

# Pemfigoid bliznowaciejący – opis przypadku

## Cicatricial pemphigoid – case report

DOROTA KWAŚNIEWICZ, RAFAŁ BIAŁYNIKI-BIRULA, MARIA ZALESSKA-KRĘCICKA, EUGENIUSZ BARAN,  
MONIKA MORAWSKA-KOCHMAN

Klinika Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi AM we Wrocławiu  
Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii AM we Wrocławiu

Pemfigoid bliznowaciejący (Cicatricial pemphigoid, CP) jest rzadką chorobą pęcherzową o podłożu autoimmunologicznym, dotyczącą przede wszystkim osób po 60 roku życia. W surowicy stwierdza się przeciwciała IgG skierowane przeciwko błonie podstawnej naskórka, a w bezpośrednim badaniu immunofluorescencyjnym można wykazać złogi IgG i składowej C3 dopełniacza. Procesy immunologiczne powodują powstawanie pęcherzy na granicy skóry i naskórka, gojących się przez bliznowacenie. Pęcherze powstają przede wszystkim na powierzchni błon śluzowych, ale mogą obejmować również skórę. Do najbardziej charakterystycznych należą zmiany oczne, które mogą prowadzić do ślepoty. W pracy opisano przypadek 70-letniej kobiety z pemfigoidem bliznowaciejącym, u której napotkano trudności diagnostyczne.

**Słowa kluczowe:** pemfigoid bliznowaciejący, choroba pęcherzowa, krtań, błona śluzowa

Cicatricial pemphigoid (CP) (new name: mucous membrane pemphigoid, MMP) is a rare bullous autoimmune-related disorder which affects mainly people over 60 years old. Antibodies IgG against a basement membrane of an epidermis are detected in the serum, and deposits of IgG and complement C3 are visible in the direct immunofluorescence test. Damage results in bullae at the dermo-epidermal junction, which are cicatrized. Blisters are found usually on mucous membrane, but they may also appear on dermis. Ophthalmic lesions that may sometimes result in blindness belong to the most characteristic features of the disorder. A difficult-to-diagnose case of a 70 year old woman who developed cicatricial pemphigoid has been reported.

**Key words:** Cicatricial pemphigoid, Bullous disease, larynx, Mucous membrane

© Otolaryngologia 2011, 10(3): 134-137

www.mediton.pl/orl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dorota Kwaśniewicz  
Klinika Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi  
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław  
tel. (71) 7343700; d.kwasniewicz@op.pl

## WSTĘP

Pemfigoid bliznowaciejący (*Cicatricial pemphigoid* – CP, obecnie określany jako: *Mucous membrane pemphigoid* – MMP) jest przewlekłą chorobą pęcherzową o podłożu autoimmunologicznym, w przebiegu której powstają podnaskórkowe i podśluzówkowe pęcherze. Można wyróżnić trzy podstawowe odmiany pemfigoidu bliznowaciejącego; oczny, obejmujący błony śluzowe i dotyczący skóry. Zmiany zlokalizowane są przede wszystkim na błonach śluzowych jamy ustnej i spojówkach, ale mogą znajdować się także na błonach śluzowych jam nosowych, w gardle, krtani, odbycie, przełyku, narządach płciowych [1-5]. Charakterystyczne dla CP jest ustępowanie zmian i gojenie się z pozosta-

wieniem blizn, w zależności od lokalizacji mogą prowadzić do ślepoty, a nawet powodować duszność [1].

Etiopatogeneza CP nie jest do końca poznana, najbardziej prawdopodobne jest tło immunologiczne i predyspozycje genetyczne. U pacjentów z CP znamienne częściej niż w populacji zdrowej występują antygeny HLA-DR2, HLA-DR4, DQW7. Występowanie HLA-B12 uznaje się za genetyczny marker pemfigoidu bliznowaciejącego [6]. W powstawaniu pęcherzy odgrywają rolę autoprzeciwciała skierowane przeciwko strukturom błony podstawnej. Do najbardziej charakterystycznych należą przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi pemfigoidu 180 (BP 180), laminie 5, kolagenowi typu VII, integry-

nie  $\beta 4$  oraz innym antygenom białkowym (45 kD, 168 kD, unceinie) [7].

