

Łagodna przewlekła pęcherzyca – współczesne poglądy na etiopatogenezę i leczenie

Benign chronic pemphigus - new aspects of etiopathogenesis and treatment

EWA SYGUŁA¹, LIGIA BRZEZIŃSKA-WCISŁO¹, EWA PIERZCHAŁA², GRAŻYNA KAMIŃSKA-WINCIÓREK¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii ŚAM w Katowicach; ²Zakład Medycyny Estetycznej ŚAM w Katowicach

Abstract

Benign chronic pemphigus is a rare and dominantly inherited dermatosis characterised by chronic, recurrent progress with predilection to intertriginous areas and characterised by a special histopathological picture. The disease is caused by mutations in ATP2C1 gene, which leads to inappropriate intracellular Ca²⁺ concentration. Due to a long duration, location and intensification of the disease a few treatment methods are distinguished.

Key words: Hailey-Hailey disease - etiopathogenesis, clinical pictures, treatment.

Streszczenie

Łagodna przewlekła pęcherzyca jest rzadkim schorzeniem o dominującym sposobie dziedziczenia, charakteryzującym się przewlekłym, nawrotowym przebiegiem, predylekcją do występowania w okolicach wyprzeniowych skóry oraz określonym obrazem histopatologicznym. Choroba spowodowana jest obecnością mutacji w obrębie genu ATP2C1 i związanym z tym zaburzeniem wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca²⁺. Ze względu na długotrwały, nawrotowy przebieg schorzenia, jego lokalizację oraz nasilenie procesu chorobowego wyróżnia się kilka metod leczenia.

Słowa kluczowe: Choroba Hailey-Hailey – etiopatogeneza, objawy kliniczne, leczenie.

(PDiA 2003; XX, 6: 345–349)

Łagodna przewlekła pęcherzyca to rodzinnie występujące, rzadkie schorzenie pęcherzowe o dziedziczeniu autosomalnym dominującym z nieregularną penetracją genu. Znana również pod nazwą choroby Hailey-Hailey (H-H). Po raz pierwszy została opisana przez braci Hailey w 1939 r. Choroba rozpoczyna się zwykle w 3. lub 4. dekadzie życia [1, 2]. W około 15% przypadków tło rodzinne nie zostaje ujawnione, co może być spowodowane łagodnym przebiegiem choroby u innych członków rodziny, bądź związane jest ze sporadyczną mutacją genu [3].

Choroba występuje z równą częstotliwością u obojga płci i ma przebieg przewlekły, nawrotowy. Klinicznie aktywne zmiany mają charakter zlewnych ognisk pęcherzykowo-nadżerkowych, z głębokimi linijnymi pęknięciami w ich obrębie [1]. Okolicami predylekcyjnymi do występowania zmian są zgięcia sta-

wowe, fałdy skórne (pachy, pachwiny), a także okolica karku. U ponad 50% kobiet zmiany występują w okolicy podsutkowej [2]. Chave i wsp. opisali przypadek ostro przebiegającej uogólnionej choroby Hailey-Hailey jako konsekwencji nadkażenia bakteryjnego [3]. Najczęściej zgłaszanymi objawami towarzyszącymi zmianom skórnym są bolesność, pieczenie, kłucie, świąd, nieprzyjemny zapach oraz ograniczona ruchomość kończyn, związana z występowaniem zmian w zgięciach stawowych [4, 5]. Burge zwróciła uwagę na zmiany dotyczące płytek paznokciowych pod postacią ich białego, podłużnego prążkowania występującego u ponad 70% badanych pacjentów. Wyżej wymienione zmiany płytek paznokciowych mogą wyprzedzać pojawienie się zmian skórných, a ze względu na asymptomatyczny przebieg są bardzo często lekceważone przez pacjentów [2].

Adres do korespondencji: lek. med. Ewa Syguła, Katedra i Klinika Dermatologii ŚAM, ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice, tel. 0 (prefiks) 32 256 11 82, 259 15 80.



