

Pemphigoid nodularis – diagnostic challenges

Pemfigoid guzkowy – trudności diagnostyczne

Mariola Grzeszczuk, Anna Woźniacka, Agnieszka Żebrowska, Martyna Skręta-Śliwińska

Department of Dermatology and Venereology, "Military Medical Academy" University Teaching Hospital, Lodz, Poland

Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej, Łódź, Polska
Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2022, 109, 291–298
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.123984>

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
lek. Mariola Grzeszczuk
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytecki Szpital
Kliniczny im. Wojskowej
Akademii Medycznej
Łódź, Polska
e-mail: grzeszczuk91@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Bullous pemphigoid is an autoimmune bullous disease that occurs most often in old age. The nodular form of pemphigoid may mimic other dermatoses, but also coexist with them, which causes diagnostic and therapeutic difficulties.

Case reports: We present cases of two women (81-year-old and 67-year-old) with a several year history of polymorphic lesions who were initially diagnosed as nodular prurigo. At that time both patients were treated with phototherapy with good tolerance and improvement. During the next courses of UVB-NB irradiation, the condition of their skin deteriorated significantly. Direct immunofluorescence and indirect immunofluorescence studies identified pemphigoid. The initiated pharmacological treatment with methotrexate and systemic glucocorticosteroids resulted in a significant clinical improvement.

Conclusions: Presented cases draw attention to the atypical clinical presentation and the impact of UVB-NB phototherapy on the appearance of the first symptoms of pemphigoid.

Key words: nodular pemphigoid, UVB NB phototherapy, nodular prurigo.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Pemfigoid pęcherzowy jest autoimmunologiczną chorobą pęcherzową, najczęściej występującą w starszym wieku. Postać guzkowa pemfigoidu może imitować inne dermatozy, a także z nimi współwystępować, co powoduje trudności diagnostyczno-terapeutyczne.

Opisy przypadków: Przedstawiamy przypadki pacjentek (81 i 67 lat) z kilkuletnim wywiadem zmian polimorficznych, u których wcześniej rozpoznano świerzbiączkę guzkową. Początkowo u obu pacjentek stosowano fototerapię z dobrą tolerancją i poprawą. Po kolejnych naswietlaniach UVB-NB doszło do znacznego pogorszenia stanu skóry. Badania immunofluorescencji bezpośredniej i pośredniej pozwoliły rozpoznać pemfigoid. Włączone leczenie farmakologiczne z zastosowaniem metotreksatu i glikokortykosteroidów stosowanych ogólnie spowodowały istotną poprawę kliniczną.

Wnioski: Przedstawione przypadki zwracają uwagę na nietypowy obraz kliniczny oraz wpływ fototerapii UVB-NB na pojawienie się pierwszych objawów pemfigoidu.

Słowa kluczowe: pemfigoid guzkowy, fototerapia UVB NB, świerzbiączka guzkowa.

INTRODUCTION

Bullous pemphigoid is the most common autoimmune bullous dermatosis that occurs mainly in the elderly. In addition to the classic form characterized by the presence of erythematous-urticarial lesions and well-tense blisters filled with serous or bloody content, we distinguish several other types of this disease, such as vegetans, localized, erythrodermic, dyshydrotic and nodular pemphigoid [1].

Nodular pemphigoid is a rare clinical variant of bullous pemphigoid. It is characterized by the presence of itchy nodules or papules that may or may not be accompanied by blisters [2]. Nodules may precede the appearance of blisters by up to several years [3]. The literature also describes a rare case of a woman in whom nodular changes appeared only a few years after the diagnosis of bullous pemphigoid with a typical clinical presentation [4].

The diagnosis is based on immunopathological examination of a specimen of the skin, which shows linear IgG and/or complement deposits at the dermal-epidermal border. The exact etiopathogenesis of pemphigoid is unknown, but factors that may induce the appearance of the first lesions are known. These include, among others: diuretics and antihypertensive drugs, UV radiation, phototherapy, ionizing radiation [5, 6]. Currently, it is believed that there is no connection between the occurrence of pemphigoid and an increased risk of cancer [2].

OBJECTIVE

We present two cases of nodular pemphigoid diagnosed in patients with previous diagnosis of nodular prurigo.

