

Przejsie postaci skórnej pęcherzycy zwykłej w śluzówkowo-skórną – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Transition from cutaneous into mucocutaneous pemphigus vulgaris – case report and review of literature

Marta Sar-Pomian, Maria Glińska-Wielochowska, Agnieszka Szewczyk, Teresa Kraińska, Zofia Kołacińska-Strasz, Jadwiga Sulej, Hanna Łabęcka, Wiesław Gliński, Małgorzata Olszewska

Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. med. Wiesław Gliński

Przeł Dermatol 2009, 96, 211–214

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

pęcherzyca zwykła, desmogleina 1, desmogleina 3.

KEY WORDS:

pemphigus vulgaris, desmoglein 1, desmoglein 3.

Wprowadzenie: Obraz kliniczny, histologiczny i immunologiczny postaci skórnej pęcherzycy zwykłej jest niejednorodny, chociaż większość przypadków charakteryzuje się klinicznym podobieństwem do pęcherzycy liściastej, głęboką akantolizą oraz ilościową przewagą przeciwciał anty-Dsg1 nad anty-Dsg3.

Cel pracy: Przedstawienie nietypowego przypadku przejścia postaci skórnej pęcherzycy zwykłej w postać śluzówkowo-skórną.

Opis przypadku: U 52-letniej pacjentki w trakcie pierwszej hospitalizacji w Klinice Dermatologicznej WUM rozpoznano postać skórną pęcherzycy zwykłej na podstawie obrazu klinicznego (zmiany wyłącznie na skórze gładkiej), badania histopatologicznego (pęcherz akantolityczny nad warstwą podstawną) oraz badań immunologicznych [DIF – związane *in vivo* w naskórku przeciwciała pemphigus, IIF – równe miano przeciwciał pemphigus na przełyku małpy i świnki morskiej (320), indeksy ELISA Dsg1-121, Dsg3-54]. Remisję uzyskano, stosując leczenie prednizonem. Dwa lata później, podczas leczenia podtrzymującego tym lekiem, nastąpił nawrót zmian w obrębie skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy oraz pojawiły się zmiany nadżerkowe na błonach śluzowych jamy ustnej. W badaniach histopatologicznych nadal stwierdzano obraz odpowiadający pęcherzycy zwykłej, natomiast indeksy ELISA zmieniły się i wynosiły Dsg1-59 oraz Dsg3 > 150.

Wnioski: Przedstawiony przypadek ilustruje unikatowe przejście postaci skórnej pęcherzycy zwykłej w postać śluzówkowo-skórną.

ABSTRACT

Introduction: The clinical, histological and immunological profile of cutaneous pemphigus vulgaris may show significant differences between individual patients. In most cases the clinical appearance is characteristic for pemphigus foliaceus. Histopathology shows deep acantholysis and immunological profile reveals a higher level of anti-Dsg1 antibodies in comparison with anti-Dsg3 antibodies.

Objective: Presentation of an unusual case of pemphigus vulgaris in which transition from cutaneous into mucocutaneous type of disease was observed.

Case report: A 52-year old woman presented with bullous lesions on the trunk. Histopathological examination revealed acantholysis in suprabasal localization. Direct immunofluorescence demonstrated

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr hab. med. Małgorzata Olszewska
Klinika Dermatologiczna
Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego
ul. Koszykowa 82a,
02-008 Warszawa
e-mail:
malgorzata.olszewska@wum.edu.pl

intercellular IgG and C3 deposits. Indirect immunofluorescence revealed circulating pemphigus autoantibodies in equal titres of 320 on monkey and on guinea pig oesophagus. ELISA showed antibody indices anti-Dsg1 and anti-Dsg3 of 121 and 54 respectively. Cutaneous pemphigus vulgaris was diagnosed. Remission occurred after treatment with prednisone. Two years later, new lesions on skin and oral mucosa occurred. Histopathological examination revealed deep acantholysis. ELISA showed anti-Dsg1 index of 59, anti-Dsg3 of over 150. These results permitted diagnosis of mucocutaneous pemphigus vulgaris.

Conclusions: We present an unusual case of a patient with cutaneous pemphigus vulgaris evolving into mucocutaneous form of the disease.

WPROWADZENIE

Pęcherzyca jest autoimmunologiczną chorobą skóry charakteryzującą się występowaniem przeciwciał antydesmogleinowych oraz akantolizy śródskórkowej. W zależności od obrazu klinicznego, histologicznego i profilu immunologicznego wyróżnia się pęcherzycę liściastą (ang. *pemphigus foliaceus* – PF) i pęcherzycę zwykłą (ang. *pemphigus vulgaris* – PV). Tę ostatnią można podzielić na postać śluzówkową (ang. *mucosal dominant* – md) z obecnością przeciwciał anti-Dsg3 oraz śluzówkowo-skórną (ang. *mucocutaneous* – mc) z zajęciem skóry i błon śluzowych oraz obecnością przeciwciał anti-Dsg1 i anti-Dsg3 [1]. Istnieją również pojedyncze doniesienia dotyczące tzw. postaci skórnej PV. Pierwszy taki przypadek opisali w 2005 roku Yoshida i wsp. [2].

