

# Trudności terapeutyczne u pacjenta z pęcherzycą liściastą

## Therapeutic difficulties in a patient with pemphigus foliaceus

Katarzyna Juczyńska, Anna Woźniacka, Agnieszka Żebrowska, Elżbieta Waszczykowska

*Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi*

### STRESZCZENIE

Przedstawiono przypadek 49-letniego pacjenta z rozległymi, różnej wielkości zmianami skórnymi o charakterze ognisk rumieniowych z powierzchownymi nadżerkami, zlokalizowanymi głównie na tułowiu. Na podstawie obrazu klinicznego oraz badań immunofluorescencyjnych (bezpośredniego i pośredniego oraz immunoenzymatycznego) rozpoznano u chorego pęcherzycę liściastą. Początkowo zalecono leczenie zgodne z obowiązującym konsensusem Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (prednizon i azatiopryna). Z powodu nasilonego bólu brzucha po dwóch tygodniach leczenia pacjent był hospitalizowany na oddziale chirurgii, gdzie rozpoznano powikłania leczenia w postaci grzybicy przełyku i zapalenia błony śluzowej żołądka. Ze względu na obserwowane objawy niepożądane zmodyfikowano leczenie ogólne. Po zastosowaniu leczenia drugiego rzutu (cyklofosfamid oraz metyloprednizon, początkowo w pulsach, następnie doustnie) nastąpiła poprawa.

**Forum Derm. 2016; 2: 1, 41–43**

**Słowa kluczowe:** pęcherzyca, pęcherzyca liściasta

### ABSTRACT

A case of 49-year old male, who manifested extensive, varied in size, erythematous skin lesions with shallow erosions, on trunk. A diagnosis of pemphigus foliaceus was stated upon clinical manifestations, direct immunofluorescence examination, indirect immunofluorescence examination and enzyme-linked immunosorbent assay for desmoglein 1 antibodies in serum. The patient was initially treated with prednisone and azathioprine, according to consensus of Polish Dermatological Society. After two weeks of treatment, the patient was hospitalized in surgery ward, due to escalated stomach-ache. In the ward, esophageal mycosis and inflammation of the mucous membrane of the stomach were observed and considered as treatment's complications. Due to adverse events observed, second line therapy was administered: cyclophosphamide and methylprednisolone (initially in pulses, than orally). Improvement in clinical manifestations was noted.

**Forum Derm. 2016; 2: 1, 41–43**

**Key words:** pemphigus, pemphigus foliaceus

### OPIS PRZYPADKU

Do kliniki dermatologii został przyjęty 49-letni pacjent z powodu rozległych, różnej wielkości, zlokalizowanych głównie na plecach i klatce piersiowej zmian skórných o charakterze ognisk rumieniowych, z powierzchownymi nadżerkami pokrytymi strupami. Dwa miesiące przed hospitalizacją w okolicy międzyopatkowej pojawiły się pierwsze wykwity, następnie zmiany rozprzestrzeniły się na klatkę piersiową oraz kończyny górne (ryc. 1–2). Błony śluzowe nie były zajęte. W wywiadzie nie stwierdzono chorób przewlekłych, chory twierdził również, że nie przyjmował leków ogólnych oraz miejscowych. Na podstawie obrazu klinicznego podejrzewano chorobę pęcherzową. W celach diagnostycznych wykonano badania immunofluorescencyjne wycinka skóry zdrowej z okolicy zmiany oraz badanie surowicy. W badaniu metodą

immunofluorescencji bezpośredniej (DIF, *direct immunofluorescence*) stwierdzono złogi IgG (+++) oraz złogi składowej C3 dopełniacza (+) w przestrzeniach międzykomórkowych górnych pokładów warstwy kolczystej (ryc. 3). W badaniu metodą immunofluorescencji pośredniej (IIF, *indirect immunofluorescence*) w badanej surowicy na substracie przełyku małpy stwierdzono obecność przeciwciał IgG o mianie 1/160 stwierdzanych w przestrzeniach międzykomórkowych warstwy kolczystej (ryc. 4). Testem immunoenzymatycznym (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) wykryto przeciwciała przeciw desmogleinie-1 (DSG 1). Na podstawie obrazu klinicznego oraz przeprowadzonej diagnostyki u pacjenta rozpoznano pęcherzycę liściastą.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego zalecono prednizon 80 mg/dobę (1 g/kg m.c.),

