

# Zastosowanie radioterapii w leczeniu łagodnej rodzinnej pęcherzyca

The usefulness of radiotherapy in treatment of benign familial pemphigus

Joanna Narbutt<sup>1</sup>, Aleksandra Lesiak<sup>1</sup>, Cecylia Arkuszewska<sup>1</sup>, Anna Rychter<sup>2</sup>, Jacek Fijuth<sup>2</sup>, Anna Sysa-Jędrzejowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

<sup>2</sup>Zakład Radioterapii, Regionalny Ośrodek Onkologiczny Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Łodzi, kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Jacek Fijuth

Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 3: 111–115

## Streszczenie

Łagodna rodzinna pęcherzyca (*Hailey-Hailey disease*, HHD) jest genodermatozą dziedziczną autosomalnie dominującą. Objawy choroby pod postacią świądu, pieczenia i bólu mogą prowadzić do obniżenia jakości życia, a nawet do niepełnosprawności. Ze względu na przewlekły przebieg oraz różną skuteczność wielu stosowanych do tej pory metod terapeutycznych nadal poszukuje się nowych opcji leczniczych tej choroby. Przedstawiamy 50-letniego mężczyznę rasy kaukaskiej, z typowymi dla HHD zmianami skórnymi w obrębie dołów pachowych i pachwin, niepoddającym się leczeniu zarówno klasycznymi, jaki i eksperymentalnymi metodami. W omawianym przypadku korzystny efekt terapeutyczny obserwowano po zastosowaniu radioterapii. Zmiany skórne zlokalizowane w obrębie lewej i prawej pachy były 10-krotnie naświetlane wiązką elektronów w dawce przeciwzapalnej o energii 7,5 MeV. Dawka całkowita na każdą okolicę wynosiła 20 Gy w izodozie 90%. W czasie 11-miesięcznej (prawa pacha) i 3-miesięcznej obserwacji (lewa pacha) w obrębie dołów pachowych poza hiperpigmentacją nie obserwowano nowych zmian skórnych. Ze względu na uzyskany dobry efekt terapeutyczny radioterapii postuluje się, że może ona stanowić alternatywną metodę leczniczą choroby Haileya.

**Słowa kluczowe:** choroba Haileya, radioterapia, wiązka elektronów.

## Abstract

Hailey-Hailey disease (HHD), or familial benign chronic pemphigus, is an autosomal dominant genodermatosis. The symptoms of the disease (itching, pain, burning) may lead, in some cases, to a lowering in the quality of life and even to disability. As HHD is chronic and frequently recalcitrant to treatment, various therapeutic approaches including invasive methods have been introduced. We present a 50-year-old Caucasian man with a 9-year history of HHD in whom many of these treatments have been tried. A local beneficial effect was finally obtained after using the electron beam radiotherapy. Skin lesions on the right and left axillae were treated with the electron beam at an anti-inflammatory dose (energy 7.5 MeV). The patient received 20 Gy in total, in 10 fractions counted to 90% isodose, on each axilla. In the area of the radiotherapy, no recurrence of the disease was observed during a 11-month follow-up (right axilla) and 3-month follow-up (left axilla). The radiotherapy with electron beam was beneficial in HHD and it seems to be an effective and alternative method in treatment of this dermatosis.

**Key words:** Hailey-Hailey disease, radiotherapy, electron beam.

## Wprowadzenie

Choroba Haileya (*Hailey-Hailey disease*, HHD) lub łagodna rodzinna pęcherzyca należy do genodermatoz o dziedziczeniu autosomalnym dominującym i charakteryzuje się przewlekłym przebiegiem [1]. Zmiany skórne

w formie pęcherzy, nadżerek, linijnych głębokich pęknięć lokalizują się głównie w okolicach wyprzeniowych (okolice pachowe, pachwinowe, okolice krocza). Dolegliwości subiektywne, tj. ból, świąd, pieczenie, mogą prowadzić w niektórych przypadkach do obniżenia jakości życia, a na-

