

Pachydermoperiostosis – zespół Touraine’a-Solente’a-Gole’a

Pachydermoperiostosis – Touraine-Solente-Gole syndrome

Anna Erkiert-Polguj¹, Agnieszka Żebrowska², Elżbieta Waszczykowska¹

¹Zakład Immunodermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Zakładu: prof. UM dr hab. med. Elżbieta Waszczykowska

²Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 2: 100–103

Streszczenie

Pachydermoperiostosis to rzadko występująca przerostowa osteoartropatia o nieznannej etiologii. Zmiany chorobowe dotyczą skóry i układu szkieletowego. W pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa pod kątem występujących objawów klinicznych, zmian histopatologicznych, czynników przyczynowych oraz diagnostyki różnicowej.

Słowa kluczowe: *pachydermoperiostosis*, osteoartropatia, zmiany skórne, zmiany kostne.

Abstract

Pachydermoperiostosis is a rare idiopathic hypertrophic osteoarthropathy with unknown etiology. Pathological lesions involve both skin and the skeletal system. Literature data concerning symptoms, histopathological changes and possible triggering factors of this pathological entity were reviewed.

Key words: *pachydermoperiostosis*, osteoarthropathia, skin lesions.

Pachydermoperiostosis, znana również pod nazwą zespołu Touraine’a-Solente’a-Gole’a lub jako idiopatyczna przerostowa osteoartropatia, po raz pierwszy została opisana przez Friedricha w 1868 r. [1].

Choroba ta jest zaliczana do grupy przerostowych osteoartropatii. W przeciwieństwie do wtórnych osteoartropatii, które są związane głównie z obecnością nowotworów klatki piersiowej lub ropni płuc, jest chorobą o pierwotnie nieznannej przyczynie [1]. W etiologii rozważa się udział różnorodnych czynników, takich jak czynniki genetyczne, anomalie aktywności fibroblastów, zmiany obwodowego przepływu naczyniowego [2]. W 30–50% przypadków obserwuje się rodzinne występowanie tej choroby, o niejednakowym nasileniu u poszczególnych jej członków [1, 3]. *Pachydermoperiostosis* występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet [1, 4], u których z reguły jest również słabiej wyrażona [5, 6].

Typowe zmiany chorobowe pojawiają się zwykle w okresie dojrzewania, ale opisywane są również przypadki wcześniejszego, jak i późniejszego jej ujawnienia się [1]. W większości choroba przebiega łagodnie, a ewolucja zmian kończy się zwykle wraz z osiągnięciem dojrzałości płciowej [1].

Najczęściej spotykane objawy kliniczne dotyczą skóry i kości, ale u niektórych pacjentów może być zajęty także przewód pokarmowy (polipy młodzieńcze, przerost fałdów

błony śluzowej żołądka, owrzodzenie żołądka, choroba refluksowa przełyku, nowotwory żołądka), może pojawiać się anemia [7, 8], zaćma [9], inne nowotwory [3, 8], a także choroba Crohna [10].

Zmiany skórne to przede wszystkim pogrubienie skóry, zwłaszcza rysów twarzy. Poprzeczne zmarszczki na czole i głębokie fałdy nosowo-wargowe nadają twarzy przedwcześnie postarzały wygląd. Skóra jest tłusta, występuje łojotok wskutek znacznego rozrostu gruczołów łojowych, otwarte pory wypełnione są masami łojowymi (ryc. 1.) [3, 5]. Na skutek przerostu skóry powiek może dochodzić do ich opadnięcia, które w ciężkich przypadkach powoduje upośledzenie widzenia [5]. Podobnemu pogrubieniu ulega skóra pokrywająca czaszkę, która, układając się w równoległe fałdy lub wirowo, przypomina zakręty mózgu i z tego powodu nazywana jest skórą krętą ciemienia *cutis verticis gyrata* lub *bulldog scalp* [1]. Badanie mikroskopowe skóry ukazuje rozrost tkanki łącznej i włókien elastycznych, ale także przydatków, zwłaszcza gruczołów potowych i łojowych [1]. Włókna kolagenowe są grube, a elastyczne pofragmentowane i zredukowane w niektórych obszarach. Ilość substancji podstawowej jest zwiększona. Widoczny jest również miejscami okołonaczyniowy i okołomieszkowy naciek limfocytarny [11]. Naskórek może być normalny bądź wykazywać hiper- lub

Adres do korespondencji: prof. UM dr hab. med. Elżbieta Waszczykowska, Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź, e-mail: ewaszczykowska@wp.pl

parakeratozę. Cebulki włosowe są hiperplastyczne [1, 5]. Podskórna tkanka tłuszczowa wykazuje rozplam ze stwardnieniem fibroblastów [1]. Próbkę skóry pozornie niezmienionej wykazują podobne zmiany, ale o mniejszym nasileniu [11]. Zmieniona owłosiona skóra głowy histologicznie przedstawia się jako przewlekłe zapalenie hiperplastyczne z rozrostem cebulek włosowych i gruczołów łojowych [1]. Badanie mikroskopem elektronowym wykazuje w pogrubiałej skórze większą liczbę fibroblastów z widocznym szorstkim retikulum endoplazmatycznym oraz degenerację włókien kolagenowych i elastycznych [11].

