

Twardzina ograniczona pęcherzowa – opis przypadku

Bullous morphea – a case report

Beata Bergler-Czop, Ligia Brzezińska-Wcisło, Elżbieta Meszyńska

Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ligia Brzezińska-Wcisło

Przegl Dermatol 2010, 97, 390–394

SŁOWA KLUCZOWE:

twardzina pęcherzowa,
morphea bullosa, liszaj
twardzinowy i zanikowy.

KEY WORDS:

bullous morphea, lichen scler-
osus et atrophicus.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Pęcherze pojawiające się w obrębie zmian typu twardziny ograniczonej są rzadko opisywane. Etiologia ich powstawania jest wieloczynnikowa. Najczęściej rozważany jest ucisk blaszek twardzinowych na naczynia limfatyczne. Twardzina pęcherzowa wymaga różnicowania z liszajem twardzinowym i zanikowym, w którym u części chorych obserwuje się występowanie pęcherzy.

Cel pracy. Przedstawienie przypadku 41-letniej kobiety z twardziną ograniczoną (*morphea*), u której w 15. roku trwania choroby wystąpiły pęcherze w obrębie ognisk twardzinowych.

Opis przypadku. U 41-letniej kobiety z trwającymi od 15 lat ogniskami *morphea* wystąpiły nadżerki oraz pęcherze krwotoczne w obrębie ognisk stwardniałych. Badanie histopatologiczne wykazało obrzęk skóry właściwej oraz obecność pęcherzy podnaskórkowych. Badania immunologiczne (metoda immunofluorescencji pośredniej i bezpośredniej) były negatywne. Obraz kliniczny i histopatologiczny pozwolił na rozpoznanie odmiany pęcherzowej twardziny ograniczonej (*morphea bullosa*). Zmiany pęcherzowe ustąpiły po 40 dniach leczenia cefalosporynami (cefuroksym).

Wnioski. *Morphea bullosa* jest rzadką odmianą twardziny skórnej, która wymaga różnicowania z liszajem twardzinowym i zanikowym oraz autoimmunologicznymi, podnaskórkowymi chorobami pęcherzowymi. Wykwity pęcherzowe w obrębie ognisk *morphea* mogą wystąpić nawet po wielu latach utrzymywania się typowych blaszek stwardnieńowych.

ABSTRACT

Introduction. Bullae occurring in morphea lesions are uncommon and their cause is multifactorial. One of the possibilities is lymphatic obstruction as a result of a sclerodermatous fibrotic process. Bullous morphea may be confused clinically with lichen sclerosus et atrophicus since in both diseases bullae in sclerodermatous plaques can be observed.

Objective. To present a rare case of bullous morphea in which bullae within indurated plaques developed 15 years after the onset of the disease.

Case report. Female 41 years old. First indurated plaque started to develop at the age of 26 and 15 years later in morphea lesions appeared numerous tense bullae. Physical examination revealed multiple erythematous erosions, haemorrhagic vesicles and eroded bullae with slight scaling or crusts overlying hypopigmented, indurated, shiny plaques.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Beata Bergler-Czop
Katedra i Klinika
Dermatologii
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Francuska 20/24
40-027 Katowice
tel./faks +48 32 256 11 82
e-mail: bettina2@tlen.pl

Skin biopsy revealed prominent oedema in the papillary dermis, resulting in bulla formation. Immunological examination (direct and indirect immunofluorescence) was negative. According to histopathological and clinical features, the diagnosis of bullous morphea was established. The patient was treated for 40 days with cephalosporins with good results (bullae stopped developing).

Conclusion. Bullous morphea is a rare variety of cutaneous scleroderma and should be differentiated from lichen sclerosus et atrophicus and autoimmune subepidermal bullous diseases. Bullae within indurated morphea plaques can develop even many years after the onset of the disease.

WPROWADZENIE

Twardzina ograniczona (*morphea*) jest rzadkim schorzeniem, występującym głównie u osób młodych (średni wiek pojawiania się zmian to 30. rok życia) [1]. Etiologia choroby nie została wyjaśniona. Wydaje się, że jednym z czynników wyzwalających może być uraz [2]. Typowymi zmianami skórnymi są dobrze ograniczone, stwardniałe ogniska barwy porcelanowobiałej z zanikiem przydatków skóry. W okresie aktywnym pojawia się sinofioletowa obwódka (ang. *lilac ring*) [3].

