

IgA pemphigus a monoklonální gamapatie, je zde souvislost?

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.¹, doc. MUDr. Josef Feit, CSc.², doc. MUDr. Marta Krejčí, Ph.D.¹,
MUDr. Luděk Pour, Ph.D.¹, doc. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.³, MUDr. Zdeňka Čermáková⁴,
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc.¹, prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc.¹

¹Interní hematologická klinika LF MU a FN Brno

²Ústav patologie LF MU a FN Brno

³Dermatologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

⁴Oddělení klinické biochemie Fakultní nemocnice Brno

Popisujeme pacientku, která byla sledována a neúspěšně léčena pro IgA pemphigus při monoklonální gamapatii nejistého významu cyklofosfamidem a dexametazonem, později 6 aplikacemi rituximabu. Žádný z uvedených léčebných postupů nevedl k dlouhodobějšímu ústupu IgA pemhigu. V roce 2007 byla zjištěna transformace monoklonální gamapatie nejistého původu v mnohočetný myelom. Iniciální léčba cyklofosfamid, adriamycin a dexametazon nevedla k léčebné odpovědi. Pro léčbu druhé linie byla zvolena kombinace thalidomidu cyklofosfamidu a dexametazonu. V průběhu prvních týdnů této léčby se výrazně zhoršily kožní projevy až do obrazu erythrodermie. V rámci třetí linie léčby byla v květnu 2008 zahájena léčba bortezomibem, cyklofosfamidem a dexametazonem. Tato léčba vedla ke kompletní remisi nemoci a k úplnému vymizení morf IgA pemphigu, takže nyní je paní rok od zahájení léčby v kompletní remisi myelomu a bez známek IgA pemphigu.

Klíčová slova: IgA pemphigus, subkorneální pustulární dermatóza, bortezomib, rituximab, monoklonální gamapatie nejistého významu, mnohočetný myelom.

IgA pemphigus and monoclonal gammopathy, is there a connection?

Monoclonal gammopathy-associated IgA pemphigus is a debilitating skin disorder with inconsistent response to treatment. A 61-year old female patient with IgA pemphigus and monoclonal gammopathy of unknown significance had been treated unsuccessfully with cyclophosphamide/dexamethasone and then with rituximab. When the monoclonal gammopathy progressed to multiple myeloma, the patient received treatment with cyclophosphamide/doxorubicin/dexamethasone but there was no clinical response. Second-line therapy with thalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone combination led to severe exacerbation of the skin disorder. However, therapy with combination regimen that included bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone resulted in complete and durable remission of multiple myeloma and IgA pemphigus. This suggests that bortezomib-based therapy is useful for the treatment of the rare dermatologic disorder associated with IgA gammopathy and that monoclonal immunoglobulin of IgA class was the cause of IgA pemphigus.

Key words: IgA pemphigus, subcorneal pustular dermatosis, bortezomib, rituximab, monoclonal gammopathy.

Dermatol. praxi 2010; 4(4): 221–223

Úvod

Monoklonální imunoglobuliny se ve většině případů nevazí na žádné tělo vlastní antigeny, až na vzácné výjimky, kdy navázání monoklonálního imunoglobulinu na tělo vlastní antigen způsobí poškození imunitním mechanismem. Jedním z těchto výjimečných projevů monoklonální gamapatie je vezikopustulózní kožní onemocnění, způsobené depozity monoklonálního imunoglobulinu typu IgA v epidermis. Dermatologická terminologie těchto vezikopustulózních kožních onemocnění není jednotná. Nejčastěji používaným termínem pro tyto formy kožního poškození je **IgA pemphigus podobný subkorneální pustulární 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

Paní nar. 1940 byla poprvé vyšetřena na našem pracovišti v srpnu 2001 ve věku 61 let. Při vstupním vyšetření udala, že již nejméně 10 let, tedy od roku 1990, má vezikulózní kožní onemocnění (IgA pemphigus). V objektivním klinickém nálezu byl patologický pouze kožní nález, drobné vezikuly, které postupně praskaly a obnažená spodina se hojila pigmentovanými jizvami. V ústech tyto projevy paní neměla. Vstupní hematologické vyšetření prokázalo monoklonální imunoglobulin IgA lambda v séru v koncentraci 18,80 g/l. Proteinurie dosahovala pouze 0,09 g/l, ale v moči bylo přítomno stopové, nekvantifikovatelné množství volných lamb-

da řetězců. V myelogramu ze sternální punkce bylo 7,2–10 % plazmatických buněk. Beta2 mikroglobulin byl nízký, 1,18 mg/l. Hodnoty krevního obrazu, urey a kreatininu byly v normě a nebyly přítomny kostní změny typické pro myelom. CT mediastinálních a břišních uzlin neprokázalo lymfadenopatii. Histologické vyšetření kůže znělo: **IgA pemphigus připomínajícímu subkorneální pustulární dermatózu**. Vyšetření jsme tedy uzavřeli jako monoklonální gamapatie nejistého významu a IgA pemphigus.

