

Współistnienie liniowej IgA dermatozy pęcherzowej z atopowym zapaleniem skóry. Trudności diagnostyczne. Opis przypadku*

Coexistence of linear IgA bullous dermatosis with atopic dermatitis. Therapeutic difficulties. Case report

Marcin Zakrzewski¹, Aleksandra Lesiak², Joanna Pietrzyk³, Anna Sysa-Jędrzejowska², Joanna Narbutt²

¹Oddział Skóro-Wenerologiczny Szpitala Miejskiego w Sosnowcu

Ordynator: lek. Zofia Kijas-Kur

²Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

³Koło Studenckie przy Katedrze i Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Opiekun: prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt

Przegl Dermatol 2011, 98, 507–511

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
linijna IgA dermatoza
pęcherzowa, atopowe
zapalenie skóry, terapia.

KEY WORDS:
linear IgA bullous dermatosis,
atopic dermatitis, therapy.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
dr n. med. Marcin Zakrzewski
ul. Szpitalna 1
41-219 Sosnowiec
tel: +48 505 166 996
e-mail:
marcinzakrzewski@poczta.fm

Wprowadzenie. Linijna IgA dermatoza pęcherzowa (ang. *linear IgA bullous dermatosis* – LABD) jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą pęcherzową skóry, która niezwykle rzadko współistnieje z innymi schorzeniami.

Cel pracy. Przedstawienie wyjątkowo rzadkiego współistnienia LABD z atopowym zapaleniem skóry (AZS).

Opis przypadku. Kobieta, lat 28, zgłosiła się do poradni dermatologicznej z powodu rozsianych na skórze całego ciała, układających się obrączkowato zmian pęcherzowych na rumieniowym podłożu oraz nadżerek w obrębie błon śluzowych jamy ustnej. Poza tym na skórze twarzy, nadgarstków oraz w zgięciach łokciowych stwierdzano zmiany typowe dla AZS. Pacjentka od wczesnego dzieciństwa choruje na AZS, idiopatyczną nadpłytkowość oraz obecnie na bezobjawowe wrzodziejące zapalenie jelita grubego. U matki kobiety rozpoznano stwardnienie rozsiane. W badaniu immunofluorescencyjnym bezpośrednim wycinka skóry wykazano obecność liniowych złogów IgA na granicy skóro-naskórkowej, za pomocą badania immunofluorescencyjnego pośredniego nie stwierdzono obecności przeciwciał reagujących z błoną podstawną, a metodą ELISA przeciwciał anty-NC16A. Na podstawie obrazu klinicznego oraz wykonanych badań rozpoznano LABD, co dodatkowo potwierdzono badaniem wycinka skóry metodą mikroskopii konfokalnej. Ze względu na nadpłytkowość pacjentka była konsultowana hematologicznie i miała wykonaną biopsję szpiku. Rozpoznano u niej nadpłytkowość idiopatyczną. Pomimo zaburzeń hematologicznych podjęto leczenie prednizonem w dawkach zmniejszających się (od 40 mg/dobę) oraz enoksaparyną. Podczas terapii obserwowano systematyczną poprawę kliniczną, pęcherze wchłonęły się, pozostawiając pozapalne przebarwienia. Przy redukcji dawki prednizonu obserwowano stopniowe pogarszanie się zmian skórnych typowych dla AZS, zwłaszcza w obrębie twarzy i kończyn górnych. Z tego względu włączono leczenie cyklosporyną A.

*Praca finansowana ze środków pracy statutowej (503-I152-1) Uniwersytetu Medycznego w Łodzi i nagrodzona w konkursie PTD w ramach grantu edukacyjnego firmy Stiefel, spółka GSK.

Wnioski. Przypadek przedstawiono ze względu na niezmiernie rzadkie współistnienie LABD z AZS oraz trudności terapeutyczne wynikające ze współwystępowania innych chorób.

ABSTRACT

Introduction. Linear IgA bullous dermatosis (LABD) is a chronic autoimmune vesiculobullous disease which rarely coexists with other disorders.

Objective. The aim of the study was to present rare coexistence of LABD and atopic dermatitis.

