

Toczeń odmrozinowy – opis przypadku

Chilblain lupus erythematosus – a case report

Natalia Zając¹, Agnieszka Markiewicz¹, Katarzyna Chuchla-Szczupacka², Agnieszka Owczarczyk-Saczonek¹, Waldemar Placek¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, Miejski Szpital Zespolony w Olsztynie

²Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przegl Dermatol 2015, 102, 14–18
DOI: 10.5114/dr.2015.49195

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

toczeń odmrozinowy, toczeń rumieniowaty układowy, mykofenolan mofetylu, pentoksyfilina.

KEY WORDS:

chilblain lupus pernio, systemic lupus erythematosus, mycophenolate mofetile, pentoxifylline.

Wprowadzenie. Toczeń odmrozinowy (ang. *chilblain lupus erythematosus* – CHLE) jest przewlekłą postacią toczenia rumieniowatego, występującą głównie u kobiet w średnim wieku, która charakteryzuje się bolesnymi ogniskami rumieniowo-nadżerkowymi na dystalnych częściach ciała po ekspozycji na zimno. Toczeń odmrozinowy może wyprzedzać rozwój pełnoobjawowego toczenia rumieniowatego układowego (ang. *systemic lupus erythematosus* – SLE) lub pojawić się, gdy choroba jest już w pełni rozwinięta. Może także występować jako izolowana postać toczenia. Dotychczas nie istnieją jednoznacznie zdefiniowane wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego w CHLE.

Cel pracy. Przedstawienie przypadku CHLE i metod terapeutycznych.

Opis przypadku. Prezentujemy przypadek 44-letniej pacjentki, u której rozpoznanie CHLE wyprzedziło wystąpienie pełnoobjawowego SLE. Chora była leczona wieloma lekami bez poprawy, dopiero terapia mykofenolanem mofetylu z metyloprednizolonem i pentoksyfiliłą pozwoliła na uzyskanie kontroli objawów i częściowej poprawy.

Wnioski. Toczeń odmrozinowy stanowi wyzwanie terapeutyczne. Opisywany przypadek wykazuje, że w przypadkach opornych na leczenie wielolekowa terapia złożona z mykofenolanu mofetylu i metyloprednizonu oraz pentoksyfiliny może okazać się skuteczna w okresach zaostrzeń.

ABSTRACT

Introduction. Chilblain lupus erythematosus (LE) reported mostly in middle-aged female patients. Its characteristic manifestations are painful erythematous lesions on the acral parts of the body appearing after exposure to cold. Chilblain lupus erythematosus may either precede the development of systemic lupus erythematosus (SLE) or occur after the diagnosis of SLE is established. It can also be an isolated form of lupus erythematosus. There are no well-defined and reported treating approaches in this form of LE.

Objective. Presentation of a case of chilblain lupus erythematosus with reference to current therapeutic options.

Case report. We report a 44 year-old patient diagnosed with chilblain lupus (according to Mayo Clinic Proposal of Diagnostic Criteria) who over the years fulfilled the American College of Rheumatology (ACR)

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Natalia Zając
Katedra i Klinika Dermatologii,
Chorób Przenoszonych Drogą
Płciową i Immunologii Klinicznej
Uniwersytet Warmińsko-
-Mazurski
Miejski Szpital Zespolony
w Olsztynie
al. Wojska Polskiego 30
10-229 Olsztyn
tel.: +48 89 678 66 70
e-mail: nzajac@gazeta.pl

classification criteria and was diagnosed with SLE. The patient was treated with different medications with no response. Finally a complex therapy with mycophenolate mofetil, methylprednisolone and pentoxifylline during the exacerbation managed to control the symptoms and brought partial improvement.

Conclusions. Chilblain lupus may constitute a therapeutic challenge. The reported case suggests that in therapy-resistant cases, a complex treatment with mycophenolate mofetil, methylprednisolone and pentoxifylline during the exacerbation of symptoms might be considered.

