

Neobvyklý typ bulózního onemocnění

MUDr. Eva Valihrachová

Kožní ambulance, Uherskohradištská nemocnice

Následující kazuistika popisuje případ 57leté pacientky s osobní anamnézou lichen ruber planus, u které náhle vzniklo bulózní onemocnění.

Klíčová slova: lichen ruber planus, bulózní lichen planus, acitretin.

An unusual type of bullous disease

Next case report describes 57 year old patient with personal history of lichen ruber planus, who suddenly developed bullous disease.

Key words: lichen ruber planus, bullous lichen planus, acitretin.

Úvod

Lichen ruber planus (RLP) je neinfekční zánětlivé onemocnění kůže, sliznic, nehtů a kštice nejasné etiologie, s charakteristickým klinickým projevem purpurických polygonálních papul s pruritem a typickým histopatologickým nálezem.

Prevalence onemocnění je zhruba 0,2–1 % dospělé populace, nejčastěji začíná mezi 30–60 lety, pouze asi 1–4 % nemocných jsou děti.

Jedná se o reakci cytotoxických CD8 T-lymfocytů proti strukturálním antigenům keratinocytů bazální vrstvy epidermis. Reakce cytotoxických T-lymfocytů spouští nitrobuňčnou signální kaskádu, která vede k indukci apoptózy keratinocytů bazální vrstvy epidermis. Spouštěč této reakce je neznámý. V literatuře je nejčastěji zmiňován vztah k virovým infekcím (Např. HCV), u orálních forem hrají důležitou roli dentální náhrady, známý je též léky indukovaný lichen planus (betablokátory, antimalarika, thiazidová diuretika, furosemid, spironolakton, inhibitory ACE, blokátory kalciových kanálů) (8).

V klinickém obraze nacházíme tmavě červené svědivé papuly obvykle polygonálního tvaru, které jsou ohraničeny rýhami kožního reliéfu a bělavými síťovitými liniemi na povrchu (Wickhamovy strie), které se zvýrazní po aplikaci imerzního oleje nebo paprskem světla dopadajícího na lézi z boku). RLP má mnoho různých klinických variant, které se dělí buď podle konfigurace lézí (papulózní, lineární, anulární), jejich morfologie (klasický, hypertrofický, atrofický, bulózní, LP pigmentosus) nebo podle lokalizace projevů (kůže, kštice, sliznice nehty) či podle příčiny (aktinický, léky indukovaný).

Nejčastější je klasická forma (symetrický papulózní výsev v oblasti vnitřní strany předloktí, bérce, sakrální a lumbální oblasti).

Průběh a prognóza se liší v závislosti na klinickém projevu onemocnění, některé z nich mají sklon k chronickému průběhu (zejm. hyperkeratotická a orální forma), které je nutno sledovat, protože se mohou chovat jako prekancerózy).

V histopatologickém obraze nacházíme ortohyperkeratózu, nepravidelnou akantózu s Civatteho apoptotickými tělísky, vakuolární

degeneraci v obl. stratum basale, densní pruhovitý lymfocytární infiltrát v pars. papularis koria, převážně z CD8+T – lymfocytů. Přímá imunofluorescence vykazuje subepidermální lineární imunofluorescenci IgM a C3 složky komplementu (1).

Lichen ruber bullosus

Bulózní lichen planus (BLP) je vzácná varianta lichen planus, která je charakterizovaná vezikulami nebo bulami, které obvykle vzniknout na preexistujících projevech lichen planus nebo na perilezionální kůži. Tvorba bul je následkem závažné hydropické degenerace buněk bazální vrstvy epidermis. Je udáváno, že BLP je formou lichen ruber planus, kde je tvorba bul následkem vystupňovaného, rozsáhlého zánětu. V případech, že se puchýře tvoří následkem cirkulujících protilátek, jedná se o lichen planus pemphigoides (2).

