

Pemfigoid pęcherzowy – badanie retrospektywne populacji pacjentów hospitalizowanych w Klinice Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego oraz na oddziałach dermatologicznych województwa śląskiego

Bullous pemphigoid – a retrospective study of the population of patients hospitalized in the Chair and Clinic of Dermatology, Silesian Medical University, and Departments of Dermatology in Silesia

Beata Bergler-Czop, Ligia Brzezińska-Wcisło, Anna Lis-Święty, Magdalena Podskarbi

Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach,
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ligia Brzezińska-Wcisło

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 6: 506–513

Streszczenie

Wprowadzenie: Pemfigoid pęcherzowy (*pemphigoid bullosus*) jest najczęściej występującym schorzeniem z grupy chorób pęcherzowych. Dotyczy zwykle osób starszych, a ryzyko względne zachorowania w 90. roku życia jest blisko 300-krotnie większe niż w 60. roku życia. W 15–20% przypadków pemfigoid pęcherzowy może być rewelatorem paraneoplastycznym. Opisywano przypadki typowych pęcherzowych zmian skórnych zarówno poprzedzających rozwój, jak i współistniejących z nowotworami.

Cel: Ocena częstości występowania pemfigoidu w różnych grupach wiekowych, metod i wyników leczenia, współistnienia z chorobami nowotworowymi (ewentualnie zespół paraneoplastyczny) i innymi schorzeniami dodatkowymi, wpływu leków stosowanych przez pacjentów na etiologię pemfigoidu, czynników rokowniczych, obecności eozynofilii i stężenia albumin w surowicy.

Materiał i metody: Badanie przeprowadzono za pomocą retrospektywnej analizy wśród 235 pacjentów, w tym 142 kobiet i 93 mężczyzn, ze średnią wieku 68,67 ±12,3 roku, hospitalizowanych w Klinice Dermatologii SUM w Katowicach i na 10 oddziałach dermatologicznych województwa śląskiego w latach 2000–2009.

Wyniki: W leczeniu ogólnym najczęściej stosowano prednizon w monoterapii (70 pacjentów, 29,7%) lub leczenie kojarzone kortykosteroidem i antybiotykiem lub lekiem immunosupresyjnym (107 pacjentów, 45,53%). Efekty terapii oceniono jako bardzo dobre u 139 pacjentów (59,1%), dobre u 71 pacjentów (30,2%), a jako dostateczne u 25 pacjentów (10,7%). U 206 chorych (87,65%) występowały współistniejące ogólnoustrojowe schorzenia towarzyszące, a u kolejnych 10 (4,25%) rozpoznano chorobę nowotworową. Eozynofilię stwierdzono u 75 pacjentów (31,9%), a hipalbuminemię u 131 osób (55,75%).

Wnioski: Badanie potwierdziło, że pemfigoid pęcherzowy występuje zwykle u osób po 65. roku życia. U pacjentów często stwierdza się współwystępowanie ogólnoustrojowych schorzeń towarzyszących, wśród których należy brać pod uwagę także schorzenia nowotworowe.

Słowa kluczowe: pemfigoid, zespół paraneoplastyczny, leczenie.

Abstract

Introduction: Bullous pemphigoid is the most common bullous disease. It affects mainly elderly people; the relative risk of falling ill at the age of 90 is almost 300 times higher than at the age of 60. Bullous pemphigoid can be a paraneoplastic sign – there are described cases of malignant tumour before, during and after the appearance of typical bullous skin changes. The number of patients with a malignant internal tumour has been estimated at 15–20%.

Adres do korespondencji: dr n. med. Beata Bergler-Czop, Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice, tel./faks +48 32 256 11 82, e-mail: biuro@labderm.pl

Aim: To assess the risk of falling ill in various age groups, methods and results of treatment, coexistence with malignant tumours (paraneoplastic syndrome?) and other diseases, influence of drugs used by patients for aetiology of bullous pemphigoid, and evaluation of prognostic factors such as eosinophilia and albumin level in blood serum.

Material and methods: The study was conducted with retrospective analysis of 235 patients, 142 women and 93 men, average 68.67 ±12.3 years old, hospitalized in the Department of Dermatology, Medical University of Silesia, and 10 dermatology wards in Silesian province in the years 2000-2009.

Results: Prednisone was the most frequently used drug in oral monotherapy (70 patients, 29.7%), then oral corticosteroids with antibiotics or immunosuppressive treatment (107 patients, 45.53%). Therapy effect was evaluated as very good in 139 patients (59.1%), good in 71 patients (30.2%) and satisfactory in 25 patients (10.7%). In 206 patients (87.65%) comorbidities were found, and in 10 patients (4.25%) cancer occurred. Eosinophilia was found in 75 patients (31.9%) and hypoalbuminaemia in 131 patients (55.75%).

Conclusions: This study confirmed that bullous pemphigoid usually occurs after age 65; in patients comorbidities often coexist, with the possibility of some types of cancer among them.

Key words: pemphigoid, paraneoplastic syndrome, treatment.

