

Erythema dyschromicum perstans (ashy dermatosis) u dziecka leczonego infliksymabem z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna

Michał Sobjanek¹, Magdalena Lange¹, Igor Michajłowski¹, Joanna Lakomy², Roman Nowicki¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Zakład Patomorfologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeegl Dermatol 2014, 101, 31–34

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

erythema dyschromicum perstans,
ashy dermatosis,
choroba Leśniowskiego-Crohna,
infliksymab.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Michał Sobjanek
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
tel.: +48 58 349 25 80
e-mail: sobjanek@wp.pl

Wprowadzenie. *Erythema dyschromicum perstans* (EDP; ang. *ashy dermatosis*) jest rzadkim, łagodnym, nabytym schorzeniem skóry charakteryzującym się obecnością plam hiperpigmentacyjnych. Przyczyny EDP nie są znane, chociaż opisywano związek dermatozy z lekami, czynnikami toksycznymi, jak również schorzeniami internistycznymi.

Cel pracy. Przedstawienie nieopisywanego dotychczas związku między EDP a chorobą Leśniowskiego-Crohna leczoną infliksymabem.

Opis przypadku. Prezentujemy przypadek 15-letniego chłopca, u którego podczas terapii infliksymabem z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna obserwowano pojawienie się asymptomatycznych plam hiperpigmentacyjnych. Na podstawie obrazu klinicznego i histopatologicznego rozpoznano EDP.

Wnioski. *Erythema dyschromicum perstans* może mieć związek z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub infliksymabem.

WPROWADZENIE

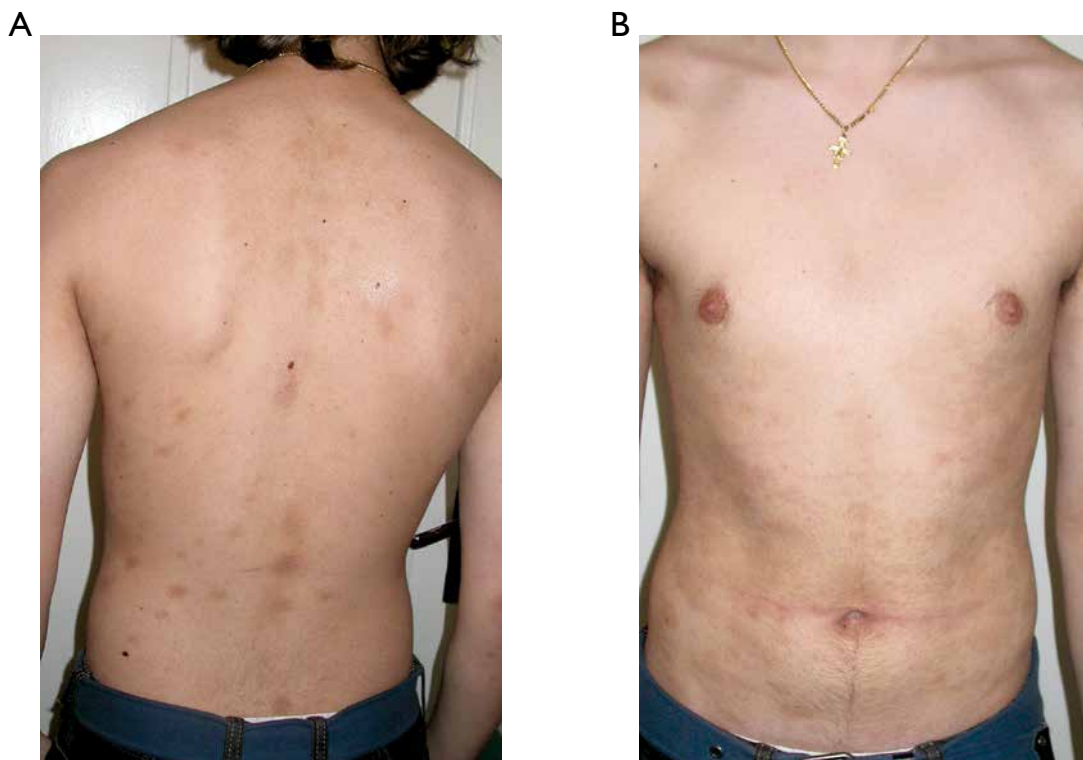
Erythema dyschromicum perstans (EDP) jest rzadko występującą w populacji kaukaskiej, nabytą, łagodną dermatozą o nieznannej etiologii. Schorzenie charakteryzuje się występowaniem szaropopielatych, plamistych wykwitów. Etiopatogeneza EDP nie jest wyjaśniona [1, 2]. Chociaż znany jest związek EDP z innymi schorzeniami oraz lekami, dotychczas nie opisano jej występowania w przebiegu chorób zapalnych jelit oraz podczas leczenia biologicznego.