WPROWADZENIE

Toczeń odmrozinowy (ang. *chilblain lupus erythematosus* - CHLE) jest odmianą przewlekłego skórno-tocznia rumieniowatego, po raz pierwszy opisaną przez Hutchinsona w 1888 r. [1, 2]. Zmiany skórne mają charakter dobrze odgraniczonych, płaskich, sinoczerwonych guzków z drobnymi czopami rogowymi, którym towarzyszą sinica i przeczulica, a nierzadko także objaw Raynauda [3]. Ogniska najczęściej są zlokalizowane na grzbietowej i bocznych powierzchniach palców rąk, mogą obejmować także palce stóp, nos i małżowiny uszne [2].

Kryteria diagnostyczne zostały opracowane w 1994 r. Do dużych kryteriów rozpoznania zalicza się zmiany skórne zlokalizowane na dystalnych częściach ciała powstałe na skutek działania zimna oraz toczeń rumieniowaty (ang. *lupus erythematosus* - LE) potwierdzony w badaniu histopatologicznym lub badaniu wycinka skóry metodą immunofluorescencji bezpośredniej. Do małych kryteriów diagnostycznych należy współistnienie tocznia rumieniowatego krążkowego (ang. *discoid lupus erythematosus* - DLE) lub tocznia rumieniowatego układowego (ang. *systemic lupus erythematosus* - SLE), brak krioglobulin i zimnych aglutynin, a także dobra odpowiedź na leczenie SLE. Do rozpoznania CHLE konieczne jest spełnienie dwóch dużych i jednego małego kryterium [4]. Toczeń odmrozinowy może wyprzedzać rozwój pełnoobjawowego SLE (w ok. 18% przypadków, ze średnim opóźnieniem ok. 5 lat) lub pojawić się, gdy choroba jest już w pełni rozwinięta. Może także występować jako izolowana postać tocznia (najczęściej u kobiet w średnim wieku) [5]. Zaburzenia immunologiczne stwierdzone u pacjentów z CHLE, takie jak hipergammaglobulinemia (> 66,6% pacjentów), obecność czynnika reumatoidalnego (RF) (~50% pacjentów), przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał anti-Ro, przeciwciał antyfosfolipidowych, nie zwiększają ryzyka przejścia CHLE w SLE [6].

Pod względem patogenetycznym wyróżnia się postać dziedziczną i sporadyczną CHLE. Etiopatoge-

neza postaci sporadycznej nie jest do końca poznana. Istnieją dwie hipotezy:

- 1) zaburzenia w mikrokrążeniu powstające pod wpływem zimna - skurcz naczyń oraz mikrourazy ich ścian skutkują zmniejszeniem przepływu krwi i prowokują zaburzenia krzepnięcia, które są dodatkowo nasilane przez towarzyszącą chorobie hipergammaglobulinemię,
- 2) zmieniona lokalnie ekspresja antygeny Ro błony komórkowej keratynocytów na skutek działania UV oraz białek szoku cieplnego (ang. *heat shock proteins* - HSP) prowadzi do wytwarzania autoprzeciwciał anti-Ro, które po połączeniu z antygenem Ro wywołują komórkową reakcję immunologiczną, co powoduje powstawanie zmian skórnych [7]. Dowodem potwierdzającym rolę zmienionej ekspresji antygeny Ro w rozwoju CHLE są dwa udokumentowane przypadki ustąpienia zmian skórnych typu CHLE po autologicznym przeszczepieniu skóry pełnej grubości (z miejsca dawczego w obrębie skóry niezmięnionej, z prawidłową ekspresją antygeny Ro na powierzchni keratynocytów) [8].

Toczeń odmrozinowy może także towarzyszyć innym chorobom oraz być wywołany przez leki. Opisano zwiększoną częstość współwystępowania CHLE z jądłowstrętem psychicznym [9] oraz białaczką mielomonocytową [10]. Do leków, które mogą indukować toczeń odmrozinowy, należą antagoniści TNF- α [6], terbinafina [11] i sulindak [12].