Case report. We present a case of a 28-year-old Caucasian woman with 2-month history of bullous lesions with ring-like configuration localized mainly on the trunk and extremities. The patient has also suffered from atopic dermatitis from early childhood as well as from thrombocytogenic hypercoagulability and ulcerative colitis. The patient's mother suffers from multiple sclerosis. The diagnosis of LABD with coexistent atopic dermatitis was established. The patient has been treated with prednisone for 6 months in tapering doses, clexane and cyclosporine A (5 mg/kg/day). Blisters have been absorbed, leaving only areas of hyperpigmentation.

Conclusions. Coexistence of LABD and so many other disorders including atopic dermatitis is very rare. We present this case because of treatment difficulties which resulted from co-morbidities. Fortunately immunosuppressive therapy improved skin manifestations of LABD without worsening the course of coexisting diseases.

WPROWADZENIE

Linijna IgA dermatoza pęcherzowa (ang. *linear IgA bullous dermatosis* – LABD) jest rzadko występującą autoimmunologiczną chorobą skóry, która charakteryzuje się obecnością układających się obrączkowato pęcherzy o dobrze napiętej pokrywie, zlokalizowanych na skórze całego ciała, ze szczególnym uwzględnieniem podbrzusza, wewnętrznej powierzchni ud i zgięć stawowych. Wykwity chorobowe mogą występować zarówno na skórze zmienionej, jak i niezmienionej rumieniowo. W diagnostyce LABD decydujący dla rozpoznania jest wynik badania immunopatologicznego skóry. U części pacjentów stwierdza się również obecność krążących przeciwciał typu BMZ (ang. *basement membrane zone*) w klasie IgA metodą immunofluorescencji pośredniej. Częstość występowania LABD u dorosłych w Stanach Zjednoczonych wynosi 0,6 na 100 000 [1]. Choroba występuje najczęściej w dwóch przedziałach wiekowych: u dzieci przed okresem pokwitania i u dorosłych około 60. roku życia [2]. Etiologia tego schorzenia nie została dotychczas w pełni poznana, a w patogenezie rozważa się udział czynników środowiskowych [3], wirusowych [4] oraz niektórych leków. Najczęściej opisywano rozwój

LABD u pacjentów przyjmujących wankomocynę [5] i karbamazepinę [6].

Współistnienie LABD z innymi chorobami jest rzadkie. W piśmiennictwie można znaleźć opisy współistnienia tej choroby z przerzutami raka nerki [7], mięsakiem Kaposiego [8], ostrą białaczką limfaticzną [9], nieswoistymi zapaleniami jelit [10], a także pojedynczy przypadek pacjenta leczonego cyklosporyną przez 9 miesięcy z powodu łuszczycy, u którego rozwinęła się LABD w związku z aktywną infekcją wirusem zapalenia wątroby typu C [11]. Dotychczas w dostępnym piśmiennictwie opisano jeden przypadek współistnienia LABD z atopowym zapaleniem skóry (AZS) [12].

CEL PRACY

Przedstawienie rzadkiego przypadku LABD, który ze względu na współistnienie z AZS, wrzodziejącym zapaleniem jelit oraz idiopatyczną nadpłytkowością sprawiał problemy terapeutyczne.

