

Łuszczyca, pemfigoid, zespół metaboliczny – przypadkowe współistnienie czy wspólne podłoże patogenetyczne?

Opis przypadku

Psoriasis vulgaris, bullous pemphigoid, metabolic syndrome – coincidence or common pathogenetic background? Case report

Agnieszka Kalińska-Bienias¹, Anna Leśniewska¹, Piotr Bienias², Cezary Kowalewski¹, Katarzyna Woźniak¹

¹Klinika Dermatologii i Immunodermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeł Dermatol 2014, 101, 294–298

DOI: 10.5114/dr.2014.45123

SŁOWA KLUCZOWE:

łuszczyca zwykła, pemfigoid, zespół metaboliczny.

KEY WORDS:

psoriasis vulgaris, bullous pemphigoid, metabolic syndrome.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Agnieszka Kalińska-Bienias
Klinika Dermatologii
i Immunodermatologii
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Koszykowa 82 A
02-008 Warszawa
e-mail:
agnieszka.kalinska@interia.pl

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Związek łuszczycy ze zwiększonym ryzykiem występowania zaburzeń metabolicznych został wykazany w licznych obserwacjach. Łuszczyca może także współistnieć z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak choroby pęcherzowe, przede wszystkim z pemfigoidem. Pomimo licznych badań związek patogenetyczny pomiędzy łuszczycą a pemfigoidem pozostaje niejasny. Wyniki najnowszych badań wskazują, że IL-17 może być wspólnym mianownikiem, odgrywającym rolę we współistnieniu łuszczycy, pemfigoidu i zespołu metabolicznego.

Cel pracy. Przedstawienie przypadku młodego pacjenta z zespołem metabolicznym, ze współistniejącą łuszczycą zwykłą oraz pemfigoidem pęcherzowym.

Opis przypadku. Przedstawiono przypadek 35-letniego pacjenta z otyłością olbrzymią, chorującego na łuszczycę zwykłą od 20. roku życia, u którego doszło do rozwoju dobrze napiętych pęcherzy i nadżerek zlokalizowanych na tułowiu, proksymalnych częściach kończyn oraz śluzówkach jamy ustnej. Na podstawie badań immunofluorescencyjnych oraz przy użyciu płytki BIOCHIP rozpoznano u chorego pemfigoid, a obraz kliniczny oraz wyniki badań laboratoryjnych pozwoliły na rozpoznanie zespołu metabolicznego.

Wnioski. Według naszej wiedzy jest to pierwszy opisany przypadek pacjenta ze współistnieniem łuszczycy, pemfigoidu i zespołu metabolicznego. Pomimo że związek patogenetyczny pomiędzy powyższymi chorobami nie jest jasny, metotreksat wydaje być lekiem pierwszego rzutu w tym przypadku.

ABSTRACT

Introduction. The correlation between psoriasis and metabolic syndrome has been well established. Psoriasis may also coexist with autoimmune blistering disease, mainly bullous pemphigoid. The pathogenetic relationship between psoriasis and pemphigoid remains unclear. It is highly likely that IL-17 might be a common factor underlying the coexistence of pemphigoid with psoriasis and metabolic syndrome.

Objective. Presentation of a patient with coexisting psoriasis vulgaris, bullous pemphigoid and metabolic syndrome.

Case report. We present a 35-year-old man with enormous obesity and suffering from psoriasis from the age of 20 who developed tense blisters with annular arrangement localized mainly on the trunk, the proximal part of extremities and oral mucous membrane. On the basis of direct immunofluorescence study of skin biopsy and BIOCHIP study the diagnosis of pemphigoid was established. Moreover, the patient's physical examination and the detailed analysis of laboratory tests led to the diagnosis of metabolic syndrome.

Conclusions. To our knowledge, it is the first report demonstrating the development of psoriasis and pemphigoid in a patient with metabolic syndrome. Although the nature of this unique coincidence is not clear at the moment, methotrexate seems to be the first-line regimen for such cases.