CP jest chorobą przewlekłą i postępującą, często z wielokrotnymi nawrotami. Jednak zdarzają się również postaci łagodne o zasięgu ograniczonym jedynie do jamy ustnej. CP dotyczy głównie osób po 60 roku życia, chociaż odnotowano również pojedyncze przypadki u osób poniżej 20 roku życia [2]. Kobiety zapadają na tę chorobę dwa razy częściej niż mężczyźni. Nie zaobserwowano geograficznej, czy rasowej predylekcji [4]. Zachorowalność określa się na 0,5-3,2 nowych przypadków na 100 tys. osób w populacji w ciągu roku [8]. Na rozwój choroby u osób predysponowanych genetycznie prawdopodobnie mają wpływ infekcje wirusowe, bakteryjne i niektóre leki. CP należy do fakultatywnych rewelatorów chorób nowotworowych narządów wewnętrznych. U pacjentów, u których stwierdzono przeciwciała przeciwko laminie 5, występuje zwiększone ryzyko choroby nowotworowej narządów wewnętrznych [6-8].

Rozpoznanie CP opiera się na obrazie klinicznym, badaniu histopatologicznym i immunopatologicznym i serologicznym. Typowy obraz kliniczny to napięte pęcherze szybko przechodzące w nadżerki i gojące się z wytworzeniem blizn. Obraz histopatologiczny to podnaskórkowy pęcherz z towarzyszącym przewlekłym naciekiem zapalnym z limfocytów T-helper (CD4+), komórek Langerhansa (CD1+) i makrofagów w skórze właściwej. Bezpośrednie badanie immunofluorescencyjne wycinka skórniego z okolicy ogniska chorobowego ujawnia linijne złożgi IgG i C3, rzadziej IgA wzdłuż granicy skórno-naskórkowej. W surowicy stwierdza się przeciwciała IgG skierowane przeciwko błonie podstawnej naskórka [2,3,4,9].

## OPIS PRZYPADKU

70-letnia pacjentka była po raz pierwszy hospitalizowana w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii AM we Wrocławiu w 2006 roku z powodu zmian pęcherzowych na przedramieniu lewym i na błonach śluzowych jamy ustnej. Pęcherze miały dobrze napiętą, błyszczącą pokrywę i były umiejscowione na podłożu rumieniowym. Obraz kliniczny odpowiadał pemfigoidowi pęcherzowemu lub bliznowaciejącemu. W bezpośrednim badaniu immunofluorescencyjnym wycinka skórniego z okolicy ogniska chorobowego na tułowiu wykazano obecność linijskich złogów IgG i IgM oraz składowych dopełniacza C1q i C3c. Obraz ten odpowiadał pemfigoidowi. Nie wykazano krążących przeciwciał typu pemphigoid w pośrednim badaniu immunofluorescencyjnym na substracie przetyku małpy, ani

na substracie splitu skórniego. W badaniu histologicznym wycinka skórniego (barwienie hematoksyliną-eozyną), stwierdzono podnaskórkowy pęcherz. Ponadto w skórze właściwej wykazano rozproszony, niezbyt obfity, przewlekły naciek zapalny z tendencją do gromadzenia się wokół naczyń. Pacjentka została skierowana na badanie endoskopowe gardła i krtani. W badaniu laryngologicznym stwierdzono zmiany pęcherzowe na nagłośni, której błona śluzowa była przekrwiona.

Na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych rozpoznano pemfigoid pęcherzowy lub bliznowaciejący. Z braku możliwości nie wykonano badań serologicznych metodą ELISA wobec antygeny BPAG2 (domeny NC16A) i/lub immunoblottingu w celu określenia rodzaju krążących przeciwciał ani badań immunologicznych bezpośrednich z zastosowaniem mikroskopii konfokalnej.