OPIS PRZYPADKU

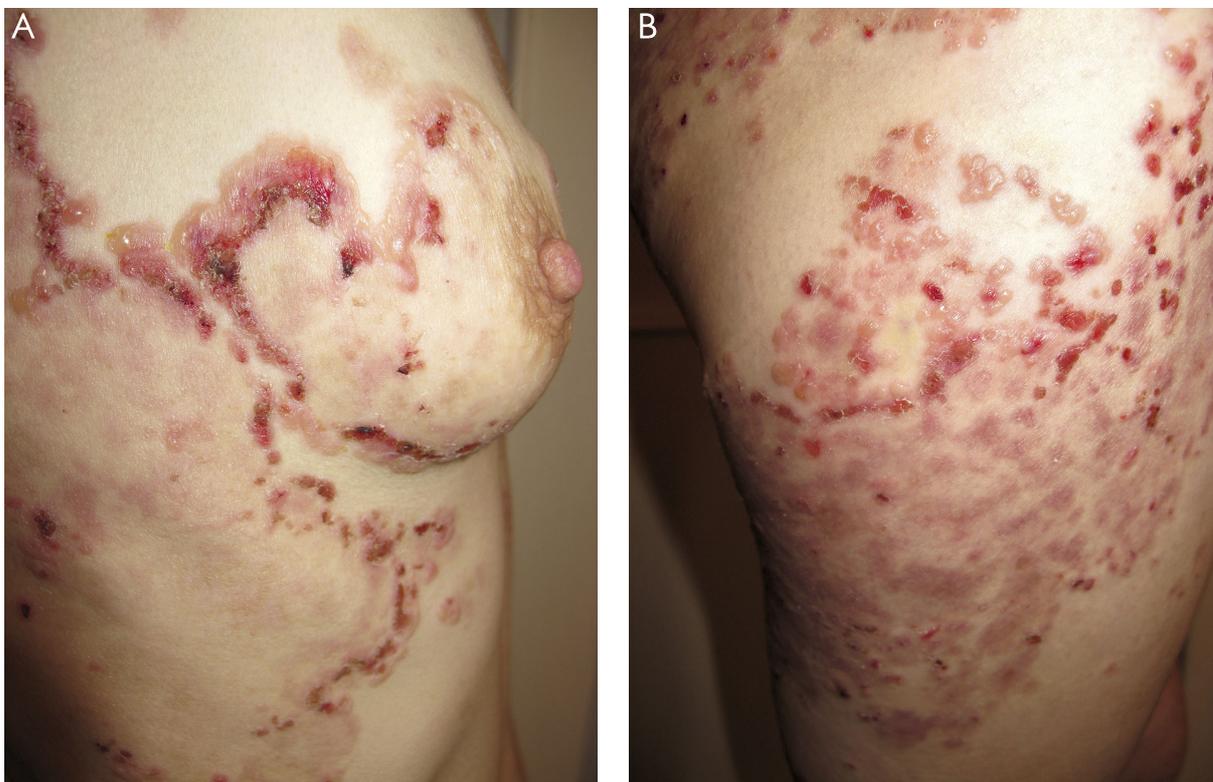
Kobieta, lat 28, rasy kaukaskiej, zgłosiła się do Poradni Przyklinicznej Katedry i Kliniki Dermatolo-

gii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu rozsianych zmian pęcherzowych zlokalizowanych na skórze całego ciała.

Od wczesnego dzieciństwa pacjentka choruje na AZS o ciężkim przebiegu. Wielokrotnie była z tego powodu hospitalizowana, leczona miejscowo oraz ogólnie, m.in. prednizonem i cyklosporyną A. Ostatnie leczenie immunosupresyjne z powodu AZS chora stosowała od października 2008 do kwietnia 2009 roku (cyklosporyna A w dawce 5 mg/kg m.c./dobę). Chora przeżyła kilka incydentów zakrzepowych (trzykrotna hospitalizacja w dzieciństwie z powodu zakrzepicy żyły udowej) związanych z idiopatyczną nadpłytkowością. W wieku 18 lat rozpoznano u niej wrzodziejące zapalenie jelita grubego, które obecnie jest w stanie remisji klinicznej i nie wymaga leczenia. Matka kobiety choruje na stwardnienie rozsiane, poza tym wywiad rodzinny dotyczący występowania innych chorób autoimmunologicznych jest ujemny.

Podczas pierwszej wizyty w poradni za pomocą badania fizykalnego stwierdzono układające się obrączkowo, rozsiane, liczne pęcherze o dobrze napiętej pokrywie, o średnicy 0,5–1,5 cm, częściowo umiejscowione na skórze zapalnie zmienionej, ustępujące z pozostawieniem przebarwień (ryc. 1.). Zmiany lokalizowały się głównie na skórze tułowia i kończyn dolnych. Na błonach śluzowych jamy ust-