CASE REPORTS

An 81-year-old woman was admitted to the Department of Dermatology and Venereology of the Medical University of Lodz because of skin lesions previously treated as nodular prurigo. First nodular lesions accompanied by severe itching appeared about 7 years before the current hospitalization. Until now, antihistamines, antibiotic therapy with spiramycin, estazolam and phototherapy have been used in the treatment. The patient used topical ointments with glucocorticosteroids. As a result of the therapy, only a temporary improvement was achieved. In a dermatological examination on admission, disseminated lesions were described, including the smooth skin of the trunk, upper and lower limbs, and the scalp. These lesions were characterized by numerous nodules, papules with the presence of erosions and crusts. In addition, erythematous changes were

WPROWADZENIE

Pemfigoid pęcherzowy jest najczęstszą autoimmunologiczną dermatozą pęcherzową występującą głównie u osób starszych. Oprócz postaci klasycznej charakteryzującej się występowaniem zmian rumieniowo-pokrzywkowych oraz dobrze napiętych pęcherzy wypełnionych treścią surowiczą lub krwistą, wyróżniamy kilka innych odmian tej choroby, takich jak pemfigoid bujający, zlokalizowany, erythrodermiczny, dyshydrotyczny oraz guzkowy [1].

Pemfigoid guzkowy jest rzadką odmianą kliniczną pemfigoidu pęcherzowego. Charakteryzuje się obecnością swędzących guzków lub grudek, którym mogą towarzyszyć pęcherze [2]. Guzki mogą poprzedzać wystąpienie pęcherzy nawet o kilka lat [3]. W piśmiennictwie opisano również rzadki przypadek kobiety, u której zmiany guzkowe pojawiły się dopiero po kilku latach po zdiagnozowaniu pemfigoidu pęcherzowego o typowym obrazie klinicznym [4].

Podstawą rozpoznania jest badanie immunopatologiczne wycinka skórno-epidermalnego, w którym stwierdza się liniżne złogi IgG i/lub dopełniacza na granicy skórno-naskórkowej. Dokładna etiopatogeneza pemfigoidu nie jest znana, jednak wiadome są czynniki, które mogą indukować pojawienie się pierwszych zmian. Należą do ich między innymi: leki diuretyczne oraz hipotensyjne, promieniowanie UV, fototerapia, promieniowanie jonizujące [5, 6]. Obecnie uważa się, że nie ma związku między występowaniem pemfigoidu i zwiększonego ryzyka choroby nowotworowej [2].

CEL PRACY

Przedstawiamy dwa przypadki pemfigoidu guzkowego zdiagnozowanego u pacjentek z początkowym rozpoznaniem świerzbączki guzkowej.

OPISY PRZYPADKÓW

Kobieta 81-letnia została przyjęta do Kliniki Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu zmian skórnych leczonych dotychczas jako świerzbączka guzkowa. Pierwsze zmiany w postaci guzków z towarzyszącym silnym świądem pojawiły się około 7 lat przed obecną hospitalizacją. Dotychczas w leczeniu stosowane były leki przeciwhistaminowe, antybiotykoterapia spiramycyną, estazolam i fototerapia. Chora stosowała miejscowo maści z glikokortykosteroidami. W wyniku terapii uzyskiwano jedynie przejściową poprawę. W badaniu dermatologicznym przy przyjęciu opisywano rozlane zmiany obejmujące skórę gładką tułowia, kończyn górnych, dolnych oraz skórę owłosioną głowy. Zmiany miały postać licznych guzków, grudek z obecnością nadżerek pokrytych strupkami. Na udach obser-

observed on the thighs, and erythematous-exfoliating changes in the area of shins. These changes were accompanied by a very strong itching of the skin, assessed by the patient at 10/10 points on a visual analogue scale (VAS) (figs. 1, 2).

The patient's medical history also included arterial hypertension, type 2 diabetes, hypercholesterolemia and chronic ischemic heart disease. Laboratory tests indicated slightly elevated inflammatory parameters, leukocytosis with neutrophilia, and hyperglycemia. A specimen was taken for histopathological examination. Considering its good tolerability and clinical improvement after phototherapy, UVB-NB irradiation and general glucocorticosteroid therapy were re-used in the past.

After two phototherapy treatments, small, well-taut blisters filled with serous material appeared on the skin around the wrists, thighs and around the knee joints (fig. 3). Phototherapy was terminated and a specimen of apparently healthy skin approximately 8 mm from the blistering lesions was taken for direct immunoassay (DIF). The DIF showed the presence of IgG (++) , IgA (++) and the complement (++) along the basal membrane (MP Biomedicals, USA). An indirect immunofluorescence test was also performed to confirm the presence of circulating antibodies against the basal membrane (Euroimmun, Germany). BIOCHIP confirmed the presence of a reaction against BP 180, BP 230, and a positive reaction in the bladder lid in a split (Euroimmun, Germany). Histopathological examination revealed squamous and thickened epithelium, with signs of damage to the basal layer, in the superficial areas of the skin, mainly perivascular, streaky infiltration of small lymphocytes, single melanophages visible superficially, focal hypergranulosis in the epithelium and individual, mainly parabasal dyskeratosis.