Wprowadzenie

Pemfigoid pęcherzowy (*pemphigoid bullosus*) jest najczęściej występującym schorzeniem z grupy chorób pęcherzowych. Dotyczy zwykle osób starszych, a ryzyko względne zachorowania w 90. roku życia jest blisko 300-krotnie większe niż w 60. roku życia [1]. Uważa się jednak, że chorobę tę można spotkać w każdej grupie wiekowej. Etiologia pemfigoidu nadal nie jest znana. Główną rolę przypisuje się przeciwciałom przeciwko antygenom strefy błony podstawnej (*basement membrane zone* – BMZ).

Początek choroby może być niecharakterystyczny, na skórze mogą pojawiać się zmiany pokrzywkowate, rumieniowato-obrzękowe lub wypryskowe. Z czasem dochodzi do rozwoju pęcherzy na podłożu skóry niezmięnionej lub w obrębie rumieni i obrzęków, o stosunkowo trwałej, napiętej pokrywie wypełnionej płynem surowicznym. W wyniku ich pęknięcia powstają nadżerki pokryte krwotocznymi strupami. Zmianom skórny może towarzyszyć świąd. U ok. 20–30% chorych mogą pojawić się zmiany w obrębie błon śluzowych jamy ustnej w postaci drobnych pęcherzy lub dobrze odgraniczonych, bolesnych nadżerek, ustępujących bez bliznowacenia.

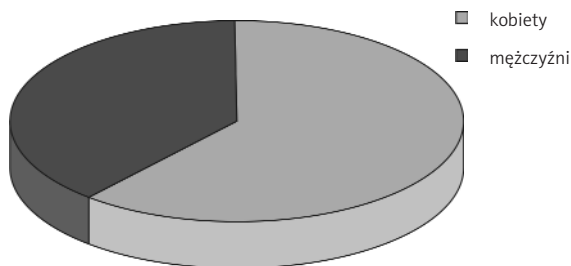
Diagnostyka różnicowa obejmuje przede wszystkim inne choroby pęcherzowe (linijna IgA dermatoza, pęcherzyca zwykła, opryszczkowe zapalenie skóry, nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka).

Wykształcenie się pęcherza jest efektem procesów komórkowych i humoralnych, związanych z aktywacją dopełniacza, naciekiem komórek obojętnochłonnych, degranulacją mastocytów i aktywacją makrofagów. Do rozszczepienia naskórka dochodzi w górnej części blaszki jasnej, tuż pod keratynocytami warstwy podstawnej, wskutek uwolnienia enzymów proteolitycznych. U ponad 95% pacjentów występują przeciwciała klasy IgG skierowane przeciwko jednemu z dwóch typów antygenów – BPAG2 (typ XVII kolagenu), który jest przezbłonową składową hemidesmosomu o ciężarze 180 kDa, oraz BPAG1, białkiem o ciężarze 230 kDa związanym z wewnętrzną blaszką hemidesmosomu. BPAG2 jest antygenem ze-

wnątrzkomórkowym i uważa się go za miejsce rozpoczęcia procesu chorobowego.

Badanie histopatologiczne pozwala na wstępne rozpoznanie pemfigoidu. Typowym obrazem jest podnaskórkowy pęcherz, którego pokrywą stanowi cały naskórek. W celu potwierdzenia rozpoznania rutynowo wykorzystuje się techniki immunofluorescencji pośredniej (*indirect immunofluorescence* – IIF) – wykrywanie w surowicy autoprzeciwciał BP 180 i BP 230 metodą ELISA lub immunoblot – oraz immunofluorescencji bezpośredniej (*direct immunofluorescence* – DIF) – wykrywanie złożeń składowej C3 dopełniacza i IgG wzdłuż łączy skórno-naskórkowego w wycinku skórny z pogranicza zmiany. Zaproponowano także cztery kliniczne kryteria, które mogą ułatwić rozpoznanie pemfigoidu na podstawie obrazu klinicznego – wiek powyżej 70 lat, niewystępowanie atroficznych zmian bliznowaciejących, brak zmian w obrębie błon śluzowych, brak lub dyskretne zmiany w obrębie skóry twarzy i szyi [2–4].

Pemfigoid pęcherzowy może być rewelatorem paraneoplastycznym. Opisywano przypadki wystąpienia nowotworu złośliwego przed ujawnieniem, w trakcie lub po pojawieniu się typowych pęcherzowych zmian skórnych. Liczbę pacjentów z nowotworem narządów wewnętrznych oszacowano na 15–20%. Pemfigoid paraneoplastyczny najczęściej współistnieje z gruczolakorakami przewodu pokarmowego, szczególnie żołądka i jelita grubego. Rzadziej stwierdzano współistnienie raków skóry, błony śluzowej macicy, sutka, płuc, ślinianki, gruczołu krokowego i chorobą Castelmanna. Niektórzy autorzy podają jednak w wątpliwość związek pemfigoidu ze zwiększeniem ryzyka onkologicznego – wyniki badań nie rozstrzygają jednoznacznie, czy częstość występowania nowotworów jest częstsza niż w grupie kontrolnej [5, 6]. Opisano także przypadki zachorowania po stosowaniu leków, zwłaszcza po jednoczesnym przyjmowaniu leków przeciwnadciśnieniowych i moczopędnych (szczególnie furosemidu). Rokowanie w pemfigoidzie pęcherzowym zależy od wieku, schorzeń towarzyszących oraz indeksu Karnofsky'ego, a w mniejszym stopniu od rozległości zmian skórnych [7].