CEL PRACY

Przedstawienie nieopisywanego dotychczas związku EDP z chorobą Leśniowskiego-Crohna leczoną infliksymabem.

OPIS PRZYPADKU

Chłopiec, lat 15, był konsultowany w maju 2011 roku w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu obserwowanych od 2009 roku owalnych, szarobrunatnych wykwitów w obrębie tułowia (ryc. 1. A, B). Chory nie zgłaszał innych dolegliwości dermatologicznych. Od września 2007 roku był leczony infliksymabem (łącznie podano 17 dawek leku) z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), którą rozpoznano w 2002 roku. W przebiegu schorzenia nie obserwowano żadnych objawów pozajelitowych. Z powodu remisji lek odstawiono w marcu 2011 roku. Poza wywiadem gastroenterologicznym nie udało się skorelować pojawienia się zmian skórnych z innymi czynnikami (lekami, substancjami toksycznymi, in-

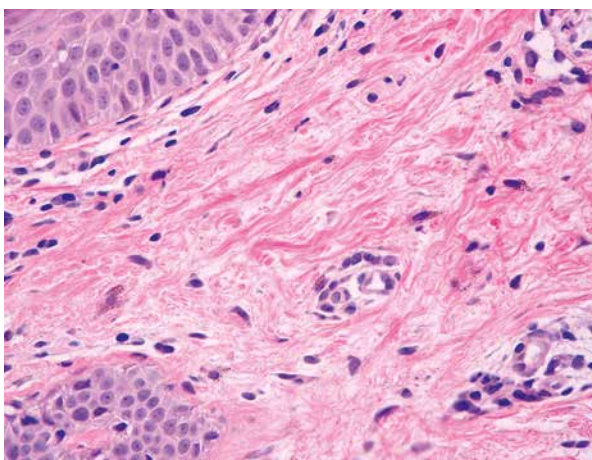


Rycina 1 A, B. *Erythema dyschromicum perstans*. Szarobrunatne plamy na skórze tułowia

nymi chorobami). W badaniu histopatologicznym wycinka skórniego wykazano dyskretną wakuolizację warstwy podstawnej naskórka oraz pojedyncze melanofagi (ryc. 2.) Na podstawie obrazu klinicznego i histopatologicznego rozpoznano EDP. Zalecono fotoprotekcję oraz stosowanie emolientów. W ciągu 4 miesięcy zanotowano całkowitą regresję zmian skórnych (ryc. 3. A, B).

OMÓWIENIE

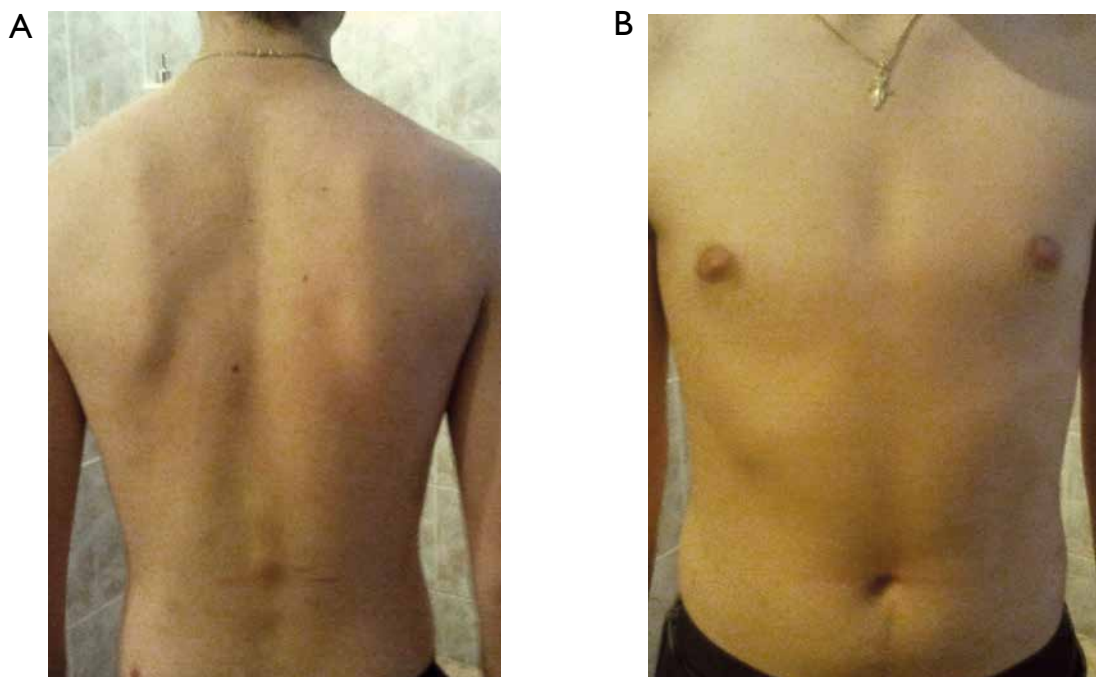
Pierwsze, pochodzące z 1957 roku, doniesienia piśmiennicze dotyczące EDP zawdzięczmy Rami-



