

Bulózny lupus erythematosus – kazuistika

Bullous lupus erythematosus – case report

Rajcigelová, T.¹, Péc, J.¹, Adamicová, K.², Vorčáková K.¹

¹Dermatovenerologická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

Vezikulobulózne lézie predstavujú zriedkavú kožnú manifestáciu kožného a/alebo systémového lupus erythematosus (SLE) s heterogénnou klinickou manifestáciou. Kým miernejšie formy môžu viesť ku kozmetickým problémom a diskomfortu pacienta, závažné varianty predstavujú potenciálne život ohrozujúce stavy. Bulózny systémový lupus erythematosus (BSLE) predstavuje zriedkavú kožnú manifestáciu SLE, charakterizovanú tvorbou autoprotilátok proti kolagénu typu VII. Autori prezentujú kazuistiku mladej pacientky so známym SLE, u ktorej sa rozvinul generalizovaný bulózny exantém. V priebehu liečby pacientka absolvovala terapiu takmer všetkými dostupnými liečivami, avšak s nedostatočným terapeutickým efektom alebo s rozvojom závažných alergických reakcií. Dobrú klinickú odpoveď dosiahla až po terapii rituximabom v kombinácii s metotrexátom. Článok prináša prehľad možností liečby tohto zriedkavého ochorenia.

Kľúčové slová: bulózny systémový lupus erythematosus, terapia, rituximab

Abstract

Vesiculobullous lesions represent an uncommon cutaneous manifestation of cutaneous and/or systemic lupus erythematosus (SLE) with heterogeneous clinical presentation. Whereas milder forms may lead to cosmetic impairment and patient discomfort, severe variants can manifest as potentially life-threatening states. Bullous systemic lupus erythematosus (BSLE) is a rare cutaneous manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE), characterized by the production of autoantibodies against collagen type VII. The authors present a case report of a young female patient with established SLE who developed a generalized bullous eruption. During the course of treatment, the patient received almost all available therapeutic options; however, the response was insufficient or treatment was complicated by the development of severe allergic reactions. Finally, a good clinical response was achieved after rituximab treatment in combination with methotrexate. This article reviews current therapeutic options for this rare condition.

Key words: bullous systemic lupus erythematosus, therapy, rituximab

Úvod

Lupus erythematosus je autoimunitné ochorenie so širokým spektrom klinických prejavov, od izolovaného kožného postihnutia až po multiorgánové systémové postihnutie. Prevalencia SLE je približne 5,5 – 130 prípadov na 100 000 obyvateľov [1]. Priemerne 59 až 85 % pacientov so SLE má rôzne kožné prejavy, ale iba menej ako 5 % z nich rozvinie vezikulobulózne lézie [1, 2]. BSLE sa prejavuje pevnými vezikulami až bulami na nezapálenej, ale aj zapálenej či až urtikariálnej spodine, predominantne v slnkom exponovanej lokalite – oblasť tváre, na rozhraní červenej pier, krku, hrudníka a končatín, ktoré sa hoja bez jaziev, či mílií. Postihnutie slizníc sa vyskytujú u približne 50 % pacientov. Raritne boli popísané aj erózie v pažeráku. [3, 4]. Častejšie bývajú postihnuté mladé ženy v druhej až štvrtej dekáde života [5].

V dostupnej literatúre je SBLE opisovaný takmer výlučne vo forme jednotlivých kazuistík alebo malých retrospektívnych štúdií, čo odráža zriedkavý výskyt tohto ochorenia a vyzdvihuje jedinečnosť prezentovanej kazuistiky.

Kazuistika

Pacientkou bola mladá žena (nar. 1992, výška 163 cm, hmotnosť 49 kg, BMI 18,4) so systémovým lupus erythematosus, prejavujúcim sa epizodickými artralgiami až artritídami, perzistujúcou leukopéniou (LEU: 3,60 x 10⁹/l [RH 3,90 – 10,00]) a lymfopéniou (LYM: 0,66 x 10⁹/l [RH 1,20 – 3,40]), mierne zvýšenou hladinou reumatoidného faktora (RF: 19,4 kU/l [RH: 0,0 – 15,0]), hypokomplementémiou (12,07 U/ml [RH: 41,68 – 95,06]) a ľahko elevovanými anti-dsDNA protilátkami +, bez známok lupusovej nefritídy. Pacientka bola dlhodobo liečená hydrochlorochinom

v dávke 200 mg denne v starostlivosti reumatológa. V osobnej anamnéze bola prítomná aj autoimunitná tyreoiditída v štádiu eutyreózy bez potreby substitučnej liečby.