Ryc. 1. Kobiety i mężczyźni z rozpoznaniem pemfigoidu



Ryc. 2. Pacjentka, lat 85, wysiew dobrze napiętych pęcherzy na tułowie, kończynach górnych i dolnych

Dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia zgonu jest małe stężenie albumin w surowicy [8]. Fairley i wsp. [9] jako czynniki rokownicze podają również poziom eozynofili oraz IgE u chorych. Za główną przyczynę zgonu u pacjentów z pemfigoidem uważa się powikłania lecznicze, chociaż steroidy nadal są uważane za lek z wyboru, w dawce 0,5–1,0 mg/kg m.c./dobę w przeliczeniu na prednizon. Rzadziej stosuje się azatioprynę (należy bezwzględnie unikać jednoczesnego podawania allopurinolu – ryzyko wystąpienia mielodysplazji), chlorambucyl, mikofenolan mofetilu, metotreksat, dapson, antybiotyki (makrolidy lub tetracykliny) w połączeniu z amidem kwasu nikotynowego, dożylnie wlewy immunoglobulin i plazmaferezę. Za najbezpieczniejszą terapię uważa się silnie działające steroidy stosowane miejscowo. Obecnie w leczeniu ciężkich

postaci pemfigoidu pęcherzowego prowadzi się badania kliniczne z zastosowaniem leków biologicznych – rituksymabu, imatinibu i etanerceptu [3, 10–12]. Monnier-Murina i wsp. [13] przedstawili przypadek pemfigoidu pęcherzowego u pacjenta z łuszczycą, który został indukowany terapią efalizumabem.

Cel

Celem pracy była ocena częstości występowania pemfigoidu w różnych grupach wiekowych, metod i wyników leczenia, współistnienia z chorobami nowotworowymi (ewentualnie zespół paraneoplastyczny?) i innymi schorzeniami dodatkowymi, wpływu leków stosowanych przez pacjentów na etiologię pemfigoidu, czynników rokowniczych, obecności eozynofilii i stężenia albumin w surowicy.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono za pomocą retrospektywnej analizy historii chorób oraz kartotek leczenia ambulatoryjnego pacjentów, którzy w latach 2000–2009 byli hospitalizowani w Klinice Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego oraz na 10 oddziałach dermatologicznych województwa śląskiego z rozpoznaniem pemfigoidu pęcherzowego. Pod uwagę brano dane z pierwszego pobytu diagnostycznego w klinice i na oddziale dermatologicznym. Wykluczono pacjentów wcześniej leczonych i diagnozowanych w innych placówkach.

Wyniki

W latach 2000–2009 w Klinice Dermatologii i na oddziałach dermatologicznych hospitalizowano 235 pacjentów z rozpoznaniem pemfigoidu pęcherzowego – 142 kobiety i 93 mężczyzn. Średnia wieku wynosiła 68,67 ±12,13 roku, z czego średnia wieku kobiet 71,4 ±13,01 roku, a mężczyzn 67,36 ±13,02 roku (ryc. 1–6.). Średni czas trwania różnie nasilonych zmian skórnych przed diagnostyką wynosił aż 27 mies. (u kobiet – 32,65 mies., a u mężczyzn 29,3 mies.).

W badaniu histopatologicznym wycinka skóry u 100% pacjentów potwierdzono rozpoznanie pemfigoidu pęcherzowego. Badanie DIF wykonano u 147 chorych (62,55%, 82 kobiet, 65 mężczyzn). Wynik dodatni uzyskano u 139 pacjentów (94,55%, 78 kobiet i 61 mężczyzn), natomiast ujemny – u 8 osób (5,45%, 4 kobiet i 4 mężczyzn) (ryc. 7., tab. 1).

Badanie IIF przeprowadzono u wszystkich badanych pacjentów. Wynik dodatni uzyskano u 227 osób (96,6%, 137 kobiet i 90 mężczyzn), ujemny – u 8 osób (3,4%, 5 kobiet i 3 mężczyzn) (ryc. 8., tab. 1).

Podwyższony poziom leukocytozy stwierdzono u 27 chorych (11,5%, 17 kobiet i 10 mężczyzn). U jednego mężczyzny (0,42%) poziom leukocytów był obniżony. Podwyższony poziom eozynofili wykazano u 75 pacjentów (31,9%, 49 kobiet i 26 mężczyzn). Stężenie albumin było



Ryc. 3. Pacjentka, lat 65, rumienie, pęcherze zlokalizowane wzdłuż blizny po prawostronnej mastektomii



Ryc. 4. Pacjentka, lat 65, napięte pęcherze, rumienie i nadżerki umiejscowione na plecach



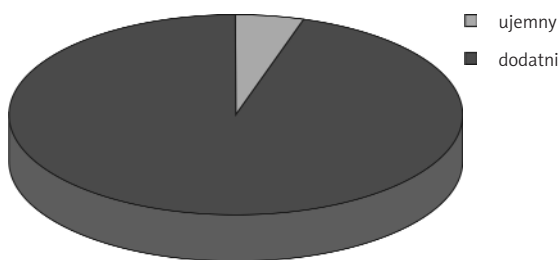
Ryc. 5. Pacjentka, lat 81, pęcherze o podłożu rumieniowym, rumienie obrzękowe i nadżerki na kończynach górnych



