

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΠΕΜΦΙΓΑ

ΓΕΩΡΓΙΑ ΑΥΓΕΡΙΝΟΥ

ομ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΕΚΠΑ

**τ. ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΙΑΤΡΕΙΟΥ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ
ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΩΝ & ΑΝΟΣΟΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥ
ΙΑΤΡΕΙΟΥ ΝΟΣΟΚ. «Α. ΣΥΓΓΡΟΣ»**

ΔΕΝ ΕΧΩ ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΠΕΜΦΙΓΑ (PNP)

- Είναι μια σπάνια αυτοάνοση δερματοβλεννογόνιος πομφολυγώδης νόσος, η οποία σχεδόν πάντα συνοδεύεται από επιβεβαιωμένο ή υποκρυπτόμενο νεόπλασμα.
- Αποκαλύφθηκε το 1990 από τον Anhalt, ο οποίος την περιέγραψε ως ΑΤΥΠΗ ΠΕΜΦΙΓΑ, συνοδευόμενη από νεόπλασμα.

ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟ ΑΥΤΟΑΝΟΣΟ ΠΟΛΥΟΡΓΑΝΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (PAMS)

- Είναι μια άλλη ονομασία που προτείνεται για την ΠΝΠ, οφειλόμενη στις συνυπάρχουσες **μη πομφολυγώδεις δερματικές εκδηλώσεις** από άλλα εσωτερικά όργανα όπως **Βρογχιολίτιδα αποφρακτική** (Bronchiolitis obliterans) στους πνεύμονες.

- Η πέμφιγα αντιπροσωπεύει μια ομάδα IgG αυτοανοσομεσολαβουμένων πομφολυγωδών νοσημάτων στην οποία τα αυτοαντισώματα αντιδρούν με **δεσμοσώμια**, τα οποία είναι συγκολλητικές πρωτεΐνες, **μόρια προσκόλλησης** μεταξύ των κερατινοκυττάρων της επιδερμίδας, τις **καντχερίνες**, και έχουν ως αποτέλεσμα την δημιουργία επώδυνων διαβρώσεων και πομφολύγων.

Σημαντικές μορφές πέμφιγας είναι:

1. Η κοινή πέμφιγα
2. Η φυλλώδης πέμφιγα
3. Η παρανεοπλασματική πέμφιγα

Δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα πρωτόκολλα διαγνωστικά ή θεραπευτικά για την ΠΝΠ.

Τα δεδομένα προέρχονται κυρίως από επιδημιολογικές, κλινικές ή θεραπευτικές παρατηρήσεις.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΝΠ

- Αντιπροσωπεύουν το 3-5% όλων των μορφών Πέμφιγας. Γενικά, γύρω στα 500 περιστατικά αριθμούνται διεθνώς.
- Ηλικίες προσβολής 45-70 έτη. Στα παιδιά όταν συμβεί, συνδυάζεται με το Σύνδρομο Castleman.
- Άνδρες και γυναίκες έχουν την ίδια επίπτωση.

Γενετικά συνδυάζεται με HLA-CW14, HLA, DRB1, Q3 στα **2/3** των περιπτώσεων.

Η ΠΝΠ, μπορεί να προηγείται της διάγνωσης του νεοπλασματος, θεωρείται όμως **δείκτης για πιθανό μελλοντικό νεόπλασμα.**

ΣΥΝΟΔΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΝΠ

- Τα λεμφοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα είναι τα συχνότερα.

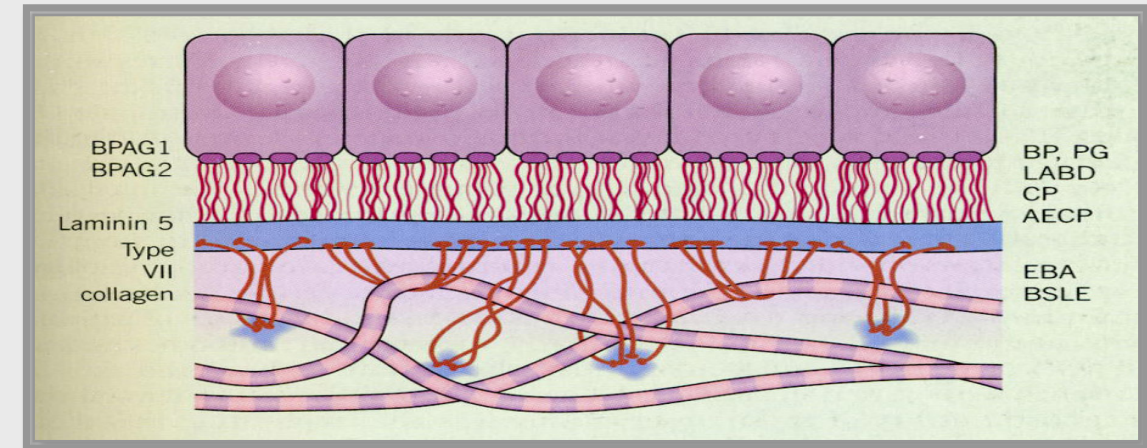
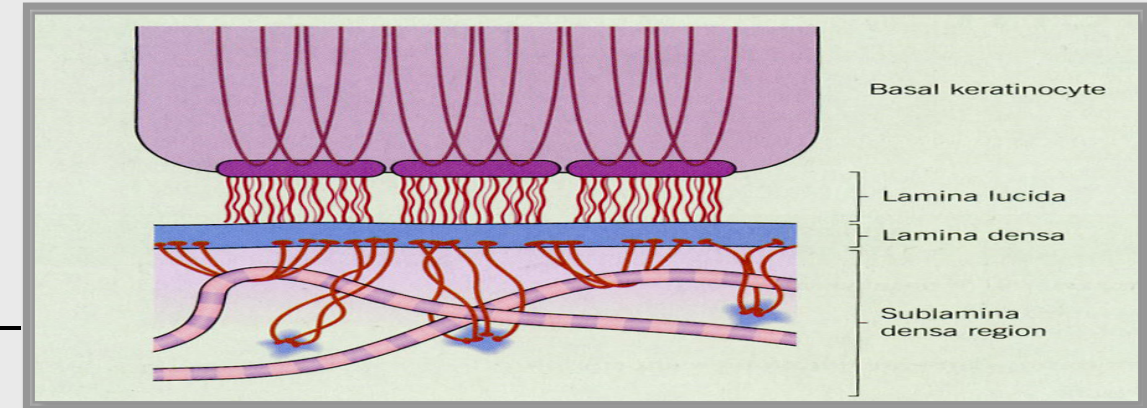
1. Non-Hodgkin Lymphoma, συχνότερος τύπος, περίπου 80% στους ενήλικες.
2. Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (CLL).
3. Νόσος του Castleman στα παιδιά (γιγαντοκυτταρική-αγγειοθυλακική υπερπλασία των λεμφαδένων).
4. Θύμωμα-Σάρκωμα, Κακόηθες Μελάνωμα.
5. Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