Włączono leczenie kortykosteroidami w średnich dawkach – prednizon 40 mg/d. Zmiany skórne ustąpiły bez pozostawienia blizny po kilku tygodniach leczenia, natomiast zmiany na błonach śluzowych utrzymywały się cały czas. Leczenie to przerwano po roku z powodu skazy naczyniowej, wystąpiły wybroczyny na przedramieniu, prawdopodobnie wywołane przez kortykosteroidoterapię. Kortykosteroidy zastąpiono dapsonem w dawce 100 mg/d. Leczenie to utrzymano przez 1,5 roku i zakończono z powodu anemii, której wystąpienie wiązano z podawanym lekiem. Obecnie pacjentka jest leczona metotreksatem w dawkach powodujących immunosupresję tj. 15 mg doustnie raz w tygodniu.

Po 3 latach trwania choroby ponownie wykonano bezpośrednie badanie immunofluorescencyjne skóry z okolicy zmiany. Tym razem wykazano jedynie złożgi IgG o linijskim układzie wzdłuż granicy skórno-naskórkowej. Nie stwierdzono złogów IgA, IgM i składowych dopełniacza jak uprzednio. Nie wykazano, w pośrednim badaniu immunofluorescencyjnym na dwóch substratach jak uprzednio, krążących przeciwciał typu pemphigoid. W laryngologicznym badaniu videoskopowym stwierdzono zmiany typowe dla pemfigoidu umiejscowione na błonach śluzowych jamy ustnej – na dolnej powierzchni języka oraz na błonie śluzowej policzka prawego, białe płaskie pęcherze zlokalizowane na tylnej ścianie gardła dolnego w okolicy wejścia do przełyku. W krtani zmiany zlokalizowane na obu fałdach głosowych obejmujące przednią część fałdów głosowych i spoidło przednie oraz w okolicy zachyłka gruszkowatego prawego. Płaskie zmiany pęcherzowe na błonie śluzowej przegrody nosa i dna jamy nosowej po stronie lewej.

Podstawowe badania laboratoryjne były w granicach normy poza przyspieszonym OB, rzędu 34-56. Z uwagi na zajęcie śluzówki oka – mostkowate blizny i utrzymywanie się zmian na błonach śluzowych rozpoznano pemfigoid bliznowaciejący.

## OMÓWIENIE

Zmiany w przebiegu CP powstają na skutek patologicznych reakcji zapalnych toczących się na granicy skórno-naskórkowej przy udziale enzymów proteolitycznych produkowanych przez komórki nacieku zapalnego [10,11]. Obejmują one pierwotnie błony śluzowe, jednak u 25% pacjentów występują również na skórze. Najczęstszą lokalizacją zmian jest jama ustna – 90%, zmiany oczne występują u 60-70% chorych, w nosogardle u 30%, w jamach nosa u 15-23%, a w krtani u 8-21% pacjentów [3-5]. Zmiany w jamie ustnej najczęściej występują pod postacią złuszczonego zapalenia dziąseł i bolesnych nadżerek utrudniających spożywanie pokarmów [2,6,12]. Zmiany oczne to przede wszystkim bliznowaciejące zapalenie spojówek prowadzące do ślepoty. Natomiast zmiany w obrębie krtani zlokalizowane są najczęściej na nagłośni i fałdach nalewkowo-nagłośniowych, nie występuje wówczas duszność. Znacznie rzadziej występują zmiany obejmujące głośnię oraz okolice podgłośniową, które z powodu zwężenia dróg oddechowych mogą powodować zagrożenie życia [1,4]. W krtani zmiany mają charakter obrzęku, pęcherzy lub owrzodzeń gojących się przez postępujące bliznowacenie.