**Adres do korespondencji:** dr med. Joanna Narbutt, Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź, tel./faks +48 42 688 45 65, e-mail: joanna.narbutt@onet.pl

wet do niepełnosprawności. HDD rozwija się głównie w średnim wieku, ale może również wystąpić u osób starszych. Chociaż udowodniono genetyczne podłoże tej jednostki chorobowej, to jednak w niektórych przypadkach wywiad rodzinny może być negatywny. Czynniki zewnętrzne, takie jak promieniowanie ultrafioletowe, wysoka temperatura, nadmierna potliwość, infekcje i alergeny kontaktowe, są czynnikami wyzwalającymi zmiany chorobowe w przebiegu HDD [1, 2]. Badanie histopatologiczne typowych zmian skórnych wykazuje obecność akantolizy zlokalizowanej nad komórkami warstwy podstawnej naskórka, dającej obraz tzw. *muru bez zaprawy* [3]. Do najczęściej stosowanych metod terapeutycznych zalicza się ogólnie i miejscowo podawane antybiotyki, leki przeciwgrzybicze, glikokortykostereoidy [4–6] oraz sulfony [7], retinoidy [8] i metotreksat [9]. Ze względu na niewielką skuteczność powyższych opcji terapeutycznych do leczenia wprowadzono nowe metody. W literaturze istnieją doniesienia świadczące o skuteczności PUVA terapii, talidomidu [4, 5], witaminy E [10], cyklosporyny A [11, 12], miejscowo stosowanego takrolimusu [13–15], pochodnych witaminy D [16–18], terapii fotodymamicznej [19], laseroterapii [20–24], dermabrazji [25, 26], a także przeszczepów zdrowej skóry [27, 28].

W opisanych dotychczas przypadkach jedynie u części chorych obserwowano krótkotrwały korzystny efekt terapeutyczny. Inne dane z piśmiennictwa wskazują, że w niektórych przypadkach remisję kliniczną uzyskiwano tylko w leczonych okolicach. Przedstawiamy przypadek chorego na HDD o ciężkim przebiegu, opornym na stosowane dotychczas metody terapeutyczne, u którego wybrane okolice objęte procesem chorobowym poddano radioterapii.

## Opis przypadku

Opis dotyczy 50-letniego mężczyzny rasy kaukaskiej z HDD, leczonego w Klinice Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zmiany chorobowe po raz pierwszy pojawiły się w 41. roku życia chorego. U żadnego z członków rodziny nie obserwowano podobnych wykwitów. Zmiany skórne pod postacią pęcherzy o łatwo pękającej pokrywie, nadżerek z licznymi pęknięciami naskórka, zlokalizowane były głównie w dołach pachowych, pachwinach oraz na szyi (ryc. 1a. i 1b.). Badanie histopatologiczne okolicy pachowej wykazało obecność akantocytznego naskórka, szczelin nad komórkami warstwy podstawnej i rozległej akantolizy, obejmującej całą naskórek. Ponadto w naskórku stwierdzono również obecność ogniskowej dyskeratozy (*corps ronds*) (ryc. 2.). W badaniu immunofluorescencyjnym bezpośrednim (*direct immunofluorescence*, DIF) nie wykazano obecności złożeń IgG, IgA i IgM ani składowej C3 dopełniacza w przestrzeniach międzykomórkowych warstwy kolczystej naskórka, a badaniem immunofluorescencyjnym pośrednim (*indirect immunofluorescence*, IIF) nie wykazano krążących przeciwciał typu *pemphigus*. Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych rozpoznano chorobę Haileya.

W ciągu 6 lat pacjent był wielokrotnie hospitalizowany. Początkowo krótkotrwałe remisje choroby uzyskiwano, stosując ogólnie (amoksycylina, tetracyklina) i miejscowo antybiotyki oraz preparaty przeciwgrzybicze i kortykostereoidy. Ze względu na utrzymujące się zmiany chorobowe pacjent kolejno był leczony doustnymi preparatami glikokortykosteroidowymi, sulfonami i retinoidami. Najlepszy efekt terapeutyczny uzyskano w trakcie glikokortykosteroidoterapii (prednizon), dlatego była ona kontynuowana przez 2 lata. Rozwój działań niepożądanych pod postacią nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i oty-



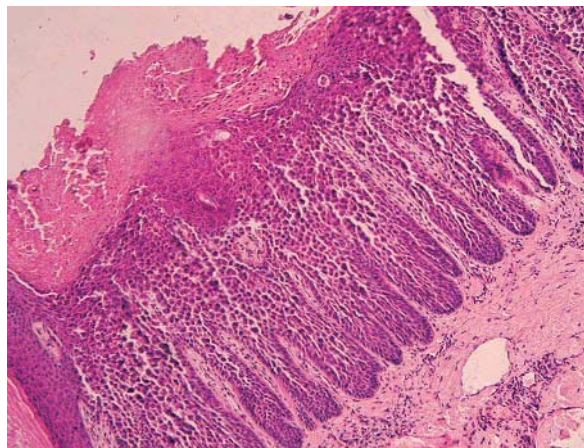
**Ryc. 1.** Obraz kliniczny: typowe zmiany skórne w obrębie (a) prawego dołu pachowego i (b) lewej pachwiny