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie przypadku postaci skórnej PV. Niezwykłą cechą przebiegu choroby w tym przypadku jest przejście w postać śluzówkowo-skórną.



Ryc. 1. Wykwity nadżerkowe na skórze brzucha przypominające pęcherzycę liściastą

Fig. 1. *Pemphigus foliaceus*-like erosions on the abdomen

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, lat 52, została przyjęta do Kliniki Dermatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu rozsianych wykwitów pęcherzowych i nadżerkowych na skórze tułowia z największym nasileniem na skórze brzucha. Klinicznie zmiany odpowiadały PF (ryc. 1.). Nie stwierdzono zajęcia błon śluzowych jamy ustnej. Podczas dodatkowych konsultacji wykluczono obecność zmian w obrębie błon śluzowych górnego odcinka układu oddechowego oraz narządów płciowych. W gastrokopii wykonanej z powodu silnych dolegliwości dyspeptycznych stwierdzono przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka, infekcję *Helicobacter pylori*, refluks żółciowy oraz przepuklinę rozworu przełykowego. Nie odnotowano zmian nadżerkowych w obrębie błony śluzowej przełyku.

W badaniu metodą bezpośredniej immunofluorescencji (ang. *direct immunofluorescence* – DIF) wycinka z otoczenia zmian skórnych zaobserwowano złożę IgG i C3 o typie świecenia *pemphigus*. W pośrednim badaniu immunofluorescencyjnym (ang. *indirect immunofluorescence* – IIF) były obecne przeciwciała o typie świecenia *pemphigus* w klasie IgG w równym mianie, wynoszącym 320, zarówno na przełyku małpy, jak i świnki morskiej. W wykonanym badaniu immunoenzymatycznym (ELISA) wskaźnik anti-Dsg1 wynosił 121, a anti-Dsg3 – 54. W badaniu histopatologicznym ze zmian skórnych potwierdzono rozpoznanie PV – stwierdzono pęcherz akantolityczny ponad warstwę podstawną (ryc. 2.). W leczeniu zastosowano początkowo tetracyklinę (1 g/dobę) z witaminą PP (600 mg/dobę), a następnie prednizon (0,8 mg/kg m.c./dobę). Całkowitą remisję kliniczną odnotowano po 2,5-miesięcznym leczeniu. W wykonanym wówczas badaniu metodą IIF wykazano przeciwciała typu *pemphigus* na przełyku małpy i świnki morskiej w mianach odpowiednio 80 i 20. W trakcie kontroli ambulatoryjnych stopniowo zmniejszano dawki prednizonu do 0,1 mg/kg m.c./dobę.

Dwa lata po rozpoznaniu schorzenia, w czasie leczenia podtrzymującego prednizonem, u pacjentki po raz

pierwszy pojawiły się wykwyty nadżerkowe na błonie śluzowej policzków i podniebienia oraz nowe wykwyty pęcherzowe i nadżerkowe na skórze gładkiej i skórze owłosionej głowy (ryc. 3.). W badaniu histopatologicznym wycinka ze zmian skórnych stwierdzono głęboką akantolizę typu PV, a w surowicy w badaniu IIF były obecne przeciwciała *pemphigus* w mianie 320 i 160 odpowiednio na przelyku małpy i świnki morskiej. W badaniu metodą ELISA wskaźnik anty-Dsg1 wynosił 59, anty-Dsg3 > 150. Zastosowano prednizon w dawce 0,3 mg/kg m.c./dobę oraz początkowo azatioprynę w dawce 1,3 mg/kg m.c./dobę, którą odstawiono ze względu na nasilone objawy dyspeptyczne. Uzyskano powolne ustępowanie zmian śluzówkowych i skórnych.

