

Lichen planus pemphigoides

Lichen planus pemphigoides

KONCZ BEÁTA DR.¹, KŐVÁGÓ LEVENTE DR.¹, KOVÁCS ILDIKÓ DR.²
 Csolnoky Ferenc Kórház, Bőrgyógyászati Osztály, Veszprém¹
 Csolnoky Ferenc Kórház, Bőr és Nemibeteg Gondozó, Veszprém²

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 60 éves, hepatitis C vírusfertőzés miatt kezelt nőbeteg esetét mutatják be, akinél a karok feszítő felszínén, a csuklók felett, a sacrum és a jobb belboka felett lichenoid papulák, plakkok jelentkeztek bennük bullosus elváltozásokkal. A klinikai kép, a szövettani és immunfluoreszcens vizsgálat egy ritka előfordulási autoimmun hólyagos kórképet, lichen planus pemphigoidest igazolt. Ennek hátterében infekció, neoplasia, gyógyszer provokáció is felmerülhet. Differenciáldiagnosztikai szempontból leginkább bullosus pemphigoidtól, epidermolysis bullosa aquisitától, bullosus lichen planustól kell elkülöníteni, mely csak szövettani vizsgálattal lehetséges. A bemutatott betegnél egyelőre a terápiás lehetőségek alapbetegsége miatt korlátozottak, csak lokális kezelésre szorítkozik.

Kulcsszavak:
 lichen planus pemphigoides –
 hepatitis C vírusfertőzés

SUMMARY

The authors present a case of a 60-year-old women, receiving treatment for hepatitis C virus infection. She presented lichenoid papules and plaques on the anterior surface of the arms, on the wrists, on the sacrum and on the right inner ankle. Some of the lesions showed bullous signs. The clinical picture, histological and immunofluorescence examination confirmed a rare autoimmune blistering disease, lichen planus pemphigoides. It is known to be associated with infection, neoplasia, medications. It should be mostly differentiated from bullous pemphigoid, epidermolysis bullosa aquisita, bullous lichen planus. Histological examination is necessary for the diagnosis. The treatment options were limited because of the underlying disease of the patient, she has been treated with local treatment.

Keywords:
 lichen planus pemphigoides –
 hepatitis C infection

A lichen planus pemphigoides egy ritka autoimmun hólyagos betegség, mely a lichen ruber planus és a bullosus pemphigoid kombinációja. Első leírója *Kaposi Mór* volt 1892-ben, mint „típusos lichen ruber planus esete, melyet bullosus eruptió komplikál” (1, 2).

Klinikailag a lichenoid papulák, plakkok mellett subepidermalis bullák jellemzik, melyek általában a végtagokon lévő lichenoid papulákban alakulnak ki, ritkán tünetmentes bőrön is. A diagnózis a klinikai kép és az immunhisztológiai vizsgálatok alapján igazolható. (2)

Esetismertetés

A 60 éves nőbeteg anamnézisében 2003 óta ismert hepatitis C vírus (HCV) fertőzés szerepel. 2013. január–október között infektológiai szakrendelésen kezelték, ahol peginterferon+ribavirin kezelésben részesült, azonban virológiailag non-respondernek bizonyult. 2014-ben további kezelését gerincpanaszok miatt halasztották. 2014. novemberi gerinc MR vizsgálattal spondylarthrosis és polydiscopathia igazolódott

(L1 protusio myelon kompresszióval, L2-4 protusio gyöki érintettséggel, L5 protusio duraszák kompresszióval). Idegsebészeti beavatkozásra nem volt szükség. 2015. január–május között hármas kombinációs antivirális kezelést kapott (peginterferon-ribavirin-simeprevir), melyre szintén nem reagált. Aktív májbetegsége miatt interferonmentes kezelést javasoltak, jelenleg ennek engedélyezésére vár. Anamnézisében továbbá vesekövesség miatt kétszer ESWL kezelés (lökéshullámmal végzett kőzúzás), cholecystectomy, appendectomy szerepel. 2016. 03. 11-én történt gastroscopos vizsgálat nyelőcső varicositást, antrum gastritist igazolt. Magas vérnyomás miatt kalcium-csatorna gátló és angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátló kezelésben részesül, gyógyszerérzékenysége nem ismert.

