

Trudności diagnostyczne dotyczące pęcherzycy bujającej – opis przypadku

The diagnostic difficulties of pemphigus vegetans – a case report

Marlena Karlińska, Elżbieta Waszczykowska, Jolanta Dorota Torzecka

Zakład Immunodermatologii Katedry Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Waszczykowska

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 5: 440–444

Streszczenie

Pęcherzyca zwykła jest śródskórną dermatozą pęcherzową o podłożu autoimmunologicznym, cechującą się występowaniem w krążeniu oraz związanych *in vivo* autoprzeciwciał skierowanych przeciw antygenom desmosomalnym, tj. desmogleinie 1 i/lub 3. Niezwykle rzadką jej odmianą jest pęcherzyca bujająca, której częstość występowania określa się na 1–2% wszystkich przypadków [1, 2]. Prezentujemy 60-letnią pacjentkę chorującą na pęcherzycę bujającą, u której mało charakterystyczny obraz kliniczny w początkowej fazie rozwoju choroby wyraźnie opóźnił postawienie właściwej diagnozy i wdrożenie swoistego leczenia.

Słowa kluczowe: pęcherzyca bujająca, objawy kliniczne, diagnostyka immunologiczna.

Abstract

Pemphigus vulgaris as an intra-epidermal autoimmune blistering disorder is characterized by the presence of autoantibodies against desmoglein. Pemphigus vegetans is a rare type of pemphigus vulgaris, which occurs in 1-2% of all cases. We describe a 60-year-old woman with pemphigus vegetans with atypical clinical symptoms at the beginning of the disease which caused a delay in establishment of diagnosis and the introduction of appropriate treatment.

Key words: pemphigus vegetans, clinical symptoms, immunological diagnostic.

Wprowadzenie

Pęcherzyca bujająca jest rzadką odmianą pęcherzycy zwykłej. Stanowi ona zaledwie 1–2% wszystkich przypadków, aczkolwiek w niektórych rejonach świata opisuje się częstsze jej występowanie, np. 3,3% w Mali czy 5,7% w Tunezji. Klinicznie choroba manifestuje się obecnością przerostych, brodawkowatych zmian w okolicach pachowych i pachwinowych, fałdach oraz zgięciach stawowych i dotyczy głównie kobiet w wieku średnim [1, 2].

Opis przypadku

Prezentujemy przypadek 60-letniej pacjentki, u której mało charakterystyczny obraz kliniczny w początkowej fazie rozwoju choroby wyraźnie opóźnił postawienie właściwej diagnozy i wdrożenie swoistego leczenia. Po raz pierwszy zmiany chorobowe o charakterze ognisk

rumieniowo-złuszczających oraz sączących nadżerek pojawiły się na skórze owłosionej głowy 3 lata wcześniej. Chora była wówczas hospitalizowana z rozpoznaniem łojotokowego zapalenia skóry. W wyniku zastosowania antybiotykoterapii oraz miejscowych preparatów kortykosteroidowych uzyskano krótkotrwałą, względną poprawę kliniczną. W tym samym roku z powodu zaostrzenia zmian chorobowych pacjentka była jeszcze dwukrotnie hospitalizowana na oddziale dermatologicznym. Na podstawie obrazu klinicznego rozpoznano wówczas również łojotokowe zapalenie skóry i włączono naświetlania promieniami ultrafioletowymi UVB. Pomimo stosowanego leczenia w ciągu kilku miesięcy wykwity rumieniowo-złuszczające się rozprzestrzeniły, obejmując poza skórą owłosioną głowy również okolice fałdów skórnych (ryc. 1.–3.). W tym czasie pacjentka została skierowana do Kliniki Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycz-

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Jolanta D. Torzecka, Zakład Immunodermatologii Katedry Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź, tel. +48 42 686 79 81, faks +48 42 688 45 65, e-mail: torzecka@poczta.onet.pl