WPROWADZENIE

Badania epidemiologiczne i obserwacje kliniczne wskazują, że łuszczycę należy traktować jako uogólnioną chorobę zapalną, objawiającą się nie tylko rozwojem charakterystycznych zmian skórnych i stawowych, lecz także związaną ze zwiększonym ryzykiem występowania zaburzeń metabolicznych. Wiadomo, że choroba ta może pojawić się w każdym wieku, dotyczy ponad 2% populacji dorosłych i dzieci, a współistnienie schorzeń internistycznych obserwuje się przede wszystkim u chorych na łuszczycę o ciężkim przebiegu [1]. Pemfigoid pęcherzowy jest autoimmunologiczną podnaskórkową chorobą pęcherzową, która w większości przypadków ma charakter idiopatyczny i pojawia się głównie u ludzi powyżej 60. roku życia [2]. Zarówno u pacjentów z łuszczycą, jak i chorujących na pemfigoid stwierdzono częstsze współistnienie takich chorób, jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, choroba niedokrwienna serca czy hiperlipidemia [1, 2]. W 1988 roku Reaven wprowadził pojęcie zespołu metabolicznego, początkowo określanego jako zespół X [3]. Następnie w 1998 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaproponowała pierwsze formalne kryteria rozpoznania tego zespołu. Aktualnie (po licznych wcześniejszych modyfikacjach) zespół metaboliczny definiujemy jako współwystępowanie otyłości brzusznej, hipertriglicydemii, zmniejszonego stężenia frakcji HDL cholesterolu, hiperglikemii i podwyższonego ciśnienia tętniczego (tab. I). Do rozpoznania zespołu konieczne jest wykazanie obecności trzech z wyżej wymienionych nieprawidłowości [3].

CEL PRACY

Przedstawienie i omówienie przypadku młodego pacjenta z zespołem metabolicznym, ze współistnie-

jącą łuszczycą zwykłą oraz pemfigoidem pęcherzowym.

OPIS PRZYPADKU

U 35-letniego pacjenta w poczuciu ogólnego zdrowia, chorującego na łuszczycę zwykłą od 20. roku życia doszło do jednoczesnego zaostrzenia zmian o charakterze łuszczycy oraz pojawienia się dobrze napiętych pęcherzy i nadżerek zlokalizowanych na tułowiu, kończynach górnych i dolnych, a także kilku nadżerek na śluzówkach jamy ustnej. Zmiany o charakterze pęcherzy z towarzyszącym silnym świądem wystąpiły 4 tygodnie przed przyjęciem do Kliniki. Plackowate, rozległe ogniska łuszczycowe zlokaliz-

Tabela I. Kryteria zespołu metabolicznego wg stanowiska *International Diabetes Federation* (IDF)

Table I. Criteria for metabolic syndrome according to *International Diabetes Federation* (IDF)

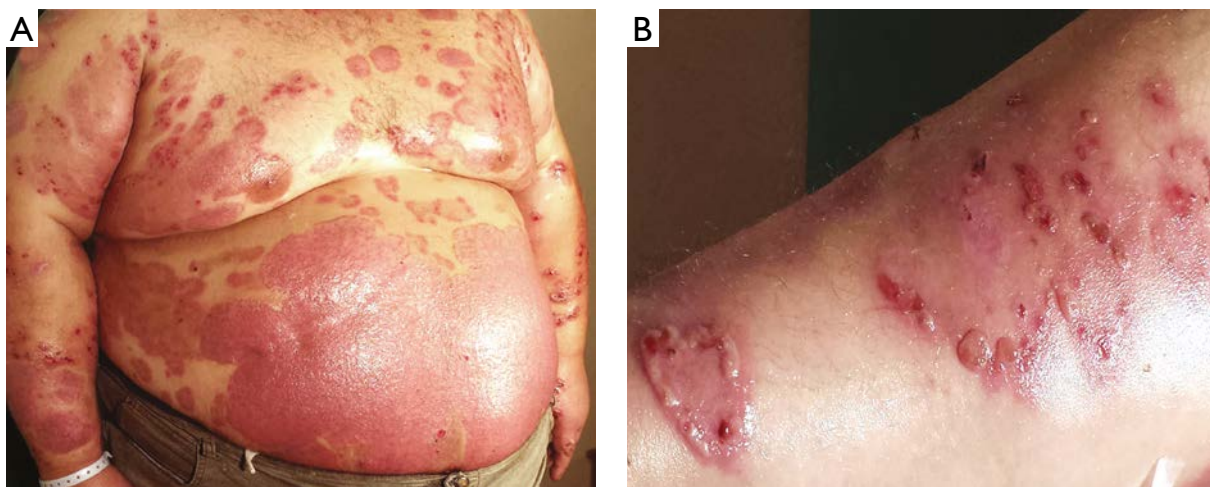
Kryteria zespołu metabolicznego	Prezentowany pacjent
1. Otyłość brzuszna ze zwiększonym obwodem talii (mężczyźni ≥ 94 cm, kobiety ≥ 80 cm)	+
2. Zwiększone stężenie triglicerydów ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) lub leczenie hipertriglicydemii	-
3. Zmniejszenie stężenia HDL < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) u mężczyzn < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) u kobiet lub leczenie tego zaburzenia	+
4. Podwyższone ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 130 mm Hg lub rozkurczowe ≥ 85 mm Hg lub leczenie rozpoznanego nadciśnienia tętniczego	+
5. Zwiększone stężenie glukozy w surowicy na czczo ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) lub farmakologiczne leczenie cukrzycy typu 2	+