Bőrgyógyászati anamnéziséből kiemelendő, hogy a hármas kombinációs kezelés alatt a bal oldali buccalis nyálkahártyán és az alsó ajkon stomatitis, jobb sarkon bullosus elváltozás alakult ki, mely sokáig ekzematiform plakk formájában nem gyógyult. A bal hüvelykujjon körömágygyulladás, ezenkívül hajhullás, fényérzékenység jelentkezett, melyek a kezelés befejezése után regrediáltak.

2015. november óta a jobb belboka felett egy viszkető, enyhén váladékozó, nem gyógyuló bőrelváltozás alakult ki, mely miatt 2015. márciusban jelentkezett a veszprémi Bőr és Nemibeteg Gondozóban. Ekkori státusza alapján (a jobb belboka felett 6x5 cm-es éles határú pörkkel fedett erythemás plakk) mikrobás ekzema diagnózisa merült



1. ábra



2. ábra

A jobb belboka felett a lábszáron tenyérszerű centralisan atrophias, széli részen a korábbi bullák helyén erosiókat tartalmazó plakk, alsó pólusánál 2x 0,5 cm-es feszes bulla



3. ábra



4. ábra

Lichen ruber planusban típusos helyeken, a csuklók és a sacrum felett livid-erythemás hámló felszínű papulák

fel, mely miatt lokális Betadine ecsetelés mellett Fucidin krém, unguentum ad vulnera kezelést javasoltak. 2015. áprilisban kontroll vizsgálat során a jobb belboka felett 9x6 cm-es plakk, mindkét csuklón

karcolásnak megfelelően vonalas haemorrhagiás bulla látszott, mely heggel gyógyult. Ambuláns szövettani vizsgálat spongioticus bőrbetegségek közé sorolható, leginkább ekzematooid dermatitisnek meg-



5. ábra

Az alkar feszítő felszínén, a sérülés helyén
Köbner jelenség

felelő diagnózist igazolt. A bőrtünetek tovább progrediáltak a belboka feletti plakk széli részén 2x0,5 cm-es savós bennéki bulla alakult ki és mindkét alkar feszítő felszínén illetve a sacrum felett lichenifikált papulák, plakkok jelentek meg.

2016. júniusban osztályunkon kivizsgálása történt. Felvételi státuszát az 1., 2., 3., 4., 5., 6. ábra mutatja.

Rutin labor vizsgálata során eosinophilia (6,9%), emelkedett májfunkciós értékek (GOT 3x, GPT-, GGT-, ALP 2x-es), emelkedett összes és direkt bilirubin, normál TSH igazolódott. Széklet Weber és féregpete vizsgálat negatív volt. HCV és cryoglobulinaemia társulása miatt cryoglobulin vizsgálat történt, mely negatív volt. HIV, TPPA, hepatitis B, ANA screen, transzglutamináz IgG, IgA negatív volt. Total IgE: normál, inhalatív panel: fűkeverék 1. osztály, nutritív panel negatív volt. Tumormarkerek közül Ca 15-3, AFP mérsékelt emelkedést mutatott, mely emlő és máj jó illetve rosszindulatú elváltozásaiban emelkedhet meg. Góc és tumor kutatást kezdtünk, mely során mellkas



6. ábra

A bal buccalis nyálkahártyán 5 mm-es tömött papula
gyulladt környezetben,
körülötte fehéres elágazódó rajzolat