nego w łodzi z wstępnym rozpoznaniem ropnego zapalenia gruczołów potowych. W chwili przyjęcia zmiany chorobowe miały charakter sączących nadżerek pokrytych strupami, zlokalizowanych na skórze owłosionej głowy oraz przerostych, brodawkujących tworów w okolicy pach i pachwin. W wykonanych badaniach dodatkowych (morfologia, badania bakteriologiczne, mykologiczne, serologiczne – VDRL, FTA, FTA-ABS, HIV Ag/Ab) nie stwierdzono istotnych odchyłeń od stanu prawidłowego, poza nieznaczne stopnia niedokrwistością i eozynofilią. W trakcie hospitalizacji pojawiły się również nadżerki na błonie śluzowej jamy ustnej, czerwieni wargowej (ryc. 4.) oraz w okolicy odbytu, co skłoniło do poszerzenia diagnostyki w kierunku chorób pęcherzowych. W badaniu metodą immunofluorescencji bezpośredniej (DIF) zarówno ze zmian na skórze głowy, jak i pachwin wykazano obecność złogów IgG (++) w przestrzeniach międzykomórkowych warstwy kolczystej naskórka (ryc. 5.). W surowicy metodą immunofluorescencji pośredniej (IIF) stwierdzono przeciwciała *pemphigus* w klasie IgG o mianie 1/1280, reagujące na substracie przetyku małpy (ryc. 6.). W preparacie

histopatologicznym obecne były komórki akantolityczne (ryc. 7.) oraz mikroropnie z obecnością licznych granulocytów kwasochłonnych (ryc. 8.). Wyjątkowo udało się uwidocznic pseudokosmki wyścielone jedną warstwą komórek podstawnych (ryc. 9.). Na podstawie obrazu klinicznego, badania histopatologicznego i immunologicznego rozpoznano pęcherzycę bujającą. Początkowo zastosowano u pacjentki 3 pulsy wlewoń dożylnych z 1000 mg metyloprednizolonu, a następnie rozpoczęto terapię doustną prednizonem w dawce 60 mg/dobę oraz cyklofosfamidem w dawce 100 mg/dobę. Po 3 tyg. swoistej i skojarzonej terapii zaobserwowano wyraźną poprawę kliniczną (ryc. 10.–12.). Nadżerki na skórze owłosionej głowy i błonie śluzowej jamy ustnej się zagoiły, a brodawkowate twory w okolicy pachwin niemal całkowicie się wchłonęły, pozostawiając przebarwienia.

Omówienie

Pęcherzyca jest śródskórkową dermatozą pęcherzową o podłożu autoimmunologicznym, cechującą się



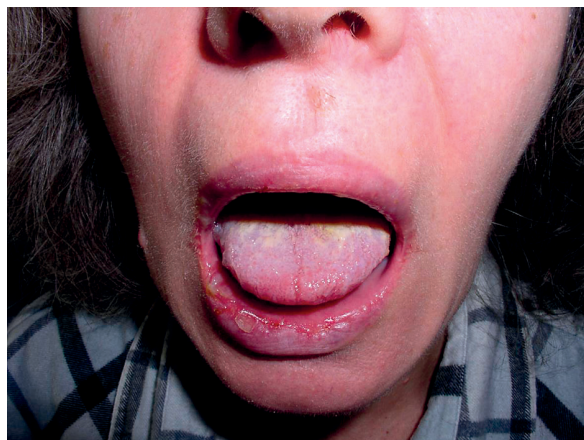
Ryc. 1. Ogniska rumieniowo-złuszczające z narzutem bakteryjnym na skórze owłosionej głowy