Rycina 2. *Erythema dyschromicum perstans* – obraz histopatologiczny: pojedyncze melanofagi w warstwie brodawkowatej skóry

rezowi [3]. Autor dla podkreślenia klinicznego charakteru zmian użył nazwy *dermatosis cenicienta*. Od tego czasu w literaturze pojawiło się wiele synonimów schorzenia: *ashy dermatosis*, *lichen planus pigmentosus*, *idiopathic eruptive macular pigmentation*, *los cenientos* [2]. *Erythema dyschromicum perstans* w populacji kaukaskiej występuje rzadko, dzieci stanowią zaledwie 8–10% chorych [4]. Zmiany skórne to asymptomatyczne, szaropopielate, niekiedy brunatnoszare plamy z przejściowym i często nieuchwytnym rumieniowym brzegiem o szerokości 1–2 mm. Wykwity układają się zwykle symetrycznie na skórze tułowia oraz proksymalnych odcinkach kończyn, rzadziej występują na twarzy i szyi. Dłonie, stopy, skóra owłosiona głowy i błony śluzowe są wolne [1]. W obrazie histopatologicznym stwierdza się obecność niewielkiego okołonaczyniowego nacieku limfocytarnego w skórze właściwej oraz liczne melanofagi. We wczesnym stadium wykwitów widoczne są wakuolizacja keratynocytów warstwy podstawnej naskórka, obecność ciałek cytoidalnych, epidermotropizm limfocytów oraz nietrzymanie barwnika [1].

Etiopatogeneza schorzenia jest nieznaną. Postuluje się udział w niej czynników zakaźnych: wirusowych (wirus zapalenia wątroby typu C, ludzki wirus upośledzenia odporności) oraz pasożytniczych (włosogłówka). Opisywano przypadki EDP w przebiegu endokrynopatii (niedoczynność tarczycy) oraz bielactwa. Podejrzewa się, że w niektórych przypadkach EDP stanowi zejście liszaja płaskiego. Wydaje się, że



Rycina 3 A, B. Całkowite ustąpienie zmian skórnych

ważnym czynnikiem etiologicznym są substancje toksyczne (pestycydy, kontrasty radiologiczne) oraz leki. Znane są przypadki EDP związane z leczeniem azotynem sodowym, benzodwuzepinami, chlorotalonilem, etambutolem, omeprazolem oraz antybiotykami [1, 2, 4-9].

Leczenie EDP ze względu na nieznaną etiopatogenezę jest trudne. W piśmiennictwie opisywano zastosowanie preparatów fotoprotekcyjnych, keratolitycznych, antymalarycznych, przeciwhistaminowych, miejscowych i ogólnych glikokortykosteroidów, dapsonu, antybiotyków, gryzofulwiny, klofazyminy, kwasu askorbinowego, laserów oraz pilingów chemicznych [1, 5]. Mnogość opcji terapeutycznych świadczy o ich małej skuteczności. W omawianym przypadku ze względu na umiarkowane nasilenie zmian oraz brak objawów podmiotowych przyjęto postawę wyczekującą.