On the basis of the above studies, nodular pemphigoid was diagnosed and methotrexate was included in the treatment at a dose of 10 mg/week, parenteral dexamethasone was changed to prednisone in the oral form at a dose of 10 mg/day, resulting in relief of itching and clinical improvement in the scope of skin lesions. A month later, the patient came for a control visit and was referred to the ward again. Because of the persistent development of blisters in the vulva, buttocks and also on the soft palate, the dose of prednisone was increased to 30 mg daily, and methotrexate was maintained at the current dose.

Additional diagnostics was performed in the patient in order to exclude cancer (ultrasound of the abdominal cavity, chest X-ray, tumor markers and gynecological consultation). Features of endometrial neoplasia were found in transvaginal ultrasound. The patient was referred for further diagnostics at the Surgical Gynecological Ward. There were no gy-

wowano ponadto zmiany rumieniowe, a w obrębie podudzi zmiany rumieniowo-złuszczające. Zmianom towarzyszył bardzo silny świąd skóry oceniany przez pacjentkę na 10/10 pkt w wizualnej skali analogowej (*Visual Analogue Scale* –VAS) (ryc. 1, 2).

W wywiadzie stwierdzono ponadto nadciśnienie tętnicze, cukrzycę typu 2, hipercholesterolemię i przewlekłą chorobę niedokrwinną serca. W badaniach laboratoryjnych wykryto nieznacznie podwyższone parametry stanu zapalnego, leukocytozę z neutrofilią oraz hiperglikemię. Pobrano wycinek do badania histopatologicznego. Ze względu na dobrą tolerancję i poprawę kliniczną po fototerapii w przeszłości ponownie zastosowano naświetlania UVB-NB oraz glikokortykosteroidoterapię ogólnie.

Po dwóch zabiegach fototerapii na skórze w obrębie nadgarstków, ud i w okolicy stawów kolanowych pojawiły się drobne, dobrze napięte pęcherze wypełnione treścią surowiczą (ryc. 3). Zakończono fototerapię i pobrano wycinek do bezpośredniego badania immunologicznego (*direct immunoassay* – DIF) z pozornie zdrowej skóry około 8 mm od zmian pęcherzowych. W DIF stwierdzono obecność liniowych złogów IgG(++) , IgA(++) oraz komplementu wzdłuż błony podstawnej (MP Biomedicals, USA). Wykonano także badanie immunofluorescencyjne pośrednie, w którym potwierdzono obecność przeciwciał krążących skierowanych przeciwko błonie podstawnej (Euroimmun, Niemcy). W BIOCHIP potwierdzono obecność reakcji przeciwko BP 180, BP 230, a w splitcie dodatnią reakcję w pokrywie pęcherza (Euroimmun, Niemcy). W badaniu histologicznym opisano nabłonek płaski wygładzony i pogrubiały, z cechami uszkodzenia warstwy podstawnej, w powierzchownych obszarach skóry, głównie okołonaczyniowy, pasmowaty naciek z małych limfocytów, powierzchownie od nich widoczne pojedyncze melanofagi, w nabłonku ogniskowo hipergranulozę i ogniskową dyskeratozę, głównie przypodstawną.

Na podstawie powyższych badań rozpoznano pemfigoid guzkowy i włączono do leczenia metotreksat w dawce 10 mg tygodniowo, deksametazon parenteralnie zamieniono na prednizon w formie doustnej w dawce 10 mg/dobę, uzyskując zmniejszenie świądu oraz poprawę kliniczną w zakresie zmian skórnych. Po miesiącu ze względu na utrzymujące się wysiewy pęcherzy w obrębie sromu, pośladków a także podniebienia miękkiego zwiększono dawkę prednizonu do 30 mg/dobę, utrzymano metotreksat w dotychczasowej dawce.

U chorej przeprowadzono dodatkową diagnostykę w celu wykluczenia procesu nowotworowego (USG jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej, markery nowotworowe oraz konsultacja ginekologiczna). W badaniu ultrasonograficznym przezpochwowym stwierdzono cechy neoplazji endometrium. Pacjent-

necological contraindications to the continuation of methotrexate treatment.

Another patient was a 67-year-old female admitted to the Department of Dermatology and Venereology of the Medical University of Lodz because of polymorphic eruptions, located mainly in the lower limbs, which have been persistent for about 2 years. Changes were accompanied by severe pruritus, assessed by the patient at 8/10 points on the VAS. The patient associated the appearance of eruptions with the UVB-NB irradiation cycle. In medical history there were arterial hypertension, gout, hypercholesterolemia, type 2 diabetes.