Od apríla 2021 pacientka udávala sporadický výskyt drobných vodnatých pluzgierikov v oblasti tváre, od jesene 2021 sa objavili aj symetrické papuly v axilách. Následne prebehlo obdobie bez kožných prejavov až do mája 2022, keď sa vytvorila solitárna tenzná vezikula v pravej ingvine na nezapálenej spodine. Histopatologické vyšetrenie poukázalo na subepidermálne tenzné pluzgiernaté ochorenie s prítomnosťou leukocytov a eozinofilov v spodine.

Pacientka bola následne bez ťažkostí až do decembra 2022, keď došlo k recidíve vezikulobulóznych lézií. Doplnilo sa nepriame imunofluorescenčné vyšetrenie autoimúnných bulóznych dermatóz. Počas čakania na výsledky došlo k progresii kožného nálezu (Obr. 1 – 3), pribudli aftózne lézie sliznice prednej tretiny nosa a drobné vezikuly na rozhraní červene pier a kože. Terapeuticky bol navýšený hydrochlorochin na 400 mg denne v kombinácii s prednisonom 10 mg denne.

V decembri 2022 bola realizovaná druhá biopsia kože s nálezom bulóznej dermatitídy, pričom klinický obraz podporoval diagnózu pemfigoidu. Priama imunofluorescencia preukázala lineárnu depozíciu IgG v oblasti dermoepidermálnej junkcie a prítomnosť fibrínu, čím bola potvrdená diagnóza bulózneho pemfigoidu (s nevylúčenou poliekovou etiológiou). Nepriama imunofluorescencia (NIF) potvrdila prítomnosť protilátok BP180 (++). Laboratórne parametre autoimunity zostávali stabilné s vysokými hodnotami anti-Sm protilátok (73,50 AU/ml [RH 12,00 – 18,00]).

V diferenciálnej diagnostike sme zvažovali paraneoplastický pemfigoid – vzhľadom k nízkemu veku pacientky, poliekový pemfigoid a systémový lupus erythematosus s bulóznymi prejavmi. V rámci onkologického skríningu bola zistená mierna elevácia onkomarkeru CYFRA 21-1 (3,23 ug/l [RH: 0,00 – 2,08]), avšak následné zobrazovacie vyšetrenia (RTG hrudníka, USG abdomenu, ECHO srdca) boli bez patologického nálezu. Realizovaná bola aj kolonoskopia pre pozitívny test na okultné krvácanie, ktorá bola bez patológie.

Pre podozrenie na poliekovú reakciu bol z liečby vysadený hydrochlorochin a bola zahájená liečba metylprednizolónom i. v. (úvodne 250 mg) s postupnou detrakciou. Napriek nejednoznačnému histologickému obrazu, vzhľadom na pretrvávajúcu aktivitu SLE v autoimunitnom paneli (pozitivita anti-Sm protilátok), po konzultácii s reumatológom sa priklonilo k diagnóze bulózneho SLE a pacientka bola nastavená na liečbu dapsonom v dávke 50 mg denne s pravidelným monitorovaním methemoglobínu. Na kombinovanej liečbe dapsonom a systémovými kortikosteroidmi došlo k stabilizácii kožných prejavov. Po dvoch týždňoch liečby dapsonom sa však rozvinul obraz generalizovaného splývavého makulózneho exantému s edémom rúk a prstov, s prítomnosťou tenzných vezikúl na trupe a hemoragických áft v ústnej dutine (Obr. 4, 5). Stav bol vyhodnotený ako hypersenzitívna reakcia po dapsonom, terapia bola ukončená a pacientka bola opätovne liečená vysokými dávkami systémových kortikosteroidov. Po ich postupnej detrakcii bola liečba kombinovaná s doxycyklínom v dávke 200 mg denne s dobrým efektom.



Obr. 1 • Generalizovaný vezikulobulózny exantém – 1. ataka



Obr. 2 • Generalizovaný vezikulobulózny exantém – 1. ataka



Obr. 3 • Generalizovaný vezikulobulózny exantém – 1. ataka

Po ukončení liečby doxycyklínom bol do liečby v spolupráci s reumatológom znovu zavedený hydrochlorochin (najprv obdeň, následne denne) a kortikoterapia bola redukovaná na 4 mg denne, bez recidívy kožných prejavov. Po mesiaci klinickej stability však došlo k opätovnému generalizovanému vezikulobulóznemu rozsevu a strate terapeutickje odpovede (Obr. 6, 7).