łości był przyczyną odstawienia leku. Zastosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus) oraz pochodnych witaminy D nie powodowało poprawy klinicznej. W 2002 r. wykonano wycięcie zmian skórnych w obrębie pachwin z następowym pokryciem tych okolic przeszczepami pobranymi ze zdrowej skóry. Ta forma leczenia mimo długiego czasu gojenia i dolegliwości bólowych okazała się przejściowo skuteczna.

Stąa progresja choroby, zwłaszcza w okolicy dołów pachowych, spowodowała poszukiwanie nowej opcji leczniczej i zastosowanie radioterapii. Pacjenta skierowano do Zakładu Radioterapii, Centrum Onkologii w Łodzi. Zmiany skórne w obrębie prawej pachy poddano naświetlaniu wiązką elektronów w dawce przeciwzapalnej wynoszącej 7,5 MeV. Naświetlania przeprowadzano 10-krotnie (5 razy w tygodniu). Pacjent otrzymał łączną dawkę 20 Gy/90% izodozę w 10 frakcjach. Po zakończeniu leczenia w obrębie naświetlanego pola zaobserwowano wczesny popromienny odczyn skóry I stopnia wg skali RTOG (tab. 1), który ustąpił samoistnie po 2 tyg.

Po 7 mies. stwierdzono zadowalający efekt leczniczy, brak nowych zmian, widoczne jedynie niewielkie przebarwienie. Dlatego też podjęto naświetlania lewego dołu pachowego w tym samym schemacie. Podobnie jak poprzednio, po zakończeniu leczenia wystąpił wczesny popromienny odczyn skóry I stopnia wg skali RTOG.

Obszary naświetlane pozostają w stanie remisji klinicznej przez 11 mies. (prawa pacha) i przez 3 mies. (lewa pacha), utrzymuje się jedynie hiperpigmentacja leczonych obszarów (ryc. 3a., 3b.). W celu potwierdzenia korzystnego działania radioterapii z prawej pachy pobrano wycinek do badania histopatologicznego, które wykazało pojedyncze szczeliny nad komórkami warstwy podstawnej naskórka oraz cechy akantolizy (ryc. 4.), jednakże zmiany te by-



**Ryc. 2.** Badanie histologiczne przed leczeniem: akantotyczny naskórek z wyraźnymi szczelinami nad warstwą podstawną i nasiloną akantolizą, dającą obraz *mur bez zaprawy*. Widoczna ogniskowa dyskeratoza keratynocytów naskórka (*corps ronds*) (H+E, pow. 100x)



**Ryc. 3.** Efekt terapeutyczny radioterapii: (a) prawa pacha z widocznym przebarwieniem leczonej okolicy i (b) lewa pacha z widoczną hiperpigmentacją i nowymi zmianami w przyległej okolicy



**Tab. 1.** Wczesne i późne popromienne odczyny skórne po radioterapii wg RTOG/EORTC

Wczesne popromienne odczyny skórne				
0	1	2	3	4
brak zmian	rumień, <i>suche złuszczenie</i> bez epilacji	intensywny rumień, <i>mokre złuszczenie</i> , obrzęk	intensywne <i>mokre złuszczenie</i> w innych okolicach niż fałdy skóry	martwica, krwawienie, owrzodzenie
Późne popromienne odczyny skórne				
0	1	2	3	4
brak zmian	niewielki zanik skóry, hiperpigmentacja, częściowa epilacja	bardziej nasilony zanik skóry, niewielkie teleangiektazje, całkowita epilacja	znaczna atrofia skóry, duże teleangiektazje	owrzodzenie

ty znacznie mniej nasilone niż przed zastosowaniem radioterapii (ryc. 2.).

### Omówienie

W przypadkach HDD opornych na klasyczne metody leczenia sugeruje się chirurgiczne wycięcie zmian chorobowych, z następowym pokryciem tych obszarów przeszczepami zdrowej skóry [27, 28]. Ten sposób leczenia wiąże się jednak z wieloma powikłaniami, takimi jak infekcje, odrzucenie przeszczepu czy też rozwój trwałych przykurczów. W opisywanym przypadku wynik leczenia okolicy pachwin metodą przeszczepu zdrowej skóry był jedynie częściowo zadowalający ze względu na utrudnione gojenie rany, duże dolegliwości bólowe oraz rozwój po kilku latach w operowanych obszarach nowych wykwitów chorobowych.