Zmiany kostne są różnorodne, zwykle dotyczą kilku kości, ale w ciężkich przypadkach mogą zajmować cały szkielet. Najczęściej lokalizują się w obrębie palców rąk i stóp. Pojawiają się wtedy tzw. palce pałeczkowate (ryc. 2), które mogą przyjmować bulwiasty, nawet groteskowy wygląd wskutek rozrostu tkanek miękkich pomiędzy macierzą paznokcia a paliczkiem dystalnym, który jednak nie przekracza dystalnego stawu międzypaliczkowego [5, 12]. Końcowe paliczki mogą być zajęte, dochodzi w nich wtedy do zmian atroficznych (ryc. 3.) lub przybierają kształt osetkowaty – ołówkowaty *burr formation* [5]. Poza tymi zmianami obserwuje się także cylindryczne zgrubienia kończyn górnych, ramion i dolnych, dotyczące zarówno kości, jak i tkanek miękkich [1, 5]. Zdjęcia RTG kończyn długich, śródreżca i śródstopia oraz paliczków pokazują symetryczne nieregularne kostnienie okostnej, powiększające obwód kości, ale niezmieniające ich kształtu (ryc. 4.). Typowo zajęta jest 1/3 dalsza kości strzałkowej, piszczelowej, promieniowej i łokciowej [1, 9]. Zmiany w kręgosłupie mogą występować pod postacią dyskopatii, zwężenia otworów międzykręgowych, kostnienia więzadeł i wyrostki kostnych [3]. Zmiany kostne, choć najwyraźniej są wyrażone w kościach długich, mogą występować również w kościach płaskich [13]. Linia zewnętrzna nowo tworzonej kości jest nierówna [1]. Zmiany mogą dotyczyć również obojczyka, rzepki i kości miedni-

cy [5]. Harbison i Nice [4] opisali czworo chorych na *pachydermoperiostosis* z powiększonymi zatokami czołowymi. Nieregularne pogrubienie jest związane z tworzeniem osteofitów. W ciężkich przypadkach dochodzi do kostnienia więzadeł i ścięgien, co prowadzi do zarośnięcia stawów, nawet w obrębie kręgosłupa. Przekroje poprzeczne kości ukazują beleczki szorstkie. Badanie mikroskopowe w ostrej fazie cho-



Ryc. 1. Łojotok i cysty ropne na skórze twarzy



Ryc. 2. Palce pałeczkowate



Ryc. 3. Zdjęcie radiologiczne: osteoliza paliczków dystalnych rąk



Ryc. 4. Zdjęcie radiologiczne: pogrubienie warstwy korowej kości długich bez zmniejszenia kanału szpikowego

roby pokazuje proliferację okostnej z naciekiem ogniskowym okrągłych komórek. Nowo powstała kość jest cienka i złożona z luźno ułożonych, głównie promieniście, beleczek, a także dobrze unaczyniona przez tętnice, których ściana jest pogrubiała wskutek przerostu warstwy mięśniowej. Z czasem architektura zmienia się w gęstą z koncentrycznym lammelarnym ułożeniem [1].

Choroba przebiega zwykle bez objawów podmiotowych, chociaż może występować nadmierne pocenie, zwłaszcza

rąk i stóp, nagłe zaczerwienienie lub blednięcie skóry. Niekiedy w aktywnej fazie choroby pojawiają się bóle kości i stawów bądź niespecyficzne bóle nerwowo-mięśniowe [1, 5, 6]. Cantatore i wsp. [14] opisali kilku pacjentów z *pachydermoperiostosis* i zespołem cieśni kanału nadgarstka, który jest wynikiem zwężenia kanału nadgarstka wskutek poszerzenia dystalnego odcinka kości promieniowej.

Ze względu na zmiany kliniczne obserwowane u pacjentów wyróżnia się 3 typy choroby:

- typ pełny,
- typ niepełny: występują zmiany kostne i skórne oprócz *cutis verticis gyrata*,
- *forme fruste*: jedna lub kilka zmian skórnych bez zmian kostnych lub z minimalnymi zmianami [3].

Ze względu na nieznaną patomechanizm powstawania zmian chorobowych w *pachydermoperiostosis* podejmowane są różnorodne badania dotyczące tej choroby.