For several years before admission, the patient was treated for a recurrent, difficult to heal ulcer in the area of the medial ankle of the left lower limb on the basis of varicose eczema.

About 2 years after the appearance of the ulcer, the patient noticed changes in the skin of the torso, upper and lower limbs and buttocks in the form of scattered papules, erosions, scabs, and abrasions. These eruptions were accompanied by itch, which intensified in the evening and night hours. On the basis of the clinical presentation, scabies was diagnosed at that time, and therapy with 20% sulfur ointment was introduced with a temporary improvement.

Two months after the end of therapy, polymorphic lesions re-appeared, this time additionally with the presence of small vesicles filled with serous contents. The greatest intensity was observed in the lower limbs. While hospitalized with the suspicion of vesicular disease, immunological and histopathological tests were carried out. Results of direct and indirect immunofluorescence tests performed at that time were negative. Histopathological examination revealed a thickened epidermis in the vicinity of a shallow ulcer filled with detritus, with a compact stratum corneum and an independent superficial build-up of necro-inflammatory masses. Moderately intense fibrosis and perivascular infiltrates in the skin. The presentation could correspond to the diagnosis of prurigo, but not pemphigoid. Therapy with general steroids, antihistamines, local treatment and UVB NB irradiation with good tolerance and improvement were applied.

One year later, an exacerbation of changes of a similar nature and distribution was observed. UVB NB irradiation was reintroduced into the treatment, but this time in the middle of the cycle the patient noticed a significant deterioration of the skin condition in the form of a large number of new eruptions and intensification of itching. Therefore, the patient was admitted to the Department of Dermatology and Venereology of the Medical University of Lodz in order to re-diagnose and intensify the treatment. On admission, presence of erythematous-papular lesions,

kę skierowano do dalszej diagnostyki do Oddziału Ginekologii Operacyjnej. Nie wykazano ginekologicznych przeciwwskazań do kontynuacji leczenia metotreksatem.

Kolejna chora to 67-letnia pacjentka przyjęta do Kliniki Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu utrzymujących się od około 2 lat polimorficznych zmian rumieniowo-grudkowych, nadżerek, strupów i przeczosów zlokalizowanych głównie w obrębie kończyn dolnych. Zmianom towarzyszył świąd skórny o dużym nasileniu oceniany przez pacjentkę na 8/10 pkt w skali VAS. Pacjentka wiązała pojawienie się wykwitów z cyklem naświetlań UVB-NB. W wywiadzie opisywano nadciśnienie tętnicze, dnę moczanową, hipercholesterolemię i cukrzycę typu 2.

W wywiadzie owrzodzenie w okolicy kostki przyśrodkowej lewej kończyny dolnej na podłożu wyprysku żylakowatego.

Po około 2 latach od pojawienia się owrzodzenia pacjentka zaobserwowała na skórze tułowia, kończyn górnych, dolnych oraz pośladków zmiany w postaci rozsianych grudek, nadżerek, strupów i przeczosów. Wykwitom towarzyszył świąd nasilający się w godzinach wieczornych oraz nocnych. Na podstawie obrazu klinicznego ustalono wtedy rozpoznanie świerzbu i wprowadzono terapię z użyciem 20% maści siarkowej z przejściową poprawą.

Po 2 miesiącach od zakończenia terapii nastąpił nawrót polimorficznych zmian, dodatkowo z obecnością drobnych pęcherzyków wypełnionych surowiczą treścią. Największe nasilenie obserwowano w obrębie kończyn dolnych. Podczas hospitalizacji w związku z wysunięciem podejrzenia choroby pęcherzowej przeprowadzono diagnostykę immunologiczną i histologiczną. Wyniki badań immunofluorescencji bezpośredniej i pośredniej wykonane były negatywne. W badaniu histopatologicznym opisywano naskórek pogrubiały, ze zbitą warstwą rogową oraz niezależnym powierzchniowym nawarstwieniem mas martwiczo-zapalnych, a w skórze włóknienie i okołonaczyniowe nacieki, umiarkowanie nasilone. Obraz mógł odpowiadać rozpoznaniu *prurigo*, nie ma cech pemfigoidu. Zastosowano terapię z użyciem glikokortykosteroidów ogólnie, leków przeciwhistaminowych oraz leczenie miejscowe i naświetlania UVB-NB z dobrą tolerancją i poprawą.