V roce 2003 byla zahájena léčba IgA pemphigu cyklofosfamidem 50 mg denně a dexametazonem 20 mg 1.–4. a 15.–18. den v měsíci a byla podávána po 6 měsících. Léčebný účinek se dostavoval pouze ve dnech aplikace dexametazonu, v intervalech mezi dexametazonem opět vznikaly nové vezikuly.

Další testovanou léčbou byl rituximab. Pacientka dostala v roce 2004 celkem 6 infuzí rituximabu v klasické dávce 375 mg/m^2 v týdenních intervalech. Při této léčbě ustaly nové výsevy pemhigu, ale za 4 týdny od poslední infuze rituximabu se kožní projevy nelišily od stavu před léčbou.

V roce 2007 byla zjištěna transformace monoklonální gamapatie nejistého významu do mnohočetného myelomu. Počet plazmocytů v kostní dřeni se zvýšil na 31–50% a na rentgenových snímcích skeletu byla nová osteolytická ložiska.

Pro iniciální léčbu byla zvolena kombinace CAD (cyklofosamid 500 mg/m^2 i.v. 1. a 15. den i.v., doxorubicin 9 mg/m^2 i.v. 1. až 4. den a dexametazon 40 mg p.o. 1. až 4. a 15. až 18. den cyklu).

Po čtyřech cyklech této léčby nebyla zjištěna žádná léčebná odpověď. V rámci druhé linie léčby byla použita kombinace cyklofosamid, thalidomid a dexametazon (cyklofosamid tablety 50 mg denně, thalidomid (Myrin) 100 mg večer a dexametazon 20 mg kapsle 1. až 4. den a 15. až 18. den).

Profylakticky aplikován Fragmin 5000 j s.c. a Sumetrolim 480 mg denně. Po měsíci této léčby se však výrazně zhoršilo kožní vezikulobulózní onemocnění, které v půli dubna 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. Dne 6. 5. 2008 (po pauze nutné ke zvládnutí kožních projevů indukovaných thalidomidem), byla zahájena chemoterapie VCD, bortezomib (Velcade) $1,3 \text{ mg/m}^2$ i.v. 1., 4., 8. a 15. den, cyklofosamid 500 mg/m^2 i.v. 1. a 15. den a dexametazon 40 mg p.o. 1. až 4. a 15. až 18. den.

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

Vezikulobulózní kožní projevy se po prvním cyklu výrazně zmenšily a od třetího cyklu již nedocházelo k výsevu nových puchýřů. Na kůži jsou patrné pouze jizvy po této nemoci, bez

Obrázek 1. Kůže s projevy IgA pemhigu



Obrázek 2. Kůže s projevy IgA pemhigu



jakéhokoliv nového výsevu. Chemoterapie VCD byla ukončena po VI. cyklu a dále v ní nebylo pokračováno z důvodu postupně narůstajících neuropatických potíží projevujících se celkovou slabostí.

Při poslední kontrole v květnu 2009 (rok od zahájení léčby) zůstává paní zcela bez projevů vezikulobulózního onemocnění, trvá kompletní remise. Paní dostává pouze pravidelně ibandronat $1 \times$ za měsíc. Kožní projevy nemoci před zahájením léčby obsahující bortezomib ukazují obrázky 1 a 2, kůže bez těchto projevů pak obrázek 3.