Fot. 1.



Fot. 2.



Fot. 3.

W obrazie histopatologicznym wycinków skóry pobranych ze zmian skórnych w przebiegu H-H widoczna jest rozległa, niekompletna akantoliza, występująca powyżej warstwy podstawnej naskórka, prowadząca do powstawania luk oraz szczelin w jego obrębie z miejscowo widocznymi połączeniami międzykomórkowymi, co daje obraz *starej ceglanej ściany* w niższych warstwach naskórka [5, 6]. Genetyczny defekt w przebiegu łagodnej pęcherzycy nie dotyczy przydatków skóry, co zostało również potwierdzone w badaniu ultrastrukturalnym [7].

Łagodna pęcherzyca charakteryzuje się głównie utratą łączności międzykomórkowej, spowodowanej dysfunkcją desmosomów. Desmosomy pomimo ich podstawowej funkcji, polegającej na utrzymywaniu łączności międzykomórkowej, należą do struktur dynamicznych, pozwalających na mobilność w obrębie naskórka. Zaburzenie regulacji formacji desmosomów ma swoje odzwierciedlenie w wielu chorobach skóry, łącznie z różnymi typami pęcherzycy, m.in. łagodną przewlekłą pęcherzycą. W podtrzymywaniu łączności międzykomórkowej główną rolę odgrywają jony wapnia [8]. Wewnątrzkomórkowe stężenie jonów Ca^{2+} może ulec zmianie, zarówno z powodu mutacji pompy wapniowej, jak również na skutek wiązania autoprzeciwciał do powierzchni komórek, co prowadzi do dziedzicznych chorób pęcherzowych oraz nabytych dermatoz o mechanizmie autoimmunologicznym [9].

Schorzenie spowodowane jest obecnością mutacji w obrębie Ca^{2+} – ATP-azy [10]. Do tej pory literatura identyfikuje 33 różne mutacje w obrębie genu ATP2C1, wśród 35 niespokrewnionych rodzin z przewlekłą łagodną pęcherzycą [11]. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy przebiegiem klinicznym choroby, jej początkiem, stopniem nasilenia, szybkością progresji a genotypem, co może sugerować istotny wpływ czynników środowiskowych na przebieg schorzenia [12].

Zmiany w stężeniu jonów wapniowych (Ca^{2+}) mogą prowadzić do zaburzeń w funkcji kadheryn oraz nieprawidłowej ich ekspresji. Kadheryny to międzykomórkowe polipeptydy łączące komórki za pomocą homofilnych, zależnych od jonów Ca^{2+} wiązań i uważa się je za jedne z ważniejszych regulatorów morfogenezy różnych organów. Głównymi typami kadheryn w naskórku są kadheryny desmosomalne (desmogleina 1, desmogleina 3 i desmokoliny) występujące w desmosomach oraz klasyczne kadheryny (kadheryna E i kadheryna P) [9].

Nieprawidłową dystrybucję kadheryn P obserwuje się zarówno w autoimmunologicznych, jak i dziedzicznych chorobach pęcherzowych [9]. Zaburzenia łączności międzykomórkowej spowodowane obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko kadherynom E są również przyczyną nieprawidłowej funkcji desmosomów [8].

Obraz kliniczny oraz histopatologiczny może zostać sprowokowany przez różne czynniki zewnętrzne, do których zalicza się tarcie, wysoką temperaturę otoczenia, promieniowanie UV, czynniki toksyczne, alergiczne oraz infekcyjne, tj. bakterie, grzyby oraz wirusy – głównie wirus opryszczki zwykłej [2, 5, 13, 14].

Choroba Hailey-Hailey zwykle nie zajmuje obszarów skóry narażonych na działanie promieniowania słonecznego. Choi i wsp. opisali przypadek występowania zmian w przebiegu H-H na skórze twarzy oraz skórze ramion u pacjenta, u którego przypuszczalnie wystąpiła nadwrażliwość na światło słoneczne, sprowokowana zażywaniem przez niego lekami [13].