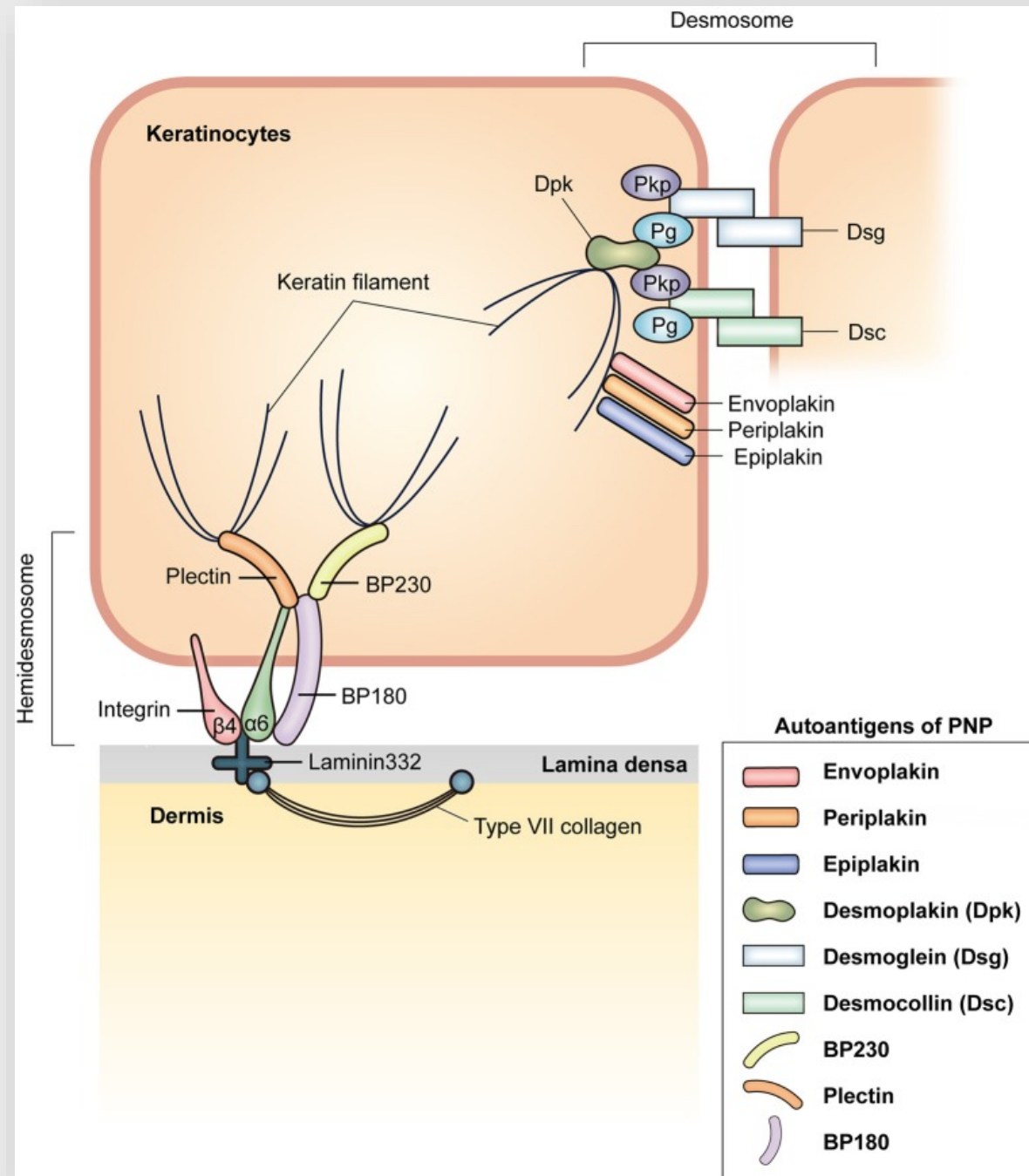
ΒΑΣΙΚΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ ΖΩΝΗ (BMZ)

- **Μείζον συστατικό του επιδερμικού συνδέσμου**
- Ισχυρό σύνδεσμο μεταξύ επιδερμίδας και κυρίως δέρματος
- Είναι σύμπλεγμα χημικών ουσιών και αντιγόνων (πλεκτίνες-ιντεργκρίνες-λαμινίνη-τονοινίδια κ.λ.π.)
- **Διαφανές και σκοτεινό πέταλο** (Lamina lucida – Lamina densa)

Τα **ημιδεσμοσώμια** είναι κατά κανόνα πλάκες (παχύνσεις) της βασικής μεμβράνης των κερατινοκυττάρων.