Výskyt v populaci

Skutečná prevalence je neznámá, ale v literatuře byla popsána i častější familiární varianta. Familiární bulózní lichen je chronický



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Eva Valihrachová, eva11hor@gmail.com
Kožní ambulance, Uherskohradištská nemocnice
J. E. Purkyně 365, 686 68 Uherské Hradiště

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2022;16(3):157-159
Článek přijat redakcí: 7. 2. 2022
Článek přijat k publikaci: 7. 3. 2022

ká, progresivní bulózní erupce na dolních a horních končetinách. Ve srovnání s non-familárním BLP je charakterizován dřívějším začátkem a déletrvajícím průběhem. Dědičnost je autosomálně dominantní s různou penetrací (3).

BLP se může vyskytovat i u dětí.

Patogeneze

BLP je považován za imunologicky zprostředkovanou poruchu. Iničiálním spouštěčem je pravděpodobně exprese antigenu keratinocyty bazální membrány. Poté T lymfocyty migrují do epitelu buď náhodným setkáním bazálního antigenu keratinocytů nebo prostřednictvím cytokinů.

Následně se vytvoří rozsáhlý lymfocytární infiltrát, který se skládá převážně z T buněk CD4⁺ CD8⁺. Aktivace CD8⁺ T lymfocytů hraje klíčovou roli v procesu onemocnění, kterého je dosaženo buď přímo vazbou antigenu na MHC třídy I na postižených keratinocytech nebo přímo aktivací buněk CD4⁺. V lézích LP je zvýšený počet CD4⁺ a Langerhansových buněk. CD4⁺ buňky jsou aktivovány antigeny spojenými s molekulami MHC třídy II, které jsou přítomny v Langerhansových buňkách a keratinocytech. Následně CD4⁺ T buňky aktivují CD8⁺ buňky prostřednictvím interakce receptoru a souběžným působením IL-2 a IFN γ .

Tento naopak indukuje produkci TNF- α a také zvýšení třídy II MHC, což vede ke zvýšené interakci s pomocnými T buňkami. Kromě toho indukuje produkci VCAM-1 a ICAM-1 keratinocyty a dendritickými/Langerhansovými buňkami, což usnadňuje adhezi lymfocytů a vede k apoptóze keratinocytů.

Tento apoptotický proces bývá vysvětlen více způsoby. Buď jako exprese Fas ligandu na povrchu T-buněk, který se váže na FAS v keratinocytech nebo díky sekreci TNF- α T buňkami, který se váže na receptor TNF- α v keratinocytech, další zvažovanou možností je uvolňování cytotoxických molekul jako je perforin a granzymy B, které společně působí ke spuštění buněčné lýzy (2).

Klinický obraz

Bulózní lichen planus se často vyskytuje na dolních končetinách. Puchýře jsou napja-

té (4). Buly bývají buď se na preexistujících projevech LP nebo v jejich okolí. Často postihuje sliznice (zejména dutinu ústní), kde se klinicky projevuje jako ulcerace velikosti 2–4 mm pokryté fibrinem ohraničené zarudnutím, na kterém jsou viditelné bílé strie (5). Popsán byl i na nehtech, kde se vyskytuje ve formě hemoragických lézí, které vedou k úplnému odlučování nehtové ploténky a k atrofii nehtů. Bulózní LP je neobvyklá a extrémní varianta LP, která může být spojena s bulózními a ulcerujícími lézemi na nohou a prstech, s jizvící alopecií a orálním postižením (6).

Histopatologický obraz

Histopatologicky u lichen planus nacházíme hyperkeratózu, rozšíření stratum granulosum, akantózu, která vzhledově připomíná zub od pily, hydropickou degeneraci stratum basale epidermis, v oblasti dermo-epidermální junkce je pruhovitý zánětlivý (lymfocytární) infiltrát. v V dolní dermis a superficiální epidermis bývají přítomny apoptotické nebo dyskeratotické keratinocyty (koloidní nebo Civatteho apoptotická tělíska). Následkem vakuolární degenerace stratum basale vznikají oddělené prostory mezi epidermis a dermis známé jako Max-Josephovy prostory. Často je přítomná inkontinence pigmentu s početnými dermálními makrofágy.