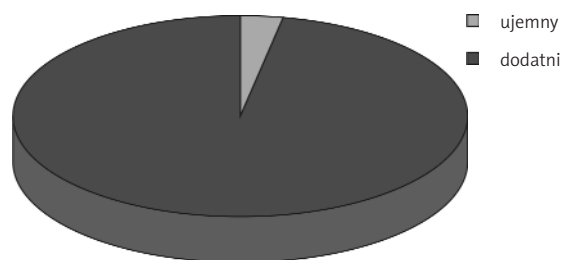
Ryc. 6. Pacjentka, lat 81, liczne pęcherze o podłożu rumieniowym, rumienie obrzękowe i nadżerki na tułowiu i kończynach

zmniejszone u 131 chorych (55,75%; 81 kobiet i 50 mężczyzn) (ryc. 9).

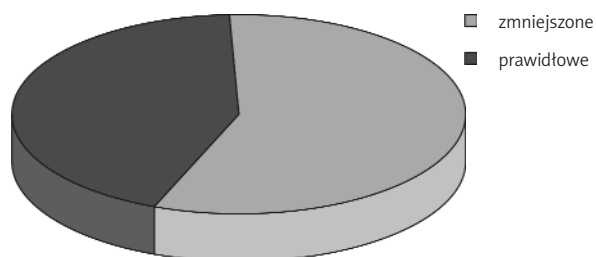
W ogólnym leczeniu pemfigoidu pęcherzowego najczęściej stosowano prednizon [70 osób (29,7%), 39 mężczyzn i 31 kobiet]. Wyniki wykorzystania innych metod leczenia ogólnego tego schorzenia przedstawiono w tab. 2.



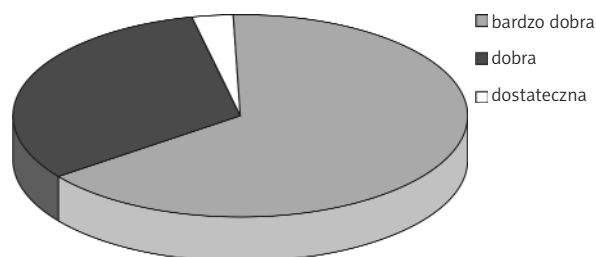
Ryc. 7. Wyniki DIF u badanych pacjentów



Ryc. 8. Wyniki IIF u badanych pacjentów



Ryc. 9. Stężenie albumin u chorych z rozpoznanym pemfigoidem



Ryc. 10. Odpowiedź na leczenie pemfigoidu

Tab. 1. Wyniki DIF i IIF u badanych chorych

Metoda	Liczba badań	Wynik ujemny	Wynik dodatni
DIF	147	8	139
IIF	235	8	227

Tab. 2. Metody leczenia ogólnego pemfigoidu pęcherzowego

Metoda leczenia ogólnego	Liczba pacjentów	Kobiety	Mężczyźni
metyloprednizolon	51	38	13
prednizon	70	31	39
deksametazon	8	0	8
deksametazon i.v.	7	2	5
triamcynolon	13	11	2
metyloprednizolon pulsus i.v.	14	9	5
azatiopryna	19	8	11
cyklofosfamid	16	10	6
chlorambucyl	11	3	8
dapson	19	17	2
erytromycyna z witaminą PP	36	27	9
doksycyklina	11	5	6
ceftriakson	21	14	7

Wszystkich pacjentów leczono zewnętrznymi preparatami kortykosteroidów i emolientami. U 107 chorych (45,53%, 71 kobiet i 36 mężczyzn) stosowano więcej niż jeden lek ogólny (najczęściej kortykosteroid ogólny i antybiotyk lub kortykosteroid i lek immunosupresyjny). Zastosowane leczenie zostało ocenione jako bardzo dobre u 139 osób (59,1%, 61 kobiet i 78 mężczyzn), jako dobre u 71 pacjentów (30,2%, 65 kobiet i 6 mężczyzn), a jako dostateczne u 25 osób (10,7%, 16 kobiet i 9 mężczyzn) (ryc. 10).

U 206 chorych (87,65%) występowały następujące schorzenia towarzyszące: nadciśnienie tętnicze (121 osób, 59,9%), choroba niedokrwienna serca (29 pacjentów, 14,35%), padaczka (17 osób, 8,41%), cukrzyca typu 2 (27 pacjentów, 13,36%), niedoczynność tarczycy (12 osób, 5,94%, w tym u 4 autoimmunologiczne zapalenie tarczycy). U 10 pacjentów (4,25%) stwierdzono choroby nowotworowe (1 – przewlekła białaczka limfatyczna, 3 – rak sutka, 1 – rak nerki prawej, 2 – gruczolakorak prostaty, 2 – rak płuc, 1 – czerniak złośliwy). Z powodu współistniejących schorzeń 79 pacjentów (33,6%) przyjmowało leki. Najczęściej stosowanymi były leki przeciwnadciśnieniowe: enalapril, kaptopril i furosemid.