- Διαπερνώνται από ενδιάμεσα **κεράτινα ινίδια** (intermediate filaments) και **ακανθωτά ινίδια** (anchoring fibrils)
- Παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του συνδέσμου της επιδερμίδας-δέρματος

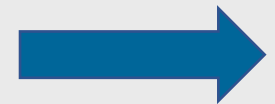




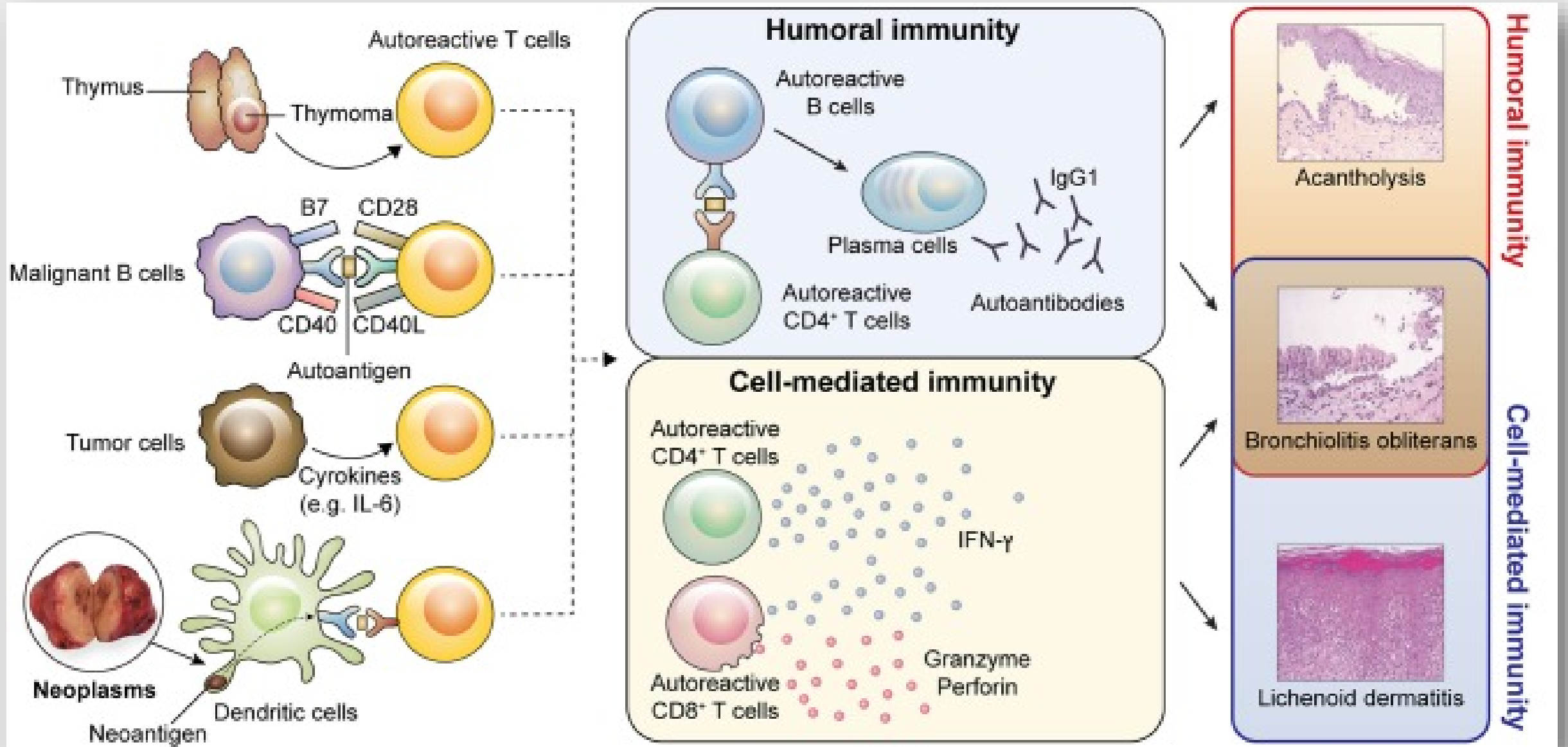
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΠΝΠ

Δεν είναι πλήρως γνωστή. Φαίνεται ότι η υποκείμενη κακοήθεια, διεγείρει την **αυτοάνοση απάντηση**.

- **Αυτοδραστικά Τ-κύτταρα** προερχόμενα από τους νεοπλασματικούς όγκους **διεγείρουν την χυμική και κυτταρική ανοσία**.
- Στοιχεία των δεσμοσωμίων, φαίνεται να αποτελούν τους πρωταρχικούς αυτοαντιγονικούς στόχους στην ΠΝΠ (**όπως οι ενδοπλακίνες, περιπλακίνες, δεσμοπλακίνες, δεσμογλεΐνες κλπ.**)



- Αυτοαντισώματα έναντι στοιχείων των ημιδεσμοσωμίων, συμπεριλαμβάνοντας **BP²³⁰, BP¹⁸⁰, πλεκτίνες** κλπ.
- **Χυμική Ανοσία**, μέσω IgG₁ αυτοαντισωμάτων έναντι δεσμοσωμίων και ημιδεσμοσωμίων. Προκαλούν **Ακανθόλυση** (*Φυσαλίδες-Αποφρακτική Βρογχιολίτις*).
- **Κυτταρική Ανοσία, IFN-γ** κυτταροτοξικά μόρια. (*Αποφρακτική Βρογχιολίτιδα, Λειχηνοειδής Δερματίτις*).



**ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΟΥ
ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΟΥΝ ΤΗΝ
ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΠΕΜΦΙΓΑ**

Α. Κλινικά Χαρακτηριστικά

Γενικά οι κλινικές εκδηλώσεις παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια.

1. Επίμονη στοματίτις, ανθιστάμενη στην θεραπεία, με διαβρώσεις, εφελκίδες, ελκώσεις στην γλώσσα, στα χείλη, στην υπερώα και στον φάρυγγα.

**Μπορεί να αποτελεί το μοναδικό πρωταρχικό
σύμπτωμα της ΠΝΠ.**

Προσομοιάζει με Σύνδρομο Stevens Johnson ή Πολύμορφο Ερύθημα.

2. Προσβολή περι-γεννητικής-πρωκτικής περιοχής.



Σοβαρή στοματική βλάβη ΠΝΠ-
Χειλίτις



Στοματικές βλάβες ΠΝΠ–Ελκώσεις
κάτω χείλους



Σοβαρή στοματική βλάβη –
Castleman νόσος



Διαβρώσεις περιγεννητικής περιοχής ΠΝΠ



Διαβρώσεις περιγεννητικής περιοχής ΠΝΠ

3. Κύριοι κλινικοί υπότυποι ΠΝΠ

Μπορεί να μιμηθεί άλλες δερματικές παθήσεις με διάχυτες
πολυμορφικές δερματικές εκδηλώσεις και
συννοδό έντονο κνησμό.

Ομοιότητες ΠΝΠ

- Πολύμορφο Ερύθημα
- Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές
- Κοινή πέμφιγα-Φυλλώδης πέμφιγα
- Ομαλός λειχήνας
- Αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστού



Βλάβες ΠΝΠ
τύπου πολυμόρφου - ερυθήματος (στόχοι)



ΠΝΠ-Λειχηνοειδείς βλάβες
ραχιαίας επιφάνειας άκρας χειρός
Νόσος του Castleman



ΠΝΠ πολυμόρφου τύπου ερυθήματος βλάβες



ΠΝΠ πολυμόρφου τύπου ερυθήματος βλάβες



ΠΝΠ δερματικές βλάβες παλαμών
Νόσος του Castleman



ΠΝΠ βλάβες τύπου ομαλού λειχήνα



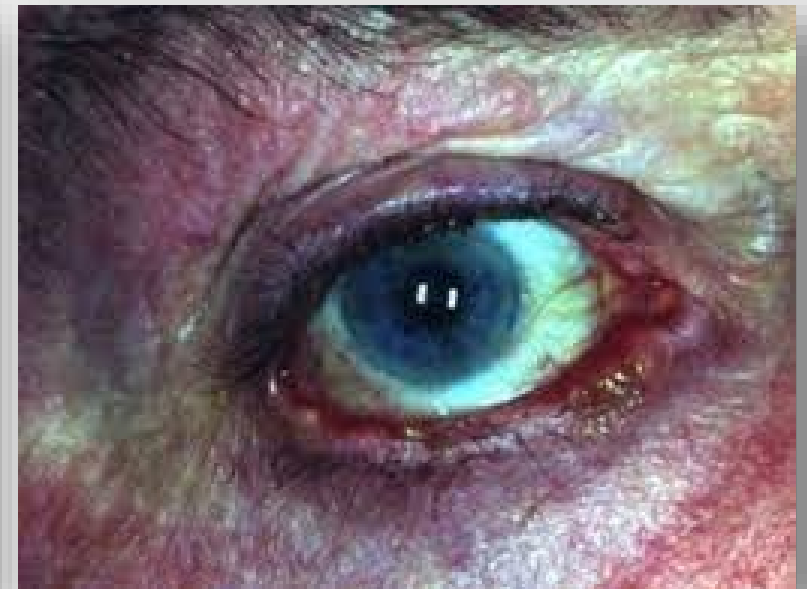
ΠΝΠ μεγάλη αιμορραγική φυσαλίδα
Non-Hodgkin Lymphoma



ΠΝΠ λειχηνοειδούς τύπου βλάβες
υποκείμενο Θυλακοτρόπο Λέμφωμα



ΠΝΠ διαβρώσεις
υποκείμενο Θυλακοτρόπο Λέμφωμα



ΠΝΠ σοβαρή ψευδομεμβρανώδης
επιπεφυκίτις



ΠΝΠ βλάβες τύπου
κοινής Πέμφιγας



ΠΝΠ βλάβες τύπου
φυλλώδους Πέμφιγας



ΠΝΠ βλάβες τύπου
φυλλώδους Πέμφιγας



ΠΝΠ βλάβες τριχωτού κεφαλής τύπου κοινής
Πέμφιγας (εφελκίδες διαβρώσεις)

Συχνές χαρακτηριστικές εντοπίσεις στα **ΠΕΛΜΑΤΑ** και τις **ΠΑΛΑΜΕΣ**, που σχεδόν έχει την **αποκλειστικότητα η ΠΝΠ**, που δεν συναντάμε στην κοινή πέμφιγα.