zowane były głównie na tułowiu i proksymalnych częściach kończyn górnych i dolnych (PASI – 11,8) (ryc. 1. A–B). Wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy był dodatni, podczas gdy wywiad rodzinny w kierunku autoimmunologicznych chorób pęcherzowych był ujemny. Przy przyjęciu zwracała uwagę olbrzymia otyłość (masa ciała 200 kg, obwód w pasie 180 cm, BMI 69,2 kg/m² – klasa III wg klasyfikacji otyłości). Ponadto stwierdzono wysokie wartości ciśnienia tętniczego 200/130 mm Hg, a chory nie przyjmował żadnych leków hipotensyjnych. Z wywiadu wynikało, że w rodzinie pacjenta otyłość nie występowała. W wykonanych badaniach laboratoryjnych z odchyień od normy stwierdzono leukocytozę (20,06 g/l) z neutrofilią (16,2 g/l; 80,9%) i eozynofilią (1,01 g/l), podwyższony poziom CRP (49,4 mg/l), obniżony poziom frakcji HDL cholesterolu (38 mg/dl), zwiększone stężenie glukozy na czczo (116 mg/dl) oraz wysokie miano przeciwciał całkowitych IgE (1540,0 IU/ml). Na podstawie obrazu klinicznego oraz badań laboratoryjnych oceniono, że pacjent spełnia 4 z 5 kryteriów rozpoznania zespołu metabolicznego (tab. I). Pacjent nie był świadomy swojego stanu zdrowia. W badaniu immunofluorescencyjnym bezpośrednim materiału pobranego z otoczenia pęcherza stwierdzono obecność liniowych złogów IgG i składowej C3 komplementu wzdłuż błony podstawnej, a w badaniu surowicy metodą pośredniej immunofluorescencji obecność przeciwciał krążących skierowanych przeciwko błonie podstawnej w klasie IgG w mianie 80. W badaniu surowicy przy użyciu płytki BIOCHIP wykazano, że krążące przeciwciała reagowały z pokrywą pęcherza sztucznie utworzonego metodą splitu, oraz stwierdzono świecenie w kształcie rombów charakterystyczne dla antygeny BP180-NC16a (ryc. 2. A–B) [4]. Na podsta-

wie powyższych badań rozpoznano pemfigoid pęcherzowy. Do leczenia początkowo włączono metotreksat w dawce 12,5 mg tygodniowo, którą po kilku tygodniach zwiększono do 20 mg, oraz maść z propionianem klobetazolu na zmiany skórne jeden raz dziennie. Wdrożono również leczenie hipotensyjne oraz dietę cukrzycową i niskokaloryczną. W wyniku zastosowanej terapii zmiany łuszczycowe częściowo ustąpiły, a nowe pęcherze się nie pojawiały. Po kilku tygodniach leczenia uzyskano szybkie ustępowanie zmian łuszczycowych, zahamowanie pojawiania się pęcherzy i gojenie się nadżerek.