Od wielu lat papierosy paliło 37 chorych (15,7%, 13 kobiet i 24 mężczyzn). U kobiet zwrócono również uwagę na

wiek wystąpienia ostatniej miesiączki oraz liczbę poródów i ciąż. Średni wiek wystąpienia ostatniej miesiączki wynosił 50,1 ± 5,26 roku, natomiast średnia liczba poródów wynosiła 2, a ciąż – 3.

U 93 chorych przeprowadzono badanie markerów nowotworowych, takich jak CEA, CA125 i PSA. Jedynie u pacjenta z rozpoznaniem rakiem gruczołu krokowego stężenie PSA było zwiększone. Zwiększone stężenie markera CEA stwierdzono u 6 pacjentek.

Omówienie wyników

Pemfigoid pęcherzowy należy do przewlekłych chorób pęcherzowych podnaskórkowych. Jest najczęściej występującym schorzeniem z grupy chorób pęcherzowych. Klinicznie charakteryzują go dobrze napięte pęcherze o podłożu rumieniowym. Braun-Falco i wsp. [3] zdefiniowali główne kryteria diagnostyczne pemfigoidu, do których należą brak blizn zanikowych, brak zajęcia skóry głowy i szyi oraz błon śluzowych, a także wiek zachorowania powyżej 70 lat.

W latach 2000–2009 w Klinice Dermatologii w Katowicach i na 10 oddziałach dermatologicznych województwa śląskiego hospitalizowano 235 pacjentów (142 kobiety i 93 mężczyzn) z rozpoznaniem pemfigoidu pęcherzowego. Średnia wieku wynosiła $68,67 \pm 12,13$ roku, z czego średnia wieku kobiet $71,4 \pm 13,01$ roku, a mężczyzn $67,36 \pm 13,02$ roku. Ogólna średnia wieku zachorowania była zbliżona do kryteriów Braun-Falco.

W 2008 r. Langan i wsp. [14] przeprowadzili badanie oceniające częstość występowania pemfigoidu pęcherzowego i pęcherzycy zwykłej w Wielkiej Brytanii. Wśród 869 pacjentów z pemfigoidem średnia wieku wynosiła 80 lat, z czego 61% (534) stanowiły kobiety. Oceniano również ryzyko zgonu u tych pacjentów. W przypadku pemfigoidu współczynnik ryzyka zgonu był 2-krotnie większy niż w populacji zdrowej.

Rokowanie w pemfigoidzie pęcherzowym zależy od wieku, schorzeń towarzyszących, indeksu Karnofsky'ego, a w mniejszym stopniu od rozległości zmian skórnych [7]. Dodatkowym czynnikiem ryzyka zgonu jest małe stężenie albumin w surowicy [8]. W analizie przeprowadzonej przez Klinikę Dermatologii podwyższony poziom eozynofili wykazano u 75 pacjentów (31,9%, 49 kobiet i 26 mężczyzn). Stężenie albumin było zmniejszone u 131 chorych (55,75%, 81 kobiet i 50 mężczyzn).

W piśmiennictwie [3] opisano przypadki zachorowania po stosowaniu leków, zwłaszcza po jednoczesnym przyjmowaniu leków przeciwnadciśnieniowych i moczopędnych (szczególnie furosemidu). W badaniu własnym u chorych stwierdzono schorzenia towarzyszące, takie jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, padaczka, cukrzyca typu 2, niedoczynność tarczycy, w tym autoimmunologiczne zapalenie tarczycy. Z powodu współistniejących schorzeń najczęściej przyjmowano leki przeciwnadciśnieniowe: enalapril, kaptopril i furosemid.

Przypadek pemfigoidu indukowanego penicylaminą u osoby z chorobą Wilsona przedstawił Popadic i wsp. [15]. Patsatsi i wsp. [16] przeanalizowali 34 pacjentów z pemfigoidem, których podzielono na dwie grupy. Do pierwszej grupy zakwalifikowano chorych, którzy nie przyjmowali z powodów innych niż pemfigoid żadnych leków, a do drugiej – osoby przyjmujące leki z innych powodów. Wykazano, że przeciwciała przeciwko BMZ występują częściej w grupie przyjmującej leki z innych przyczyn.

W przebiegu pemfigoidu naskórek ulega rozwarstwieniu w górnej części blaszki jasnej pod warstwą podstaw-

na, gdzie zlokalizowane są antygeny docelowe – BPAG2, BPAG1, laminina 5, antygen 105 i 200 kDa [3]. Autoprzeciwciała mogą aktywować dopełniacz, inicjując reakcję zapalną z naciekami z neutrofilów i eozynofili oraz wytworzeniem podnaskórkowego pęcherza.

W badaniu przeprowadzonym przez autorów niniejszej pracy DIF przeprowadzono u 147 chorych (62,55%, 82 kobiet i 65 mężczyzn). Wynik dodatni uzyskano u 139 pacjentów (94,55%, 78 kobiet i 61 mężczyzn), natomiast ujemny – u 8 osób (5,45%, 4 kobiet i 4 mężczyzn). Badanie IIF wykonano u wszystkich badanych pacjentów. Wynik dodatni stwierdzono u 227 osób (96,6%, 137 kobiet i 90 mężczyzn), natomiast ujemny – u 8 osób (3,4%, 5 kobiet i 3 mężczyzn).