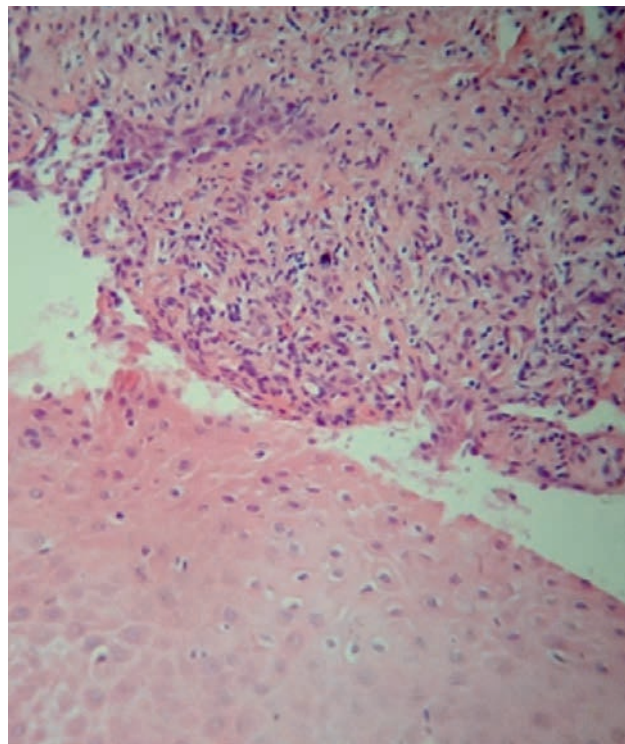
röntgen vizsgálat negatív volt, hasi ultrahangon cholecystectomy utáni állapot, mérsékelt hepatomegalia látszott. Nőgyógyászati és gégészeti konzilium során kóros eltérést nem észleltek. Szájsebészeti vizsgálat során 4 gócos fogat írtak le. A bal buccán lévő elváltozás fibromának felelhet meg, melyet a fogak általi irritáció okozhat, obszervációt javasoltak, biopsziát a beteg negált. Mammográfiai vizsgálata negatív lett.

Szöveti vizsgálattal subepidermalis lokalizációjú bulla látszott, a bőrrészlet alapját érgazdag sarjszövet adta nagyszámú lobsejtes és eosinophil sejtes beszűrődéssel. Direkt immunfluoreszcens (DIF) vizsgálat a dermo-epidermalis határon IgG és komplement kicsapódást igazolt (7. ábra). Indirekt immunfluoreszcens vizsgálat (IIF, SE Bőr, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika) keringő ellenanyagot nem mutatott ki. A klinikai kép és szövettani vizsgálat alapján lichen planus pemphigoides diagnózisát állítottuk fel.

Megbeszélés

A lichen planus pemphigoides ritka előfordulású megbetegedés. *Zaraa és mtsai.* 1980–2010 között az angol irodalomban 78 esetet találtak publikálva. Az átlag életkor 54 év volt, felnőtteknél női dominanciával, de gyermekkorban, mely még ritkábban fordul elő (65 felnőtt: 13 gyerek), fiú dominancia volt (2).

Klinikailag általában a lichenoid papulában alakul ki a bulla, de ritkán tünetmentes bőrön is. Leginkább a végtagokon szimmetrikusan (csuklótájékon, lábszárakon) fordul elő, de a törzsön is megtalálható. Nyálkahártyatünet leggyakrabban a buccán jelentkezik lichenre jellemző, szarvasagancsra emlékeztető fehéres rajzolat formájában, de kialakulhat fájdalmas erosio, bulla is. Ezenkívül nyálka-



7. ábra

Subepidermalis lokalizációjú bulla,
nagyszámú lobsejtes és eosinophil sejtes
beszűrődés HE 60x



8. ábra



9. ábra

Jobb belboka és alkari tünetek javulása
lokális steroid kezelés mellett

hártyatünet a szájpadon, garatban, nyelőcsőben, genitálián, a szemben blepharitis, conjunctivitis formájában is előfordulhat. Körömtünetként hosszanti csíkok jelentkezhetnek. Gyakori a Köbner jelenség és hypo- vagy hyperpigmentációval gyógyul (2).

Háttérben állhat infekció: pl. hepatitis B, C fertőzés, gyerekkorban varicella indukált esetről is beszámoltak (2, 3).

Belső szervi tumorokhoz társulhat pl. pajzsmirigy carcinoma, gastrointestinalis adenocarcinoma, multiplex keratoacanthoma (2, 4, 5). Több gyógyszer szedéséhez társult esetről számoltak be, melyek a következők: ramipril, captopril, simvastatin, cinnarizin, ibuprofen, paracetamol, interferon, ribavirin, egy esetben kínai gyógynövény keverék (2, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13). UVB, PUVA kezelés provokálhatja (2, 12).