Ryc. 3. Brodawkowate zmiany w okolicy pach

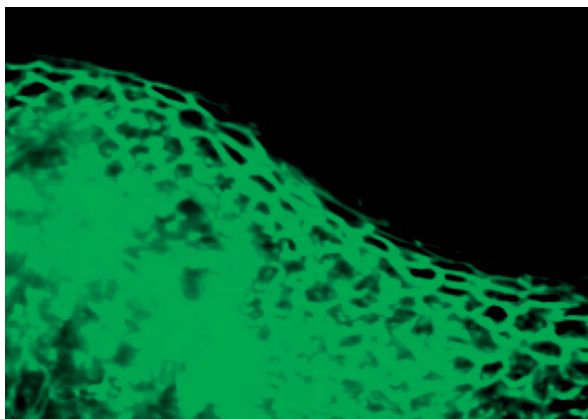


Ryc. 2. Przeroste, brodawkujące wykwity w okolicy pachwin

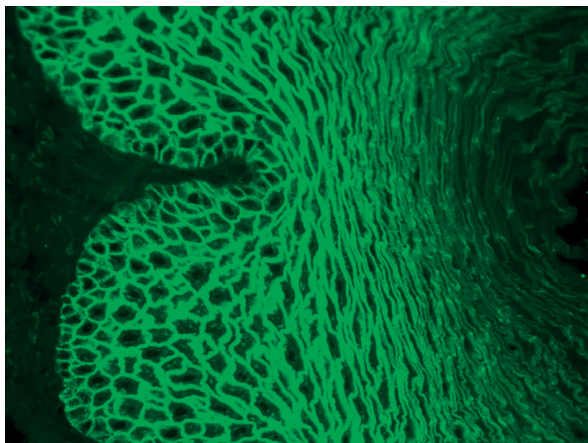


Ryc. 4. Nadżerki na błonie śluzowej jamy ustnej

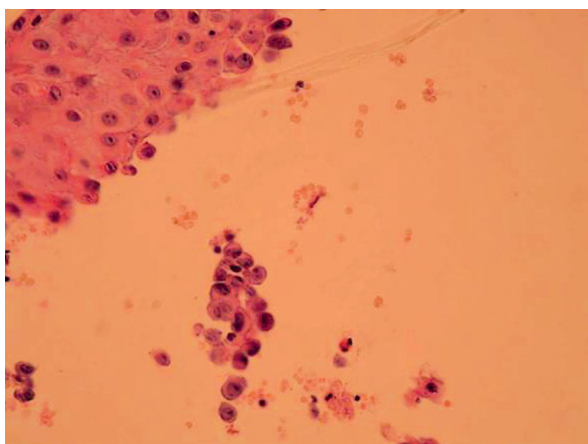
występowaniem autoprzeciwciał skierowanych przeciw antygenom desmosomalnym, tj. cząstkom adhezyjnym, kadherynom, warunkującym przyleganie komórek war-



Ryc. 5. Badanie immunofluorescencyjne bezpośrednie (DIF). Złogi IgG w przestrzeniach międzykomórkowych warstwy kolczystej naskórka

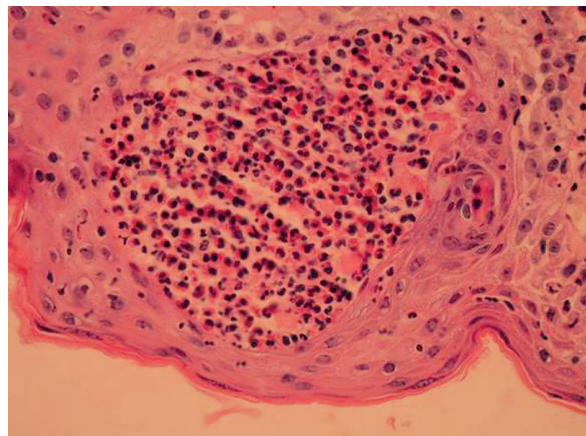


Ryc. 6. Badanie immunofluorescencyjne pośrednie (IIF). Przeciwciała pemphigus w klasie IgG na przetyku małpy

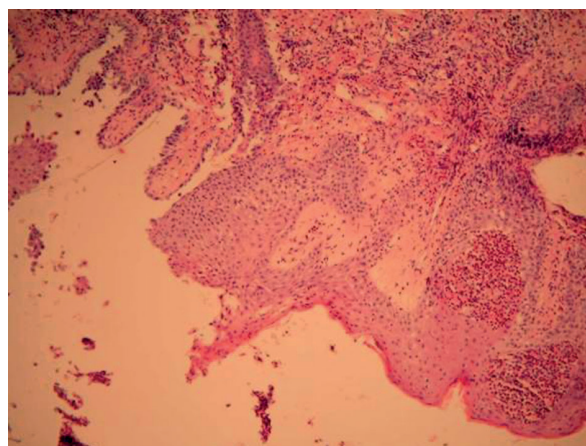


Ryc. 7. Komórki akantolityczne (H + E, powiększenie 40 ×)

stwy kolczystej naskórka. Wyróżnia się dwie zasadnicze odmiany pęcherzycy – pęcherzycę zwykłą (*pemphigus vulgaris*) i liściastą (*pemphigus foliaceus*), które różnią się miejscem powstawania akantolizy w obrazie histopatologicznym i badaniu immunofluorescencyjnym bezpośrednim oraz obecnością zmian na błonach śluzowych. Szczególnie rzadko spotykaną postacią pęcherzycy zwykłej jest pęcherzyca bujająca (*pemphigus vegetans*). Klinicznie postać ta charakteryzuje się występowaniem, obok wykwitów pęcherzowych i nadżerek, zmian brodawkowatych zlokalizowanych przede wszystkim w okolicy pach, pachwin oraz narządów moczowo-płciowych [1, 2]. Wyodrębnia się dwie odmiany tej choroby, typ Neumanna oraz Hallopeau. Postać Neumanna, opisana po raz pierwszy w 1876 r., cechuje się występowaniem wiotkich pęcherzy oraz trudno gojących się nadżerek, które ewoluują w hiperkeratyczne twory. Odmiana Hallopeau natomiast manifestuje się jako samodzielna jednostka chorobowa bez typowych dla pęcherzycy zwykłej cech klinicznych, takich jak zmiany pęcherzowe i nadżerkowe. W okolicach pach, pachwin,



