки отмечалось аннулярное расположение высыпаний, тогда как для ИЭН типа более характерна герпетиформная группи-

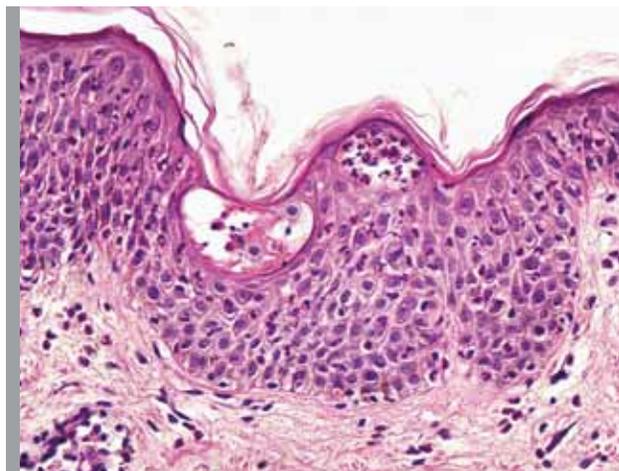


Рис. 3. Субкорнеальный микроабсцесс, состоящий из нейтрофильных лейкоцитов. Субкорнеальная полость, содержащая нейтрофильные лейкоциты и единичные акантолитические клетки

ровка. Гистологические признаки сочетали оба типа с обнаружением полостей и нейтрофильных микроабсцессов во всех слоях эпидермиса. Результаты прямой РИФ соответствовали ИЭН типу с обнаружением отложений IgA во всех отделах эпидермиса.

На основании этих данных можно предположить существование смешанного типа IgA пузырчатки, сочетающего признаки СПД и ИЭН типов, что может быть обусловлено присутствием у одного больного антигенов обоих вариантов. Подобные случаи были описаны H.Yasuda и соавт. в 2000 г., где в группе из 49 больных с IgA пемфигусом у 25 был СПД тип, у 19 — ИЭН тип, и остальные 5 случаев демонстрировали перекрестные клинико-патологические признаки [20].

В связи с малым количеством наблюдений IgA пемфигуса остаются неясными вопросы терапии данного заболевания. Несмотря на то что дапсон является препаратом выбора при лечении IgA пузырчатки, в нашем случае мы не наблюдали эффекта от терапии дапсоном, но получили хороший ответ при назначении небольших доз гормонов (40 мг преднизолона), что не противоречит данным литературы.

Таким образом, на основании данных литературы и собственного наблюдения мы считаем, что IgA пемфигус является редко встречающимся и трудно диагностируемым заболеванием и требует для установления диагноза комплексной оценки данных клинической картины, гистологического исследования и обязательного выполнения прямой РИФ. ■

---

---

## Литература

1. Robinson N., Hashimoto T., Amagai M. et al. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 649—671.
2. Wallach D., Foldes C., Cottenot F. Pustulose sous-cornee, acantolyse superficielle et IgA monoclonale. *Ann Dermatol Venereol* 1982; 109: 959—963.
3. Sneddon I., Wilkinson D. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol* 1979; 100: 61—68.
4. Mutasim D., Maya B., Lana H. et al. Immuno-bullous diseases. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1029—1043.
5. Suzuki M., Karube S., Kobori Y., et al. IgA pemphigus occurring in a 1-month-old infant. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(Suppl): S22—24.
6. Aste N., Fumo G., Pinna A.L., Biggio P. IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis type associated with monoclonal IgA gammopathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 725—727.
7. Miyagawa S., Hashimoto T., Ohno H. et al. Atypical pemphigus associated with monoclonal IgA gammopathy. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 352—357.
8. Beutner E.N., Chorzelsky T., Wilson R. et al. IgA pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 89—97.
9. Wallach D. Intraepidermal IgA pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 993—1000.
10. Wang J., Kwon G., Ding X. et al. Nonsecretory IgA1 autoantibodies targeting desmosomal component desmoglein 3 in intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. *Am J Pathol* 1997; 150: 1901—1907.
11. Kishimoto K., Iwatsuki K., Akiba H. et al. Subcorneal pustular dermatosis-type IgA pemphigus induced by thiol drugs. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 41—44.
12. Gniadecki R., Bygum A., Clemmensen O. et al. IgA pemphigus: the first two Scandinavian cases. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 441—445.
13. Wallach D., Sneddon I., Wilkinson D. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol* 1979; 100: 61—68.
14. Huff J., Golitz L., Kunke K. Intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 89—97.
15. Ruiz-Genao D., Hernandez-Nunez A., Hashimoto T. et al. A case of IgA pemphigus successfully treated with acitretin. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1040—1042.
16. Gruss C., Zillikens D., Hashimoto T. et al. Rapid response of IgA pemphigus of subcorneal pustular dermatosis type to treatment with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 923—926.
17. Burchardt T., Buchau A., Ruzicka T., Megahed M. IgA pemphigus: successful treatment with mycophenolate mofetil [in German]. *Hautarzt* 2004; 55: 387—389.
18. Sibley Hash K., Rencic A., Hernandez M.L., et al. Aggressive immunosuppressive therapy for a refractory case of IgA pemphigus. *Arch Dermatol* 2002; 138: 744—746.
19. Megahed D. *Histopathology of Blistering Diseases*. Springer, 2004; 109—115.
20. Yasuda H., Kobayashi H., Hashimoto T. et al. Subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus: demonstration of autoantibodies to desmocollin-1 and clinical review. *Br J Dermatol* 2000; 143: 144—148.