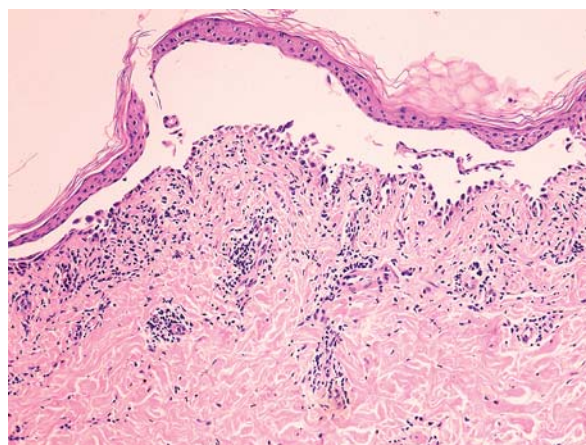
OMÓWIENIE

Postać skórna jest rzadko występującą odmianą PV. Dotychczas w piśmiennictwie opisano 9 przypadków (tab. I). Zwraca uwagę różnorodność obrazu klinicznego zmian skórnych u pacjentów z tą postacią PV. W 7 przypadkach, w tym u opisywanej przez autorów niniejszej pracy chorej, obraz kliniczny odpowiadał PF [3]. U jednego pacjenta zmiany przypominały morfologicznie pemfigoid pęcherzowy lub liniową IgA dermatozę pęcherzową, a u kolejnego łojotokowe zapalenie skóry, *lupus erythematosus discoides* lub wyprysk [2, 4]. W 2008 roku grupa Shimizu opisała po raz pierwszy przypadek zaklasyfikowany jako postać skórna PV, w którym występowały zmiany skórne odpowiadające klasycznej postaci śluzówkowo-skórnej PV [5]. Postać skórna PV charakteryzuje się również niejednorodnym obrazem histopatologicznym. W opisywanym przez autorów przypadku obraz histopatologiczny z głęboką akantolizą jednoznacznie przemawiał za PV. Podobny obraz histopatologiczny występował w 5 innych opisywanych w piśmiennictwie przypadkach. W 4 z nich stwierdzano współistnienie akantolizy głębokiej i powierzchniowej [2, 4–6].

W zakresie wyników badań immunopatologicznych również obserwuje się pewną różnorodność. W opisywanym przypadku zwraca uwagę wynik badania surowicy metodą IIF, w którym, w czasie kiedy pacjentka manifestowała cechy postaci skórnej PV, obserwowano równowagę mian przeciwciał *pemphigus* na przelyku małpy i świnki morskiej. Podobne wyniki badania IIF na dwóch substratach tkankowych w „fazie skórnej” PV obserwowali Chorzelski i wsp. [6]. Pośrednie badanie immunopatologiczne wykonano w 8 przypadkach postaci skórnej PV. W 4 przypadkach badanie wykonywano na dwóch substratach, w tym u 3 pacjentów na błonie śluzowej przelyku małpy i świnki morskiej [5–7]. W trzech przypadkach, podobnie jak w przedstawianym przez autorów pracy, występowała równowaga mian na obu substratach, a w jednym większe miano na błonie śluzowej przelyku małpy niż świnki morskiej.

Szczególną cechą immunologiczną postaci skórnej PV jest znacznie większy wskaźnik ELISA przeciwciał przeciw desmogleinie 1 niż przeciw desmogleinie 3. Zjawisko takie obserwowano, podobnie jak u prezentowanej pacjentki, w 8 z 9 opisanych w piśmiennictwie przypadków. Największa różnica wymienionych wskaźników wystąpiła u jednego z pacjentów opisanych przez Yoshida i wsp., u którego wskaźnik anty-Dsg1 i anty-Dsg3 wynosił odpowiednio 2160 i 302 [2]. Najmniejszą różnicę obserwowali Shinkuma i wsp., w przypadku, w którym wskaźnik anty-Dsg1 i anty-Dsg3 wynosił odpowiednio 652 i 463 [5].

W piśmiennictwie nie ma doniesień o długoletnich obserwacjach pacjentów ze skórnią postacią PV, a najdłuższa obserwacja opisanych przypadków trwała rok, tak więc nie ma informacji na temat wieloletniego przebiegu choroby [3]. Istnieją trzy doniesienia o przypad-



Ryc. 2. Badanie histopatologiczne skóry – pęcherz akantolityczny ponad warstwą podstawną
Fig. 2. Histopathological examination of skin biopsy – suprabasal acantholytic bulla



Ryc. 3. Zmiany nadżerkowe na błonach śluzowych jamy ustnej (postać mcPV)
Fig. 3. Erosions of the oral mucous membranes in mcPV

Tabela I. Przegląd opisanych przypadków cPV – zmodyfikowana tabela według Shinkuma i wsp. [4]**Table I.** Case reports of cPV in literature – modified table based on Shinkuma et al. [4]