Postać pęcherzowa twardziny ograniczonej jest opisywana kazuistycznie. Charakteryzuje się powstawaniem w obrębie blaszek twardzinowych podnaskórkowych pęcherzy [4]. Typowo zmiany lokalizują się na kończynach dolnych i brzuchu [5]. Prawdopodobną rolę w patogenezie i rozwoju twardziny ograniczonej pęcherzowej odgrywa fibronektyna i kolagen typu XVIII. W biopsjach skóry ze zmian stwierdzono zwiększoną zawartość obu substancji [6]. Gallagher [5] sugeruje także zmiany zapalne tętnic oraz włóknienie ścian żył i ucisk zmian twardzinowych na naczynia limfatyczne jako możliwe czynniki rozwoju pęcherzy.

Diagnostyka różnicowa obejmuje głównie liszaj twardzinowy i zanikowy, którego manifestacja skórna może być identyczna [7]. Zmiany skórne w przebiegu przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) mogą przypominać uogólnioną twardzinę ograniczoną. U tych pacjentów także niekiedy obserwuje się powstawanie zmian pęcherzowych w obrębie skóry zmienionej chorobowo [8].

Metody leczenia twardziny ograniczonej można podzielić na: miejscowe i ogólne stosowanie leków, metody fizykalne (fototerapia – UVA, UVA1, fotochemoterapia, fotofereza) oraz rehabilitację [9]. Do leczenia miejscowego wykorzystuje się maści kortykosteroidowe, preparaty witaminy D3, plastry z pro-

staglandyną PGE1, emolienty [10, 11]. W leczeniu ogólnym zastosowanie znajdują antyoksydanty (piaskledina, witamina E), leki hamujące proces włóknienia (penicylamina, kolchicyna), antybiotyki (penicylina prokainowa, cefalosporyny, minocyklina), kortykosteroidy, leki naczyniowe, cyklosporyna, cyklofosfamid, metotreksat, interferon gamma, hydroksychlorochina oraz sulfony [5, 12, 13].

CEL PRACY

Przedstawiamy przypadek chorej z twardziną pęcherzową (*morphea bullosa*), u której pojawienie się podnaskórkowych pęcherzy poprzedzone było wieloletnim wywiadem typowych ognisk twardziny ograniczonej.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka 41-letnia, u której pierwsze zmiany skórne o charakterze owalnych plam barwy porcelanowobiałej, o nieco wzmożonej spoistości i średnicy ok. 10 cm, pojawiły się ok. 15 lat temu w obrębie powłok brzusznych. Zmiany ulegały stopniowemu powiększaniu, a na bocznych powierzchniach tułowia i w obrębie ud obserwowano nowe ogniska. Chora była 11 lat temu jednorazowo hospitalizowana na oddziale dermatologii, gdzie wykonano diagnostykę wykluczającą zmiany o charakterze twardziny układowej. W terapii stosowano okresowo witaminę E oraz piaskledinę. Pacjentka nie chorowała na inne choroby przewlekłe i na stałe nie pobierała leków. Wywiad rodzinny w kierunku schorzeń autoimmunologicznych był negatywny. W czerwcu 2010 r. trafiła do Kliniki Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego. Około miesiąca przed hospitalizacją u chorej w obrębie zmian twardzinowych w okolicy śródbrzusza pojawiły się dobrze napięte pęcherze wypełnione płynem surowicznym

oraz krwistym. W niektórych miejscach pokrywa pęcherza uległa przerwaniu, pozostawiając nadżerki (ryc. 1.-3.).

W badaniach laboratoryjnych: OB 28/46, morfologia z rozmazem krwi obwodowej, elektrolity, AspAT, ALAT, GGTP, bilirubina, kreatynina, mocznik, glukoza, białko, elektroforeza białek, CPK, aldolaza, badanie ogólne moczu, latex-R, odczyn Waalera-Rosego, ASO były prawidłowe. Przeciwciała przeciw *Borrelia burgdorferii* w klasie IgG i IgM – ujemne. Badania obrazowe – RTG klatki piersiowej, RTG górnego odcinka przewodu pokarmowego, USG jamy brzusznej – prawidłowe. Kapilaroskopia – w granicach normy. Badanie histopatologiczne ze zmiany na brzuchu wykazało cechy włóknienia,



Rycina 1. Zmiany pęcherzowe w obrębie ognisk twardziny ograniczonej na skórze brzucha

Figure 1. Bullous lesions on morphea plaques localized on the abdomen



Rycina 2. Pęcherze krwotoczne oraz nadżerki w ogniskach twardziny

Figure 2. Hemorrhagic bullae and erosions on indurated morphea plaques

pogrubienie włókien kolagenowych, obrzęk skóry oraz zanik przydatków i okołonaczyniowe nacieki zapalne, a także obecność podnaskórkowego pęcherza. Badanie wycinka ze zmian metodą immunofluorescencji bezpośredniej – ujemne. Metodą immunofluorescencji pośredniej na przelyku małpy i świnki morskiej nie wykryto przeciwciał przeciw antygenom błony podstawnej w surowicy oraz nie stwierdzono przeciwciał przeciwjądrowych na komórkach HEp2.