Diskuze

Monoklonální gamapatie může mít i kožní projevy. Shrnujeme je v tabulce 2 (1–3). Jedním z výjimečných onemocnění je chronicky relabující vezikulobulózní onemocnění provázející či dokonce předcházející monoklonální gamapatii typu IgA, nazývané IgA pemhigem podobným subkorneální pustulární dermatóze (3–11). Může být kombinované s dalšími kožními projevy, například pyoderma gangrenosum (12–14), nebo s kryoglobulinemií a nemocí chladových aglutininů (15). Pacienti trpí vezikulobulózní erupcí, která postihuje trup a končetiny,

Obrázek 3. Kůže po léčbě IgA pemphigu bortezomibem



Tabulka 2. Spektrum kožních projevů monoklonálních gamapatií (Rongioletti, 2008, Harati, 2005)

Přímá souvislost s plazmocelulární populací	Asociace s monoklonálním imunoglobulinem méně výrazná
■ Kožní plazmocytom ■ Hyperviskózní syndrom a porucha prokrvení ■ Kryoglobulinemie ■ Amyloidóza ■ POEMS syndrom	■ Pyoderma gangrenosum ■ Sweetův syndrom ■ Leukocytoklastická vaskulitida
Skupina s výraznou asociací nemoci s monoklonálním imunoglobulinem	Sporadicky uváděné
■ Skleromyxedém, lichen myxedematosus, papulární mucinóza ■ Skleredém ■ Xantomy ■ Nekrobiotický xantrogranulom ■ Schnitzlerův syndrom s urtikou ■ Erythema elevatum diutinum ■ Subkornální pustulární dermatóza	■ Pemphigus ■ Bulózní pemphigoid ■ Epidermolysis bullosa acquisita ■ Získaná ichtyóza ■ Lymfomatoidní papulóza ■ Urticaria pigmentosa ■ Reticular erytematous mucinosis ■ Xanthoma disseminatum ■ Lupus erythematoses

ale i podpaží, třísla a krk. Subkorneální pustulární dermatóza zpravidla nepostihuje ústní sliznici ani další mukózní povrchy na rozdíl od klasického paraneoplastického pemphigu, u něhož dochází k poškození nejen ústní sliznice ale i bronchiální výstelky (16–20). Zcela výjimečný je popis výsevu puchýřů v místě aplikace G-CSF (21) a/nebo v souvislosti s léčebnou aplikací interferonu alfa (22) u pacientů s monoklonální gamapatií.

Pro vezikobulózní onemocnění s prokazatelnými depozity IgA imunoglobulinu při imunofluorescenčním vyšetření je navrženo skupinové označení **intercellar IgA dermatosis** (23), které lze použít pro celou skupinu kožních puchýřnatých onemocnění s IgA pemphigem (klinicky a histologicky jako pemphigus) na jedné straně a intercelulární vezikopustulární dermatózou či

subkorneální pustulární dermatózu s IgA depozity na straně druhé.

V literatuře je možné nalézt velké spektrum synonym: intraepidermální Ig pustulosis (24) IgA pemphigus (25), intercelulární IgA dermatóza (26) a intercelulární IgA vesikopustulární dermatóza (27). 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 (11, 28–30). Patofyziologickým pokladem je vazba imunoglobulinu (někdy zřejmě monoklonálního imunoglobulinu IgA) na různé antigeny kůže (31–41). Drobné rozdíly v klinické formě nemoci zřejmě souvisejí se zaměřením antigenní determinanty deponovaného IgA gamaglobulinu (7, 42, 43). Z léčebných alter-

nativ se v literatuře uvádí dapson, ale zároveň se připouští, že odpovědi na tuto léčbu nebývají vždy kompletní (31). Další léčebnou alternativou je acitretin a PUVA (32). Pulzní dávky dexametazonu a cyklofosfamidu se uvádějí jako účinná možnost léčby IgA pemphigu podobného subkorneální pustulární dermatóze provázejí monoklonální gamapatii (44). Podobně jako u všech autoimunitních chorob, byly i u tohoto kožního onemocnění popsány léčebné odpovědi po aplikaci monoklonální protilátky antiCD20 s názvem rituximab (Mabthera) (45–50). Nicméně žádný z popsaných léčebných postupů nezaručuje stoprocentní úspěch (51).

Projevy pephigu se u naší nemocné nezměnily při přechodu MGUS do mnohočetného myelomu. Tato choroba nereagovala na chemoterapie CAD, při kombinaci obsahující thalidomid došlo ke zhoršení kožních problémů až do formy erythrodermie. Léčba třetí linie, obsahující velcade, však navodila kompletní remisi nemoci a vedla k úplnému vymizení pemphigových morf.

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

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

Literatura

1. Harati A, Brockmeyer NH, Altmeyer P, et al. Skin disorders in association with monoclonal gammopathies. Eur J Med Res. 2005; 29; 10(3): 93–104.

2. Rongioletti F, Patterson JW, Rebora A. The histological and pathogenetic spectrum of cutaneous diseases in monoclonal gammopathies. J Cutan Pathol 2008; 35: 705–721.