Promieniowanie ultrafioletowe zostało uznane za czynnik prowokujący zmiany pęcherzowe skóry u pacjentów z łagodną pęcherzycą, a także indukcję akantolitycznych keratynocytów z obecnością skupionych filamentów keratyny, oraz zmniejszoną liczbą desmosomów *in vivo* [15]. Bernards i wsp. poddali analizie wpływ promieniowania UVB na sieć filamentów keratyny oraz desmosomy, a także kontrolę keratynocy-

tów *in vitro*. Wynik powyższego badania wskazuje na to, że główne białka desmosomalne keratynocytów w przebiegu H-H pozostają biochemicznie nienaruszone [16].

Znanych jest kilka metod leczenia łagodnej przewlekłej pęcherzyca. Początkowe leczenie oparte jest zwykle na zastosowaniu preparatów przeciwgrzybiczych, steroidowych oraz antybiotykoterapii. W nawracających, opornych na leczenie zmianach literatura podaje pojedyncze próby leczenia cyklosporyną, retinoidami, dapsonem, metotrexatem, thalidomidem oraz terapią fotodynamiczną.

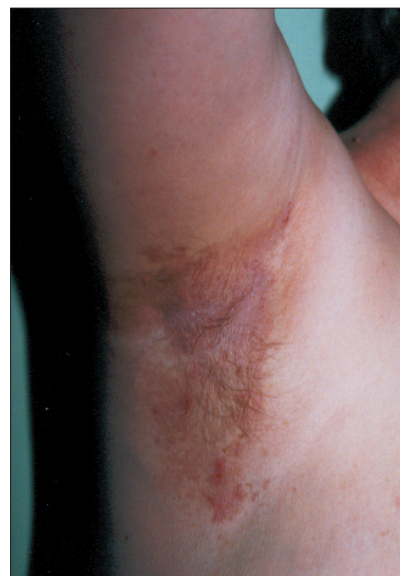
Skuteczność zastosowania cyklosporyny oraz tacrolimusu sugeruje, że w patogenezie opisywanej choroby odgrywa rolę odporność komórkowa [17, 18]. Nieleczone zmiany w pęcherzycu Haileya wykazują wyraźny wzrost liczby limfocytów T, których ilość ulega redukcji po terapii cyklosporyną. Skuteczna dawka terapeutyczna cyklosporyny wynosi od 2,8 do 5 mg/kg/dobę [18].

Dmochowski i wsp. wskazują na wybitną poprawę stanu klinicznego pacjenta po zastosowaniu izotretynoiny w dawce 40–20 mg/dobę w ciągu 4 mies. oraz stopniowy nawrót zmian po odstawieniu ww. preparatu [19].

Aoki T. i wsp. wskazali na pozytywne wyniki leczenia za pomocą tacalcitolu, po którego zastosowaniu nastąpiła wyraźna poprawa zmian skórnych, które wcześniej uległy zaostreniu pod wpływem preparatów steroidowych. Badanie histologiczne wycinków skóry ze zmian leczonych tacalcitolem wykazało brak obecności procesu akantolizy. Zanotowano również brak dysocjacji komórkowej w medium zawierającym $1\alpha,24$ -dihydrowitaminę D_3 [20]. Stwierdzono, że $1\alpha,24$ -dihydrowitamina D_3 powoduje pobudzenie różnicowania keratynocytów, supresję ich proliferacji [21], oraz wskazano na mechanizm działania immunosupresyjnego [22]. Mechanizm działania $1\alpha,24$ -dihydrowitaminy D_3 na zmiany w przebiegu H-H pozostaje dotąd nieznan. Powyższe badania mogą jednak sugerować wpływ $1\alpha,24$ -dihydroxywitaminy D_3 na adhezję komórkową [20].