Β. Εξωδερματικές Εκδηλώσεις

- Η ΠΝΠ μπορεί να προσβάλλει όλους τους τύπους επιθηλίων.

1. Οφθαλμούς

- **Ψευδομεμβρανώδης επιπεφυκίτις** – προοδευτική ίνωση
- Ελκώσεις - πτερύγιο 70%
- Οίδημα βλεφάρων κλπ.

2. Προσβολή πνευμόνων

- **Αποφρακτική Βρογχιολίτις** (Bronchiolitis obliterans)
- Αναπνευστική Ανεπάρκεια
- Υψηλή θνητότητα

Υπεύθυνα Αυτοαντισώματα – Αντιπλακίνες

Κατάργηση συνοχής επιθηλιακών κυττάρων πνευμονικού ιστού

3. Myasthenia gravis 35%

- Μυϊκή αδυναμία
- Αντισώματα αντι-ακετυλοχολινεστεράσης
- Ασθενείς με **Θύμωμα**, έντονα συμπτώματα Μυασθένειας.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΝΠ

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

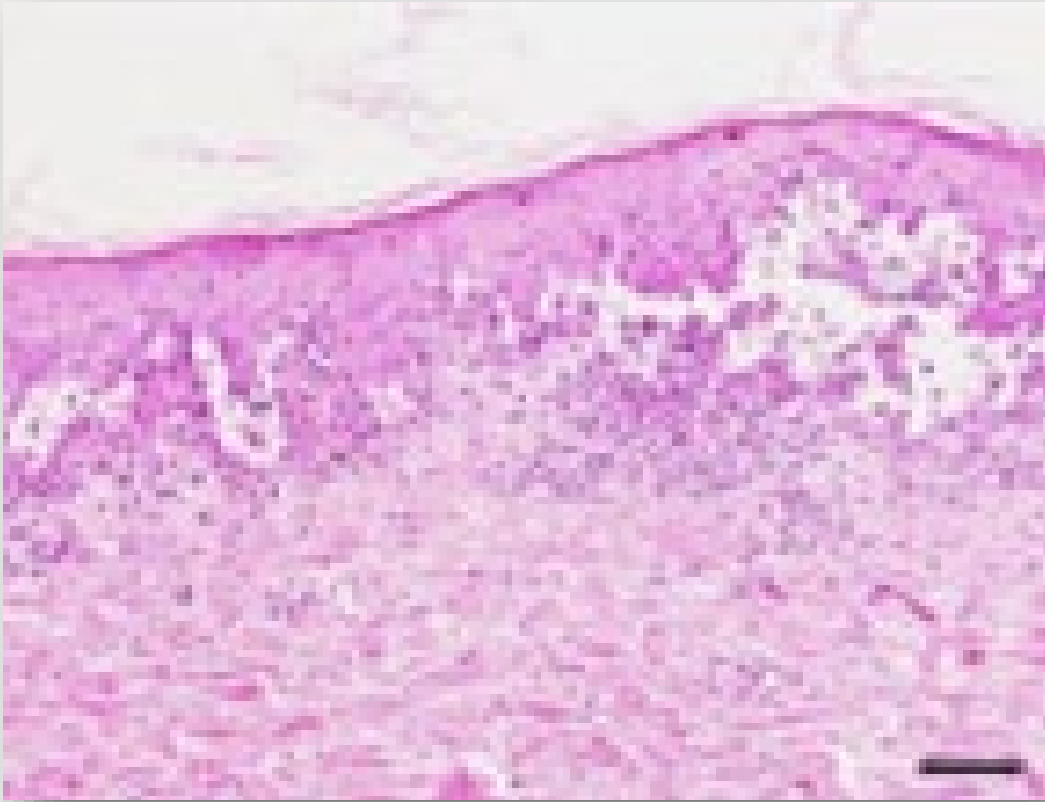
Διακρίνονται δυο τύποι που αντιστοιχούν στον κλινικό φαινότυπο.

1. Πομφόλυγες:

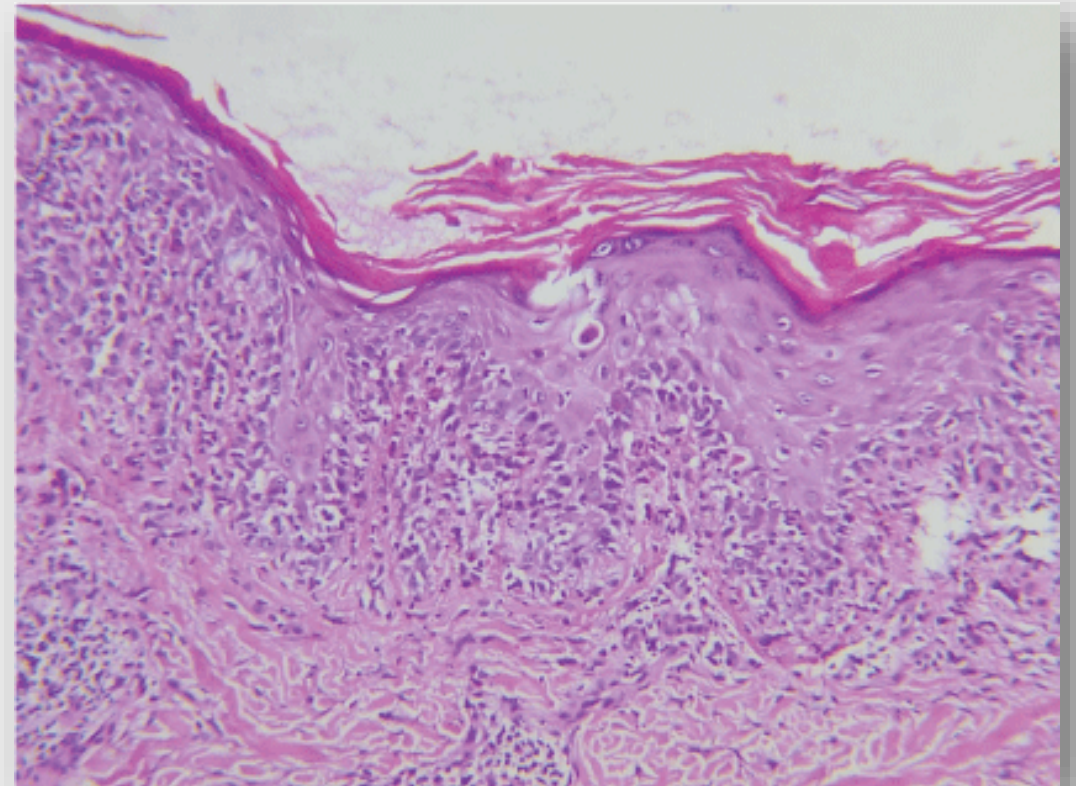
- Ακανθόλυση ενδοεπιδερμική πάνω από την βασική μεμβράνη της επιδερμίδας.

