

Pemfigoid bliznowaciejący skóry i błon śluzowych z zajęciem przełyku – opis dwóch przypadków

Mucous membrane pemphigoid with oesophageal and cutaneous involvement – report of two cases

Karolina Kowalczyk¹, Jerzy Baraniak², Małgorzata Michalska-Jakubus¹, Małgorzata Przyszlak-Szabała¹, Aldona Pietrzak¹, Jerzy Mosiewicz², Małgorzata Kowal¹, Dorota Krasowska¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Grażyna Chodorowska

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Mosiewicz

Przeł Dermatol 2013, 100, 166–170

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

pemfigoid błon śluzowych,
pemfigoid bliznowaciejący,
pemfigoid oczny,
zajęcie przełyku.

KEY WORDS:

mucous membrane pemphigoid,
cicatricial pemphigoid, ocular
pemphigoid, oesophagus
involvement.

Wprowadzenie. Pemfigoid bliznowaciejący jest chorobą autoimmunologiczną o nieznannej etiologii. Występuje zwykle u osób w starszym wieku i charakteryzuje się tworzeniem podnaskórkowych pęcherzy, które goją się z pozostawieniem blizny. Zmiany dotyczą zazwyczaj błon śluzowych jamy ustnej, jamy nosowo-gardłowej, krtani, przełyku, oczu i narządów płciowych oraz skóry.

Cel pracy. Przedstawienie dwóch przypadków pemfigoidu bliznowaciejącego z rzadkim zajęciem przełyku oraz owłosionej skóry głowy.

Opis przypadków. Pierwszy przypadek dotyczy 86-letniej pacjentki z pemfigoidem ocznym o wieloletnim przebiegu, w którym mimo remisji zmian ocznych po kilku latach pojawiły się owrzodzenia bez tendencji do gojenia w obrębie skóry owłosionej głowy. Drugi przypadek dotyczy 72-letniej pacjentki z pemfigoidem bliznowaciejącym, u której pomimo remisji zmian ocznych wystąpiły zmiany na skórze, błonach śluzowych jamy ustnej i przełyku.

Wnioski. Przypadki przedstawiono ze względu na rzadką lokalizację zmian (błony śluzowe jamy ustnej i przełyku oraz skóra owłosiona).

ABSTRACT

Introduction. Mucous membrane pemphigoid (MMP) is a rare autoimmune disease, characterized by subepithelial bullae healing with scar, usually occurring in elderly patients. The clinical picture may be variable and blisters or erosions may be present in the oral cavity, conjunctiva, pharynx, larynx, oesophagus, the genitourinary tract and occasionally on the skin.

Objective. Presentation of two patients with MMP due to the rare involvement of mucous membranes of the oral cavity and oesophagus, and additionally the scalp.

Case reports. The first case is an 86-year old patient with long-term ocular MMP, in whom in spite of remission of ocular lesions, extensive ulceration in the fronto-parietal area of the scalp without a tendency to heal appeared after several years of MMP duration. The second case concerns a 75-year old patient treated for many years due to ocular

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. med. Karolina Kowalczyk
Klinika Dermatologii,
Wenerologii
i Dermatologii Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny
ul. Radziwiłłowska 13
20-080 Lublin
tel. +48 81 534 96 55
e-mail:
karolina.kowalczyk4@gmail.com

cicatricial pemphigoid with good response. However, later in the disease course blisters occurred on the skin, mucous membranes of the oral cavity and oesophagus, resulting in swallowing difficulties.

Conclusions. These cases were presented due to the rare involvement of mucous membranes of the oral cavity and oesophagus, and additionally the scalp.

WPROWADZENIE

Pemfigoid bliznowaciejący (ang. *mucous membrane pemphigoid* – MMP), dawniej określany jako *cicatricial pemphigoid* (CP), jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym, o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Występuje zazwyczaj u osób w podeszłym wieku, dwa razy częściej u kobiet [1].

Etiologia MMP pozostaje nieznana; prawdopodobnie istotny jest udział czynników genetycznych, środowiskowych, immunologicznych oraz urazów mechanicznych [1, 2]. Do powikłań MMP błon śluzowych zalicza się groźące ślepotą bliznowacenie spojówki gałkowej, zwężenie dróg oddechowych i przełyku oraz zaburzenia układu moczowo-płciowego wymagające leczenia chirurgicznego [3].

CEL PRACY

Przedstawienie dwóch przypadków MMP z rzadkim zajęciem przełyku oraz owłosionej skóry głowy.

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek 1.