Postać rodzinna CHLE, dziedziczona autosomalnie dominująco, wiąże się z mutacją w genie *TREX1* kodującym endonukleazę 1, co prawdopodobnie może mieć związek z rzadko występującym zespołem wad wrodzonych - zespołem Aicardi-Goutièresa (ang. *Aicardi-Goutières syndrome* - AGS) [6]. Najważniejszymi zaburzeniami składającymi się na AGS są: wcześniej pojawiająca się w rozwoju encefalopatia powodująca niedorozwój umysłowy i fizyczny, zwapnienia śródczaszkowe oraz zwiększenie liczby limfocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Pierwsze objawy mogą wystąpić w pierwszych dniach ży-

cia (poważniejsze objawy później, zwykle przed 3.–7. miesiącem, zawsze przed 12. miesiącem), po dość krótkim okresie normalnego rozwoju [13]. Większość pacjentów z AGS wykazuje progresję zmian chorobowych. Występuje różnego stopnia upośledzenie umysłowe. W okresie kilku pierwszych lat życia umiera 25% pacjentów, a między 1. a 17. rokiem życia 30%. Od 2006 r. toczy się w piśmiennictwie dyskusja, czy postać rodzinna CHLE jest odmianą alleliczną AGS czy też odrębną jednostką chorobową. Niestety do tej pory nie znaleziono jednoznacznej odpowiedzi na to pytanie [14]. Opisany jest także związek mutacji w genie *TREX1* kodującym endonukleazę 1 z zespołem Sjögrena oraz SLE [6].

CEL PRACY

Przedstawienie przypadku CHLE i metod terapeutycznych.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka 44-letnia znajdowała się pod opieką Poradni Dermatologicznej od 2000 r. z powodu dyskoidalnych zmian rumieniowo-bliznowaciejących na skórze twarzy, okresowo rozsianych na skórze całego ciała (DDLE) i początkowo była leczona chlorochiną w dawce 250 mg/dobę i prednizonem w dawce 15–25 mg/dobę. Wcześniej pozostawała pod opieką poradni reumatologicznej ze względu na dolegliwości bólowe stawów. W wykonanych w 2009 r. badaniach stwierdzono obecność ANA (HEp 2) w mianie 320 (typ świecenia centromerowy) i w mianie 160 (homogenno-plamisty + centromerowy) oraz przeciwciał anty-dsDNA. Ze względu na spełnienie przez pacjentkę czterech kryteriów ACR (1997 r.) (leukopenia, zmiany o charakterze DLE, nadwrażliwość na promieniowanie słoneczne i ANA) rozpoznano postać układową toczenia rumieniowatego i zaplanowano obserwację w kierunku innych chorób tkanki łącznej. Rok później u chorej wystąpiły zmiany o charakterze fioletowoczerwonych wykwitów rumieniowo-naciekowych, z trudno gojącymi się nadżerkami, a nawet owrzodzeniami na dystalnych częściach ciała (nosie, małżowinach usznych, palcach rąk, kolanach i palcach stóp) (ryc. 1 A–D). Towarzyszyło im mrowienie, przeczulica oraz bolesność. W badaniach stwierdzono przeciwciała przeciwjądrowe (ANA HEp-2 w mianie 2560), nie stwierdzono przeciwciał c i pANCA oraz przeciwciał antyfosfolipidowych. W morfologii krwi obwodowej obserwowano leukopenię (WBC 2,0–3,0 K/ μ l), która utrzymywała się z różnym nasileniem od wielu lat, a składowe dopełniacza były w granicach normy. Kontynuowano leczenie prednizonem w dawce do 30 mg/dobę, jednak bez efektu. W 2011 r. dołączono do leczenia azatioprynę (100 mg/dobę), którą stoso-