Patogenezeise nem teljesen tisztázott. Egyes szerzők azt feltételezik, hogy az elsődleges gyulladás, ami lichen planusban fennáll, egy korábban „sequester” (immunrendszer elől elzárt) antigén expozíciót és kibocsátást okoz, mely egy másodlagos autoimmun reakciót indukál. Ez alapján a lichen planusban fennálló gyulladás basalmembrán károsodást okozhat, BP180 antigén fejeződik ki, ami ellen autoantitestek jelennek meg a keringésben. Ezt nevezzük epitop spreading mechanizmusnak (2).

A szövettan a lichen ruber planusra és bullosus pemphigoidra jellemző képet mutatja. A lichenes papulából vett minta szövettani jellegzetességei: hyperkeratosis, stratum granulosum kiszélesedése, papilla ödéma, fűrészfogszerű achantosis, lymphocytás sávszerű beszűrődés a basalis membrán mentén, apoptotikus basalis keratinocyták (Civatte testek). A bullából vett mintára subepidermalis hólyagképződés jellemző eosinophil sejtes beszűrődéssel. A perilesionális bőrből vett minta direkt immunfluoreszcens vizsgálata során a basalmembrán mentén lineáris IgG és C3 festődés és IgM pozitív cytoid body/ apoptotikus sejtek figyelhetők meg. Indirekt immunfluoreszcens vizsgálattal keringő IgG típusú ellenanyagok mutathatók ki a beteg vérében (2, 14).

Differenciál diagnosztikai szempontból szóba jövő kórképek az ekzema microbicum, bullosus kontakt dermatitis, lichen ruber planus, bullosus lichen planus, bullosus pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita, lichenoid gyógyszerexanthema. A bullosus lichen planusban is subepidermalis a hólyagképződés, jellemző a basalis sejtek kifejezett vacuoláz degenerációjára, azonban a DIF és IIF vizsgálat negatív. Az epidermolysis bullosa aquisita subepidermalis hólyagképződéssel, hegesedéssel és miliumképződéssel járó autoimmun betegség, mely klinikailag a traumának kitett helyeken (térd, könyök, kéz hát) jelentkezik. Bullosus pemphigoidtól salt split skin technikával lehet elkülöníteni, ahol az antitest a dermalis oldalhoz kötődik vagy VII. kollagén ellenanyag kimutatásával immunoblot módszerrel. A rutin IF technika az esetek kevesebb, mint 50%-ba pozitív (14, 15, 16, 17).

Kezelésében enyhe tünetek esetén lokális potens szteroid jön szóba. Súlyosabb, kiterjedt tünetek esetén elsőként választandó a szisztémás prednisolon (0,5-1 mg/ttkg), esetleg per os retinoid. Steroid csökkentése érdekében az irodalomban beszámolnak még dapsone, erythromycin + nikotinamid, tetracyclin, doxycyclin, griseofulvin, hydroxychloroquin adásáról is. PUVA megpróbálható, de provokálhat is. Fontos a szóba jövő provokáló gyógyszerek elhagyása és az alapbetegség (aktív hepatitis) kezelése (2, 12, 13, 18, 19).

A szerzők által ismertetett betegnél a bőrtüneteket interferon és ribavirinnel kezelt hepatitis C vírusfertőzés indukálhatta, aktív májbetegsége tarthatja fenn. Malignitást az

általunk elvégzett vizsgálatokkal nem azonosítottunk. A terápiás lehetőségek egyelőre korlátozottak. Lokálisan metason, majd clobetasol propionat kezelést alkalmaztunk, a belboka felett okklúzióban. Aktív hepatitis C fertőzés miatt per os retinoid, szteroid kezelés nem jön szóba. ACE gátló gyógyszerét lecseréltettük esetleges provokáló szerepe miatt, bár ezt tünetek megjelenése után kezdte el szedni. Az alapbetegsége interferonmentes kezelésétől esetleg bőrtünetek javulása várható. Bőrtünetei lokális kezelés mellett jelentős regressziót mutatnak. Betegünk további követés alatt áll (8., 9. ábra).