Wszystkie wymienione metody leczenia prowadzą zwykle do tymczasowej remisji choroby, co skłania do poszukiwania innych, bardziej radykalnych metod związanych zwykle z leczeniem chirurgicznym, a mającym przynieść długą remisję lub całkowite wyleczenie.

Jako jeden ze sposobów terapii H-H niereagującej na konwencjonalne leczenie wykorzystuje się dermabrazję [5]. Skuteczność zabiegów dermabrazji upatruje się w obrazie histopatologicznym przewlekłej łagodnej pęcherzyca, w której – jak wcześniej wspomniano – wewnętrzne zaburzenia adhezji komórkowej wydają się być ograniczone do keratynocytów naskórkowych, z pominięciem przydatków skóry, od których rozpoczyna się proces reepitelizacji. Metoda dermabrazji wykazuje wiele pozytywnych cech w porównaniu z radykalnym zabiegiem chirurgicznym, jakimi są m.in. brak konieczności wykonania przeszczepu skóry, znacznie krótszy okres gojenia pooperacyjnego, oraz krótki czas hospitalizacji pacjenta. Obserwowano również wyraźnie lepszy efekt kosmetyczny, a także dłuższy okres remisji. Z objawów ubocznych należy wymienić zaburzenia czucia, zmniejszoną pigmentację, możli-



Fot. 4.



Fot. 5.

wość powstania blizny pooperacyjnej, prowadzącej do ograniczenia ruchomości, oraz w większości przypadków kilkakrotną konieczność powtarzania zabiegu.

Z wyżej wymienionych powodów wykonanie zabiegu dermabrazji w obrębie niektórych okolic ciała, jak np. okolicy narządów płciowych jest przeciwwskazane [5, 6].

Inną metodą niefarmakologicznego leczenia H-H, dającą szybki efekt terapeutyczny jest laseroterapia z użyciem pulsacyjnego lasera CO_2 lub lasera YAG. Podstawową zaletą zastosowania laseroterapii w leczeniu przewlekłej pęcherzyca jest możliwość precyzyjnego określenia głębokości oraz wykonania ablacji naskórka, polegającej na oderwaniu zmienionych keratynocytów z pozostawieniem przydatków skóry.

Przeprowadzone badanie histopatologiczne po zabiegach laseroterapii oraz dermabrazji potwierdza obecność przydatków skóry [5].

Precyzja wykonania prowadzi do zmniejszonego ryzyka wystąpienia krwawienia oraz procesu bliznowacenia, występujące-

go podczas zastosowania innych metod leczenia, związanym z naruszeniem warstwy siateczkowej skóry właściwej [23, 24].

Obecność zmian w obrębie szyi lub górnej części tułowia stwarza jednak ograniczenia we wskazaniach do ich chirurgicznego leczenia, z powodu ryzyka powstania blizn. Zarówno metoda dermabrazji, jak i laseroterapia za pomocą lasera CO₂ może być przyczyną zwiększonego rozwoju blizn, dlatego w ww. okolicach najbezpieczniejszą metodą staje się użycie lasera YAG. Metoda leczenia za pomocą lasera YAG znajduje zastosowanie w przypadku leczenia zmian grubszych, opornych na leczenie, gdzie wymagane jest wykonanie głębszej ablacji [25].

W związku z charakterystycznymi miejscami występowania zmian na skórze ciała, co wiąże się ze stałym narażeniem na działanie potu oraz w konsekwencji nasilenie się zmian, podjęto próby terapii za pomocą toksyny botulinowej (BTXA). W ciągu 30 lat od chwili pierwszego zastosowania toksyny botulinowej jako środka leczniczego poznano wiele terapeutycznych oraz kosmetycznych wskazań do jej zastosowania. Jednym z głównych wskazań związanym z mechanizmem działania toksyny botulinowej, polegającym na hamowaniu przekazywania cholegicznego w zwojowych włóknach współczulnych gruczołów potowych, jest jej wykorzystanie w leczeniu nadpotliwości, z sięgającym około roku pozytywnym skutkiem terapeutycznym. Dotychczasowe próby zastosowania toksyny botulinowej w monoterapii, jak i terapii skojarzonej z ogólnym podawaniem steroidów przeprowadzone w leczeniu zmian w obrębie dołów pachowych oraz pachwin dały pozytywne rezultaty [26, 27].