### Adres do korespondencji:

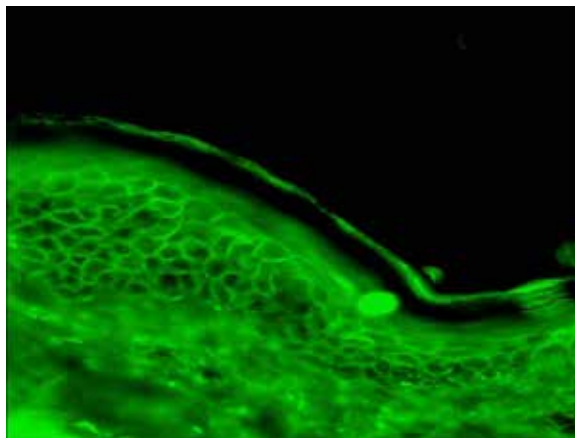
lek. Katarzyna Juczyńska, Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, pl. Hallera 1, bud. 6, 90–647 Łódź, tel.: 042 639 30 93, faks: 042 688 45 65, e-mail: juczynska@yahoo.com



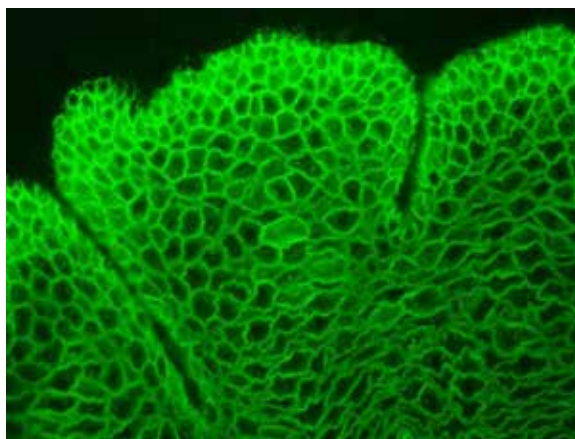
**Rycina 1.** Zmiany skórne. W obrazie klinicznym dominują płytkie nadzěrki



**Rycina 2.** Zmiany skórne. Płytkie nadzěrki i ogniska rumieniowe na skórze pleców



**Rycina 3.** Badanie metodą immunofluorescencji bezpośredniej — IgG w przestrzeniach międzykomórkowych (powiększenie 400-krotne)



**Rycina 4.** Badanie metodą immunofluorescencji pośredniej — przeciwciała IgG w przestrzeniach międzykomórkowych w badanej surowicy na substracie przelyku małpy (powiększenie 400-krotne)

azatioprynę (początkowo 50 mg/dobę, następnie 100 mg/dobę), omeprazol 20 mg/dobę, suplementację potasu oraz glikokortykosteroidy miejscowo. W wyniku terapii uzyskano poprawę stanu klinicznego w zakresie zmian skórnych, w tym wygojenie większości nadzerek i zahamowanie powstawania nowych zmian. Pacjenta w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu.