wano przez rok, lecz mimo to obserwowano okresowe coraz bardziej intensywne nasilenie się zmian skórnych. Zaostrzenia występowały mniej więcej raz na 6–8 tygodni. W badaniach dodatkowych obserwowano nadal leukopenię (WBC 1,5; 1,96; 2,0 K/ μ l) oraz małe stężenie składowych dopełniacza (C4 2,8 mg/dl, C3 70,4 mg/dl). W badaniu histopatologicznym stwierdzono ogniskowe ścięczenie naskórka i zwyrodnienie wodniczkowe warstwy podstawnej oraz obecność skąpych nacieków limfocytarnych, pogrubienie, ujednostajnienie i wzmożoną kwasochłonność pęczków włókien kolagenowych skóry.

Na podstawie obrazu klinicznego oraz badań dodatkowych rozpoznano postać odmrozinową toczenia rumieniowatego (CHLE). Włączono leczenie mykofenolanem mofetylu od 500 mg/dobę do 1000 mg/dobę oraz metyloprednizolonem (16 mg/dobę), amlodypiną (5 mg/dobę) i okresowo pentoksyfiliną we wlewach dożylnych (2 wlewy po 300 mg dziennie przez ok. 5 dni). Taką terapię stosowano przez ponad 2 lata i obserwowano znacznie lepszą kontrolę choroby. Uzyskano poprawę stanu miejscowego (wygojenie nadżerek i owrzodzeń) oraz normalizację parametrów laboratoryjnych. Zaostrzenia objawów obserwowano co ok. 3–4 miesiące, a w późniejszym okresie rzadziej. W okresach zaostrzeń, które jednak nie były tak nasilone jak we wcześniejszych latach, stwierdzono szczególną redukcję objawów subiektywnych oraz gojenie owrzodzeń po dożylnym podaniu pentoksyfiliny.

OMÓWIENIE

Dotychczas nie istnieją jednoznacznie zdefiniowane wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego w CHLE. Większość pacjentów reaguje zmniejszeniem nasilenia zmian skórnych na leczenie objawowe, przede wszystkim intensywną ochronę przed zimnem [15]. Stosuje się także leczenie miejscowe: glikokortykosteroidy (skuteczne w ok. 50% przypadków), takrolimus i pimekrolimus [6] oraz bardzo rzadko leczenie chirurgiczne, które polega na autologicznym przeszczepieniu skóry pełnej grubości z miejsca dawczego nieobjętego zmianami chorobowymi [7]. Bardzo dobre efekty obserwuje się podczas stosowania leczenia ogólnego, zwłaszcza antagonistów wapnia [16] oraz glikokortykosteroidów. Do 2008 r. opisano jeden przypadek wyleczenia CHLE po zastosowaniu mykofenolanu mofetylu [3]. Obecnie lek ten jest zalecany jedynie w przypadku oporności na inne metody terapii oraz przy współistnieniu SLE przebiegającego z zajęciem nerek. Mykofenolan mofetylu jest lekiem immunosupresyjnym, stosowanym w transplantologii, hamującym proliferację limfocytów T i B, produkcję przeciwciał oraz zmniejszającym ekspresję cząste-



Rycina 1 A–D. Zmiany skórne charakterystyczne dla toczenia odmrozinowego
 Figure 1 A–D. Skin lesions characteristic for chilblain lupus erythematosus

czek adhezyjnych (*in vitro*). Wydaje się, że ten mechanizm działania przyczynia się do redukcji zmian skórnych w CHLE [17]. Leki poprawiające właściwości reologiczne krwi, takie jak pentoksyfilina, nie są zaliczane do nowoczesnych metod, choć nadal są stosowane z dobrym skutkiem jako leczenie wspomagające [4]. W przypadkach występowania zakażenia bakteryjnego, np. zmian martwiczych, zaleca się antybiotykoterapię empiryczną. W piśmiennictwie można także znaleźć doniesienia o stosowaniu etretynatu, dapsonu, leków przeciwmalarycznych (bardziej skuteczne w SLE niż w izolowanej postaci CHLE) oraz soli złota [6].