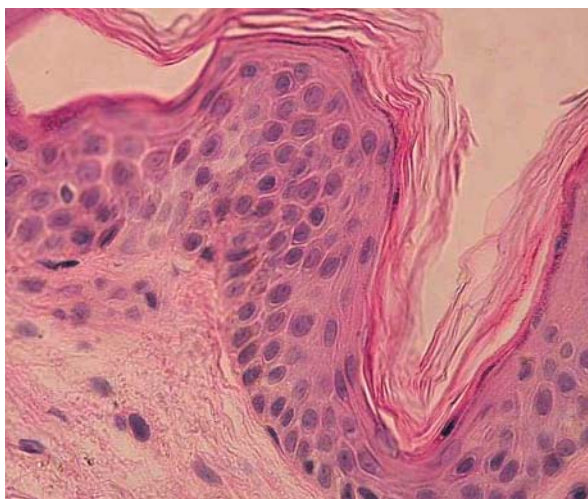
W połowie ubiegłego stulecia promieniowanie jonizujące było często stosowane w leczeniu dermatolo-

gicznym. Wykorzystywano je do leczenia nowotworów skóry, ziarniniaka grzybiastego, zespołu Sezary'ego oraz zapalnych i bakteryjnych chorób skóry [29]. Wprowadzenie nowoczesnych metod terapeutycznych i antybiotyków nowej generacji istotnie zredukowało wskazania do zastosowania promieniowania jonizującego [30]. W ostatnich latach jednakże przejściowo korzystny efekt terapeutyczny powierzchownej radioterapii opisano również w chorobie Haileya. Bezpośrednio po naświetlaniu pachwin i dołów pachowych u 2 pacjentów obserwowano poprawę kliniczną, z występującym jedynie przejściowym podrażnieniem leczonej okolicy i następową hiperpigmentacją. Ta metoda terapii nie zapobiegła jednak nawrotom choroby. Na podkreślenie natomiast zasługuje fakt, że epizody zaostrzeń choroby zdarzały się znacznie rzadziej niż przed leczeniem [31, 32].

W prezentowanym przypadku okolice obu pach naświetlano wiązką elektronów o najniższej dostępnej energii wynoszącej 7,5 MeV. Dawka terapeutyczna osiągnięta jest na głębokości 2–2,5 cm. Promienie przechodzą przez naskórek, skórę właściwą, dochodząc do tkanki podskórnej. Ich działanie zanika na głębokości 3–3,7 cm. Chociaż zmiany patologiczne w chorobie Haileya dotyczą naskórka, to wydaje się, że korzystny efekt leczniczy może zależeć także od hamującego wpływu wiązki elektronów na miejscową odpowiedź immunologiczną. W trakcie kilkumiesięcznej obserwacji u chorego nowe zmiany skórne pojawiły się w nienaświetlanych okolicach ciała (tętów, szyja, okolica łędźwiowo-krzyżowa), podczas gdy okolice naświetlane pozostały bez wykwitów chorobowych.

Na podstawie uzyskanych wyników można postulować, że radioterapia wiązką elektronów wydaje się miejscowo skuteczną metodą terapeutyczną choroby Haileya, chociaż bez wpływu na naturalny przebieg choroby.

*Praca finansowana z funduszu prac statutowych nr 503-1019 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (nr 503-1019).*



**Ryc. 4.** Badanie histopatologiczne po leczeniu (prawa pach). Nieznaczne szczeliny nad komórkami warstwy podstawnej, niezbyt nasiloną akantolizę (H+E, pow. 400x)