Choroby zapalne jelit, w tym ChLC, charakteryzują się bardzo bogatą symptomatologią dermatologiczną. Zmiany skórne w przebiegu tych schorzeń obserwowane są u 2-34% chorych [10]. Do klasycznych skórnych rewelatorów ChLC należą piodermia zgorzelinowa oraz rumień guzowaty, natomiast w piśmiennictwie można odnaleźć opisy wielu innych zmian skórnych [10]. Sładek i Ćmiel [11], analizując klinicznie 146 dzieci z ChLC, stwierdzili u 26,7% badanych dermatologiczne manifestacje schorzenia (afty oraz rumień guzowaty). Wyniki badań Mierzwy i wsp. [12] potwierdzają obserwację, że aftoza jest najczęstszym skórno-śluzówkowym objawem towarzyszącym ChLC u dzieci i młodzieży.

Wprowadzenie do leczenia leków biologicznych stało się przełomem w terapii schorzeń reumatologicznych, gastroenterologicznych i dermatologicznych. Ze względu na szerokie zastosowanie tych leków spektrum ich działań niepożądanych jest stosunkowo dobrze poznane. Lee i wsp. [13] obserwowali niepożądane odczyny skórne u 35 ze 150 chorych (23,3%) leczonych lekami blokującymi czynnik martwicy nowotworów α z powodu schorzeń reumatologicznych. W 45,7% przypadków były to osutki łuszczycopodobne lub wypryskopodobne. U 37,1% badanych stwierdzono infekcje wirusowe, bakteryjne lub grzybicze. W pojedynczych przypadkach obserwowano: opryszczkowate zapalenie skóry, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń i łysienie plackowate. Wśród innych opisywanych zmian skórnych w przebiegu leczenia biologicznego należy wyróżnić osutki krostkowe, niespecyficzne wykwitki pęcherzowe, martwicze zapalenie powięzi [14, 15]. Leki te cechują się ponadto stosunkowo dużym potencjałem indukcji tocznia rumieniowatego [16]. W piśmiennictwie autorzy odnaleźli jeden przypadek zmian hiperpigmentacyjnych w przebiegu terapii anty-TNF- α . Kelley i wsp. [17] opisali nabytą skórną melanocytozę u chorego leczonego infliksymabem z powodu łuszczycy. Interesujące w omawianym aspekcie jest doniesienie Bovenschena i wsp. [18]. Autorzy przedstawili trzy przypadki wysiewnych, łagodnych znamion barwnikowych u pacjentów z ChLC oraz łuszczycą leczonych infliksymabem, etanerceptem i alefaceptem. Zjawisko to jest obserwowane również w innych przypadkach u chorych w stanie immu-

nosupresji (w przebiegu chorób hematologicznych lub immunosupresji jatrogennej) [19]. Wydaje się, że wśród hipotez patogenetycznych najważniejsza jest ta dotycząca oddziaływania immunosupresji na ekspresję hormonu stymulującego melanocyty, co ma wpływ na nowogenezę oraz melanogenezę [18]. Teoria ta okazuje się spójna również w odniesieniu do EDP, tym bardziej że schorzenie obserwowano u osób immunoniekompetentnych [6].

Autorzy nie odnaleźli w piśmiennictwie danych o potencjalnym związku EDP z ChLC oraz infliksymabem czy innymi lekami blokującymi TNF- α . Nie jest możliwe ustalenie, czy zmiany skórne miały związek z ChLC, czy z infliksymabem. Nie można wykluczyć również koincydencji. Ustąpienie wykwitów skórnych po zaprzestaniu leczenia może sugerować związek EDP z leczeniem biologicznym, tym bardziej że w obrazie histopatologicznym obserwowano zejściową fazę schorzenia. Łagodny, asymptomatyczny, przejściowy oraz często subkliniczny przebieg EDP może wpływać na niezgłaszanie jego objawów przez pacjentów. Również w przedstawionym przypadku zarówno chory, jak i jego rodzina nie upatrywali w zmianach skórnych poważnego problemu zdrowotnego.

Podsumowując – prezentowany przypadek, interesujący zarówno z dermatologicznego, jak i gastroenterologicznego punktu widzenia, jest według wiedzy autorów pierwszym na świecie opisem współwystępowania EDP z ChLC leczoną infliksymabem. Potwierdza on związek obu dyscyplin medycznych, a także wzbogaca wiedzę o tej rzadkiej i mało znanej jednostce chorobowej.