WNIOSKI

Toczeń odmrozinowy jest chorobą stanowiącą wyzwanie terapeutyczne. Opisany przypadek wykazu-

je, że w razie oporności na leczenie skuteczną może się okazać wielolekowa terapia złożona z mykofenolanu mofetylu i metyloprednizolonu oraz pentoksyfiliny w okresach zaostrzeń.

Piśmiennictwo

1. **Hutchinson J.:** Harveian lectures on lupus: the varieties of common lupus. *Br Med J* 1888, 1, 58-63.
2. **Meurer M.:** Przewlekły skórny toczeń rumieniowaty. Odmiana odmrozinowa. [w:] *Dermatologia Braun-Falco*. W.H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H. Wolff, M. Landthaler (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2010, 741-746.
3. **Boehm I.:** Chilblain lupus erythematosus Hutchinson: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2001, 137, 235-236.
4. **Su W.P.D., Perniciario C., Rogers R.S.:** Chilblain lupus erythematosus (lupus pernio): clinical review of the Mayo Clinic experience and proposal of diagnostic criteria. *Cutis* 1994, 54, 395-399.

5. **Millard L.G., Rowell N.R.:** Chilblain lupus erythematosus (Hutchinson). A clinical and laboratory study of 17 patients. *Br J Dermatol* 1978, 98, 497-506.
6. **Girardo W.A.S., Lana M.A., Villanueva M.J.G.:** Chilblain lupus induced by TNF alpha antagonists: a case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2012, 31, 563-568.
7. **Hedrich C.M., Fiebig B., Hauck F.H.:** Chilblain lupus erythematosus – a review of literature. *Clin Rheumatol* 2008, 27, 949-954.
8. **Aoki T., Ishizawa T., Hozumi Y.:** Chilblain lupus erythematosus responding to surgical treatment: a report of two patients with anti Ro/SS-A antibodies. *Br J Dermatol* 1996, 134, 533-537.
9. **Whit K.P., Rothe M.J., Milanese A., Grant-Kels J.K.:** Perniosis in association with anorexia nervosa. *Pediatr Dermatol* 1994, 11, 1-5.
10. **Kelly J.W., Dowling J.P.:** Pernio: a possible association with chronic myelomonocytic leukemia. *Arch Dermatol* 1985, 121, 1048-1052.
11. **Farhi D., Viguier M., Cosnes A., Reygagne P., Dubertret L., Revuz J. i inni:** Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatology* 2006, 212, 59-65.
12. **Reinertsen J.L.:** Unusual pernio-like reaction to sulindac. *Arthritis Rheum* 1981, 24, 1215.
13. **Lanzi G., Fazzi E., D'Arrigo S., Orcesi S., Maraucci I., Uggetti C. i inni:** The natural history of Aicardi-Goutieres syndrome: follow-up of 11 Italian patients. *Neurology* 2005, 64, 1621-1624.
14. **Lee-Kirsch M.A., Gong M., Chowdhury D., Senenko L., Engel K., Lee Y. i inni:** Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2007, 39, 1065-1067.
15. **Uter W., Proksh E., Schauder S.:** Chilblain lupus erythematoses. *Hautarzt* 1988, 39, 602-605.
16. **Rustin M.H.A., Newton J.A., Smith N.P., Dowd P.M.:** The treatment of chilblains with nifedipine: the results of a pilot study, a double-blind placebo-controlled randomized study and a long-term open trial. *Br J Dermatol* 1989, 120, 267-275.
17. **Pisoni C.N., Karim Y., Cuadrado M.J.:** Mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus* 2005, 14, 9-11.

Otrzymano: 8 IV 2014 r.

Zaakceptowano: 12 XII 2014 r.