Ryc. 8. Mikroropnie z obecnością granulocytów kwasochłonnych (H + E, powiększenie 10 ×)



Ryc. 9. Pseudokosmki wyścielone jedną warstwą komórek podstawnych (H + E, powiększenie 10 ×)

zgięciach stawowych, jak również na skórze owłosionej głowy obserwuje się wykwity krostkowe, wykazujące tendencje do rozpadu oraz brodawkowego przerostu. Postać ta charakteryzuje się łagodniejszym przebiegiem, a jednocześnie większą podatnością na leczenie kortykosteroidami w porównaniu z odmianą Neumanna [2–5].

W badaniu histopatologicznym we wczesnym okresie pęcherzycy bujającej można stwierdzić akantolizę ponad warstwę podstawną, aczkolwiek w późniejszej fazie wyraźnie dominuje hiperkeratoza oraz papillomatoza. W odmianie Hallopeau, jak podkreśla wielu autorów, badanie to zwykle nie ujawnia obecności komórek akantolitycznych. Typową cechą jest ponadto spongioza oraz śródskórkowe mikroropnie, będące następstwem nagromadzenia neutrofilów i eozynofilów. Jednakże w postaci Neumanna obecne w obrębie pogrubiałego naskórka mikroropnie składają się niemal wyłącznie z granulocytów kwasochłonnych [2, 3, 6–8].

Rzadkie występowanie pęcherzycy bujającej i niejednokrotnie mało specyficzne objawy kliniczne w początkowej fazie jej rozwoju mogą być przyczyną poważnych trudności diagnostycznych. Nie można jednoznacznie powiedzieć, czy w omawianym przypadku od samego początku mieliśmy do czynienia z pęcherzycą bujającą czy też wdrożona na pewnym etapie leczenia fototerapia spowodowała rozwój zmian skórnych o charakterze nadżerek i przerostych tworów brodawkowatych. Powszechnie znane są bowiem czynniki prowokujące rozwój pęcherzycy. Wyróżnia się wśród nich leki zawierające grupy sulfhydrylowe, jak penicylamina, kaptopril, czy też produkty spożywcze bogate w związki tiolowe i disulfidowe, np. czosnek, por, cebula. Wielu autorów wskazuje również na udział promieniowania jonizującego oraz ultrafioletowego w indukcji akantolizy [9, 10]. W prezentowanym przypadku dane z wywiadu wykluczyły stosowanie ww. leków oraz obciążającej diety. Wysoce prawdopodobny natomiast wydaje się związek przyczynowo-skutkowy zastosowanego światłolecznictwa z nasileniem zmian chorobowych.

Choroba w początkowym okresie rozwoju miała bardzo podstępny i mało charakterystyczny przebieg. Dopiero pojawienie się nadżerek na błonie śluzowej jamy ustnej, czerwieni wargowej oraz skórze odbytu ukierunkowało dalszą diagnostykę. W znacznej części przypadków pęcherzycy bujającej badanie histopatologiczne nie jest znamienne i rozstrzygające. U naszej chorej cechy obrazu histopatologicznego, a w szczególności charakterystyczne śródskórkowe mikroropnie zawierające liczne eozynofile oraz pseudokosmki wyścielone jedną warstwą komórek podstawnych, które wyjątkowo udało się ujawnić, sugerowały powyższą diagnozę. Jednak decydujące znaczenie dla rozpoznania pęcherzycy bujającej miały niewątpliwie wykonane u pacjentki badania immunologiczne. W badaniu DIF pobranym zarówno ze zmian na skórze owłosionej głowy, jak i pachwin stwierdzono charakterystyczne dla pęcherzycy zwykłej zjawiska immunologiczne, mianowicie złożone IgG związane w przestrze-



Ryc. 10. Obraz kliniczny po 3 tygodniach terapii

niach międzykomórkowych głębszych pokładów warstwy kolczystej naskórka. Badanie immunofluorescencyjne pośrednie (IIF) na substracie przetyku matpy wykazało wysoki poziom przeciwciał *pemphigus* o mianie 1/1280, co może świadczyć o tym, iż choroba rozwijała się już przez pewien okres, co najmniej kilka miesięcy. Wiadomo bowiem, że miano przeciwciał tych koreluje z aktyw-

nością procesu chorobowego – jest wysokie w aktywnym okresie choroby i wyraźnie obniża się pod wpływem terapii [3, 11–13].