2. Ερυθηματο-βλατιδώδεις βλάβες:

- Λειχηνοειδής Διάμεση Δερματίτις (lichenoid interface dermatitis) με πυκνό δίκτυο λεμφοκυττάρων - κενοδοπιώδεις σχηματισμούς κατά μήκος του δερμο-επιδερμικού συνδέσμου.
- Δυσκεράτωση κερατινοκυττάρων: νέκρωση κερατινοκυττάρων.



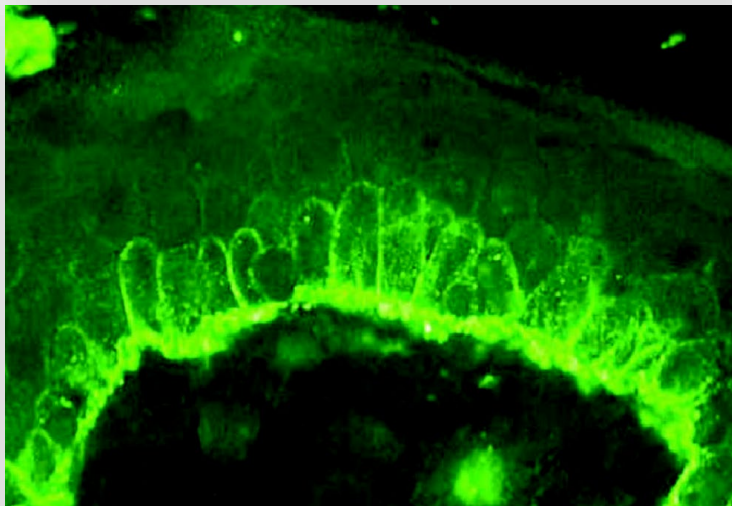
Ακανθόλυση



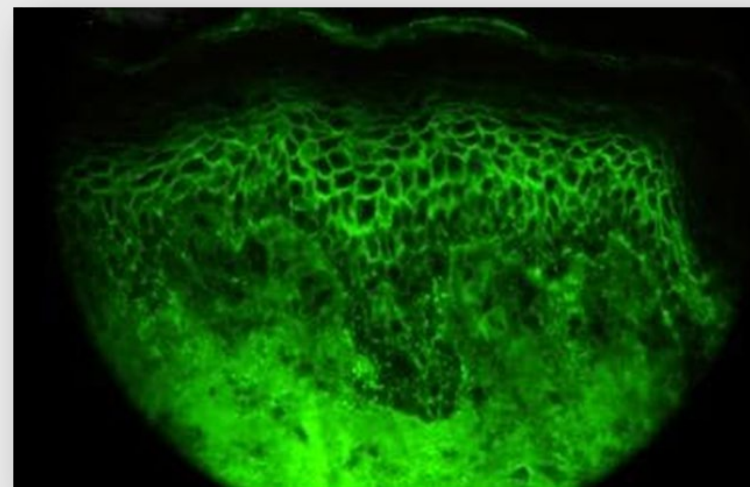
Λειχηνοειδής Διάμεση Δερματίτις

Άμεσος ανοσοφθορισμός (DIF)

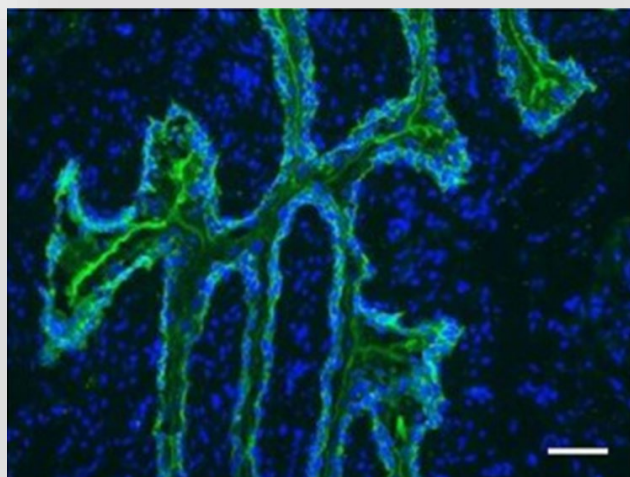
1. Δικτυωτό πρότυπο ενδοκυττάριας εναπόθεσης IgG και C3.
 2. Γραμμωτή ή κοκκώδης εναπόθεση IgG και C3 κατά μήκος της βασικής μεμβράνης ζώνης στο δερμοεπιδερμικό όριο.
- Χαρακτηριστικό εύρημα στην ΠΝΠ, σε σχέση με άλλες μορφές πέμφιγας.