W piśmiennictwie opisano wiele schorzeń współistniejących z pemfigoidem pęcherzowym, m.in. *dermatomyositis*, *polimiositis*, grupę pęcherzycy, chorobę Duhringa, toczeń rumieniowaty układowy, wrzodziejące zapalenie jelit, łuszczycę krostkową, reumatoidalne zapalenie stawów, liszaj płaski i chorobę przeszczep przeciwko gospodarzowi [3, 17–19].

W 15–20% przypadków u starszych pacjentów pemfigoid jest rewelatorem nowotworu narządów wewnętrznych [3]. Wśród chorych leczonych przez autorów tej pracy u 10 (4,25%) występowały choroby nowotworowe (1 – przewlekła białaczka limfatyczna, 3 – rak sutka, 1 – rak nerki prawej, 2 – gruczolakorak prostaty, 2 – rak płuc, 1 – czerniak złośliwy).

Zespół paraneoplastyczny to zmiany skórne towarzyszące nowotworom narządów wewnętrznych [3, 14]. Nie są znane mechanizmy ujawniania się zmian paraneoplastycznych. Hall [20] twierdzi, że zespoły paraneoplastyczne są patologicznym odbiciem prawidłowych reakcji zachodzących między tkankami gospodarza, gdy jedna z tkanek zostanie zastąpiona komórkami nowotworu. Niektóre z tych reakcji są mechanizmami przetrwałymi z okresu rozwoju embrionalnego. Najważniejszymi sugerowanymi przez Halla [20] mechanizmami są:

- 1) uwalnianie autoantygenów przez guzy, których komórki obumierają na drodze innej niż apoptoza i stają się początkiem reakcji paraneoplastycznej,
- 2) kwasy nukleinowe wirusów wbudowane w tkankę limfatyczną gospodarza (jako część transformacji nowotworowej) mogą odgrywać rolę antygenów stymulujących do reakcji prawidłowe limfocyty B i T,
- 3) uwalniane przez komórki nowotworowe różne cytokiny początkują proces autoimmunologiczny,
- 4) produkowane przez komórki nowotworowe substancje niszczące tkankę doprowadzają do odślonienia nowych autoantygenów,
- 5) produkcja przez komórki nowotworowe paraprotein,
- 6) produkcja przeciwciał i cytokin przez układ immunologiczny w odpowiedzi na antygeny komórek nowotworowych, które następnie krzyżowo reagują z prawidłowymi białkami gospodarza [20].

Bystryn i wsp. [21] opisali przypadek paraneoplastycznej mieszanej choroby pęcherzowej skóry (*paraneoplastic*

mixed bullous skin disease) u pacjenta z chłoniakiem B-komórkowym. W badaniu IIF wykryto autoprzeciwciała IgG i IgA, które wiązały się z naskórkową stroną rozdziału prawidłowej skóry ludzkiej rozszczepionej w 1-molowym NaCl, oraz IgM wiążące się ze skórną stroną rozszczepu. Stwierdzono również obecność krążących przeciwciał przeciwko antygenom powierzchniowym keratynocytów (obserwowano immunofluorescencję w obrębie przestrzeni międzykomórkowych naskórka), a także autoprzeciwciała IgM związanych *in vivo* w obrębie przestrzeni międzykomórkowych. Autorzy sugerują związek z paraproteinemią IgM, którą stwierdzono u chorego w związku z chłoniakiem.

Wong i wsp. [22] opisali pacjenta ze szpiczakiem produkującym paraproteinę IgA i podnaskórkową chorobą pęcherzową z grupy pemfigoidu [23]. Pacjenta z rakiem żołądka i podnaskórkową chorobą pęcherzową, u którego wykryto krążące przeciwciała klasy IgG, wiążące lamininę 5, przedstawili Taniuchi i wsp., natomiast Ahmed i wsp. [24] zaprezentowali 79-letnią chorą z rozpoznaniem chłoniakiem przewodu pokarmowego i zmianami pęcherzowymi na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, które – mimo nietypowej lokalizacji – odpowiadały rozpoznaniu pemfigoidu. Pemfigoid był rewelatorem przewlekłej białaczki limfocytarnej u pacjentki Ameena i wsp. [25].

U Bluma i wsp. [10] objawy skórne pemfigoidu pojawiły się 3 mies. po rozpoznaniu u pacjenta raka nerki. Rak nerki współistniał również z pemfigoidem u 52-letniego pacjenta opisanego przez Kleina i wsp. [26]. Calderoni i wsp. [27] opisali przypadek współistnienia różnych schorzeń autoimmunologicznych, takich jak: zespół Sjögrena, pemfigoid pęcherzowy i polineuropatia, u 51-letniej pacjentki z rodzinnym występowaniem raka sutka. Pacjentka zmarła w 74. roku życia. W wyniku leczenia nowotworu obserwowano jednoczesną poprawę zmian skórnych w przebiegu pemfigoidu paraneoplastycznego i negatywną immunologiczną.