S odstupom jedného roka bola zopakovaná nepriama imunofluorescencia s negatívnym výsledkom, rovnako došlo k normalizácii onkomarkerov. Laboratórne však

pretrvávala výrazná pozitivita anti-Sm protilátok ++. Tretia biopsia kože opäť preukázala subepidermálnu štrbinu s pozitívou IgG, C3 a fibrinogénu v priamom imunofluorescenčnom vyšetrení (PIF). Nález bol hodnotený ako pemfigoid bullosus alebo pemfigoid-like dermatóza nejasnej etiológie, bez typického eozinofilného infiltrátu.

Pre stratu odpovede na predchádzajúcu liečbu bola zahájená terapia mykofenolát mofetilom v dávke 1g denne, avšak už na druhý deň sa rozvinula generalizovaná urtikariálna reakcia (Obr. 8, 9), čo viedlo k vysadeniu lieku. Následne bola kortikoterapia kombinovaná s azatioprínom, postupne titrovaným do dávky 100 mg denne.

Vzhľadom na vyčerpanie dostupných terapeutických možností bola po konzultácii s reumatológmi schválená biologická liečba rituximabom, ktorý bol podaný v dávke 2-krát 1000 mg v dvojtýždňovom intervale.



Obr. 4 • Hypersenzitívna reakcia po dapsone



Obr. 6 • Vezikulobulózny exantém – 2. ataka



Obr. 5 • Hypersenzitívna reakcia po dapsone



Obr. 7 • Vezikulobulózny exantém – 2. ataka

Azatioprín bol vysadený a pacientka pokračovala v liečbe metotrexátom 5 mg týždenne v kombinácii s hydrochlorochinom 200 mg denne a prednisonom 10 mg denne. Na uvedenej terapii došlo ku kompletnej remisii kožných prejavov ochorenia, remisia pretrváva dodnes, pričom pacientka zostáva v pravidelnom sledovaní.

Diskusia

Bulózny exantém môže byť prvým prejavom SLE, vo väčšine prípadov však odráža aktivitu ochorenia, predovšetkým upozorňuje na aktivitu v zmysle lupusovej nefritídy. Na druhej strane pluzgiernaté lézie u pacientov so SLE nemusia nevyhnutne znamenať BSLE. Na odlíšenie BSLE od iných foriem pluzgierových lézií, už v roku 1983 Camisa a Sharma stanovili prvé diagnostické kritériá, ktoré boli následne upravené (Tab. 1). V súčasnosti rozlišujeme tri typy BSLE na základe prítomnosti cirkulujúcich autoprotilátok proti kolagénu VII a ich umiestneniu na úrovni bazálnej membrány [6-8]:

- Typ I - prítomnosť autoprotilátok proti kolagénu typu VII, buď cirkulujúcich, stanovených nepriamou imunofluoresenciou, alebo depozitov zistených priamou imunoelektrónovou mikroskopiou (IEM).
- Typ II - charakterizovaný úplnou absenciou autoprotilátok proti kolagénu typu VII.
- Typ III - najnovšie navrhnutá podskupina, je založená na prítomnosti autoprotilátok, ktoré sa viažu buď samostatne na epidermálne, alebo na dermálne aj epidermálne epitopy.

Kľúčovým patomechanizmom pri tvorbe pluzgierov sú autoprotilátky namierené proti kolagénu typu VII, konkrétne proti nekolagénovým doménam typu 1 a 2 (NC1 a NC2) kolagénu typu VII, ktoré sa nachádzajú v oblasti bazálnej membrány. Tieto zložky kolagénu VII zohrávajú hlavnú úlohu kotviacich fibríl medzi epidermou a dermou. Následné oslabenie adhézie bazálnej membrány a dermy vedie k vzniku subepidermálnych pluzgierov [9]. Diagnostika tohto ochorenia môže byť náročná pre histologické podobnosti s dermatitis herpetiformis (DH) a epidermolysis bullosa aquisita (EBA) a imunologické podobnosti s EBA, keďže cieľovým antigénom aj v tomto prípade je nekolagénová doména NC1 kolagénu typu VII. Okrem toho boli identifikované aj autoprotilátky proti ďalším proteínom, ako sú BPAG1, laminín 5, laminín 6 a BPAG2 [1, 9].

Histopatologické vyšetrenie BSLE typicky preukazuje subepidermálnu tvorbu pluzgierov sprevádzanú výraznou neutrofilnou infiltráciou, často s prítomnosťou mikroabscesov v dermálnych papilách. Dôležitý je aj nález rozsiahlych depozit mucínu, ktorý je často prítomný v retikulárnej dermis [10].