Zaleta zastosowania toksyny botulinowej przed wdrożeniem leczenia chirurgicznego jest związana ze zmniejszeniem nasilenia maceracji zmian skórnych pod wpływem działającego potu, co wiąże się z redukcją kolonizacji bakteryjnej i mniejszym ryzykiem zakażenia śródoperacyjnego, a także prawdopodobnie łatwiejszym pooperacyjnym gojeniem się ran [26]. W przypadku terapii skojarzonej pozwala na redukcję dawek ogólnie podawanych steroidów oraz ich działania ubocznego.

Podjęto także próbę leczenia przewlekłej, opornej na leczenie łagodnej pęcherzycy za pomocą terapii fotodynamicznej z użyciem kwasu 5-aminolewulinowego (ALA-PDT) u pacjentów ze zmianami skórnymi, zlokalizowanymi w obrębie dołów pachowych, oraz pachwin, uzyskując bardzo dobry, szybki efekt terapeutyczny z prawie całkowitą remisją zmian. Nie obserwowano efektów ubocznych terapii, poza średnio nasilonym rumieniem i obrzękiem, które ustąpiły nie pozostawiając blizn. Mechanizm działania ALA-PDT pozostaje jednak nieznanym. Prawdopodobnie dochodzi do oddziaływania fotouczulaczy na funkcję struktur komórkowych, tj. mitochondria, lizosomy oraz siateczkę endoplazmatyczną. W wykonanych biopsjach skóry po zastosowanym leczeniu wykazano obecność prawidłowego naskórka [4].

Łagodna przewlekła pęcherzyca (choroba Hailey-Hailey) jest schorzeniem o przebiegu przewlekłym nawrotowym, co wiąże się z trudnościami terapeutycznymi związanymi z wyborem właściwego sposobu leczenia. Należy podkreślić, że w związku z nawrotowym charakterem schorzenia, oraz obserwowanymi różnymi okresami remisji, często występuje konieczność kilka- lub wielokrotnego powtarzania terapii, co wią-

że się z większym ryzykiem wystąpienia powikłań po zastosowanym leczeniu.

Fot. 1. –5. przedstawiają zmiany skórne o typowej lokalizacji w przebiegu łagodnej przewlekłej pęcherzycy.