Piśmiennictwo

- Lange M., Trzeciak M., Sokołowska-Wojdyło M., Trzeciak M., Roszkiewicz J.: Erythema dyschromicum perstans (ashy dermatosis) – opis przypadków. *Przegl Dermatol* 2011, 98, 322-327.
- Zaynoun S., Rubeiz N., Kibbi A.G.: Ashy dermatosis – a critical review of the literature and proposed simplified clinical classification. *Int J Dermatol* 2008, 47, 542-544.
- Ramirez C.O.: Los cenescientos: problema clinico. [w:] *Proceedings of the first Central American Congress of Dermatology* 1957, 122-130.
- Silverberg N.B., Herz J., Wagner A., Paller A.S.: Erythema dyschromicum perstans in prepubertal children. *Pediatr Dermatol* 2003, 20, 398-403.
- Torrelo A., Zaballos P., Colmenero I., Mediero I.G., de Prada I., Zambrano A.: Erythema dyschromicum perstans in children: a report of 14 cases. *JEADV* 2005, 19, 422-426.
- Nelson M.R., Lawrence A.G., Staughton R.C., Gazzard B.G.: Erythema dyschromicum perstans in an HIV antibody-positive man. *Br J Dermatol* 1992, 127, 658-659.
- Sirvastava N., Solanki L.S., Chand S., Garbyal R.S., Singh S.: Ashy dermatosis-like pigmentation due to ethambutol. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008, 74, 281-282.
- Ramirez-Hernandez M., Martinez-Escribano J.A., Martinez-Barba E., Alcolea-Rubio L.A., Ibarra-Berrocal I.J.: Cutaneous hyperpigmentation induced by omeprazole mimicking ashy dermatosis. *JEADV* 2006, 20, 584-587.
- Jabłońska S.: Ingestion of ammonium nitrate as a possible cause of erythema dyschromicum perstans (ashy dermatosis). *Dermatologica* 1975, 150, 287-291.
- Yüksel I., Başar O., Ataseven H., Ertuğrul I., Arhan M., Ibiş M. i inni: Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009, 15, 546-550.
- Śladek M., Ćmiel A.: Charakterystyka obrazu klinicznego 146 nowo rozpoznanych przypadków pediatrycznych choroby Leśniowskiego-Crohna. *Prz Gastroenterol* 2011, 6, 102-109.
- Mierzwa G., Czerwionka-Szflarska M., Bała G.: Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży. *Prz Gastroenterol* 2007, 2, 22-6.
- Lee H.H., Song I.H., Friedrich M., Gauliard A., Detert J., Röwert J. i inni: Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol* 2007, 156, 486-491.
- Devos S.A., van den Bossche N., de Vos M., Naeyaert J.M.: Adverse skin reactions to anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy. *Dermatology* 2003, 206, 388-390.
- Chan A.T., Cleeve V., Daymond T.J.: Necrotising fasciitis in a patient receiving infliximab for rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J* 2002, 78, 47-48.
- Sobjanek M., Wilkowska A., Sokołowska-Wojdyło M., Michajłowski I., Roszkiewicz J.: Kontrowersje wokół rozpoznania tocznia rumieniowatego indukowanego lekami anty-TNF- α u pacjentki leczonej z powodu łuszczycy. *Przegl Dermatol* 2012, 99, 605-610.
- Kelley B.P., Doherty S.D., Calame A., Hsu S.: Acquired dermal melanocytosis of the hand at the site of treated psoriasis. *Dermatol Online J* 2009, 15, 2.
- Bovenschen H.J., Tjioe M., Vermaat H., de Hoop D., Witteman B.M., Janssens R.W. i inni: Induction of eruptive benign melanocytic naevi by immune suppressive agents, including biologicals. *Br J Dermatol* 2006, 154, 880-884.
- Alaibac M., Piaserico S., Rossi C.R., Foletto M., Zaccello G., Carli P. i inni: Eruptive melanocytic nevi in patients with renal allografts: report of 10 cases with dermoscopic findings. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49, 1020-1022.

Otrzymano: 8 I 2014 r.
Zaakceptowano: 27 I 2014 r.