W czasie pobytu w Klinice zastosowano cefuroksym w dawce $2 \times 1,5$ g *i.v.* przez 10 dni z kontynuacją leczenia doustnym cefuroksysem 2×250 mg przez 4 tygodnie. Po ustąpieniu zmian pęcherzowych stosowano miejscowo emolienty. Obecnie chora pozostaje pod stałą kontrolą poradni dermatologicznej. W terapii ogólnej okresowo stosowana jest witamina E – 400 mg/dobę oraz piaskledina – 300 mg/dobę.

Epizod pojawienia się zmian pęcherzowych nie powtórzył się.

OMÓWIENIE

Postać pęcherzowa jest rzadką odmianą twardziny ograniczonej, występującej głównie u kobiet pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. W piśmiennictwie opisano ok. 100 przypadków tej odmiany *morphea* [5].



Rycina 3. Zmiany o charakterze twardziny ograniczonej u tej samej pacjentki

Figure 3. The same patient. Typical lesions of cutaneous scleroderma

Rencic i wsp. [14] na podstawie badań retrospektywnych ocenili częstość występowania zmian pęcherzowych w twardzinie ograniczonej na ok. 7,5% wszystkich przypadków *morphea*. Należy jednak podkreślić, że badanie dotyczyło tylko przypadków rejestrowanych w Hiszpanii.

Fiala i wsp. [15] opisali przypadek 2-letniego chłopca z twardziną ograniczoną pęcherzową, u którego wystąpienie pęcherzy w okolicy lewej ręki poprzedził masywny obrzęk. U naszej pacjentki nie obserwowaliśmy takiej zależności, zmiany pęcherzowe pojawiły się w obrębie wykształconych ognisk twardzinowych w powłokach brzusznych.

U 69-letniej pacjentki opisanej przez Kavala i wsp. [7], podobnie jak u naszej chorej, zmiany pęcherzowe pojawiły się po 9 latach występowania typowych ognisk twardziny ograniczonej.

W patogenezie zmian o charakterze twardziny ograniczonej pęcherzowej prawdopodobnie rolę odgrywają także drobne urazy. Tournillac i wsp. [16] opisali 2 przypadki pacjentek, u których zmiany o charakterze włóknienia skóry z obecnością podnaskórkowych pęcherzy rozpoczęły się po radioterapii (prowadzonej z powodów onkologicznych).

U mniej niż 15% pacjentów z twardziną ograniczoną występują autooprzeciwiaciska (głównie przeciwjądrowe). Nagai i wsp. [17] opisali występowanie przeciwciał przeciw miedziowo-cynkowej dysmutazie nadtlenkowej, co może skutkować rozwojem włóknienia. U naszej pacjentki przeciwiaciska przeciwjądrowe były nieobecne.

W diagnostyce różnicowej najczęściej bierze się pod uwagę liszaj twardzinowy i zanikowy (LSA) oraz autoimmunologiczne choroby pęcherzowe, głównie EBA, natomiast Wu i wsp. [18] opisali przypadek współistnienia u 15-letniej pacjentki 3 schorzeń: twardziny pęcherzowej, LSA oraz SLE (11 kryteriów ARA). W części wycinków skóry obraz był typowy dla liszaja twardzinowego zanikowego, a w części – dla twardziny ograniczonej pęcherzowej. W opisanym przez nas przypadku LSA i EBA zostały wykluczone.

Zmiany o charakterze twardziny pęcherzowej z reguły wymagają, oprócz leczenia miejscowego, również terapii ogólnej. Zwykle zmiany pęcherzowe dobrze reagują na terapię i pozostają jedynie pierwotne ogniska *morphea*. Opisano jednak przypadki wykształcenia się owrzodzeń na podłożu zmian pęcherzowych. Martin i wsp. [19] zastosowali z dobrym rezultatem przeszczep modyfikowanej skóry (Apligraf) na zmiany o charakterze owrzodzeń w miejscach po pęcherzach.