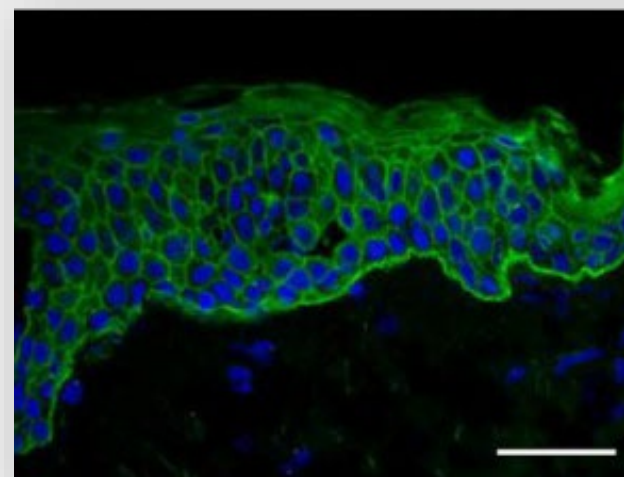
Άμεσος ανοσοφθορισμός
IgG και C3
BMZ: Γραμμωτή ή κοκκώδης εναπόθεση IgG



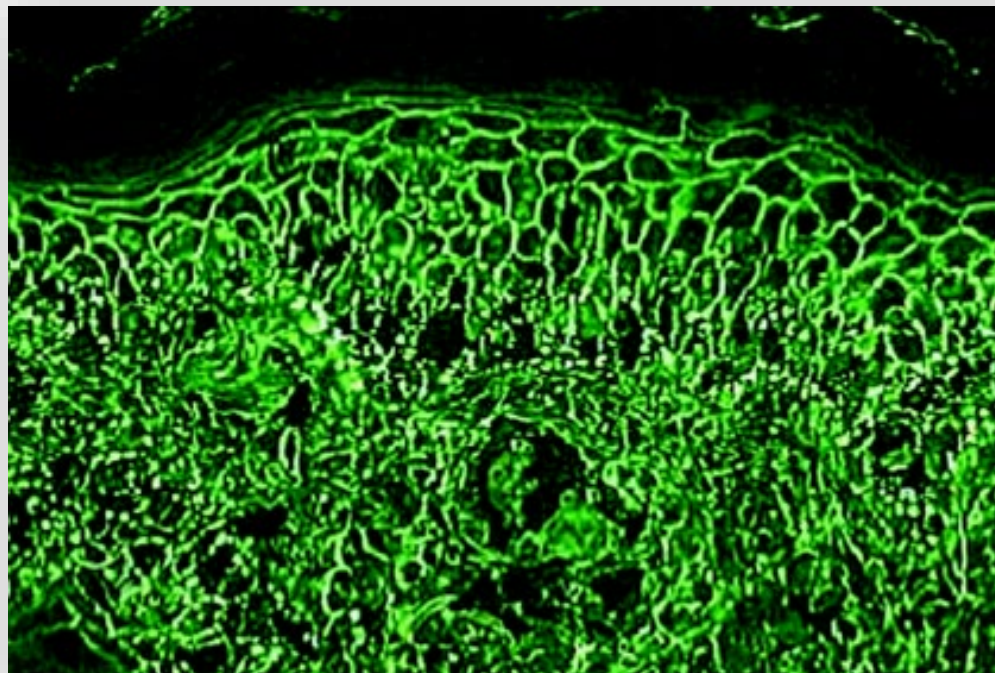
Άμεσος ανοσοφθορισμός
Δικτυωτό πρότυπο ενδοκυττάριας
εναπόθεσης IgG και C3.



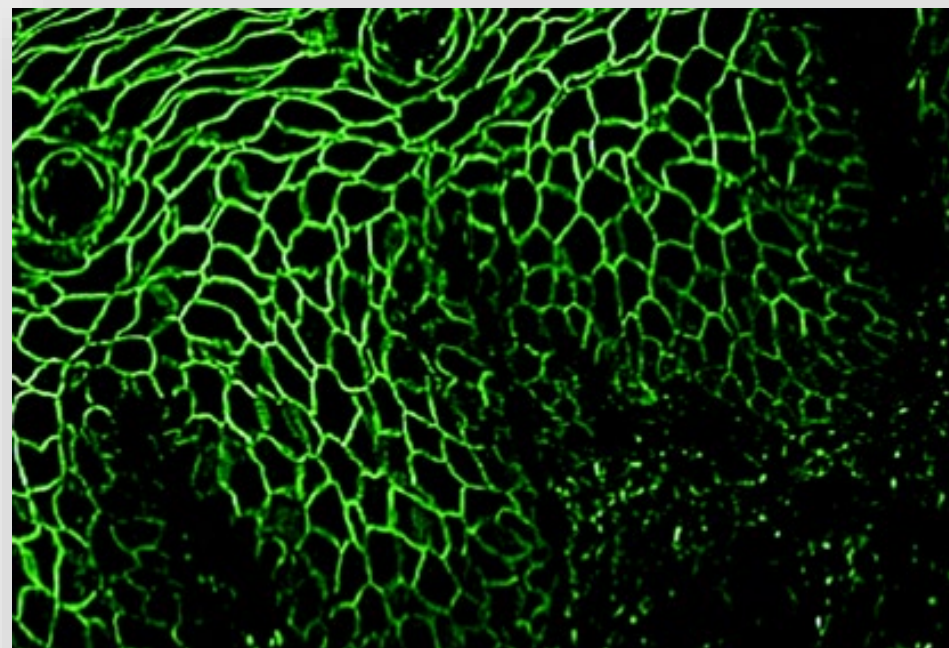
Έμμεσος ανοσοφθορισμός
Υπόστρωμα ουροδόχου κύστης ποντικού