Po roku zaobserwowano zaostrzenie zmian o podobnym obrazie klinicznym. Do leczenia ponownie włączono naświetlania UVB-NB, jednak tym razem w połowie cyklu naświetlań stwierdzono znaczne pogorszenie stanu skóry w postaci pojawienia się dużej liczby nowych wykwitów i nasilenia świądu. W związku z tym pacjentka została przyjęta do Kliniki Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w celu ponownej diagnostyki

nodules, erosions and scabs with a predilection for the area of the lower limbs and dorsal parts of feet were found on the smooth skin (figs. 4, 5). Additionally, there were discolorations and scars in sites of previously existing lesions. Discrete eruptions were also observed in upper limbs.

Laboratory tests revealed hypertriglyceridemia, leukocytosis, erythrocytosis and glycosuria. Chest X-ray showed no abnormalities. Ultrasound examination of the abdominal cavity revealed enlargement and steatosis of the liver and a cyst in the left kidney.

In the direct immunofluorescence study of a specimen of the healthy skin in the area of lesions, presence of granular deposits of complement (++) along the basal membrane (MP Biomedicals, USA) was demonstrated. In the indirect immunofluorescence test, serum level of BP230 + antibodies was found to be 1/10 (Euroimmun, Germany). Based on the clinical presentation and results of additional tests, the diagnosis of pemphigoid was made.

Prednison in the dose of 20 mg daily and methotrexate in the dose of 7.5 mg/week were included in the treatment. Additionally, intensive local treatment with glucocorticosteroids was applied. The patient continued the therapy on an outpatient basis with good results – erythematous changes were absorbed, erosions healed, and pruritus disappeared within a few months. During subsequent follow-up visits to the Dermatology Clinic, considering disease remission and high blood glucose levels in the course of type 2 diabetes, systemic steroid therapy was gradually stopped and the same methotrexate dosage was maintained. In the following months, periodic exacerbations of skin lesions were observed, so the dose of methotrexate was increased to 15 mg/week, which allowed for good disease control. Thereafter, the dose of the drug was gradually reduced to complete discontinuation after 2.5 years of treatment due to long-term remission.

DISCUSSION

Nodular pemphigoid is a rare form of pemphigoid. Papules and nodules along with well-tense blisters are the only symptom of the disease. It may take weeks or months for the blisters to appear, and in some people they do not develop at all. The absence of the typical pemphigoid eruptions often leads to a significant delay in the correct diagnosis.

In this form of pemphigoid, mucosal involvement is much less frequent [7]. Strong itching is characteristic. The disease occurs mainly in the elderly. It is more common in women [7, 8]. Cases of nodular pemphigoid in children have been reported very rarely [9, 10]. In direct immunofluorescence, linear IgG or complement deposits along the basal mem-

i zintensyfikowania leczenia. Przy przyjęciu na skórze gładkiej stwierdzono obecność zmian rumieniowo-grudkowych, guzków, nadżerek oraz strupów z predylekcją do okolic podudzi oraz grzbietów stóp (ryc. 4, 5). Dodatkowo pojawiły się odbarwienia oraz blizny po wygojeniu wcześniej występujących zmian. Dyskretne wykwity obserwowano także w obrębie kończyn górnych.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono hipertriglicydemię, leukocytozę, erytrocytozę oraz glikozurię. W badaniu RTG klatki piersiowej nie wykazano nieprawidłowości. W badaniu USG jamy brzusznej opisywano powiększenie i stłuszczenie wątroby oraz torbiel nerki lewej.

W badaniu metodą immunofluorescencji bezpośredniej wycinka zdrowej skóry z okolicy zmian wykazano obecność ziarnistych złogów komplementu (++) wzdłuż błony podstawnej (MP Biomedicals, USA). W badaniu metodą immunofluorescencji pośredniej stwierdzono w surowicy obecność przeciwciał BP230+ w mianie 1/10 (Euroimmun, Niemcy). Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych ustalono rozpoznanie pemfigoidu.

Do leczenia włączono prednison w dawce początkowej 20 mg/dobę oraz metotreksat w dawce 7,5 mg tygodniowo. Dodatkowo zastosowano intensywne leczenie miejscowe glikokortykosteroidami. Pacjentka kontynuowała terapię w trybie ambulatoryjnym z uzyskaniem remisji zmian skórnych, świąd ustąpił w czasie kilku miesięcy. Podczas kolejnych, kontrolnych wizyt w poradni dermatologicznej ze względu na remisję choroby oraz wysokie wartości glikemii w przebiegu cukrzycy typu 2 stopniowo odstawiano glikokortykosteroidy oraz utrzymano metotreksat. W kolejnych miesiącach obserwowano okresowe zaostrzenia zmian skórnych, w związku z czym zwiększono dawkę metotreksatu do 15 mg na tydzień, co pozwoliło dobrze kontrolować przebieg choroby. Następnie dawkę leku stopniowo zredukowano, ze względu na długotrwałą remisję leczenie odstawiono po 2,5 roku.