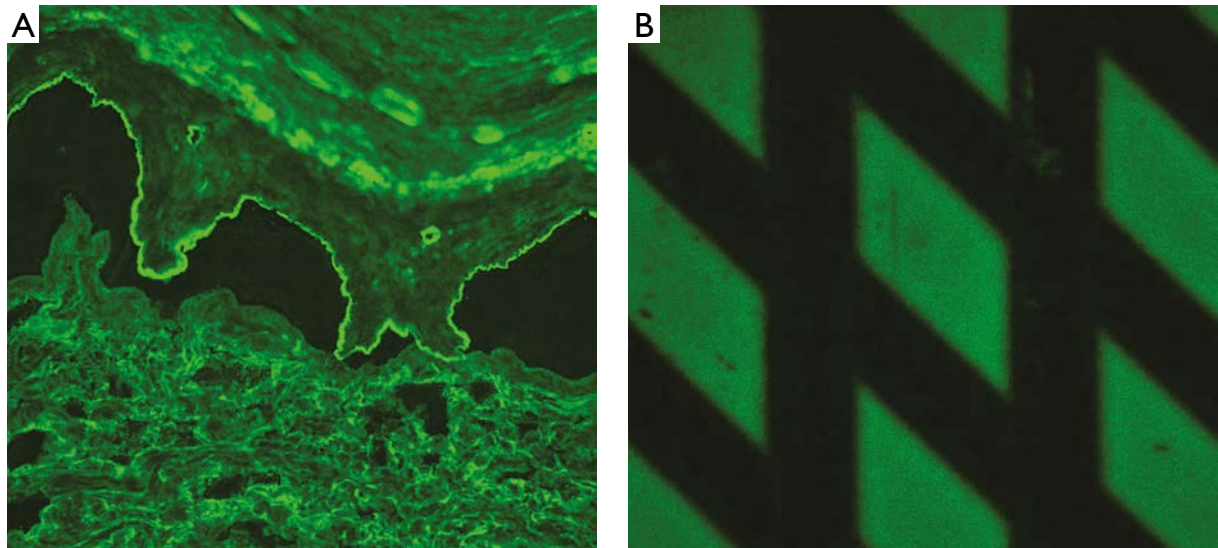
OMÓWIENIE

Związek łuszczycy ze zwiększonym ryzykiem występowania zaburzeń metabolicznych został wykazany w licznych obserwacjach i jest powszechnie akceptowany [5]. Dane z piśmiennictwa wskazują, że u chorych na łuszczycę częściej występują składowe zespoły metaboliczne, takie jak zaburzenia lipidowe, hiperglikemia lub podwyższone ciśnienie tętnicze, natomiast następstwa zespołu metabolicznego, a zwłaszcza choroba wieńcowa i zawał mięśnia sercowego czy cukrzyca, mogą być odpowiedzialne za skrócenie czasu życia pacjentów z łuszczycą o średnim i ciężkim nasileniu [6]. Liczne obserwacje potwierdzają również związek łuszczycy z występowaniem otyłości, a nawet wyrażany jest pogląd, że otyłość może promować rozwój łuszczycy [7]. Według ostatnich badań współistnienie wyżej wymienionych chorób wynika z podobnego mechanizmu patogenetycznego, który związany jest z przewlekłym uogólnionym stanem zapalnym dotyczącym głównie śródbłonna naczyniowego. Wykazano, że zarówno w łuszczycy, jak i w miażdżycy



Rycina 1. Charakterystyka kliniczna pacjenta. A – Rozsiane blaszki łuszczycowe zlokalizowane na tułowiu i kończynach górnych. B – Liczne pęcherze zlokalizowane na skórze pozornie zdrowej

Figure 1. Clinical characterization of the patient. A – disseminated psoriatic plaques located on the trunk and upper extremities, B – numerous blisters located on apparently normal skin, some of them showing annular arrangement



Rycina 2. Test BIOCHIP: krążące przeciwciała w klasie IgG reagowały z pokrywą pęcherza sztucznie wytworzonego metodą splitu (A), z antygenem BP180-NC16a, dając charakterystyczne świecenie w kształcie rombów (B)