Kobieta, lat 86, z wieloletnim wywiadem pemfigoidu ocznego została przyjęta do Kliniki Dermatologii w lipcu 2011 r. z powodu rozległych owrzodzeń na skórze owłosionej głowy. Od ponad 10 lat chora była pod stałą opieką Kliniki Okulistyki, gdzie kilkakrotnie leczono ją operacyjnie z powodu zrostów spojówkowych i nieprawidłowego wzrostu rzęs (ryc. 1.) (1999–2000). W wykonanym w 2000 r. badaniu metodą immunofluorescencji bezpośredniej (ang. *direct immunofluorescence* – DIF) wycinka spojówki stwierdzono obecność złogów IgG⁺⁺, IgA⁺ oraz składowej C3 dopełniacza. Wówczas do leczenia włączono prednizon oraz dapson, który odstawiono w sierpniu 2011 r. z powodu narastającej methemoglobinemii (do 4,1%). Po 5 latach trwania choroby u pacjentki pojawiło się rozległe owrzodzenie na owłosionej skórze głowy, bez tendencji do gojenia (ryc. 2.). W lipcu 2011 r. u chorej wykonano DIF ze skóry głowy, w którym stwierdzono obecność złogów IgG wzdłuż błony podstawnej. W leczeniu zastosowano dożylnie

pulsy metyloprednizolonu w każdorazowej dawce 4 × 250 mg. Po sześciomiesięcznej terapii, w listopadzie 2011 r. nastąpiło wygojenie się owrzodzenia (ryc. 3.).

Przypadek 2.

Kobieta 72-letnia, będąca pod opieką okulistyczną od 2007 r. z powodu ocznego MMP, zgłosiła się do Poradni Przyklinicznej Kliniki Dermatologii z powodu nadżerek na błonie śluzowej podniebienia i sromu oraz na skórze okolicy kostki przyśrodkowej prawej. W wykonanym wcześniej (2007 r.) badaniu DIF ze spojówki stwierdzono obecność złogów przeciwciał IgA wzdłuż błony podstawnej nabłonka. Chora przyjmowała dapson, który odstawiono z powodu wzrostu parametrów funkcji wątroby oraz methemoglobinemii. Przy przyjęciu do Kliniki Dermatologii u chorej obserwowano obustronnie w obrębie błony śluzowej podniebienia twardego zmiany rumieniowe, po stronie lewej z obecnością nieregularnego, wiotkiego krwotocznego pęcherza (ryc. 4.) oraz zmiany oczne o charakterze zrostów w obrębie worka spojówkowego, wyraźniej zaznaczone w obrębie powieki dolnej oka lewego. Z uwagi na zgłaszane przez pacjentkę dolegliwości bólowe podczas przełykania wykonano badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego. W okolicy górnego zwieracza przełyku stwierdzono pojedyncze płaskie nadżerki (ryc. 5.), cechy zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka



Rycina 1. Zrosty spojówkowe
Figure 1. Conjunctival adhesions



Rycina 2. Pemfigoid bliznowaciejący. Zmiany skórne w obrębie owłosionej skóry głowy przed leczeniem
Figure 2. Mucous membrane pemphigoid. Lesions localized on scalp before treatment



Rycina 4. Krwotoczny pęcherz zlokalizowany w obrębie podniebienia twardego
Figure 4. Hemorrhagic blister localized on hard palate

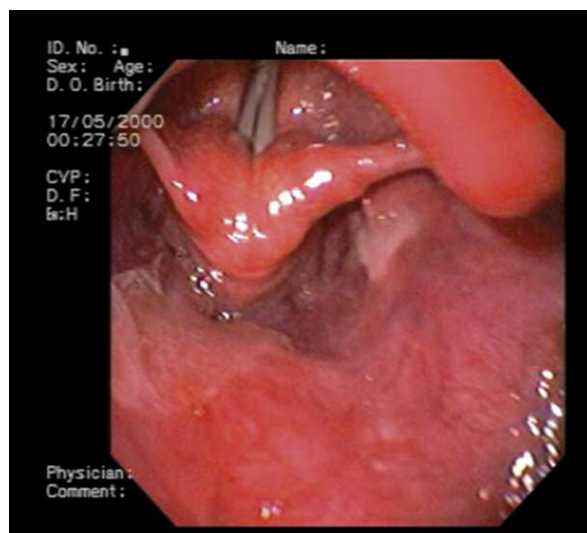
z ogniskową metaplazją jelitową oraz wysoko dodatni test ureazowy w kierunku *Helicobacter pylori*. W leczeniu zastosowano doustną glikokortykosteroidoterapię – metyloprednizolon w dawce 16/8 mg/dobę, i uzyskano remisję zmian skórnych oraz ustąpienie dolegliwości subiektywnych.