OMÓWIENIE

Pemfigoid guzkowy jest rzadką postacią pemfigoidu. Zmiany w postaci grudek i guzków współwystępują wraz z dobrze napiętymi pęcherzami lub są jedynym objawem choroby. Pęcherze mogą się pojawić dopiero po wielu tygodniach lub nawet miesiącach trwania choroby, a u niektórych chorych nie występują wcale. Brak typowych dla pemfigoidu wykwitów często prowadzi do znacznego opóźnienia w postawieniu właściwej diagnozy.

W tej postaci pemfigoidu znacznie rzadziej dochodzi do zajęcia błon śluzowych [7]. Charakterystyczny jest silny świąd. Choroba występuje głównie u osób starszych. Częściej dotyczy kobiet [7, 8]. Bardzo rzad-



Figure 1. Nodular lesions, erosions and scars within the left upper limb

Rycina 1. Zmiany guzkowe, nadżerki i blizny w obrębie kończyny górnej lewej



Figure 2. Nodular lesions, erosions and scars on the back

Rycina 2. Zmiany guzkowe, nadżerki i blizny na plecach



Figure 3. Erythematous changes, erosions and bullae in the area of the left knee joint

Rycina 3. Zmiany rumieniowe, nadżerki i pęcherze w okolicy stawu kolanowego lewego



Figure 4. Erythematous-papular lesions, erosions and atrophic scars within the lower leg and left foot

Rycina 4. Zmiany rumieniowo-grudkowe, nadżerki oraz blizny zanikowe w obrębie podudzia i stopy lewej



Figure 5. Erythematous-papular changes, erosions and atrophic scars within the lower leg and left foot

Rycina 5. Zmiany rumieniowo-grudkowe, nadżerki oraz blizny zanikowe w obrębie podudzia i stopy lewej

brane are described, which is the basis for the diagnosis [8]. The pathogenesis of the disease is unclear. It is suspected that in predisposed individuals, skin damage caused by chronic rubbing and scratching exposes antigens in the basal membrane and leads to production of autoantibodies [7].

This may be suggested by the fact that antibodies against BP180 and BP230 are present in elderly people with chronic pruritus, who, however, have not been diagnosed with pemphigoid [11]. Moreover, both in our patients and in the cases described in the literature, pemphigoid lesions appeared after several months or even years of nodular pruritus lesions accompanied by intense pruritus, and immunological tests were previously negative [11, 12]. The explanation for this phenomenon may be the fact that

ko opisywane są przypadki pemfigoidu guzkowego u dzieci [9, 10]. W immunofluorescencji bezpośredniej opisywane są liniowe złożki IgG lub dopełniacza wzdłuż błony podstawnej, co jest podstawą ustalenia rozpoznania [8]. Patogeneza schorzenia nie jest jasna. Podejrzewa się, że u osób predysponowanych uszkodzenie skóry spowodowane przez przewlekłe pocieranie i drapanie powoduje odsłonięcie antygenów w błonie podstawnej i prowadzi do produkcji autoprzeciwciał [7].

Może za tym przemawiać fakt, że przeciwciała przeciwko BP180 oraz BP230 występują u osób starszych z przewlekłym świądem, u których jednak nie zdiagnozowano pemfigoidu [11]. Ponadto zarówno u naszych pacjentek, jak i w przypadkach opisywanych w piśmiennictwie zmiany o typie pemfigoidu

intense itching and, consequently, skin damage due to scratching, may be a factor causing the production of BP180 and BP230 antibodies.

The influence of UV radiation on the development of bullous pemphigoid is also worth considering. The literature describes a case of an Asian man with primary diagnosis of nodular prurigo, in whom bullous lesions were induced after PUVA therapy, suggesting the diagnosis of nodular pemphigoid [13]. It was pointed out that in the case of pemphigoid induced by PUVA therapy, blisters may occur acral or in places exposed to trauma.

There have also been reports of patients with psoriasis in whom pemphigoid lesions were induced during UVB phototherapy [14]. Also in these cases the mechanism is not clear. It is believed that UV radiation can cause damage to the basal membrane with subsequent production of antibodies against its components [14, 15].

The drugs used are another factor that may cause nodular pemphigoid, but such cases are rarely reported in the literature. In one patient, it was pointed out that the disease could be induced as a result of the therapy of rheumatoid arthritis with etanercept (a TNF inhibitor) [16]. In another patient, changes were probably caused by the use of nifedipine due to arterial hypertension [17]. One case of nodular pemphigoid was also reported in a patient treated with a dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor due to type 2 diabetes [18].