Sinha i wsp. [6] opisali 4-pokoleniową rodzinę, w której na *pachydermoperiostosis* chorowało 10 osób. W rodzinie tej występowały małżeństwa krewniacze. Autorzy sugerują autosomalnie recesywne przenoszenie genu i możliwość, że niektóre z badanych przez nich osób są homozygotami, o czym miałyby świadczyć rozszczepienie podniebienia i wada serca u jednego z badanych. Inni autorzy przyczynę choroby upatrują raczej w dziedziczeniu autosomalnym dominującym z niepełną penetracją genu [5, 15].

Rimoin [5] w wykonanych badaniach arteriograficznych tętnicy ramiennej i udowej u 2 pacjentów z *pachydermoperiostosis* wykazał leniwy i kręty przepływ z segmentowym zwężeniem, co może być wynikiem obserwowanego mikroskopowo przerostu błony środkowej tętnic. Zmiany te wykazywały podobieństwo do widzianych w zapaleniu wielu tętnic i zakrzepowo-zarostowym zapaleniu naczyń.

Hadayati i wsp. [9] opisali przypadek pacjentki z typowymi klinicznymi cechami *pachydermoperiostosis*, u której na zdjęciach RTG dłoni i stóp była widoczna resorpcja dystalnych paliczków, co autorzy wiążą ze zmniejszeniem przepływu obwodowego krwi wcześniej obserwowanego przez innych badaczy u chorych z tą jednostką chorobową. Redukcja tego przepływu, jak sugerują autorzy, może być związana nie tylko z pogrubieniem warstwy mięśniowej tętniczek, ale też może być wynikiem zwiększonego ciśnienia wywieranego przez przerośniętą tkankę łączną na drobne naczynia.

Bianchi i wsp. [2] oceniając u pacjenta z niepełną formą *pachydermoperiostosis* receptor naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGF-R) i receptor dla steroidowych hormonów płciowych (*sex hormone steroid receptors* – SR) w zmienionej skórze i wydzielanie z moczem EGF, wykazali wysoki poziom jądrowych receptorów steroidowych oraz podwyższony poziom cytoplazmatycznych receptorów estrogenowych. Autorzy stwierdzili ponadto zwiększone wydalanie z moczem EGF. Sugerują, że zwiększona wrażliwość tkanek na krążące hormony płciowe może powodować wzmożoną produkcję i wydalanie EGF/TGF- α (*transforming growth factor α* – transformujący czynnik wzrostu α), co może być jednym z czynników po-

wodujących rozrost tkanek. Potwierdzeniem udziału hormonów steroidowych w powstawaniu zmian chorobowych są obserwacje Meade’a i wsp. [16], którzy opisali przypadek pacjenta z *pachydermoperiostosis* leczonego skutecznie tamoksifenem z powodu bólu stawów. Podejmowano również skuteczne próby zmniejszenia tojetoku w tej chorobie za pomocą isotretinoiny, która wykazuje również działanie zmniejszające ilość prokolagenu [17].

W badaniach Oikarinen i wsp. [11] markery syntezy i degradacji kolagenu nie różniły się od normy u badanych chorych. Nie zauważono również podwyższonego poziomu mRNA dla kolagenu typu I ani zmienionych poziomów prokolagenu w surowicy, co przemawia za tym, że w przebiegu choroby dochodzi raczej do nadprodukcji białek niż kolagenu. Zanotowano natomiast podwyższony poziom osteokalcyny, markera osteoblastów, w przeciwieństwie do badanego markera osteoklastów, którego poziom jest niezmienny, co może świadczyć o wzmożonej aktywności osteoblastów.

Rozpoznanie różnicowe dotyczy w zależności od objawów przede wszystkim wtórnej postaci osteoartropatii, akromegalii, choroby Pageta, periostozy we wrodzonej postaci kłity, zespołu Marfana, reumatoidalnego zapalenia stawów i trądu [1].

Zarówno palce pączkowate, jak i *cutis verticis gyrata* mogą występować niezależnie od *pachydermoperiostosis*, przy czym idiopatyczne zmiany na skórze głowy muszą być odróżnione od zmian pojawiających się w przypadku przewlekłego zapalenia, a także od identycznych zmian pojawiających się niekiedy w przebiegu akromegalii [1]. *Cutis verticis gyrata* jest częstą anomalią u osób z plemion Andów Peruwiańskich [1]. Palce pączkowate mogą być łagodną chorobą dziedziczną, ale też efektem nowotworów, infekcji czy chorób naczyniowych [12].