Hauschild i wsp. [28] przedstawili pemfigoid paraneoplastyczny, który klinicznie przypominał *erythema gyratum repens Gammel*. Przypadek pacjenta ze zmianami typu pemfigoid, które towarzyszyły nowotworowi jelita grubego i ustąpiły tydzień po resekcji zmienionego nowotworowo fragmentu jelita, opisali Gilmour i wsp. [29]. U chorych leczonych przez autorów tej pracy zmiany klinicznie, immunologicznie i histologicznie odpowiadały pemfigoidowi.

W innym artykule Wonga i wsp. [30] opisano przypadek zmian, które klinicznie odpowiadały pemfigoidowi, ale immunologicznie stanowiły przypadek pęcherzycy paraneoplastycznej, towarzyszącej nowotworowi kolczysto-komórkowemu języka. Reduta i wsp. [31] zaprezentowali 3 przypadki pemfigoidu pęcherzowego współistniejącego z nowotworami narządów wewnętrznych: u 64-letniego chorego z polipami jelita grubego typu gruczolaka, u 80-letniego chorego z rakiem gruczołu krokowego oraz 69-letniego pacjenta z rakiem jelita grubego. Na podsta-

wie tej pracy i wcześniejszych doniesień o współistnieniu pemfigoidu z nowotworami przewodu pokarmowego autorzy sugerują diagnostykę przewodu pokarmowego u pacjentów z pemfigoidem pęcherzowym.

Oztürkcan i wsp. [32] przedstawili mężczyznę z rozpoznaniem *adenocarcinoma* prostaty i pemfigoidem. Według Braun-Falco i wsp. [3] główną przyczyną zgonu pacjentów z pemfigoidem są powikłania leczenia, choroby towarzyszące, a nie sama podnaskórkowa choroba pęcherzowa.

Leczeniem z wyboru jest steroidoterapia. Zwykle dawki wynoszą ok. 30–60 mg prednizonu. W przypadku braku efektywności tej terapii można stosować leki immunosupresyjne, m.in. azatioprynę, chlorambucyl, dapson i cyklofosfamid. U części pacjentów obserwowano dobrą reakcję na makrolidy lub tetracyklinę w połączeniu z amidem kwasu nikotynowego [3]. W badaniu własnym w ogólnym leczeniu pemfigoidu pęcherzowego najczęściej stosowano prednizon.

Błaszczyk [11] donosi o dobrych efektach terapii miejscowej w leczeniu pemfigoidu. Badania dotyczyły przede wszystkim 0,05-procentowego propionianu klobetazolu. W grupach pacjentów leczonych miejscowo obserwowano znacznie mniej działań niepożądanych niż u chorych leczonych steroidoterapią systemową, mimo że dzienna aplikacja 40 g kremu może odpowiadać nawet dawce 60 mg prednizonu.

Demitsu i wsp. [33] w przypadku zmian w przebiegu pemfigoidu typu Brunstinga-Peery'ego (postać ograniczona) stosowali jedynie miejscowo takrolimus. Kjellman i wsp. [34] ocenili jako skuteczne leczenie pemfigoidu bez towarzyszącego nowotworu metotreksatem *p.o.* Kombinację minocykliny z mikofenolatem mofetilu u pacjenta ze zmianami na śluzówkach jamy ustnej w przebiegu pemfigoidu pęcherzowego stosowali natomiast Carrozzo i wsp. [35].

Efekt terapeutyczny po zastosowaniu mikofenolatu mofetilu i po połączeniu metyloprednizolonu z azatiopryną porównywali Beisert i wsp. [36]. Obie metody wykazały podobną skuteczność, chociaż po mikofenolacie mofetilu obserwowano większą liczbę i większe nasilenie działań niepożądanych, szczególnie hepatotoksyczności.

Mignogna i wsp. [37] w podobnym pemfigoidzie z dobrym efektem podawali dożylnie immunoglobuliny, natomiast Schmidt i wsp. [38] jako metodę leczenia w pemfigoidzie bez nowotworu opornym na inne metody leczenia zastosowali lek biologiczny – rituksymab, uzyskując kliniczną poprawę.

Błaszczyk [11] donosi, że tego typu powikłania wraz z ciężkimi zakażeniami bakteryjnymi są najczęstszymi objawami ubocznymi w przebiegu korykosteroidoterapii ogólnej w grupie wiekowej powyżej 70 lat. U pacjentów leczonych przez autorów niniejszej pracy nie obserwowano ciężkich objawów ubocznych terapii.