U bulózního lichen planus je patrný výrazný zánětlivý infiltrát, s tvorbou velkých Max-Josephových prostorů, které mění dermoepidermální junkci a způsobují likvefakční degeneraci buněk stratum basale, zejména v dlouhodobějších lézích, ale také v perilezi-onální kůži. Následkem je vznik napjaté buly nebo vesikulobulózních projevů, které jsou následkem separace stratum basale od bazální membrány.

V přímé imunofluorescenci jsou globulární depozita IgM, příležitostně IgG a IgA (2).

Lichen planus pemphigoides

Diferenciálně diagnosticky je důležité odlišit bulózní lichen planus od výše zmíněného lichen planus pemphigoides (LPP).

U LPP se velké napjaté puchýře nebo buly tvoří de novo na dříve nepostížené kůži nebo na preexistujících projevech s akutním

nástupem a generalizací. LPP je bulózní onemocnění, u kterého s narozdílem od BLP tvoří autoprotilátky typu IgG proti BP2 antigenu. Přímou imunofluorescencí lze prokázat depozita IgG a C3 v oblasti dermoepidermální junkce.

Terapie

Neexistuje žádná cílená léčba BLP. Vzhledem k tomu, že BLP je hyperaktivní forma LP, používají se v lok. léčbě topicky silné kortikosteroidy, v případě postižení rtu je popisován efekt po kombinaci tretinoinu 0,025% a triamcinolonu.

Použití acitretinu se ukázalo jako vysoce efektivní v léčbě BLP. Někteří autoři jej dokonce považují za léčbu první linie v dávce 0,5–0,7 mg/kg do dosažení remise a v dávce 0,3–0,5 mg/kg poté, buď v monoterapii nebo v kombinaci s topickými nebo systémovými steroidy.

Systémové steroidy jsou zvažovány jako léčba druhé linie, zejména pro závažné a generalizované formy onemocnění (6). Jiné zdroje uvádějí efekt po terapii dapsonem (pediatrická populace), antimalariky nebo mykofenolát mofetilem (hypertrofická varianta, BLP rezistentní na terapii).

Popis případu

V červnu roku 2019 navštívila Kožní ambulanci Uherskohradištské nemocnice 57 letá pacientka, která byla před 5 lety léčena s lichen ruber planus. Rodinná anamnéza byla z kožního hlediska negativní. Léčila se s arteriální hypertenzí, bronchiálním astmatem a smíšenou hyperlipidemií, ve farmakologické anamnéze udávala dlouhodobě užívané léky – indapamid, betaxolol, ramipril, fenofibrát a inhalovala beklomethason-dipropionát, pacientka pracovala jako účetní, nekouřila, alkohol pila jen výjimečně. Udávala alergie na kočku a pelyněk.

Udávala týden trvající výsev postupně přibývajících, lehce zkalených, mírně svědivých puchýřků. Infekt v předchorobí nebo nové léky negovala, novou kosmetiku ani potravinové doplňky neužívala. Celkově se cítila unavená, hodně se potila. V poslední době prožívala stresové období.

Objektivně bylo na prsou a mezi prsy asi 10 puchýřů velikosti od 3 do 5 mm s tuhou krytkou, mírně zkaleným obsahem na živě rů-

Obr. 1–3. Pacientka na kontrole po týdnu



žové spodině. Na končetinách, zádech a v levé axile byly projevy charakteru papul s hemoragickými krustami, různého stáří, některé se již odhojovaly (obr. č. 1, 2, 3). Sliznice, kštice a nehty byly nepostiženy.

Byl proveden stěr z puchýře k bakteriologickému vyšetření, do lokální léčby nasazen kombinovaný steroidní preparát (hydrocortison, natamycin, neomycin), antibakteriální sprchový gel, celkově vzhledem k výraznému kožnímu nálezu nasazen amoxicilin s kys. klavulanovou v dávce 1 g po 12 hodinách na dobu jednoho týdne.