Lp.	Wiek [lata]	Płeć	Obraz kliniczny	Typ przejścia	Badanie histologiczne		Indeksy ELISA		IIF	Ref.
					akantoliza głęboka	akantoliza powierzchowna	anty-Dsg1	anty-Dsg3		
1	68	M	PF	mcPV-cPV	+	+	+	+	+	6
2	51	K	wyprysk łojotokowy/ /postać skórna LE	cPV	+	+	192	31	+	5
3	52	K	PF	cPV	+	–	2160	302	+	2
4	52	M	PF	cPV	+	+	460	83	+	2
5	58	K	PF	mcPV-cPV	+	–	652	463	+	2
6	57	K	linijna IgA dermatoza pęcherzowa/pemfigoid	cPV	+	–	140	91	+	2
7	45	K	PF	cPV	+	–	114	42	+	3
8	50	M	PV	cPV	+	+	680	220	+	4
9	57	K	PV	mcPV-cPV	+	–	170	91,1	+	7
10	52	K	PF	cPV-mcPV	+	–	121	54	+	opisywany przypadek

mcPV – postać śluzówkowo-skróna pęcherzycy zwykłej (ang. mucocutaneous pemphigus vulgaris), cPV – postać skórna pęcherzycy zwykłej (ang. cutaneous pemphigus vulgaris), M – mężczyzna, K – kobieta

kach przejścia skórno-śluzówkowej postaci PV w postać skórą. Czas od rozpoznania postaci śluzówkowo-skrónnej do wystąpienia cech postaci skrónnej PV wynosił odpowiednio 13 miesięcy, 3,5 roku oraz 6 lat [2, 6, 7].

W opisywanych w piśmiennictwie przypadkach postaci skrónnej PV stosowano różne schematy terapeutyczne. U trzech pacjentów zastosowano leczenie prednizolonem – w dwóch przypadkach w dawce 60 mg/dobę i w jednym przypadku 15 mg/dobę [2, 5]. U dwóch innych pacjentów włączono leczenie skojarzone prednizolonem (odpowiednio w dawkach 60 i 30 mg/dobę) z azatiopryną (w dawce 100 mg/dobę) i plazmaferezami. Jeden z pacjentów otrzymał dodatkowo 3 pulsy z metyloprednizolonu w dawce 1000 mg dziennie i 5 wlewów immunoglobulin w dawce 400 mg/kg m.c./dobę [2]. Opisano również pojedynczy przypadek leczenia skojarzonego prednizolonem w dawce 60 mg/dobę z cyklofosfamidem w dawce 50 mg dziennie [6], a także jeden przypadek skutecznej terapii prednizolonem w dawce 60 mg/dobę z awlosulfonem w dawce 100 mg/dobę [7]. W leczeniu przedstawianej przez autorów pacjentki zastosowano z dobrym efektem w fazie skrónnej tetracyklinę z witaminą PP, a następnie prednizon, natomiast w fazie śluzówkowo-skrónnej monoterapię prednizolonem.

W podsumowaniu należy podkreślić, że przedstawiono unikatowy przypadek przejścia skrónnej postaci PV w śluzówkowo-skróną, w którym podczas dwuletniej

obserwacji stwierdzono zmianę profilu klinicznego, histopatologicznego i immunologicznego choroby.

Piśmiennictwo

1. **Bystryn J.C., Rudolph J.L.:** Pemphigus. Lancet 2005, 366, 61-73.
2. **Yoshida K., Takae Y., Saito H., Oka H., Tanikawa A., Amagai M. i inni:** Cutaneous type pemphigus vulgaris: a rare clinical phenotype of pemphigus. J Am Acad Dermatol 2005, 52, 839-845.
3. **Nagasaka A., Matsue H., Miyahara A., Shimada S.:** Pemphigus vulgaris with no mucosal lesions showing pemphigus-foiaceus-like skin manifestations: is there a 'cutaneous type' of pemphigus vulgaris? Dermatology 2005, 211, 372-374.
4. **Mueller E., Kernland K., Caldelari R., Wyder M., Balmer V., Hunziker T.:** Unusual pemphigus phenotype in the presence of a Dsg1 and Dsg3 autoantibody profile. J Invest Dermatol 2002, 118, 551-555.
5. **Shinkuma S., Nishie W., Shibaki A., Sawamura D., Ito K., Tsuji-Abe Y. i inni:** Cutaneous pemphigus vulgaris with skin features similar to the classic mucocutaneous type: a case report and review of the literature. Clin Exp Dermatol 2008, 33, 724-728.
6. **Chorzelski T.P., Hashimoto T., Jabłońska S., Nishikawa T., Kozłowska A., Kraińska T. i inni:** Pemphigus vulgaris transforming into pemphigus foliaceus and their coexistence. Eur J Dermatol 1995, 5, 386-390.
7. **Olszewska M., Łabęcka H., Kołacińska-Strasz Z., Sulej J., Kraińska T., Błaszczak M.:** Cutaneous pemphigus vulgaris. Przegl Dermatol 2005, 92, 415-419.

Otrzymano: 27 III 2009 r.

Zaakceptowano: 11 V 2009 r.