Na podstawie obrazu klinicznego oraz wykonanych badań rozpoznano u chorej pęcherzycę bujającą. Obecność pęcherzy, nadżerek obok brodawkowatych tworów w okolicach fałdów skórnych przemawia za odmianą Neumanna. Brak wykwitów krostkowych wykazujących tendencję do hiperkeratycznego przerostu pozwolił wykluczyć postać Hallopeau [2, 13].

Pęcherzyca jest ciężką dermatozą o przewlekłym przebiegu, wymagającą długotrwałego, czasem nawet kilkulatniego leczenia immunosupresyjnego [2, 14]. Pomimo iż postać Neumanna, jak podaje dostępne piśmiennictwo, gorzej reaguje na swoiste leczenie w porównaniu z typem Hallopeau, to jednak w omawianym przez nas przypadku zastosowanie trzech pulsów z metyloprednizolonu oraz średnich dawek prednizonu w skojarzeniu z cyklofosfamidem przyczyniło się do wyraźnej poprawy klinicznej już w ciągu 3 tyg. terapii.

Powyższy przypadek potwierdza obserwację, iż rzadkie występowanie pęcherzy bujającej oraz stosunkowo podstępny przebieg, zwłaszcza we wstępnej fazie rozwoju, może stwarzać poważne trudności diagnostyczne, a w konsekwencji wyraźnie opóźniać wdrożenie swoistego leczenia.

Artykuł napisany w ramach pracy statutowej nr 503-1152-2.

Piśmiennictwo

1. Sanchez-Perez J, Garcia-Diez A. Pemphigus. *Acta Dermosifiliogr* 2005; 96: 329-56.
2. de Almeida HL Jr, Neugebauer MG, Guarenti IM, et al. Pemphigus vegetans associated with verrucous lesion – expanding a phenotype. *Clinics (Sao Paulo)* 2006; 61: 279-82.
3. Heimann M, Beco L, Petain M, et al. Canine hyperplastic intraepidermal pustular and suprabasal acantholytic dermatosis with features of human pemphigus vegetans. *Vet Pathol* 2007; 44: 550-5.
4. Mascarenhas R, Fernandes B, Reis JP, et al. Pemphigus vulgaris with nail involvement presenting with vegetating and verrucous lesion. *Dermatol Online J* 2003; 9: 14.
5. Steiner A, Diem E, Rappersberger K. Pemphigus vegetans (Hallopeau) with eosinophilic spongiosis-successful retinoid therapy. *Hautarzt* 1985; 36: 356-9.
6. Török L, Husz S, Ocsai H, et al. Pemphigus vegetans presenting as acrodermatitis continua suppurativa. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 579-81.
7. Madan V, August PJ. Exophytic plaques, blisters, and mouth ulcers. Pemphigus vegetans (PV), Neumann type. *Arch Dermatol* 2009; 145: 715-20.
8. Jansen T, Messer G, Meurer M, et al. Pemphigus vegetans. A historical perspective. *Hautarzt* 2001; 52: 504-9.
9. Becker BA, Gaspari AA. Pemphigus vulgaris and vegetans. *Dermatol Clin* 1993; 11: 429-52.
10. Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etio-pathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 397-408.
11. Hashizume H, Iwatsuki K, Takigawa M, et al. Epidermal antigens and complement-binding anti-intercellular antibodies in pemphigus vegetans, Hallopeau type. *Br J Dermatol* 1993; 129: 739-43.
12. Honda R, Nishifuji K, Olivry T, et al. Detection of circulating autoantibodies using living keratinocyte staining on MCA-B1 method in dogs with pemphigus foliaceus. *Res Vet Sci* 2004; 77: 105-13.
13. Kim J, Chavel S, Girardi M, et al. Pemphigoid vegetans: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 1144-7.
14. Ming-Hsien L, Chao-Kai H, Yu-Yun L. Successful treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris and pemphigus vegetans with etanercept and carbon dioxide laser. *Arch Dermatol* 2005; 141: 680-2.