V diferenciální diagnóze bylo zvažováno impetigo, exantematická pustulóza, dermatitis herpetiformis Duhring, bulózní pemphigoid, vzhledem k předchozí anamnéze lichen ruber neobvyklá varianta lichenů.

Při kontrolním vyšetření po týdnu bylo i přes antibiotickou léčbu zlepšení pouze mírné.

V provedených krevních odběrech byla nalezena v krevním obraze mírná leukocytóza (12,7) CRP negativní, hypercholesterolémie a hypertriglyceridémie, ASLO negativní.

Do léčby nasazeny celkově steroidy v dávce 40 mg Prednisonu/den, na kontrolních vyšetřeních vzhledem k dobrému efektu dávka postupně redukována vždy o 10 mg za týden až do úplného vysazení.

Během výše uvedené léčby kožní nález zregredoval, po vysazení steroidů ale nastala recidiva obtíží. Byly doplněny výtěry z krku,

nosu, moč k bakteriologickému vyšetření, které rovněž v normě.

Provedena diagnostická excize, kde v histologickém obraze popsána subepidermální bula, hyperkeratóza, klínovitá ložisková hypergranulóza, mírná akantóza s výraznou hydropickou degenerací stratum basale, ke které přilhal středně hustý infiltrát lymfocytů s příměsí melanofágů.

V přímé imunofluorescenci popsán IgM souvislý pruh apoptotických keratinocytů, resp. globulární positivity na krytce subepidermální buly, fibrinogen – mohutná pozitivita v obsahu buly a intersticiálně, IgA, GE, C3 negativní. Hodnoceno jako lichen ruber bullosus.

Do celkové léčby byl nasazen nejprve doxycyklin v dávce 200 mg/den, po dobu 4 týdnů, 100 mg/den také po dobu 4 týdnů, následně hydroxychlorochin (200 mg/den po dobu 6 týdnů), fototerapie UVB 311 nm. Vše jen s mírným efektem na kožní obtíže.

V celkové léčbě se osvědčil celk. acitretin v dávce 25 g/den, přechodně v kombinaci s fototerapií UVB 311 nm (3× týdně, od půl minuty s postupným navyšováním dle snášenlivosti po dobu 3 měsíců), po 4 měsících dávka redukována na 10 mg/den, po dalších 3 měsících pacientka na udržovací dávce 10 mg ob den. Při zavedené terapii jsou nyní projevy lichenů zhojeny, nové se již netvoří.

Diskuze

Lichen ruber planus je běžné onemocnění, které má více variant.

BLP představuje vzácnou formu lichen ruber planus, kde vznik bul je následkem výrazného zánětu, který vede k poškození epidermis. Na toto puchýřnaté onemocnění je nutno pomyslet u pacientů s anamnézou lichen ruber planus (2). Diagnózu definitivně potvrdí histopatologické vyšetření a přímá imunofluorescence. V diferenciální diagnóze je nutno zvážit lichen planus pemphigoides u nějž tvoří auto-protilátky typu IgG proti BP2 antigenu a přímou imunofluorescencí lze prokázat depozita IgG a C3 v oblasti dermoepidermální junkce.

Vzhledem malému množství případů není zavedená systémová léčba a onemocnění bývá rezistentní na terapii. Acitretin se jeví jako jedna z možností, systémové steroidy jsou doporučovány jako možnost druhé linie.

Závěr

U popisovaného případu byla typická anamnéza lichen ruber planus, histopatologické vyšetření potvrdilo tuto diagnózu. Onemocnění nejprve nereagovalo na systémovou léčbu, efektu bylo dosaženo až po nasazení acitretinu, jehož dobrý efekt byl zmíněn v literatuře.

Literatura u autorky
a na www.dermatologiepropraxi.cz