Treatment of nodular pemphigoid can be difficult, mainly due to the age of the patients and the accompanying diseases, which make it impossible to use some general medications. The treatment usually involves general and topical glucocorticosteroids, dapsone, azathioprine and other immunosuppressive drugs. A case of good clinical response to rituximab therapy has been described [19] as well as the effectiveness of combined fexofenadine and montelukast therapy [20]. Treatment of nodular pemphigoid with methotrexate has been rarely reported in the literature. However, in our Department, methotrexate is successfully used in patients with a refractory form of nodular pemphigoid that does not respond to glucocorticoid therapy, or in the case of contraindications to their use.

CONCLUSIONS

We present the above cases to remind of a rare form of pemphigoid, which is nodular pemphigoid. This disease should be considered as a diagnosis in patients with nodular prurigo who do not respond to routine therapy. Early diagnosis allows for introduction of an effective form of treatment. Another aspect worth remembering is the influence of ultraviolet as a possible factor causing pemphigoid changes in pa-

pojawiły się po kilku miesiącach lub nawet latach występowania zmian o typie świerzbiączki guzkowej, którym towarzyszył intensywny świąd, a badania immunologiczne były ujemne [11, 12]. Zjawisko to można wyjaśnić intensywnym świądem i uszkodzeniem skóry wskutek drapania, co może wywoływać powstawanie przeciwciał przeciw BP180 oraz BP230.

Warto również rozważyć wpływ promieniowania UV na rozwój pemfigoidu pęcherzowego. W literaturze opisywano przypadek mężczyzny pochodzenia azjatyckiego z rozpoznaną pierwotnie świerzbiączką guzkową, u którego zmiany pęcherzowe zostały wywołane zastosowaniem terapią PUVA [13]. Nasuwało to podejrzenie pemfigoidu guzkowego. Podkreślono, że w przypadku pemfigoidu wywołanego przez terapię PUVA pęcherze mogą występować akralnie lub w miejscach narażonych na uraz.

Opisywano również przypadki pacjentów z łuszczycą, u których zmiany o typie pemfigoidu, zostały wywołane podczas fototerapii UVB [14]. Również tutaj mechanizm nie jest wyjaśniony. Przypuszcza się, że promieniowanie UV może powodować uszkodzenia w obrębie błony podstawnej z następczą produkcją przeciwciał przeciwko jej składnikom [14, 15].

Innym czynnikiem, który może powodować wystąpienie pemfigoidu guzkowego, są leki, jednak w piśmiennictwie rzadko są opisywane takie przypadki. W jednym przypadku wskazywano na możliwość wyindukowania choroby wskutek terapii reumatoidalnego zapalenia stawów etanerceptem (inhibitor TNF) [16]. U innego chorego zmiany prawdopodobnie zostały wywołane w wyniku stosowania nifedypiny z powodu nadciśnienia tętniczego [17]. Opisano również jeden przypadek wystąpienia pemfigoidu guzkowego u pacjenta leczonego inhibitorem dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) z powodu cukrzycy typu 2 [18].

Leczenie pemfigoidu guzkowego może sprawiać wiele trudności, głównie ze względu na wiek chorych i schorzenia towarzyszące, co uniemożliwia zastosowanie niektórych leków ogólnych. W terapii zwykle stosuje się glikokortykosteroidy ogólnie i miejscowo, dapsone, azatioprynę oraz inne leki immunosupresyjne. Opisano przypadek dobrej odpowiedzi klinicznej na terapię rytuksymabem [19], a także skuteczność łączonej terapii feksofenadyną oraz montelukastem [20]. W literaturze rzadko opisywano przypadki terapii pemfigoidu guzkowego metotreksatem. W naszej klinice metotreksat jest z powodzeniem stosowany u pacjentów z oporną postacią pemfigoidu guzkowego, która nie odpowiada na terapię glikokortykosteroidami lub w przypadku przeciwwskazań do ich włączenia.