Έμμεσος ανοσοφθορισμός
Υπόστρωμα οισοφάγου πιθήκου



Άμεσος ανοσοφθορισμός
Κοινής Πέμφιγος PV



Έμμεσος ανοσοφθορισμός
Κοινής Πέμφιγος PV

Έμμεσος ανοσοφθορισμός (IIF)

1. Αυτοαντισώματα IgG – BMZ: ενδοκυττάρια πρωτεΐνες ακανθωτής στιβάδας.
 2. Αντισώματα έναντι πλακινών σε υπόστρωμα ουροδόχου κύστης ποντικού (πλούσιο σε ενδοπλακίνες).
- Ειδικό screening test, χαρακτηριστικό στη ΔΔ από άλλες μορφές πέμφιγας.

Elisa Dsg1, Dsg3

Anti – Dsg1 (PF/ mucocutaneous PV)

Anti – Dsg3 (mucosal PV)

- Θετικότητα > 95% -> ενεργότητα νόσου/ πρόγνωση.

➤ J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Apr;27(4):430-5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04428.x.
Epub 2012 Jan 5.

Correlation of antibodies against desmogleins 1 and 3 with indirect immunofluorescence and disease status in a Greek population with pemphigus vulgaris

G Avgerinou ¹, D-K Papafragkaki, A Nasiopoulou, V Markantoni, A Arapaki, M Servitzoglou, A Katsambas, P G Stavropoulos

Affiliations + expand

PMID: 22221266 DOI: [10.1111/j.1468-3083.2011.04428.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04428.x)

Ανοσοκαθίζηση/ Ανοσοαποτύπωση
(immunoprecipitation – immunoblot)

Αυτοαντισώματα:

210 kD ενδοπλακίνες
190 kD περιπλακίνες } Ευαισθησία – ειδικότητα ΠΝΠ

Σχόλιο:

Σε περίπτωση άτυπης ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ,

προοδευτικής επίμονης Στοματίτιδας

Λειχηνοειδούς τύπου Πολύμορφου ερυθήματος εξάνθημα

ΥΠΟΨΙΑ Παρανεοπλασματικής πέμφιγας.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΠΝΠ

Αναθεωρούμενα κριτήρια

Μείζονα κριτήρια

- 1.Σοβαρή επίμονη στοματίτιδα με ή χωρίς πολυμορφικές κλινικές εκδηλώσεις.
- 2.Συνοδό υποκείμενο νεόπλασμα.
- 3.Αυτοαντισώματα έναντι πλακινών – Δεσμοπλακίνη I, II

Ελάσσονα κριτήρια

- 1.Ακανθόλυση/ Λειχηνοειδής ενδιάμεση Δερματίτις.
- 2.Ενδοκυττάρια ή δικτυωτή BMZ εναπόθεση ανοσοσφαιρινών **με τον Άμεσο ανοσοφθορισμό.**

Αξιοπιστία στη διάγνωση ΠΝΠ

Απόλυτη: Τρία μείζονα κριτήρια ή
Δύο μείζονα και δύο ελάσσονα.

Ευαισθησία -> 90%

Βιβλιογραφία:

Svoboda et al j.cut. pathol. 2021 48/9/1133

Thomas N. Helm et al Dermatology 2021, April p.28

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΠΕΜΦΙΓΑΣ

Μη καθορισμένη – αμφιλεγόμενη

- **Αντιμετώπιση της υποκείμενης κακοήθειας** - Χειρουργική αφαίρεση συμπαγών όγκων.
- **Υψηλές δόσεις έγχυσης ανοσοσφαιρίνης IgG** προ και μετά της χειρουργικής επέμβασης προς αποφυγή διασποράς αυτοαντισωμάτων -> Αποφρακτική βρογχιολίτιδα

Γενικά ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες της σοβαρής Πέμφιγας

- Γενικά μέτρα
- 1^{ης} γραμμής θεραπεία
Υψηλή δόση κορτικοστεροειδών 1-1,5mg/kg/ημ. πρεδνιζόνης
ή σε συνδυασμό με ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ Azathioprine 1-2,5mg/ημ. ή Mycophenolate mofetil 2gr/ημ. ή Mycophenolate sodium 1440mg/ημ.

Σκοπός το corticosteroid-sparing agent

- **Rituximab** (Anti – CD20 – B-cell monoclonal antibody, σε συνεννόηση με τους Ογκολόγους)
- **Μονοθεραπεία:** Δύο εγχύσεις 1gr ανά 2 εβδομάδες ή Συνδυαστικά με κορτικοστεροειδή (πρεδνιζόνη 1mg/kg/ημ.)

Σκοπός διακοπή των κορτικοστεροειδών σε έξι μήνες

- **Alentuzumab** (Anti – CD52 monoclonal antibody/ υποκείμενη λεμφο-υπερπλαστική κακοήθεια)



Ευχαριστώ για την προσοχή σας