Opisywana pacjentka zareagowała pozytywnie na antybiotykoterapię dożylną. Zmiany pęcherzowe zagoiły się bez pozostawienia trwałych ubytków, natomiast jako kontynuację leczenia ognisk *morphea*

zastosowano antyoksydanty (witamina E, piaskledina).

Przedstawiliśmy rzadki przypadek twardziny ograniczonej pęcherzowej. Schorzenie to, ze względu na kazuistyczny charakter, może być przyczyną problemów diagnostycznych i wymaga dokładnego różnicowania z innymi dermatozami o podobnym obrazie klinicznym (liszaj twardzinowy i zanikowy lub podnaskórkowe choroby pęcherzowe).

Piśmiennictwo

- Toledanko C., Rabhi S., Kettaneh A., Fabre B., Fardet L., Tiev K.P. i inni: Localized scleroderma: a series of 52 patients. *Eur J Inter Med* 2009, 20, 331-336.
- Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H., Burgdorf W.: *Dermatologia*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2004, 742-745.
- Rudnicka L.: Leczenie twardziny układowej i ograniczonej (*morphea*). *Post Dermatol* 1997, 14, 29-36.
- Jia H., Chen X., Shi J., Zha C., Cao Y., Zeng X. i inni: A case of bullous morphea reported in mainland China. *Int J Dermatol* 2002, 41, 949-950.
- Gallagher T.C.: Bullous morphea. *Dermatol Online J* 2002, 8, 11.
- Santos S., Oliveira G., Tavares A., Massensini A., Carvalhaes L., Reljasvaara R. i inni: Collagen XVIII and fibronectin involvement in bullous scleroderma. *Dermatol Online J* 2005, 11, 17.
- Kavala M., Zindanci I., Demirkesen C., Beyhan E., Turkoglu Z.: Intertriginous bullous morphea: a clue for the pathogenesis? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007, 73, 262-264.
- Morena J., Valverde F., Martinez F., Velez A., Torres A., Fanego J. i inni: Bullous scleroderma-like changes in chronic graft-versus-host-disease. *JEADV* 2003, 17, 200-203.
- Schlaak M., Friedlein H., Kauer F., Renner R., Rogalski C., Simon J.: Successful therapy of a patient with recalcitrant generalized bullous scleroderma by extracorporeal photophoresis and mycophenolate mofetile. *JEADV* 2008, 22, 631-633.
- Kreuter A., Gambichler T., Avermaete A., Jansen T., Hoffmann M., Hoffmann K. i inni: Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol* 2001, 18, 241-245.
- Hawk A., English J.C.: Localized and systemic scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 2001, 20, 27-37.
- Pogorzelska-Antkowiak A., Antkowiak R.: Problemy diagnostyczne i terapeutyczne twardziny ograniczonej. *Wiad Lek* 2006, 59, 5-6.
- Appelhans C., Breuckmann F., Gambichler T., Brockmeyer N., Altmeyer P., Kreuter A.: Unilateral generalized morphea is a rare variant of localized scleroderma. *Eur J Med Res* 2006, 28, 152-156.
- Rencic A., Goyal S., Mofid M., Wigley F., Nousari H.C.: Bullous lesions in scleroderma. *Int J Dermatol* 2002, 41, 335-359.
- Fiala K., Wells M., Mullinax K., Stetson C., Paulger B.: Linear morphea presenting as acquired unilateral edema. *Pediatr Dermatol* 2007, 24, 147-150.
- Tournillac I., Dandurand M., Guillot B.: Bullous lichen sclerosus after radiotherapy. *Ann Dermatol Venereol* 1998, 125, 121-123.
- Nagai M., Hasegawa M., Takehara K., Sato S.: Novel autoantibody to Cu/Zn superoxide dismutase in patients with localized scleroderma. *J Invest Dermatol* 2004, 122, 594-601.

18. **Wu K.H., Dai Y.S., Tsai M.J., Lin S.C., Wang L.H., Huang M.T. i inni:** Lichen sclerosus et atrophicus, bullous morphea, and systemic lupus erythematosus: a case report. *J Microbiol Immunol Infect* 2000, 33, 53-56.
19. **Martin L., Kirsner R.:** Ulcers caused by bullous morphea treated with tissue-engineered skin. *Int J Dermatol* 2003, 42, 402-404.

Otrzymano: 3 XI 2010 r.

Zaakceptowano: 24 XI 2010 r.