Pri vyšetrení PIF sa zobrazujú lineárne depozity IgG v oblasti bazálnej membrány, s občasnými granulárnymi depozitmi IgA, IgM a C3. NIF na koži



Obr. 8 • Hypersenzitívna reakcia po mykofenolát mofetile



Obr. 9 • Hypersenzitívna reakcia po mykofenolát mofetile

Tabuľka 1 • Diagnostické kritériá BSLE (upravené podľa Gammon a Briggaman, 1993 [7])

Diagnostikovaný SLE na základe ACR/ SLICC kritérií
Prítomnosť vezikúl a búl
Histopatologická podobnosť s DH, EBA
PIF – depozita IgG (predovšetkým IgG2, IgG3) alebo IgM a často aj IgA na úrovni BMZ
NIF – pozit./negat. na cirkulujúce protilátky proti BMZ

Vysvetlivky: ACR - American College of Rheumatology; BMZ - zóna bazálnej membrány; NIF - nepriama imunofluorescencia; PIF - priama imunofluorescencia; SLICC - Systemic Lupus International Collaborating Clinics;

so soľným štiepením (salt-split skin) sa takisto používa na preukázanie depozície IgG na dermálnej strane štiepenej línie [1, 10].

Napriek klinickej podobnosti BSLE s inými imunobulóznymi dermatózami kombinácia histologického obrazu, imunologických znakov a prítomnosti kritérií SLE často pomáha stanoviť správnu diagnózu. Správna diagnostika BSLE je kľúčová vzhľadom na rozdielne terapeutické možnosti a prognózu v porovnaní s inými imunobulóznymi ochoreniami, ktoré ho môžu klinicky napodobňovať. Liekom prvej voľby pri BSLE je dapson, ktorý často vedie k rýchlej klinickej odpovedi, najmä v kombinácii s imunosupresívnou liečbou. Najčastejšie používaná úvodná dávka dapsonu je 50 mg denne, pričom uvádzané dávkovacie rozmedzie sa pohybuje medzi 25 a 200 mg denne. Po vysadení dapsonu môže dôjsť k recidíve bulózných lézií, avšak opätovné nasadenie liečby je zvyčajne opäť účinné. V prípade pretrvávania dobrej klinickej odpovede je možné dapson vysadiť do jedného roka bez recidívy bulózných prejavov [11, 12]. Najčastejšími nežiaducimi účinkami dapsonu sú hematologické komplikácie, preto je potrebná zvýšená opatrnosť pri dávkach presahujúcich 100 mg denne a pravidelný monitoring krvného obrazu a methemoglobínu [1]. V prípade zlyhania terapie dapsonom alebo jej kontraindikácie môžu byť účinné systémové kortikosteroidy v kombinácii s inými imunosupresívami. Táto kombinovaná terapia sa uprednostňuje najmä u pacientov so súčasne systémovou aktivitou SLE, napríklad s lupusovou nefritídou. U mnohých pacientov s BSLE, ktorí sú už na udržiavacej imunosupresívnej liečbe pre SLE, môže zvýšenie dávky daného liečiva viesť k ústupu bulózných lézií. Tieto liečebné postupy môžu byť účinné samostatne alebo v kombinácii s dapsonom [1, 13].

V posledných rokoch bol u pacientov s refraktérnym BSLE preukázaný priaznivý účinok rituximabu, monoklonálnej protilátky proti CD20. Rituximab sa podáva v dávke dvoch intravenózných infúzií po 1 000 mg v dvojtýždňovom intervale. Jeho účinok je založený na deplícii CD20-pozitívnych B-lymfocytov, čo vedie k redukcii cirkulujúcich autoprotílátok proti kolagénu typu VII [14]. Terapeutické postupy pre BSLE sú schematicky znázornené v schéme č. 1.

U prezentovanej pacientky bola stanovená diagnóza BSLE na základe klinického obrazu, histologicky dokázaného subepidermálneho pluzgiera s lineárnou pozitivitou IgG v oblasti dermoepidermálnej jункcie.