## Piśmiennictwo

1. Peluso AM, Bonifas JM, Ikeda S, et al. Narrowing of the Hailey-Hailey disease gene region on chromosome 3q and identification of one kindred with a deletion in this region. *Genomics* 1995; 30: 77-80.
2. Peppiatt T, Keefe M, White JE. Hailey-Hailey disease – exacerbation by herpes simplex virus and patch tests. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 201-2.
3. Haber H, Russel LB. Sisters with familial benign chronic pemphigus. *Br J Dermatol* 1950; 62: 458-60.
4. Burge SM. Hailey-Hailey disease: The clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol* 1992; 126: 275-82.
5. Galimberti RL, Kowalczyk AM, Bianchi O, et al. Chronic benign familial pemphigus. *Int J Dermatol* 1988; 27: 495-500.
6. Ikeda S, Suga Y, Ogawa H. Successful management of Hailey-Hailey disease with potent topical steroid ointment. *J Dermatol Sci* 1993; 5: 205-11.
7. Sire DJ, Johnson BL. Benign familial chronic pemphigus treated with dapsone. *Arch Dermatol* 1971; 103: 262-5.
8. Bonafe JL, Fontan B, Pieraggi MT, et al. Action positive de l'etretinate (RO 10.9359) dans un cas de pemphigus benin familial. *Ann Dermatol Venereol* 1983; 110: 151-3.
9. Fairris GM, White JE, Leppard BJ, et al. Methotrexate for intractable benign familial chronic pemphigus. *Br J Dermatol* 1986; 115: 640.
10. Ayres S Jr. Hailey-Hailey disease: response to vitamin E therapy. *Arch Dermatol* 1983; 119: 450.
11. Berth-Jones J, Smith S, Graham-Brown R. Benign familial chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease) responds to cyclosporine. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 70-2.
12. Ormerod A, Duncan J, Stankler L. Benign familial pemphigus responsive to cyclosporin, a possible role for cellular immunity in pathogenesis. *Br J Dermatol* 1991; 124: 299-305.
13. Laffitte E, Panizzon RG. Is topical tacrolimus really an effective therapy for Hailey-Hailey disease? *Arch Dermatol* 2004; 140: 1282.
14. Rabeni EJ, Cunningham NM. Effective treatment of Hailey-Hailey disease with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 797-8.
15. Sand C, Thomsen HK. Topical tacrolimus ointment is an effective therapy for Hailey-Hailey disease? *Arch Dermatol* 2003; 139: 401-2.
16. Bianchi L, Chimenti MS, Giunta A. Treatment of Hailey-Hailey disease with topical calcitriol. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 475-6.
17. Rajpara SM, King CM. Hailey-Hailey disease responsive to topical calcitriol. *Br J Dermatol* 2005; 152: 816-7.
18. Aoki T, Hashimoto H, Koseki S. 1-?, 24-dihydroxyvitamin D3 (tacalcitol) is effective against Hailey-Hailey disease both in vivo and in vitro. *Br J Dermatol* 1998; 139: 897-901.
19. Ruiz-Rodriguez R, Alvarez JG, Jaen P, et al. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 740-2.
20. Touma DJ, Krauss M, Feingold DS, et al. Benign familial pemphigus (Hailey-Hailey disease). Treatment with the pulsed carbon dioxide laser. *Dermatol Surg* 1998; 24: 1411-14.
21. McElroy JA, Mehregan DA, Roenigk RK. Carbon dioxide laser vaporization of recalcitrant symptomatic plaques of Hailey-Hailey disease and Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 893-7.
22. Kartamaa M, Reitamo S. Familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease). Treatment with carbon dioxide laser vaporization. *Arch Dermatol* 1992; 128: 646-8.
23. Collet Villette AM, Richard MA, Fourquet F, et al. Treatment of Hailey-Hailey disease with carbon dioxide laser vaporization. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 637-40.
24. Beier C, Kaufman R. Efficacy of erbium: YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol* 1999; 135: 423-7.
25. Hamm H, Metze D, Brocker EB. Hailey-Hailey disease. Eradication by dermabrasion. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1143-9.
26. Zachariae H. Dermabrasion of Hailey-Hailey disease and Darier's disease. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 136.
27. Snock RE, Rintala A. Treatment of familial benign pemphigus by skin grafting. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1975; 55: 395-7.
28. Crotty CP, Scheen SR 3<sup>rd</sup>, Masson JK, et al. Surgical treatment of familial benign chronic pemphigus. *Arch Dermatol* 1981; 117: 540-2.
29. Sarkany I. Grenz-ray treatment of familial benign chronic pemphigus. *Br J Dermatol* 1959; 71: 247-52.
30. Mortensen AC, Kjeldsen H. Carcinomas following Grenz ray treatment of benign dermatoses. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1987; 67: 523-5.
31. Roos DE, Reid CM. Benign familial pemphigus: little benefit from superficial radiotherapy. *Australas J Dermatol* 2002; 43: 305-8.
32. Roos DE. Radiotherapy for benign familial pemphigus. *J Radiation Oncology* 2003; 56: 908.