nej obecne były pojedyncze zmiany pęcherzowe oraz nadżerki. Ponadto obserwowano typowe dla AZS objawy kliniczne w postaci suchej skóry, wzmożonego poletkowania skóry w okolicy zgięć łokciowych, podkolanowych, nadgarstków oraz przebarwienia wokół oczu. Ze względu na podejrzenie choroby pęcherzowej o podłożu autoimmunologicznym u chorej wykonano badanie histopatologiczne, immunofluorescencyjne bezpośrednie i pośrednie. W badaniu histopatologicznym wykazano obecność pęcherza podnaskórkowego z obecnością neutrofilów i eozynofiliów. W badaniu immunopatologicznym bezpośrednim stwierdzono obecność złogów IgA zlokalizowanych wzdłuż błony podstawnej naskórka oraz w szczytach brodawek skóry, podczas gdy w badaniu metodą immunofluorescencji pośredniej nie wykazano obecności krążących przeciwciał BMZ w klasie IgG i IgA. Metodą ELISA nie stwierdzono przeciwciał anti-NC16A i przeciwko transglutaminazie tkankowej. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono przeciwciała przeciwdrożdżowe w mianie 320, OB 42, leukocytozę 17,8 tys./mm³, trombocytozę 760 tys./mm³ oraz niedokrwistość (Hkt 28,7%, Hgb 9,2 g/dl, MCV 69 μm³). W pozostałych badaniach biochemicznych nie odnotowano odchyleń od normy. Po konsultacji hematologicznej wykonano badanie rentgenogra-



Rycina 1. Zmiany pęcherzowe o obrączkowym układzie na skórze tułowia (A) i uda (B)
Figure 1. Annular bullous lesions on the trunk (A) and thigh (B)

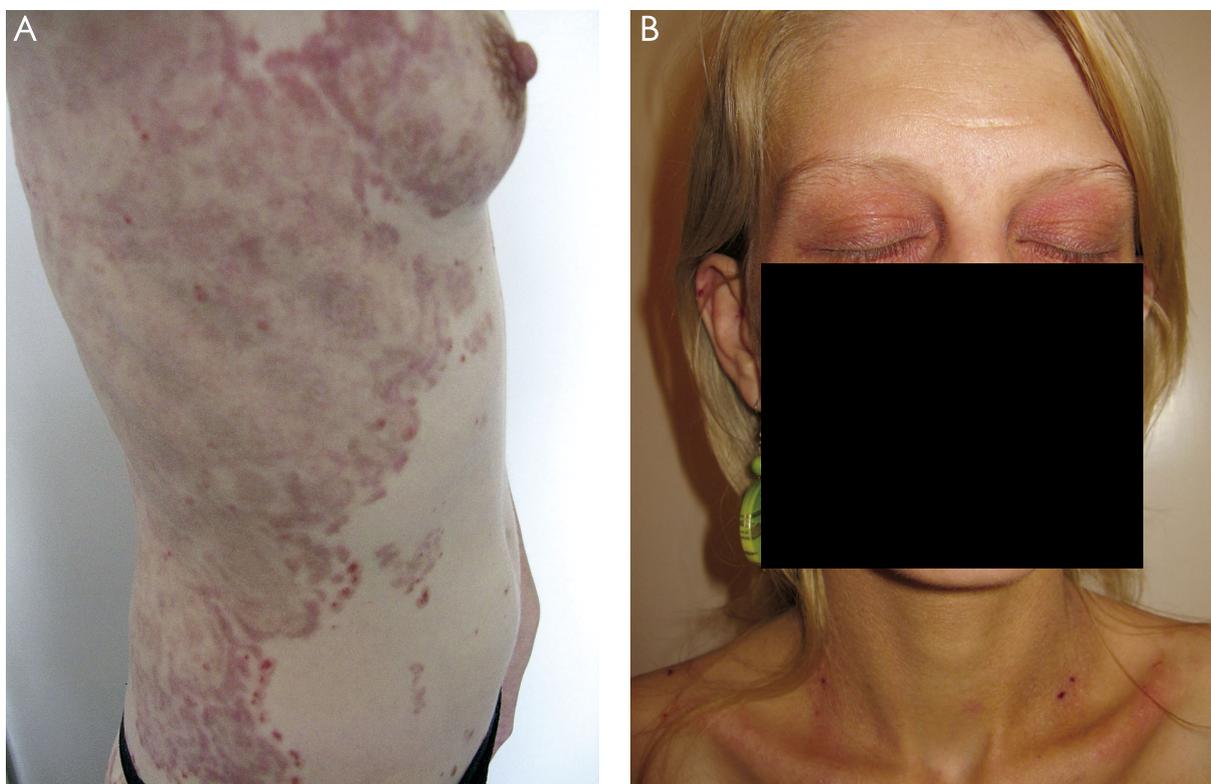
ficzne (RTG) klatki piersiowej, ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej i badanie szpiku kostnego, w którym stwierdzono jedynie zmiany odczynowe. Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych rozpoznano LABD i po konsultacji z hematologiem rozpoczęto leczenie prednizonem (od dawki 40 mg/dobę), sulfasalazyną oraz enoksaparyną (40 mg/dobę). Ze względu na dolegliwości żołądkowo-jelitowe odstawiono sulfasalazynę. Pacjentka przez ponad 8 miesięcy stosowała prednizon w zmniejszających się dawkach. Przy dawce prednizonu 30 mg co drugi dzień enoksaparynę zastąpiono kwasem acetylosalicylowym w dawce 75 mg/dobę. W trakcie leczenia obserwowano stopniową poprawę stanu klinicznego z ustępowaniem zmian pęcherzowych (ryc. 2. A). Przy redukcji dawki prednizonu do 15 mg/dobę obserwowano stopniowe pogarszanie się zmian skórnych typowych dla AZS, zwłaszcza w obrębie twarzy i kończyn górnych. Z tego względu zastosowano leczenie cyklosporyną A w dawce początkowej 3 mg/kg m.c., odstawiając stopniowo prednizon i uzyskując poprawę stanu klinicznego. Po 3 miesiącach terapii dawkę cyklosporyny A zmniejszono do 2 mg/kg m.c. Przy próbie odstawienia leku obserwowano nawrót zmian skórnych typowych dla AZS, natomiast cał-