WNIOSKI

Powyższe przypadki prezentujemy w celu przypomnienia rzadkiej postaci pemfigoidu, jaką jest

tients treated with phototherapy for other dermatological conditions.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

pemfigoid guzkowy. Jednostka ta powinna być brana pod uwagę jako rozpoznanie u pacjentów ze świerzbiczną guzkową, którzy nie odpowiadają na rutynową terapię. Wczesne rozpoznanie pozwala na włączenie efektywnej formy leczenia. Kolejnym aspektem, o którym warto pamiętać, jest wpływ ultrafioletu jako możliwego czynnika wywołującego zmiany o typie pemfigoidu u pacjentów leczonych fototerapią z powodu innych schorzeń dermatologicznych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Woźniak K., Dmochowski M., Placek W.: Pemfigoid – diagnostyka i leczenie. *Dermatol Rev* 2016, 103, 19-34.
2. Chen C.T., Hu H.Y., Chang Y.T., Li C.P.: Cancer is not a risk factor for bullous pemphigoid: 10-year population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2019, 180, 553-558.
3. Al-Salhii W., Ru'aa A.: Pemphigoid nodularis. *J Cutan Med Surg* 2015, 19, 153-155.
4. Hattori M., Shimizu A., Ishikawa O.: Development of pemphigoid nodularis after remission of bullous lesions. *Clin Exp Dermatol* 2019, 44, e1-e2.
5. Barnadas M.A., Gilaberte M., Pujol R., Agusti M., Gelpi C., Alomar A.: Bullous pemphigoid in a patient with psoriasis during the course of PUVA therapy: study by ELISA test. *Int J Dermatol* 2006, 45, 1089-1092.
6. Preesman A.H., Toonstra J., Van Der Putte S.C.J., De Geer D.B., Van Weelden H., Van Vloten W.A.: UV-B-induced bullous pemphigoid restricted to mycosis fungoides plaques. *Clin Exp Dermatol* 1990, 15, 363-366.
7. Vornicescu C., Senila S.C.: Pemphigoid nodularis – rare presentation of bullous pemphigoid: a case report and literature review. *Exp Ther Med* 2019, 17, 1132-1138.
8. Kwong H.L., Lim S.P.R.: Pemphigoid nodularis mimicking nodular prurigo in an immune-suppressed patient with rheumatoid arthritis. *Acta Derm Venereol* 2015, 95, 237-238.
9. Ratnavel R.C., Shanks A.J., Grant J.W., Norris P.G.: Juvenile pemphigoid nodularis. *Br J Dermatol* 1994, 130, 125-126.
10. Das D., Bandyopadhyay D.: Juvenile pemphigoid nodularis: report of a rare case. *Indian Dermatol Online J* 2014, 5, 189-192.
11. Yoshimoto N., Ujiie H., Hirata Y.: Bullous pemphigoid developed in a patient with prurigo nodularis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31, 187-189.
12. Roenigk R.K., Dahl M.V.: Bullous pemphigoid and prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol* 1986, 14, 944-947.
13. Amber K.T., Korta D.Z., De Feraudy S., Grando S.A.: Vesiculobullous eruption in a patient receiving psoralen ultraviolet A (PUVA) treatment for prurigo nodules: a case of PUVA-aggravated pemphigoid nodularis. *Clin Exp Dermatol* 2017, 42, 833-835.
14. Ceryn J., Skibińska M.: UVB-induced bullous pemphigoid in a patient with psoriasis. *Adv Dermatol Allergol* 2022, 39, 228-230.
15. George P.M.: Bullous pemphigoid possibly induced by psoralen plus ultraviolet A therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1995, 11, 185-187.
16. Mochizuki M., Fujine E., Tawada C., Kanoh H., Seishima M.: Pemphigoid nodularis possibly induced by etanercept. *J Dermatol* 2013, 40, 578-579.
17. Ameen M., Harman K.E., Black M.M.: Pemphigoid nodularis associated with nifedipine. *Br J Dermatol* 2000, 142, 575-577.
18. Tahara J., Ono S., Nomura T., Kaku Y., Egawa G., Dainichi T., et al.: A case of dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor-associated pemphigoid nodularis. *Int J Dermatol* 2021, 60, 1159-1160.
19. Vila-Peyeras A., Dominguez-Mahamud C., Terrasa-Sagrasta F., Vila-Mas A., Parera-Amer E., Nadal-Llado C.: Pemphigoid nodularis: an infrequent variant responding to rituximab. *Australas J Dermatol* 2020, 61, 438-439.
20. Shintani T., Ohata C., Koga H., Hamada T., Nakama T., Furumura M., et al.: Combination therapy of fexofenadine and montelukast is effective in prurigo nodularis and pemphigoid nodularis. *Dermatol Ther* 2014, 27, 135-139.

Received: 25.07.2022

Accepted: 25.08.2022

Otrzymano: 25.07.2022 r.

Zaakceptowano: 25.08.2022 r.

How to cite this article

Grzeszczuk M., Woźniacka A., Żebrowska A., Skręta-Śliwińska M.: Pemphigoid nodularis – diagnostic challenges. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2022, 109, 291-298. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.123984>.