3. Birnkrant MJ, Papadopoulos AN, Schwartz R, et al. Pyoderma gangrenosum acne conglobata and IgA gammopathy. Inter J Dermatol 2003; 42: 213–216.

4. Aste N, Fumo G, Pinna AL, Biggio P, et al. IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis type associated with monoclonal IgA gammopathy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003; 17(6): 725–727.

5. Spriprakash K, Youg-Gee S. Multiple minute digitate hyperkeratoses associated with paraproteinemia. Austr J Dermatol. 2008; 49: 233–236.

6. Bernard P, Amici JM, Bedane C, et al. Intra-epidermal neutrophilic IgA dermatosis associated with IgA myeloma Ann Dermatol Venereol. 1990; 117(11): 890–892.

7. Bölskei L, Husz S, Hunyadi J, et al. Subcorneal pustular dermatosis and IgA multiple myeloma. J Dermatol. 1992; 19(10): 626–628.

8. 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(5): 587–589.

9. Miyagawa S, Hashimoto T, Ohno H, et al. Atypical pemphigus associated with monoclonal IgA gammopathy. J Am Acad Dermatol. 1995; 32(2 Pt 2): 352–357.

10. Niimi Y, Kawana S, Kusunoki T. IgA pemphigus. A case report and its characteristics clinical features compared with subcorneal pustular dermatosis. *J Amer Acad Dermatol* 2000; 43: 546–549.
11. Guana AL, Cohen PR. Transient acantholytic dermatosis in oncology patients. *J Clin Oncol*. 1994; 12(8): 1703–1709.
12. Ahmad K, Ramsay B. Pyoderma gangrenosum associated with subcorneal pustular dermatosis and IgA myeloma. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34(1): 46–48.
13. Andersen BL. Pyoderma gangrenosum associated with transient acantholytic dermatosis (pemphigus erythematosus-like) and paraproteinemia. *Acta Derm Venereol*. 1981; 61(1): 77–79.
14. Horton JJ, Trounce JR, MacDonald DM. Bullous pyoderma gangrenosum and multiple myeloma. *Br J Dermatol*. 1984; 111(2): 227–230.
15. Ray R, Kanwar AJ, Ravichandran P, et al. Pemphigus vulgaris with cryoglobulinemia and cold agglutinin disease. *J Assoc Physicians India*. 1994; 42(5): 420–452.
16. Xuejun Zhu, Bingxub Zhang. Paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol*. 2007; 34: 503–511.
17. Stiefelhagen P. Recurrent blood blisters on hands and face. The skin is a mirror of the bone marrow *MMW Fortschr Med*. 2007; 149(19): 19.
18. Stone MS, Lyckholm LJ. Pyoderma gangrenosum and subcorneal pustular dermatosis. Clues to underlying immunoglobulin A myeloma. *Am J med*. 1996; 100: 663–664.
19. Stoopler ET, Alawi F, Loudenbach 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(6): 734–740.
20. Kurokawa M, Koketsu H, Oda Y, et al. A case of pemphigus vulgaris accompanied by multiple myeloma. *Int J Dermatol*. 2005; 44(10): 873–875.
21. 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(5 Pt 1): 787–789.
22. Kirsner RS, Anhalt GJ, Kerdel FA. Treatment with alpha interferon associated with the development of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol*. 1995; 132(3): 474–478.
23. Ongenaes KC, Temmerman LJ, Vermader F, et al. Interleukin IgA dermatosis. *Eur J Dermatol*. 1999; 9(2): 85–94.
24. Wallach E. Intraepidermal IgA pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 993–1000.
25. Hodak E, David M, Ingber A, et al. The clinical and histological spectrum of IgA pemphigus report of 2 cases. *Clin Exp Dermatol*. 1990; 15: 433–437.
26. Teraki Y, Amagai N, Hashimoto T, et al. Interleukin IgA dermatosis of a childhood. *Art Dermatol*. 1991; 127: 221–224.
27. Iwatsuki K, Hashimoto T, Ebihara T, et al. Interleukin IgA vesiculo pustular dermatosis and related disorders: diversity of anti of anti IgA antiintercellular autoantibodies. *Eur J Dermatol* 1993; 3: 7–11.
28. Engineer L, Dow EC, Braverman IM, et al. Epidermolysis bullosa acquisita and multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47(6): 943–946.
29. Dal Tio R, Di Vito F, Salvi F. Subcorneal pustular dermatosis and IgA myeloma. *Dermatologica*. 1985; 170(5): 240–243.