Figure 2. BIOCHIP test: positive reaction of circulating IgG autoantibody with the roof of salt-split skin (A) and antigen dots of tetrameric BP180-NC16a (B)

istotną rolę odgrywają te same cytokiny prozapalne (TNF- α , IL-6, IL-17) oraz aktywowane są limfocyty Th1 i Th17 [8]. Obserwacje kliniczne wskazują również na potencjalny związek łuszczycy z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy czy choroby pęcherzowe [9]. W piśmiennictwie opisano dotychczas ponad 60 przypadków współistnienia łuszczycy z chorobami pęcherzowymi, takimi jak klasyczny pemfigoid pęcherzowy (najczęściej), pęcherzyca zwykła, nabyte oddzielenie się naskórka i anty-p200 pemfigoid [9, 10]. Pomimo licznych badań nie udało się jednoznacznie ustalić wspólnego związku patogenetycznego pomiędzy łuszczycą a pemfigoidem. Obserwacje kliniczne pacjentów chorujących na łuszczycę i pemfigoid wykazały, że w zdecydowanej większości przypadków łuszczyca poprzedzała o kilka lat (od 5 do nawet 30 lat) pojawienie się pemfigoidu, ale prawie wszyscy pacjenci ze współistniejącą łuszczycą i pemfigoidem byli młodszy w porównaniu z pacjentami z klasycznym pemfigoidem. Młody wiek prezentowanego pacjenta (35 lat) sugeruje, że należy brać pod uwagę czynniki, które mogły się przyczynić do wyzwolenia reakcji autoimmunologicznej i pojawienia się pemfigoidu. W tym przypadku być może czynnikiem predysponującym do wystąpienia pemfigoidu jest nałożenie się na siebie licznych zaburzeń metabolicznych i łuszczycy oraz związany z nimi uogólniony proces zapalny. Postuluje się, że w wyzwoleniu pemfigoidu mógłby odgrywać rolę występujący w łuszczycy przewlekły proces zapalny, związany z ekspozycją na autoantygeny, który prowadzi do odsłaniania antygenów granicy skórno-naskórkowej, wtórnej im-

munizacji i do produkcji autoprzeciwciał skierowanych przeciwko błonie podstawnej [11]. Innym możliwym wytłumaczeniem może być zwiększona aktywność elastazy neutrofilowej, enzymu obecnego w zmianach łuszczycowych, który może odgrywać rolę w degradacji połączeń naskórkowo-skórnych i tworzeniu pęcherzy. Należy stanowczo podkreślić, że powyższe niewyjaśnione w sposób jednoznaczny mechanizmy odpowiedzialne za współwystępowanie łuszczycy i pemfigoidu są bardziej złożone [11]. Ostatnio Arakawa i wsp. ocenili rolę IL-17 w rozwoju pemfigoidu i stwierdzili zwiększoną ekspresję tej interleukiny w zmianach skórnych [12]. Ponadto autorzy wysunęli hipotezę, że w pemfigoidzie IL-17 może się przyczyniać do chemotaksji eozynofików i neutrofilów, co może prowadzić do uszkodzenia tkanek i tworzenia pęcherzy. Ponadto wyrażany jest pogląd, że IL-17 łączy zaburzenia metaboliczne i łuszczycę [13–15]. Wydaje się prawdopodobne, że IL-17 jest wspólnym mianownikiem odgrywającym rolę we współistnieniu łuszczycy, pemfigoidu i zespołu metabolicznego, jednak dla zrozumienia tego związku wymagane są dalsze badania.

Inne czynniki, które należy brać pod uwagę w przypadku współistnienia łuszczycy i pemfigoidu, to możliwość prowokacji pemfigoidu przez stosowaną w łuszczycy terapię (PUVA, cygnolina, dziegieć) [16]. Z danych z wywiadu wynika, że u prezentowanego pacjenta łuszczyca była leczona głównie miejscowymi kortykosteroidami oraz preparatami keratolitycznymi, jedynie sporadycznie cygnoliną czy dziegciem, natomiast światłolecznictwa nie stosowano. Leczenie łuszczycy ze współistniejącym pemfigoidem jest wyzwaniem, zwłaszcza

u pacjentów z otyłością olbrzymią i zespołem metabolicznym. Wiadomo, że otyłość nie tylko koreluje z większą zapadalnością na łuszczycę i z jej ciężkością, lecz także wpływa na odpowiedź na stosowaną terapię. Biorąc pod uwagę wspomniane zaburzenia, współistnienie łuszczycy i pemfigoidu, wydaje się, że leczeniem z wyboru powinna być terapia skojarzona metotreksatem i silnymi kortykosteroidami stosowanymi miejscowo na zmiany skórne. Wybór metotreksatu jest dodatkowo poparty wynikami ostatnich badań, w których stwierdzono, że może on zmniejszać ryzyko miażdżycy oraz chorób sercowo-naczyniowych [17].