OMÓWIENIE

Pemfigoid bliznowaciejący jest drugą co do częstości występowania po pemfigoidzie pęcherzo-



Rycina 3. Wygojone owrzodzenie w obrębie skóry głowy po zastosowanej terapii
Figure 3. Healed ulceration on the scalp after treatment



Rycina 5. Nadzěrki w okolicy górnego zwieracza przełyku
Figure 5. Erosions localized in the upper oesophageal sphincter region

wym autoimmunologiczną chorobą pęcherzową. Podnaskórkowe pęcherze pękają, gojąc się z pozostawieniem blizny. Mogą lokalizować się na błonach śluzowych jamy ustnej, nosowo-gardłowej, oczu, przełyku, krtani i narządów płciowych oraz na skórze [3, 4]. Choroba najczęściej zajmuje błony śluzowe jamy ustnej (90,2%) oraz spojówki (60,1–80%) [5, 6]. Najczęstszym obrazem MMP jamy ustnej jest złuszczone zapalenie dziąseł [7]. W ocznym MMP początkowo choroba przebiega w postaci przewlekłego zapalenia spojówek, objawiającego się zespołem suchego oka i pieczeniem. Powstające na spojówkach pęcherze i następnie bliznowacenie są przyczyną nieprawidłowego wzrostu rzęs oraz zrostów mię-

dzy spojówką powiekową i gałkową (*symblepharon*). Nieleczony pemfigoid bliznowaciejący oczu może prowadzić do poważnych powikłań, ze ślepotą włącznie [8]. Zmiany na skórze zwykle dotyczą skóry głowy, szyi lub górnej części tułowia. Na skórze owłosionej głowy zmiany mogą prowadzić do łysienia bliznowaciejącego [8], podobnie jak u przedstawionej pacjentki (przypadek 1). Zdecydowanie rzadziej choroba obejmuje błony śluzowe gardła, krtani, przełyku czy dróg oddechowych. Zmiany bliznowaciejące przełyku występują u ok. 0–7% pacjentów z MMP. W obrazie klinicznym przeważa dysfagia.

Nieleczony pemfigoid może spowodować zrosty przełyku wymagające interwencji chirurgicznej [9]. Rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym, badaniu histopatologicznym oraz DIF wycinków z otoczenia zmian i stwierdzeniu obecności liniowych złogów IgG i/lub IgA oraz składowej dopełniacza C3

wzdłuż błony podstawnej. W surowicy pacjentów z MMP mogą być obecne przeciwciała skierowane przeciwko błonie podstawnej naskórka w klasie IgG [10]. Ze względu na przebieg choroby i lokalizację Chan i wsp. podzielili pacjentów z MMP na grupę niskiego i wysokiego ryzyka [10]. U pacjentów wysokiego ryzyka następuje zajęcie błon śluzowych oczu, narządów płciowych, krtani, przełyku i jamy nosowo-gardłowej, a u chorych z grupy niskiego ryzyka choroba lokalizuje się tylko w obrębie błon śluzowych jamy ustnej lub jamy ustnej i skóry [10]. Obie grupy chorych wymagają nieco odmiennego postępowania terapeutycznego (tab. I) [2, 8, 10–14].

U opisywanej chorej (przypadek 1.) zastosowano puls metyloprednizolonu, ponieważ inne leczenie było nieskuteczne. W drugim przypadku zastosowano metyloprednizolon *p.o.*, dzięki któremu uzyskano remisję zmian na błonach śluzowych i poprawę do-

Tabela I. Strategie leczenia pemfigoidu błon śluzowych w zależności od ciężkości choroby oraz możliwe działania niepożądane [2, 10–14]
Table I. Treatment strategies of MMP due to "high risk" or "low risk" patients and possible side-effects [2, 10–14]

Stopień ryzyka MMP	Lek	Dawka, właściwości	Możliwe działania niepożądane
niskie	glikokortykosteroidy miejscowo	aplikacja 2 razy dziennie na ok. 1 godzinę; specyficzne warunki w obrębie błon śluzowych jamy ustnej	ryzyko rozwoju infekcji drożdżakowych
	tetracyliny <i>p.o.</i> w dawce 1–2 g/dobę	alternatywnie do miejscowej steroidoterapii	fotowrażliwość, uszkodzenie wątroby, liczne interakcje
	nikotynamid w dawce 2–3 g/dobę	w połączeniu z tetracyklinami	objawy dyspeptyczne, zawroty głowy, ospałość
	dapson w dawce 100–200 mg/dobę	przy braku odpowiedzi na leczenie	anemia hemolityczna, methemoglobinaemia, agranulocytoza, zapalenie wątroby
wysokie	prednizon w dawce 1–1,5 mg/kg m.c./dobę	rekomendowane leczenie inicjujące	cukrzyca, osteoporoza, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia elektrolitowe i inne
	cyklofosfamid w dawce 1–2,5 mg/kg m.c./dobę lub 0,6–1,0 g/miesiąc	supresyjne działanie wobec limfocytów B, obowiązkowe regularne kontrolowanie morfologii oraz analizy moczu	nudności, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, anemia, leukopenia, możliwe wtórne nowotwory
	azatiopryna w dawce 1–2 mg/kg m.c./dobę	hamowanie metabolizmu puryn podczas syntezy DNA, dokładny mechanizm działania leku nieznan	leukopenia, pancytopenia, infekcje, uszkodzenie wątroby, wtórne nowotwory
	mitomycyna w iniekcjach podspojówkowych	pemfigoid oczny oporny na standardowe leczenie	
	wlewy immunoglobulin	obniżają poziom przeciwciał skierowanych przeciwko podjednostce $\beta 4$ integryny w pemfigoidzie ocznym	
	mykofenolan mofetylu	selektywne hamowanie limfocytów B i T przez supresję powstających <i>de novo</i> puryn, dawka 2 g/dobę	stosunkowo dobra tolerancja, dolegliwości dyspeptyczne
	etanercept	rekombinowane ludzkie dimeryczne białko skierowane przeciwko TNF- α w dawce 20–50 mg s.c./tydzień	wysokie bezpieczeństwo terapii
	leczenie chirurgiczne	niezbędne w przypadku zrostów spojówkowych, nieprawidłowego wzrostu rzęs, stenozy przełyku, cewki moczowej i odbytu	niekiedy konieczność powtarzania zabiegu