Po dwóch tygodniach od zakończenia hospitalizacji, podczas leczenia w warunkach ambulatoryjnych, pacjent zaczął skarżyć się na uporczywe dolegliwości bólowe w obrębie jamy brzusznej. Był z tego powodu hospitalizowany na oddziale chirurgii, gdzie na podstawie badania endoskopowego rozpoznano grzybicę przełyku i zapalenie błony śluzowej żołądka, odstawiono glikokortykosteroidy ogólne i azatioprynę, włączono leki przeciwgrzybicze i inhibitory pompy protonowej. Dolegliwości bólowe zmniejszyły się, ale nastąpiło znaczne zaostrzenie stanu zmian skórnych w przebiegu pęcherzyca. Pacjent był ponownie hospitalizowany w klinice dermatologii, gdzie zmieniono leczenie immunosupresyjne:

włączono cyklofosfamid w dawce 50 mg/dobę oraz zastosowano 2 pulsy z metyloprednizolonu po 500 mg/puls. Leczenie kontynuowano preparatem doustnym metyloprednizolonu (32 mg/dobę). Jako leczenie uzupełniające zalecono esomeprazol 40 mg/dobę, flukonazol 100 mg/dobę oraz leki miejscowe. Uzyskano znaczną poprawę stanu klinicznego — ustąpienie większości zmian chorobowych oraz zahamowanie powstawania nowych. Pacjent w stanie ogólnym dobrym został wypisany do domu z zaleceniem kontynuowania leczenia w warunkach ambulatoryjnych. Po stopniowym zmniejszaniu dawek leków pacjent zakończył leczenie po 12 miesiącach od jego rozpoczęcia.

## OMÓWIENIE

Pęcherzyca jest autoimmunologiczną chorobą pęcherzową, charakteryzującą się klinicznie występowaniem pęcherzy lub pęcherzyków o wiotkiej pokrywie, samoistnie pękających, tworzących nadzěrki, które dominują w obrazie zmian chorobowych. Wykwity mogą być zlokalizowane na

skórze gładkiej i/lub na błonach śluzowych, towarzyszyć im może uczucie pieczenia i/lub swiędu [1]. U podłoża tej jednostki chorobowej leżą procesy autoimmunologiczne związane z tworzeniem przeciwciał skierowanych przeciw cząsteczkom adhezyjnym desmosomów. Wyróżniamy dwie odmiany pęcherzycy: zwykłą (PV, *pemphigus vulgaris*) i liściastą (PF, *pemphigus foliaceus*), z odmianami klinicznymi takimi jak: pęcherzyca bujająca (*pemphigus vegetans*), opryszczkowata (*pemphigus herpetiformis*), łojotokowa (*pemphigus seborrhoicus*), zwana rumieniowatą (*pemphigus erythematosus*). Opisano również pęcherzycę paraneoplastyczną (PNP, *paraneoplastic pemphigus*) i pęcherzycę IgA (*IgA pemphigus*) [2]. W pęcherzycy zwykłej przeciwciała klasy IgG skierowane są przeciwko desmogleinie-3, białku, którego ekspresja jest obecna na skórze i śluzówkach. W PV czasami obecne są też przeciwciała skierowane przeciwko DSG 1, która nie wykazuje ekspresji na śluzówkach. Białko to jest głównym autoantygenem w pęcherzycy liściastej. W tej postaci pęcherzycy wykwyty zlokalizowane są głównie w okolicach łojotokowych — w górnej części klatki piersiowej i pleców, na twarzy oraz owłosionej skórze głowy, a pęcherze i nadżerki nie występują na błonach śluzowych [1, 2].

Podstawą diagnostyki chorób pęcherzowych, poza obrazem klinicznym, powinny być na badania immunologiczne (DIF i IIF) oraz immunoenzymatyczne (ELISA), których celem jest wykrycie przeciwciał przeciw desmogleinie 1 lub 3. W leczeniu śródskórkowych chorób pęcherzowych stosuje się glikokortykosteroidy ogólne z lekami immunosupresyjnymi. Do niedawna nie było powszechnie uznanych wytycznych, które ujedynoliciłyby diagnostykę i leczenie pęcherzycy. W 2014 roku opublikowano konsensus opracowany przez grupę ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego [3]. Oparty jest na wytycznych Europejskiego Towarzystwa Akademii Dermatologii i Wenerologii [4].