kowity brak objawów choroby pęcherzowej. W wykonanym ponownie badaniu immunopatologicznym nie wykazano obecności złogów IgA wzdłuż błony podstawnej.

Obecnie pacjentka przyjmuje 150 mg cyklosporyny A, nie stwierdza się zmian pęcherzowych na skórze ani w obrębie błon śluzowych. Na powiekach (ryc. 2. B), policzkach, szyi i w zgięciach łokciowych obserwuje się zmiany rumieniowo-złuszczające o niewielkim nasileniu.

OMÓWIENIE

W piśmiennictwie są opisywane sporadyczne przypadki współistnienia LABD z różnymi chorobami [7–12]. Wyjątek stanowi wrzodziejące zapalenie jelita grubego, które według badań przeprowadzonych przez Paige i wsp. [13] występowało u 7,1% chorych na LABD. Zjawisko to tłumaczy się możliwością aktywowania, w przebiegu chorób zapalnych przewodu pokarmowego o podłożu immunologicznym, niespecyficznych przeciwciał wywołujących reakcję krzyżową, w wyniku której dochodzi do nasilonej syntezy przeciwciał w klasie IgA, skierowanych przeciwko antygenom błony podstawnej [10, 13]. Przypadki współistnienia LABD z innymi



Rycina 2. Wchłaniające się zmiany na tułowiu w trakcie terapii prednizonem (A), zmiany rumieniowo-złuszczające na powiekach w przebiegu AZS (B)

Figure 2. Resolving skin lesions on the trunk during prednisone treatment (A), erythematous-squamous lesions on the eyelids in the course of atopic dermatitis (B)

chorobami autoimmunologicznymi opisywane są niezmiernie rzadko. Ostatnio w piśmiennictwie przedstawiono przypadek wystąpienia objawów LABD w przebiegu choroby Vogta-Koyanagi-Harady charakteryzującej się zapaleniem tęczówki, łysieniem, bielactwem oraz zaburzeniami słuchu [14].

Atopowe zapalenie skóry jest przewlekłą chorobą zapalną, która dotyczy według danych z piśmiennictwa 5–10% populacji ogólnej [15]. Najczęściej opisywane są przypadki jego współistnienia z rybią łuską, łysieniem plackowatym oraz bielactwem nabytym [15]. Według wiedzy autorów w piśmiennictwie nie przedstawiono dotychczas współistnienia LABD z AZS, idiopatyczną nadpłytkowością oraz wrzodziejącym zapaleniem jelit.