Przebieg CP może być bardzo zróżnicowany, poczynając od pacjentów „niskiego ryzyka” z izolowanymi zmianami w obrębie jamy ustnej czy skóry, kończąc na tzw. pacjentach „wysokiego ryzyka” z trudno gojącymi się zmianami ocznymi, w nosogardle, przełyku, krtani [1,4,13-17]. W zależności od obrazu klinicznego postępowanie polega na stosowaniu miejscowym glikokortykosteroidów, profilaktyce wtórnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i włączeniu leczenia przeciwbólowego. W niektórych przypadkach konieczne jest bardziej intensywne leczenie skojarzone: podawane ogólnoustrojowo glikokortykosteroidy z dapsonem lub lekami immunosupresyjnymi (prednizolon, metotreksat, cyklofosfamid, cyklosporyna A, azatiopryna). Wymienione leki mają liczne działania niepożądane, co może być groźne zwłaszcza u pacjentów w wieku podeszłym z wieloma chorobami towarzyszącymi [6].

Ważnym aspektem opisywanego przypadku było umiejscowienie zmian. Od początku choroby

główne dolegliwości dotyczyły zmian na błonach śluzowych jamy ustnej i gardła. Przez cały czas trwania choroby były obecne zmiany pęcherzowe na błonach śluzowych jamy ustnej, natomiast zmiany skórne ustąpiły całkowicie. Po zaprzestaniu podawania dapsonu wystąpiły zmiany skórne w postaci ognisk naciekowo-nadżerkowych w okolicy międzyłopatkowej oraz na piersiach, ponadto na obu podudziach i pojedyncze na przedramionach. Dodatkowo doszło do zajęcia śluzówki oka i powstania zrostów spojówki gałkowej z powiekową. W tym czasie znacząco nasiliły się zmiany na błonach śluzowych jamy ustnej i gardła. Nigdy nie stwierdzano zmian na błonach śluzowych narządów płciowych.

Obserwowany na początku choroby obraz kliniczny był niejednoznaczny i można było zakładać, że pacjentka choruje na pemfigoid pęcherzowy lub bliznowaciejący. Ostatecznie zrosty śluzówki oka i obecność trudno gojących się zmian na błonach śluzowych gardła, mimo braku blizn na skórze skłonił do ostatecznego rozpoznania pemfigoidu bliznowaciejącego. Niemniej w celu określenia rodzaju przeciwciał konieczne byłoby wykonanie badania bezpośredniego z zastosowaniem mikroskopii konfokalnej (LSCM) oraz badań serologicznych wobec rekombinowanych fragmentu antygenów BPAG2 (domena NC16A).

Pemfigoid bliznowaciejący (CP) należy różnicować z innymi chorobami o tle autoimmunologicznym w przebiegu, których powstają podnaskórkowe pęcherze jak klasyczny pemfigoid (BP), czy *epidremolysis bullosa acquisita* (EBA). W postawieniu rozpoznania pomocne może być stwierdzenie obecności przeciwciał charakterystycznych dla CP jak przeciwciała skierowane przeciwko BP 180, laminie5, kolagenowi typu VII i  $\beta$ 4 integrynie. Przeciwciała występujące w przebiegu CP należą nie tylko do klasy IgG, ale także IgA. Przypadki, w których stwierdza się występowanie przeciwciał IgA lepiej odpowiadają na leczenie, obecność obu klas przeciwciał wskazuje na gorsze rokowanie i gorszą odpowiedź na leczenie. Również technika mikroskopii konfokalnej jest przydatna do różnicowania autoimmunologicznych podnaskórkowych chorób pęcherzowych. Umożliwia ona dokładną lokalizację związanych in vivo przeciwciał w zonie błony podstawnej. Technika mikroskopii konfokalnej ma szczególną wartość diagnostyczną u chorych, u których nie stwierdzono krążących przeciwciał [18]. Ograniczeniem tej metody jest jej mała dostępność w Polsce.

## WNIOSKI

CP jest chorobą występującą dość rzadko, jednak zdarza się, że pacjent z dolegliwościami bólowymi w zakresie jamy ustnej, górnego odcinka przewodu pokarmowego, czy oddechowego zgłasza się po pomoc w pierwszej kolejności do lekarza laryngologa. Bolesne ubytki i owrzodzenia błon śluzowych, wymagają dokładnego badania laryngologicznego,

a często również badania endoskopowego jamy nosa, nosogardła i krtani, a w razie podejrzenia CP lub innej choroby o tle autoimmunologicznym niezbędna jest ścisła współpraca z dermatologiem. Takie postępowanie umożliwi wczesną diagnostykę i wprowadzenie odpowiedniego leczenia co skutkuje często łagodniejszym przebiegiem choroby. Proces leczenia chorych na CP wymaga postępowania interdyscyplinarnego.