Według konsensusu zalecanym leczeniem pierwszego rzutu w pęcherzycy zwykłej i liściastej jest prednizon lub prednizon w dawce 1–1,5 mg/kg m.c. z azatiopryną w dawce 1–3 mg/kg m.c./dobę. Dawki glikokortykosteroidów mogą być mniejsze (0,5–1 mg/kg m.c.) w przypadku pęcherzycy liściastej lub jeśli zmiany są ograniczone do błon śluzowych. Lekami drugiego rzutu są: cyklofosfamid (doustnie 1–2 mg/kg lub dożylnie 500 mg co miesiąc), dożylnie pulsy z metyloprednizolonu (500 mg/dobę lub 1000 mg/dobę), mykofenolan mofetylu (2 g/dobę), dożylnie immunoglobuliny (2 g/kg m.c. przez 3–5 dni, pulsy podawane co miesiąc), monoklonalne przeciwciała anti-CD20 (np. rytuksymab 2 × 1 g w dwóch dawkach podzielonych, zalecanych co 2 tygodnie lub dapson).

Omawiane wytyczne uwzględniają również leczenie wspomagające (preparaty do stosowania miejscowego, leki przeciwbólowe) oraz postępowanie wskazane w przypadku przewlekłej glikokortykosteroidoterapii — włącznie inhibitorów pompy protonowej, suplementację potasu, wapnia i witaminy D. W uzasadnionych przypadkach zalecają zastosowanie leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych i antybiotykoterapii — nie ma jednak konkretnych wskazań do włączenia tych leków [3].

W omawianym przypadku zgodnie z konsensem zastosowano w leczeniu pierwszego rzutu prednizon 80 mg/dobę (1 mg/kg m.c.), azatioprynę wyjściowo 50 mg/dobę, następnie 100 mg/dobę (1,25 mg/kg m.c.), omeprazol 20 mg/dobę, suplementację potasu, a w leczeniu wspomagającym glikokortykosteroidy miejscowo. Po dwóch tygodniach leczenia u pacjenta wystąpiła grzybica przełyku oraz zapalenie błony śluzowej żołądka (pomimo stosowania omeprazolu). Obie choroby były objawami niepożądanymi zastosowanych leków immunosupresyjnych. Po odstawieniu leczenia immunosupresyjnego na oddziale chirurgicznym, ze względu na nasilenie zmian w przebiegu choroby pęcherzowej, zdecydowano o włączeniu leków drugiego rzutu: cyklofosfamidu oraz metyloprednizolonu (początkowo w pulsach, następnie w formie doustnej), zintensyfikowano leczenie dodatkowe (esomeprazol i flukonazol) oraz kontynuowano leczenie miejscowe. Uzyskano satysfakcjonującą poprawę stanu klinicznego.

Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczący diagnostyki i leczenia pęcherzycy obowiązuje od dwóch lat. Biorąc pod uwagę opisywany przypadek oraz fakt, że pęcherzyca jest stosunkowo rzadką chorobą (niewiele pacjentów jest zatem leczonych zgodnie z obowiązującym konsensem), wskazana wydaje się dyskusja na temat skuteczności i objawów niepożądanych proponowanego leczenia. Prezentowany przypadek skłania do zwrócenia uwagi nie tylko na objawy uboczne leczenia pierwszego rzutu, ale i na możliwość indywidualnego dostosowywania leczenia (w wybranych przypadkach).

## PIŚMIENNICTWO

1. Kneisel A., Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: clinical manifestations. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2011; 9: 844–856.
2. Mihai S., Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J. Cell. Mol. Med.* 2007; 11: 462–481.
3. Kowalewski C., Dmochowski M., Placek W. i wsp. Diagnostyka i leczenie pęcherzycy — konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Przegl. Dermatol.* 2014; 101: 147–155.
4. Hertl M., Jedlickova H., Karpati S. i wsp. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment — guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29: 405–414.