Literatúra

1. Contestable JJ, Edhegard KD, Meyerle JH. Bullous systemic lupus erythematosus: a review and update to diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15(6):517-524.
2. Walling HW et Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(6):365-381.
3. de Risi-Pugliese T, Cohen Aubart F, Haroche J, et al. Clinical, histological, immunological presentations and outcomes of bullous systemic lupus erythematosus: 10 New cases and a literature review of 118 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48:83-89.
4. Yogarajah M, Sivasambu B, Jaffe EA. Bullous systemic lupus erythematosus associated with esophagitis dissecans superficialis. *Case rep Reumatol.* 2015:1-4.
5. Bhandari S, Gautam N, Pandeya A et Jha S. A case of bullous systemic lupus erythematosus: Diagnostic challenges and clinical implications. *Clinical Case Reports,* 2023;11(11).

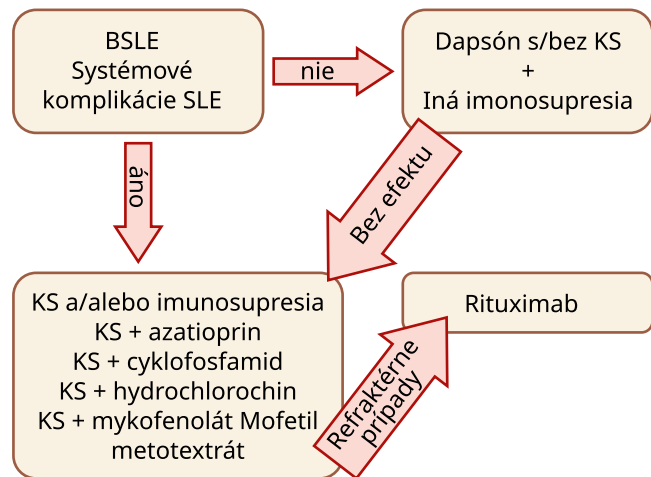


Schéma 1 • Odporúčaná terapia pre BSLE (upravené podľa Contestable et al., 2014 [1])

Hoci špecifické vyšetrenie protilátok proti kolagénu typu VII nebolo vykonané, spolu s diagnózou SLE dané nálezy poskytli dostatočné dôkazy pre stanovenie diagnózy BSLE. Našťastie sa u pacientky nepotvrdila aktivita SLE v zmysle orgánových komplikácií. Vyčerpané terapeutické možnosti a úspešná liečba rituximabom zdôrazňujú jedinečnosť tohto prípadu v rámci spektra autoimunitných pluzgierových ochorení.

Záver

Na BSLE by sa malo myslieť u každého pacienta s vezikulobulóznym exantémom, ktorý spĺňa kritériá systémového lupus erythematosus podľa SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) alebo ACR (American College of Rheumatology), s cieľom umožniť včasný terapeutický zásah a identifikovať možné zvýšené riziko orgánových komplikácií. Klinický obraz BSLE vykazuje výrazné podobnosti s dermatitis herpetiformis, epidermolysis bullosa acquisita, bulóznym pemfigoidom a lineárnou IgA dermatózou. Napriek tomu kombinácia klinickej prezentácie, histologického nálezu a imunopatologických vyšetrení (vrátane DIF, IIF, IEM a/alebo ELISA a imunoblotu) umožňuje tieto jednotky odlíšiť.

6. Camisa C, Sharma HM. Vesiculobullous systemic lupus erythematosus. Report of two cases and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1983;9(6):924-933.
7. Gammon WR, Briggaman RA. Bullous SLE: a phenotypically distinctive but immunologically heterogeneous bullous disorder. *J Investig Dermatol.* 1993;100(1):28-34.
8. Yell JA, Allen J, Wojnarowska F, et al. Bullous systemic lupus erythematosus: revised criteria for diagnosis. *Br J Dermatol.* 1995;132(6):921-928.
9. Odonwodo A et Vashisht P. Bullous systemic lupus erythematosus. StatPearls. StatPearls Publishing; 2023.
10. Vassileva S. Bullous systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol.* 2004;22(2):129-138.
11. Liu KL, Shen JL, Yang CS, et al. Bullous systemic lupus erythematosus in a child responding to dapsone. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(4):104-106.
12. Hall RP, Lawley TJ, Smith HR, et al. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus. Dramatic response to dapsone therapy. *Ann Intern Med.* 1982;97(2):165-170.
13. Hernandez-Sanchez M, Charli-Joseph Y, Saeb-Lima M, et al. Are corticosteroids and immunosuppressors an efficacious treatment for bullous lupus erythematosus with systemic manifestations? *Eur J Dermatol.* 2010;20(6):823-825.
14. Alsanafi S, Kovarik C, Mermelstein AL, et al. Rituximab in the treatment of bullous systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2011;17(3):142-144.