legliwości związanych z połykaniem. Należy podkreślić, że pacjenci z MMP wymagają indywidualnego podejścia i dobrania terapii odpowiedniej do stanu klinicznego.

W pracy przedstawiono dwa przypadki pemfigoidu błon śluzowych ze względu na rzadkie zajęcie przełyku i skóry owłosionej głowy. Pacjenci z pemfigoidem błon śluzowych powinni być stale kontrolowani, ponieważ możliwy jest nieoczekiwany nawrót choroby, często w innej lokalizacji.

Piśmiennictwo

1. **Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landhaler M.:** Dermatologia Braun-Falco. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2010, 674-690.
2. **Chan L.:** Mucous membrane pemphigoid. Clin Dermatol 2001, 19, 703-711.
3. **Freitas V.A., Goncales H.M., Giumardaes R.E., Franco L.P., Giumardaes F.F., Martins M.F.:** Cicatricial pemphigoid in the upper aerodigestive tract: report of two cases. Rev Bras Otorinolaringol 2008, 74, 941-944.
4. **Kwaśniewicz D., Białynicki-Birula R., Zalesska-Kręcicka M., Baran E., Morawska-Kochman M.:** Pemfigoid bliznowaciejący – opis przypadku. Otorinolaryngologia 2011, 10, 134-137.
5. **Higgins G., Allan R., Hall R., Field E., Kaye S.:** Development of ocular disease in patients with mucous membrane pemphigoid involving the oral mucosa. Br J Ophthalmol 2006, 90, 964-967.
6. **Foster C., Wilson L., Ekins M.:** Immunosuppressive therapy for progressive ocular cicatricial pemphigoid. Ophthalmology 1982, 89, 340-353.
7. **Wójcicka-Rubin A., Kurnatowska A., Żebrowska A., Peterson-Jęckowska R.:** Pemfigoid błon śluzowych – opis przypadku oraz uwagi diagnostyczno-terapeutyczne dla stomatologów. Dent Med Probl 2005, 42, 683-687.
8. **Bruch-Gerhaz D., Hertl M., Ruzicka T.:** Mucous membrane pemphigoid: clinical aspects, immunopathological features and therapy. Eur J Dermatol 2007, 17, 191-200.
9. **Kuczborska I., Maj J., Kuczborska-Majda D., Kaniowski M., Białynicki-Birula R.:** Pemfigoid bliznowaciejący z rzadkim zajęciem przełyku – opis dwóch przypadków. Dermatol Klin 2011, 13, 137-140.
10. **Chan L., Ahmed R., Anhalt G., Bernauer W., Cooper K., Elder M. i inni:** The first international consensus on mucous membrane pemphigoid. Arch Dermatol 2002, 138, 370-379.
11. **Megahed M., Schmiedeberg S., Becker J., Ruzicka T.:** Treatment of cicatricial pemphigoid with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. J Am Acad Dermatol 2001, 45, 156-159.
12. **Canizares M., Smith D., Connors M., Maverick K., Hefernan M.:** Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etanercept in three patients. Arch Dermatol 2006, 142, 1457-1461.
13. **Reduta T., Ludańska H., Woźniak K., Kowalewski C., Chodyncka B.:** Przypadek pemfigoidu bliznowaciejącego skutecznie leczonego tetracykliną. Przegl Dermatol 2007, 94, 423-427.
14. **Neff A., Turner M., Mutasim D.:** Treatment strategies in mucous membrane pemphigoid. Ther Clin Risk Manag 2008, 4, 617-626.

Otrzymano: 7 V 2013 r.

Zaakceptowano: 27 V 2013 r.