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić również zespół SAPHO (*synovitis – acne – pustulosis – hyperostosis – osteitis* = zapalenie błony maziowej – trądzik – krostkowica – hiperostoza – zapalenie kości). Jest to nazwa używana dla określenia seronegatywnego zespołu ze zmianami kostno-stawowymi oraz z różnorodnymi objawami skórными, opisanego po raz pierwszy w 1987 r. Do objawów podmiotowych w tym zespole należy ból, niekiedy bardzo silny [18–20]. Zażęcie kości dotyczy jednak najczęściej klatki piersiowej (mostek, obojczyk, staw mostkowo-obojczykowy), a także stawów krzyżowo-biodrowych (nawet do 40% chorych) i kości długich, a nawet żuchwy. Zmiany kostne występują w postaci hiperostozy, aseptycznego zapalenia kości i szpiku oraz zapalenia stawów. U większość pacjentów stwierdza się zapalenie błony maziowej [18, 20, 21]. Zmiany dotyczące skóry mogą pojawiać się jednocześnie ze zmianami kostnymi, ale mogą pojawiać się wiele lat później [20]. Występują pod postacią krostkowicy, trądziku skupionego lub piorunującego, ropnego zapalenia gruczołów potowych, łuszczycy krostkowej, rozwarstwiającego zapalenia tkanki podskórnej czaszki, zespołu Sweeta lub zespołu Sneddon-Wilkinson [18].

Leczenie *pachydermoperiostosis* jest mało skuteczne i polega głównie na zmniejszeniu dolegliwości związanych

z odpowiednimi objawami chorobowymi. W przypadku zmian skórnych dobre efekty uzyskiwano, stosując pochodne kwasu witaminy A, dolegliwości stawowe zmniejszają się po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych. Pozostałe zmiany chorobowe związane z zaburzeniami genetycznymi najczęściej nie oddziałują na leczenie [17].

Piśmiennictwo

- Vogl A, Goldfisher S. Pachydermoperiostosis. *Am J Med* 1962; 33: 166-87.
- Bianchi L, Lubrano C, Carrozzo AM, et al. Pachydermoperiostosis: study of epidermal growth factor and steroid receptors. *Br J Dermatol* 1995; 132: 123-33.
- Bhaskaran K, Shetty RR, Bhat AK. Pachydermoperiostosis: Three case reports. *J Orthop Surg* 2001; 9: 61-7.
- Harbison JB, Nice CM Jr. Familial pachydermoperiostosis presenting as an acromegaly-like syndrome. *Am J Roentgenol Radiol Ther Nucl Med* 1971; 112: 532-6.
- Rimoin DL. Pachydermoperiostosis (idiopathic clubbing and periostosis) Genetic and Physiologic Considerations. *New Engl J Med* 1965; 272: 923-31.
- Sinha GP, Curtis P, Haigh D, et al. Pachydermoperiostosis in childhood. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1224-8.
- Venencie PY, Boffa GA, Delmas PD, et al. Pachydermoperiostosis with gastric hypertrophy, anemia, and increased serum bone Gla-protein levels. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1831-4.
- Ikeda F, Okada H, Mizuno M, et al. Pachydermoperiostosis associated with juvenile polyps of the stomach and gastric adenocarcinoma. *J Gastroenterol* 2004; 39: 370-1.
- Hadayati H, Barmada R, Skosey JL. Acrolysis in pachydermoperiostosis. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1087-8.
- Shim YW, Suh JS. Primary hypertrophic osteoarthropathy accompanied by Chron's disease: A case report. *Yonsei Med J* 1997; 38: 319-22.
- Oikarinen A, Palatsi R, Kylmäniemi M, et al. Pachydermoperiostosis: Analysis of the connective tissue abnormality in one family. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 947-53.
- Myers KA, Farguhar DR. Does the patient have clubbing? *JAMA* 2001; 286: 341-8.
- Jajic Z, Jajic I. Radiological changes of short and flat bones in primary hypertrophic osteoarthropathy. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 747-8.
- Cantatore FP, Acquista CA, Pipitone V. Neurological disturbances in a rare primary osteoarthropathy. *Postgrad Med J* 1999; 75: 115-7.
- Martinez-Lavin M, Pineda C, Valdez T, et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 17: 156-62.
- Meade H, Kumagai K, Konishi F, et al. Successful treatment of arthralgia with tamoxifen citrate in a patient with pachydermoperiostosis. *Rheumatology* 2000; 39: 1158-9.
- Park YK, Kim HJ, Chung KY. Pachydermoperiostosis: trial with isotretinoin. *Yonsei Med J* 1988; 29: 204-7.
- Gmyrec R, Grossman ME, Rudin D, et al. Sapho syndrome: Report of three cases and review of the literature. *Cutis* 1999; 64: 253-60.
- Iqbal M, Kolodney MS. Acne fulminans with synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome treated with infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 118-20.
- Suci SY, Taquch A, Tanimoto K. Diagnostic points and possible origin of osteomyelitis in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis syndrome: a radiographic study of 77 mandibular osteomyelitis cases. *Rheumatology* 2003; 42: 1399-404.
- Amital H, Applbaum YH, Aamar S, et al. SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. *Rheumatology* 2004; 43: 658-61.