Piśmiennictwo

- Cummins D, Mimouni DL, Tzu J, et al. Lichenoid paraneoplastic pemphigus in the absence of detectable antibodies. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 153-9.
- Goebler M, Zillikens D. Bullous pemphigoid: diagnosis and management. *Exp Rev Dermatol* 2006; 1: 401-11.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH. Choroby pęcherzowe. W: *Dermatologia*. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH (red.). Czelej, Lublin 2002; 639-43.
- Olasz EB, Yancey KB. Bullous pemphigoid and related subepidermal autoimmune blistering diseases. *Curr Dir Autoimmun* 2008; 10: 141-66.
- Joly P, Benichou J, Lok C, et al. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol* 2005; 141: 691-8.
- Rzany B, Partsch K, Jung M, et al. 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: 903-8.
- Jung M, Kippes W, Messer G, et al. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: a population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 266-8.
- Joly P, Courville P, Lok C, et al. Clinical criteria for the diagnosis of bullous pemphigoid: a reevaluation according to immunoblot analysis of patient sera. *Dermatology* 2004; 208: 16-20.
- Fairley JA, Baum CL, Brandt DS, Messingham KA. Pathogenicity of IgE in autoimmunity: successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 704-5.
- Blum A, Wehner-Caroli J, Scherwitz C, Rassner G. Bullous pemphigoid as a paraneoplastic syndrome. A case report in renal-cell carcinoma. *Hautarzt* 1997; 48: 834-7.
- Błaszczak M. Leczenie pemfigoidu pęcherzowego. Czy miejscowa terapia mocnymi kortykosteroidami stanowi rozwiązanie problemu? *Przegl Dermatol* 2005; 4: 271-7.
- Southwell B, Khachemoune A. Bullous pemphigoid. *Dermatol Nurs* 2009; 21: 37.
- Monnier-Murina K, Du Thanh A, Merlet-Albran S, et al. Bullous pemphigoid occurring during efalizumab treatment for psoriasis: a paradoxical auto-immune reaction? *Dermatology* 2009; 219: 89-90.
- Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris – incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 2008; 337: a180.
- Popadic S, Skiljevic D, Medenica L. Bullous pemphigoid induced by penicillamine in a patient with Wilson disease. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 36-8.
- Patsatsi A, Vyzantiadis TA, Chrysomallis F, et al. Medication history of a series of patients with bullous pemphigoid from northern Greece – observations and discussion. *Int J Dermatol* 2009; 48: 132-5.
- Izumi R, Fujimoto M, Yazawa N, et al. Bullous pemphigoid positive for anti-BP180 and anti-laminin 5 antibodies in a patient with graft-vs-host disease. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56 (5 Suppl): S94-7.
- Daniel E, Thorne JE. Recent advances in mucous membrane pemphigoid. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 292-7.
- Yanagi T, Kato N, Yamane N, et al. Bullous pemphigoid associated with dermatomyositis and colon carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 291-4.
- Hall TC. Paraneoplastic syndromes: mechanisms. *Semin Oncol* 1997; 24: 269-76.
- Bystryn JC, Hodak E, Gao SQ, et al. A paraneoplastic mixed bullous skin disease associated with anti-skin antibodies and B-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1993; 129: 870-5.
- Wong DA, Hunt MJ, Stapleton K. IgA multiple myeloma presenting as an acquired bullous disorder. *Australas J Dermatol* 1999; 40: 31-4.
- Taniuchi K, Takata M, Matsui C, et al. Antiepiligrin (laminin 5) cicatricial pemphigoid associated with an underlying gastric carcinoma producing laminin 5. *Br J Dermatol* 1999; 140: 696-700.
- Ahmed AR, Avram MM, Duncan LM. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 23-2003. A 79-year-old woman with gastric lymphoma and erosive mucosal and cutaneous lesions. *N Engl J Med* 2003; 24: 382-391.
- Ameen M, Pembroke AC, Black MM, Russell-Jones R. Eosinophilic spongiosis in association with bullous pemphigoid and chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol* 2000; 143: 421-4.
- Klein T, Rotterdam S, Noldus J, Hinkel A. Bullous pemphigoid is a rare paraneoplastic syndrome in patients with renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2009; 43: 334-6.
- Calderoni A, Altermatt HJ, Pirovino M. Autoimmune processes as paraneoplastic manifestation in familial breast carcinoma. *Dtsch Med Wochenschr* 1994; 119: 1194-8.
- Hauschild A, Swensson O, Christophers E. Paraneoplastic bullous pemphigoid resembling erythema gyratum repens. *Br J Dermatol* 1999; 140: 550-2.
- Gilmour E, Bhushan M, Griffiths CE. Figurate erythema with bullous pemphigoid: a true paraneoplastic phenomenon? *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 446-8.
- Wong KC, Ho KK. Pemphigus with pemphigoid-like presentation, associated with squamous cell carcinoma of the tongue. *Australas J Dermatol* 2000; 41: 178-80.
- Reduta T, Ludańska H, Serwin B, et al. Bullous pemphigoid coexisting with internal malignancies – report of three cases and review of literature. *Przegl Dermatol* 2006; 1: 37-41.
- Oztürkcan S, Ermertcan AT, Sahin MT, et al. Bullous pemphigoid associated with prostate adenocarcinoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004; 70: 39-41.
- Demitsu T, Kakurai M, Yoenda K, et al. Localized pemphigoid (Brunsting-Perry type) with IgG antibody to BP180 NC16a domain resembling lupus erythematosus successfully treated with topical tacrolimus therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 923: 79-80.
- Kjellman P, Eriksson H, Berg P. A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate. *Arch Dermatol* 2008; 144: 612-6.
- Carrozzo M, Arduino PG, Baldovino S, et al. Minocycline in combination with mycophenolate mofetil in oral mucous membrane pemphigoid. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 198-200.
- Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1536-42.
- Mignogna MD, Leuci S, Piscopo R, et al. Intravenous immunoglobulins and mucous membrane pemphigoid. *Ophthalmology* 2008; 115: 752.
- Schmidt E, Bröcker EB, Goebeler M. Rituximab in treatment-resistant autoimmune blistering skin disorders. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 56-64.