IRODALOM

1. *Kaposi M.*: Lichen ruber pemphigoides. Arch J Dermatol Syph (1892) 24, 343–346.
2. *Zaraa I., Mahfoudh A., Sellami M. K. és mtsai*: Lichen planus pemphigoides: four new cases and a review of the literature. Int J Dermatol (2013) 52(4), 406–412.
3. *Ilknur T., Akarsu S., Uzun S. és mtsai*: Heterogeneous disease: a child case of lichen planus pemphigoides triggered by varicella. J Dermatol (2011) 38(7), 707–710.
4. *Stavropoulos P. O., Leonforte J. F., Gollnick H. és mtsai*: Lichen planus pemphigoides: another paraneoplastic bullous disease? J Eur Acad Dermatol Venereol (1997) 9(1), 62–67.
5. *Hamada T., Fujimoto W., Okazaki F. és mtsai*: Lichen planus pemphigoides and multiple keratoacanthomas associated with colon adenocarcinoma. Br J Dermatol (2004) 151(1), 252–254.
6. *Ogg G. S., Bhogal B. S., Hashimoto T. és mtsai*: Ramipril-associated lichen planus pemphigoides. Br J Dermatol (1997) 136(3), 412–414.
7. *Ben Salem C., Chenguel L., Ghariani N. és mtsai*: Captopril induced lichen planus pemphigoides. Pharmacoepidemiol Drug Saf (2008) 17(7), 722–724.
8. *Stoebner P. E., Michot C., Ligeron C. és mtsai*: Simvastatin-induced lichen planus pemphigoides. Ann Dermatol Venereol (2003) (Vol.130, No. 2 Pt 1, pp.), 187–190.
9. *Miyagawa S., Ohi H., Muramatsu T. és mtsai*: Lichen planus pemphigoides-like lesions induced by cinnarizine. Br J Dermatol (1985) 112(5), 607–613.
10. *Maoz K. B. A., & Brenner S.*: Lichen planus pemphigoides triggered by narrowband UVB, paracetamol, and ibuprofen, with autoantibodies to 130kDa antigen. SKINmed: Dermatol Clin (2008) 7(1), 33–36.
11. *Xu H. H., Xiao T., He C. D. és mtsai*: lichen planus pemphigoides associated with Chinese herbs. Clin Exp Dermatol (2009) 34(3), 329–332.
12. *Kuramoto N., Kishimoto S., Shibagaki, R. és mtsai*: PUVA-induced lichen planus pemphigoides. Br J Dermatol (2000) 142(3), 509–512.
13. *Harting M. S., & Hsu S.*: Lichen planus pemphigoides: a case report and review of the literature. Dermatol online J (2006) 12(4)
14. *Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É. és mtsai*: Bőrgyógyászat és venerológia (2014)
15. *Verma R., Vasudevan B., Kinra P. és mtsai*: Bullous lichen planus. Indian J Dermatol Venereol Leprol (2014) 80(3), 279.
16. *Gawkrodger D. J., Stavropoulos P. G., McLaren K. M. és mtsai*: Bullous lichen planus and lichen planus pemphigoides clinico pathological comparisons. Clin Exp Dermatol (1989) 14(2), 150–153.
17. *Ishii N., Hamada T., Dainichi T. és mtsai*: Epidermolysis bullosa acquisita: what's new? J Dermatol (2010) 37(3), 220–230.
18. *Fivenson D. P. & Kimbrough T. L.*: Lichen planus pemphigoides: combination therapy with tetracycline and nicotinamide. J Am Acad Dermatol (1997) 36(4), 638–640.
19. *Cohen D. M., Ben Amitai D., Feinmesser M. és mtsai*: Childhood lichen planus pemphigoides: a case report and review of the literature. Pediatr dermatol (2009) 26(5), 569–574.

Érkezett: 2016. 11. 21.

Közlésre elfogadva: 2016. 11. 30.