Piśmiennictwo

1. Jabłońska S, Chorzelski T: Choroby skóry. PZWL, Warszawa, 1994.
2. Burge SM. Hailey-Hailey disease: the clinical features, response to treatment and prognosis. *Br J Dermatol*, 1992, 126: 275-82.
3. Chave TA, Milligan A: Acute generalized Hailey-Hailey disease. *Clin Exp Dermatol*, 2002, 27: 290-2.
4. Ruiz-Rodriguez R, Alvarez JG, Jaén, et al.: Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). *J Am Acad Dermatol*, 2002, 47: 740-2.
5. Hamm H, Metze D, Bröcker EB: Hailey-Hailey disease. Eradication by dermabrasion. *Arch Dermatol*, 1994, 130: 1143-9.
6. Kirtschig G, Gieler U, Happle R: Treatment of Hailey-Hailey disease by dermabrasion. *J Am Acad Dermatol*, 1968, 28: 784-6.
7. Don PC, Carney PS, Lynch WS, et al.: Carbon dioxide laserabrasion: a new approach to management of familial benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease). *J Dermatol Surg Oncol*, 1987, 13: 1187-94.
8. Kitajima Y: Mechanisms of desmosome assembly and disassembly. *Clin Exp Derm*, 2002, 27: 684-90.
9. Hakuno M, Akiyama M, Shimizu H, et al.: Upregulation of P-cadherin expression in the lesional skin of pemphigus, Hailey-Hailey disease and Darier's disease. *J Cutan Pathol*, 2001, 28: 277-81.
10. Hu Z, Bonifas JM, Beech J, et al.: Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey-Hailey disease. *Nat Genet*, 2000, 24: 61-5.
11. Yokota K, Takizawa Y, Yasukawa K, et al.: Analysis of ATP2C1 Gene Mutation in 10 Unrelated Japanese Families with Hailey-Hailey Disease. *J Invest Dermatol*, 2002, 118: 550-1.
12. Dobson-Stone C, Fairclough R, Dunne E, et al.: Hailey-Hailey Disease: Molecular and Clinical Characterization of Novel Mutations in the ATP2C1 Gene. *J Invest Dermatol*, 2002, 118: 338-43.
13. Choi DJ, Oh CW, Yoon TJ, et al.: Hailey-Hailey disease on sun-exposed areas. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2002, 18: 214-5.
14. Peppiatt T, Keefe M, White JE: Hailey-Hailey disease: exacerbation by Herpes simplex virus and patch tests. *Clin Exp Dermatol*, 1992, 17: 201-2.
15. Linse R, Richard G: Zur Histologie, UV, induzierter Epidermisreaktionen. II. & Mitteilung. UV-Provokationstest zur Erfassung genotypischer Merkmalsträger von Pemphigus benignus chronicus familiaris Hailey-Hailey. *Dermatol Mon Schr*, 1976: 345-8.
16. Bernards M, Korge BP: Desmosome Assembly and Keratin Network Formation After Ca²⁺/Serum Induction and UVB Radiation in Hailey-Hailey Keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 2000, 114: 1058-61.
17. Cunningham MN. Effective treatment of Hailey-Hailey disease with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 47: 797-8.
18. 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.

19. Dmochowski M, Neumann E, Bowszyc-Dmochowska M i wsp.: Poprawa stanu skóry podczas ogólnego leczenia izotretynoiną u chorego z pęcherzycą łagodną rodzinną. *Post Dermatol* 1992, 9: 87-93.
20. Aoki T, Hashimoto H, Koseki S, et al.: $1\alpha,24$ -Dihydroxyvitamin D_3 (tacalcitol) is effective against Hailey-Hailey disease both in vivo and in vitro. *Br J Dermatol*, 1998, 139: 897-901.
21. Matsumoto K, Hashimoto K, Kiyoki M, et al.: Effect of $1,24R$ dihydroxy-vitamin D_3 on the growth of human keratinocytes. *J Dermatol*, 1990, 17: 97-103.
22. Katayama I, Miyazaki Y, Nishioka K. Topical vitamin D_3 (tacalcitol) for steroid-resistant prurigo. *Br J Dermatol*, 1996, 135: 237-40.
23. 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: 1411-4.
24. Christian MM, Moy RL: Treatment of Hailey-Hailey Disease (or Benign Familial Pemphigus) Using Short Pulsed and Short Dwell Time Carbon Dioxide Lasers. *Dermatol Surg*, 1999, 25: 661-3.
25. Beier C, Kaufmann R: Efficacy of Erbium: YAG Laser Ablation in Darier Disease and Hailey-Hailey Disease. *Arch Dermatol*, 1999, 135: 423-27.
26. Lapiere JC, Hirsh A, Gordon KB, et al.: Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Axillary Hailey-Hailey Disease. *Dermatol Surg*, 2000, 26: 371-4.
27. Kang NG, Yoon TJ, Kim TH. Botulinum Toxin Type A as an Effective Adjuvant Therapy for Hailey-Hailey Disease. *Dermatol Surg*, 2002, 28: 543.