Przedstawiany przypadek jest nie tylko ciekawy ze względu na jednoczesne występowanie kilku chorób o podłożu immunologicznym, lecz także ze względu na problemy terapeutyczne. Powszechnie uznany jest fakt skuteczności dapsonu w terapii LABD [16, 17], jednak u prezentowanej pacjentki nie zastosowano tego preparatu ze względu na występowanie niedokrwistości, natomiast konieczna była terapia prednizonem, którego z kolei nie powinno się stosować w leczeniu AZS i przede wszystkim u osób z nadpłytkowością idiopatyczną. W celu profilaktyki możliwych incydentów zakrzepowych włączono heparynę drobnocząsteczkową, a następnie przy zmniejszeniu dawki glikokortykosteroidów – kwas acetylosalicylowy. Pomimo dużej skuteczności prednizonu w terapii LABD, w trakcie zmniejszania dawki dobowej obserwowano istotne nasilenie zmian typu AZS. Skłoniło to autorów do zastosowania cyklosporyny A, której próby odstawienia łączy się z szybkim nawrotem zmian, co stanowi istotny problem i ryzyko rozwoju działań niepożądanych.

Podsumowując – w przedstawionym przypadku autorzy zwrócili uwagę na niezmiernie rzadkie współistnienie LABD z AZS i innymi chorobami oraz wynikające z tego trudności terapeutyczne.

Piśmiennictwo

1. **Dmochowski M.:** Linijna IgA dermatoza pęcherzowa. *Post Dermatol Alergol* 2003, 20, 351-364.
2. **Lorette G., Georgesco G.:** Linear IgA bullous dermatosis. *Presse Med* 2010, 39, 1076-1080.
3. **Pellicano R., Caldarola G., Cozzani E., Parodi A.:** A case of linear immunoglobulin A bullous dermatosis in a patient exposed to sun and an analgesic. *Clin Ther* 2009, 31, 987-990.
4. **Ahkami R., Thomas I.:** Linear IgA bullous dermatosis associated with vancomycin and disseminated varicella-zoster infection. *Cutis* 2001, 67, 423-426.
5. **Waldman M.A., Black D.R., Callen J.P.:** Vancomycin-induced linear IgA bullous disease presenting as toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol* 2004, 29, 633-636.
6. **Cohen L.M., Ugent R.B.:** Linear IgA bullous dermatosis occurring after carbamazepine. *J Am Acad Dermatol* 2002, 46, S32-S33.
7. **Van der Waal R.I., van de Scheur M.R., Pas H.H., Jonkman M.F., Van Groenigen C.J., Nieboer C. i inni:** Linear IgA bullous dermatosis in a patient with renal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2001, 144, 870-873.
8. **Kocyigit P., Akay B.N., Karaosmanoglu N.:** Linear IgA bullous dermatosis induced by interferon-alpha 2a. *Clin Exp Dermatol* 2009, 34, 123-124.
9. **Kano Y., Kokaji T., Shiohara T.:** Linear IgA bullous dermatosis in a patient with acute lymphocytic leukemia: possible involvement of granulocyte colony-stimulating factor. *Eur J Dermatol* 1999, 9, 122-125.
10. **Taniguchi T., Maejima H., Saito N., Katsuoka K., Haruki S.:** Case of linear IgA bullous dermatosis-involved ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009, 15, 1284-1285.
11. **Takagi Y., Sawada S., Yamauchi M., Amagai M., Niimura M.:** Coexistence of psoriasis and linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 2000, 142, 513-516.
12. **Leroy D., Michel M., Lepout Y., Deschamps P.:** Association of atopic eczema, IgA linear bullous dermatosis and crusted scabies. *Ann Dermatol Venerol* 1980, 107, 933-936.
13. **Paige D.G., Leonard J.N., Wojnarowska F., Fry L.:** Linear IgA disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol* 1997, 136, 779-782.
14. **Yanagihara S., Mizuno N., Naruse A., Tateishi C., Tsuruta D., Ishii M.:** Linear immunoglobulin G/immunoglobulin A bullous dermatosis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Dermatol* 2011 doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01221.x.
15. **Leung D.Y., Bieber T.:** Atopic dermatitis. *Lancet* 2003, 361, 151-160.
16. **Adachi A., Tani M., Matsubayashi S., Shibata K., Horikawa T., Murata Y. i inni:** Immunoelectronmicroscopic differentiation of linear IgA bullous dermatosis of adults with coexistence of IgA and IgG deposition from bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1992, 27, 394-399.
17. **Torres T., Sanches M., Selores M.:** Linear IgA bullous disease in a patient with Crohn's disease. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriatic* 2010, 19, 29-31.

Otrzymano: 10 VIII 2011 r.

Zaakceptowano: 20 X 2011 r.