30. Lutz ME, Daoud MS, McEvoy MT, et al. Subcorneal pustular dermatosis: a clinical study of ten patients. *Cutis*. 1998; 61(4): 203–208.
31. Roger H, Thevenet JP, Souteyrad P. Subcorneal pustular dermatosis associated with rheumatoid arthritis and raised IgA Simultaneous remission of skin and joint involvement with dapsoen treatment *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 190–191.
32. Takata M, Inaoki M, Shodo M, et al. Subcorneal pustular dermatosis and IgA paraproteinemia : response to etretinate and PUVA. *Brit J Hematol* 1991; 125: 387–389.
33. 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.
34. Atukorala DN, Joshi RK, Abanmi A, et al. Subcorneal pustular dermatosis and IgA myeloma. *Dermatology*. 1993; 187(2): 124–126.
35. Kasha EE, Epinette WW. Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon Wilkinson disease) in association with monoclonal IgA gammopathy. Report and review of the literature. *J Amer J Acad Dermatol* 1988; 19: 854–858.
36. Perera GK, Devereux S, Mufti G, et al. PNP with Waldenström's macroglobulinaemia. *Clin Exp Dermatol*. 2005; 30(1): 27–29.
37. Petropoulou H, Politis G, Panagakis P, et al. Kontochristopoulos G. Immunoglobulin A pemphigus associated with immunoglobulin A gammopathy and lung cancer. *J Dermatol*. 2008; 35(6): 341–345.
38. Vincendeau P, Claudy A, Thivolet J, et al. Bullous dermatosis and myeloma. Monoclonal anticytoplasmic antibody activity. *Arch Dermatol*. 1980; 116(6): 681–682.
39. Wang XD, Shen H, Liu ZH. Diffuse haemorrhagic bullous amyloidosis with multiple myeloma. *Clin Exp Dermatol*. 2008; 33(1): 94–96.
40. Wong DA, Hunt MJ, Stapleton K. IgA multiple myeloma presenting as an acquired bullous disorder. *Australas J Dermatol*. 1999; 40(1): 31–34.
41. Ochiai T, Morishima T, Hao T, et al. Bullous amyloidosis: the mechanism of blister formation revealed by electron microscopy. *J Cutan Pathol*. 2001; 28(8): 407–411.
42. 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.
43. Radfar L, Fatahadeh M, Shahamat Y, et al. Paraneoplastic epidermolysis bullosa acquisita associated with multiple myeloma. *Spec Care Dentist*. 2006; 26(4): 159–163.
44. Becker LR, Bastian BC, Wesselmann, et al. Paraneoplastic pemphigus treated with dexamethasone/cyclophosphamide pulse therapy. *Eur J Dermatol*. 1998; 8(8): 551–553.
45. Meijis 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(6): 632–634.
46. Schadlow MB, Anhalt GJ, Sinha AA. Using rituximab (anti-CD20 antibody) in a patient with paraneoplastic pemphigus. *J Drugs Dermatol*. 2003; 2(5): 564–567.
47. 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(6): 717–718.
48. Schmidt E, Bröcker EB, Goebeler M. Rituximab in treatment-resistant autoimmune blistering skin disorders. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008; 34(1): 56–64.
49. Sorce M, Aricò M, Bongiorno MR. Rituximab in refractory pemphigus vulgaris. *Dermatol Ther*. 2008; 21(Suppl 1): S6–S9.
50. Fernando SL, O'Connor KS. Treatment of severe pemphigus foliaceus with rituximab. *Med J Aust*. 2008; 189(5): 289–290.
51. Zambruno G, Borradori L. Rituximab immunotherapy in pemphigus: therapeutic effects beyond B-cell depletion. *J Invest Dermatol*. 2008; 128(12): 2745–2747.
52. Jessop S, Khumalo NP. Pemphigus: a treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2008; 9(3): 147–154.
53. Cheng S, Edmonds E, Ben-Gashir M, Yu RC. Subcorneal pustular dermatosis: 50 years on. *Clin Exp Dermatol*. 2008; 33(3): 229–233.
54. 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(2): 170–172.
55. 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(8): 644–646.
56. Varigos GA. subcorneal pustulosis with IgA abnormalities in serum and small bowel mucosa. *Aust. J Dermatol* 1979; 20: 75–77.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
 Interní hematologická klinika
 LF MU a FN Brno
 Jihlavská 20, 602 00 Brno-Bohunice
z.adam@fnbrno.cz