## Piśmiennictwo

- Whiteside OJ, Martinez Devesa P, Ali I, Capper JW. Mucous membrane pemphigoid: nasal and laryngeal manifestations. *J Laryngol Otol* 2003; 117: 885-888.
- Ojha J, Bhattacharyya I, Stewart C, Katz J. Cicatricial pemphigoid with severe gingival and laryngeal involvement in an 18-year-old female. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 104: 363-367.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Blistering diseases. (w) *Dermatology*. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC (red.). Springer, Heidelberg 2000: 649-695.
- Boedeker CC, Termeer CC, Staats R, Ridder GJ. Cicatricial pemphigoid in the upper aerodigestive tract: diagnosis and management in severe laryngeal stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003; 112: 271-275.
- Mizaria ID, Sperandio F, Bohadana SC, Braga N, Romano FR, Miniti A. Cicatricial pemphigoid: report of five cases. *Ear Nose Throat J*. 2002; 81: 442-448.
- Brydak-Godowska J, Moneta-Wielgoś J, Pauk-Domańska M, Dróbecka-Brydak E, Samsel A, Kęcik M i wsp. Diagnostyka i leczenie zachowawcze ocznego pemfigoidu bliznowaciejącego. *Klinika Oczna* 2005; 107: 725-727.
- Reduta T, Ludańska H, Woźniak K i wsp. Przypadek pemfigoidu bliznowaciejącego skutecznie leczonego tetracykliną. *Przegl. Dermatol.* 2007; 3: 423-427.
- Wójcicka-Rubin A, Kurnatowska AJ, Żebrowska A, Peterson-Jęckowska R. Pemfigoid błon śluzowych – opis przypadku oraz uwagi diagnostyczno – terapeutyczne dla stomatologów. *Dent Med Prob.* 2005; 42: 683-687.
- Narbutt J, Erkiert A, Torzecka JD, Kwiecień A. Czy znajomość skórnych zespołów paraneoplastycznych może być przydatna we wczesnym rozpoznawaniu chorób nowotworowych. *Onkol Pol.* 2003; 6(3): 117-122.
- Dmochowski M. Pęcherzyca i pemfigoid w Miami Beach. Spostrzeżenia ze zjazdu International Investigative Dermatology 2003. *Post Dermatol Alergol.* 2003; 20: 176-177.
- Żebrowska A, Bogdańska M, Waszczykowska E. Metaloproteinazy i adamalizyny w patomechanizmie pemfigoidu. *Post Dermatol Alergol.* 2005; 22: 283-287.
- Grabowska E, Charazińska-Carewicz K. Złuszczające zapalenie dziąseł – rozpoznanie i różnicowanie. *Borgis - Nowa Stomatologia.* 2002; 2: 207-213.
- Mittal RR, Kullar J, Sethi PS. Brunsting Perry Cicatricial Pemphigoid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2000;66:304-305.
- Nousari HC, Rencic A, Hsu R, Yancey KB, Anhalt GJ. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid with antibodies against the gamma2 subunit of laminin 5. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 173-176.
- Sanfilippo P, Lee G. Ocular cicatricial pemphigoid. *Clin Exp Optom* 2003; 86: 47-50.
- Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F, Khumalo N. Interventions for mucous membrane pemphigoid/ cicatricial pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Arch Dermatol.* 2002;138:380-384.
- Lugović L, Buljan M, Šitum M, Poduje S, Bulat V, Vucić M i wsp. Unrecognized cicatricial pemphigoid with oral manifestations and ocular complications. A case report. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2007; 15: 236-242.
- Woźniak K, Kowalewski C. Różnicowanie autoimmunologicznych podnaskórkowych chorób pęcherzowych skóry z zastosowaniem mikroskopii konfokalnej. *Przegl. Dermatol.* 2000; 1: 13-18.