PODSUMOWANIE

Według wiedzy autorów jest to pierwszy opisany przypadek współistnienia łuszczycy i pemfigoidu oraz zespołu metabolicznego. Mechanizm patogenezyczny tego unikatowego współistnienia nie jest zrozumiałą, a metotreksat wydaje się u takich pacjentów terapią z wyboru.

Konieczne są dalsze badania, aby wyjaśnić patogenetyczne związki i rozwiązania terapeutyczne dla chorych, u których współistnieją łuszczycyca, pemfigoid i zespół metaboliczny.

Piśmiennictwo

1. Prodanovich S., Kirsner R.S., Kravetz J.D., Ma F., Martinez L., Federman D.G.: Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol* 2009, 145, 700-703.
2. Rzany B., Partsch K., Jung M., Kippes W., Mecking D., Baima B. i inni: Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol* 2002, 138, 903-908.
3. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A. i inni: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol* 2005, 4, 198-203.
4. Van Beek N., Rentsch K., Probst C., Komorowski L., Kasperkiewicz M., Fechner K. i inni: Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet J Rare Dis* 2012, 9, 7-49.
5. Sommer D.M., Jenisch S., Suchan M., Christophers E., Weichenthal M.: Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006, 298, 321-328.
6. Gelfand J.M., Troxel A.B., Lewis J.D., Kurd S.K., Shin D.B., Wang X. i inni: The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007, 143, 1493-1499.
7. Naldi L., Chatenoud L., Linder D., Belloni F.A., Peserico A., Virgili A.R. i inni: Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005, 125, 61-67.
8. Azfar R.S., Gelfand J.M.: Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol* 2008, 20, 416-422.
9. Lazarczyk M., Wozniak K., Ishii N., Gorkiewicz-Petkov A., Hashimoto T., Schwarz R. i inni: Coexistence of psoriasis and pemphigoid - only a coincidence? *Int J Mol Med* 2006, 18, 619-623.
10. Yasuda H., Tomita Y., Shibaki A., Hashimoto T.: Two cases of subepidermal blistering disease with anti-p200 or 180-kD bullous pemphigoid antigen associated with psoriasis. *Dermatology* 2004, 209, 149-155.
11. Glinski W., Jarzabek-Chorzelska M., Kuligowski M., Pierozynska-Dubowska M., Glinska-Ferenz M., Jablonska S.: Basement membrane zone as a target for human neutrophil elastase in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1990, 282, 506-511.
12. Arakawa M., Dainichi T., Ishii N., Hamada T., Karashima T., Nakama T. i inni: Lesional Th17 cells and regulatory T cells in bullous pemphigoid. *Exp Dermatol* 2011, 20, 1022-1024.
13. Malakouti M., Brown G.E., Wang E., Koo J., Levin E.C.: The role of IL-17 in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2014 Feb 20 (w druku).
14. Winer S., Paltser G., Chan Y., Tsui H., Engleman E., Winer D. i inni: Obesity predisposes to Th17 bias. *Eur J Immunol* 2009, 39, 2629-2635.
15. Zúñiga L.A., Shen W.J., Joyce-Shaikh B., Pyatnova E.A., Richards A.G., Thom C. i inni: IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity. *J Immunol* 2010, 185, 6947-6959.
16. Klosner G., Trautinger F., Knobler R., Neuner P.: Treatment of peripheral blood mononuclear cells with 8-methoxypsoralen plus ultraviolet A radiation induces a shift in cytokine expression from a Th1 to a Th2 response. *J Invest Dermatol* 2001, 116, 459-462.
17. Everett B.M., Pradhan A.D., Solomon D.H., Paynter N., Macfadyen J., Zaharris E. i inni: Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J* 2013, 166, 199-207.

Otrzymano: 10 VII 2014 r.

Zaakceptowano: 2 VIII 2014 r.