

Т.В.Святенко

Дніпропетровська державна
медична академія

Ключові слова: червоний
плоский лишай, бульозна
форма, імуногістохімія,
лімфоцити, шкіра

Надійшла: 11.10.2006

Прийнята: 06.01.2007

УДК: 616.516:616.596-036

БУЛЬОЗНА ФОРМА ЧЕРВОНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЮ: КЛІНІКО- МОРФОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ

Резюме. У роботі представлені результати спостережень за хворими бульозною формою червоного плоского лишая (ЧПЛ), що є атиповою формою пошкодження шкіри і слизових оболонок. Вивчено клінічні, патоморфологічні та імуногістохімічні особливості бульозної форми червоного плоского лишая. Під спостереженням знаходилося 6 хворих бульозною формою ЧПЛ. Клінічні прояви мали такі особливості: порожнинні висипання, заповнені серозним вмістом, що розташовуються на поверхні типових папул або самостійно, червоний або рожевий кольори, що виявляються частіше на шкірі ступень, в одному випадку – на шкірі спини. Аналіз біоптатів шкіри виявив порушення процесів кератинізації і проліферативні зміни в епідермісі, набряк верхніх відділів дерми, дистрофічні зміни, а в деяких випадках і повне розплавлення окремих клітинних груп, що призводить до відшарування епідерміса з формуванням субепідермальних щілин і міхурів. За допомогою імуногістохімічного дослідження виявлено, що інфільтрат у дермі представлений переважно Т-лімфоцитам з перевагою CD8+ Т-супресорів, що, можливо, ушкоджує базальний відділ епідерміса і викликає лізис. В-лімфоцити в інфільтратах не виявлялися. Наші дані дозволяють стверджувати, що діагностика бульозної форми ЧПЛ, що відрізняється клінічним поліморфізмом, повинна базуватися на комплексному вивченні макро- та мікроскопічної картини пошкодження.

Svyatenko T.V. The bullous form of the lichen planus: clinical-morphological parallels.

Summary. The results of observation of clinical cases of bullous type of lichen ruber planus (LP) which is an atypical form of skin and mucous membranes lesions are described in the article. The clinical, pathomorphology and immunohistochemical features bullous type of LP were studied. 6 patients with bullous type of LP were observed. The clinical symptoms had such features: bullous rash, filled by the serous, were located on the surface of the typical papule or independently, having the red or pink color, were often revealed on the skin of plantar surface of foot, in one case - on the skin of the back. The analysis of skin biopsies has revealed the alteration of processes of keratinisation and proliferation in epidermis, the oedema of the superior layer of derma, the dystrophic changes, and in some cases the full lysis of separate cellular groups leading to the destruction of epidermis with formation of subepidermal cracks and bullas. The immunohistochemical study showed the infiltrate in derma which presented mainly by T-lymphocytes with prevalence CD8+ T-suppressors that probably caused the damage basal layer of epidermis and lysis. The B-lymphocytes did not observe in infiltrate. Our data allows to prove that diagnostic of bullous type of LP which has the clinical polymorphism should be based on a complex of macro- and microscopic picture of lesion.

Key words: lichen ruber planus, bullous type, immunohistochemistry, lymphocytes, skin.

Вступ

Бульозна форма червоного плоского лишая (lichen ruber bullosus, lichen ruber pemphigoides) – атиповою формою ураження шкіри та слизових оболонок. Порожнинні елементи (везикули, пухири) формуються на тлі утворених ділянок червоного плоского лишая ЧПЛ (папули, бляшки, еритема) або на візуально незмінній шкірі як наслідок зростання ексудативних явищ (Atilganoglu U. et al., 2004). Пухири за розмірами до горошини із в'ялою покришкою, що легко розривається з утворенням ерозивної або ерозивно-виразкової поверхні, виділення – серозне або серозно-геморагічне (Allen N. et al., 1998). Локалізація уражень – долоні, підошви, гомілки, слизові оболонки рота та статевих органів. Ураження шкіри та слизових нерідко супроводжується порушенням загального стану хворих та температурною реакцією (Yuruker O. et al., 2003). Симптом Нікольського у вогнищах ураження та у віддалених ділянках, як правило, не визначається, пухир формується субепідермально. Бульозно-геморагічна форма ЧПЛ може виникнути після

прийому ліків та будь-якої інтоксикації організму (Zillikens D. et al., 1999; Ozkan Z. et al., 1999; Kuramoto N. et al., 2000). Описані казуїстичні випадки захворювання на дану форму у дітей (Nanda A. et al., 2004; Zvulunov A., Ben-Amitai D., 2005). Патогістологічно бульозна форма характеризується поряд із ознаками притаманними типовій формі, відшаруванням епідермісу від дерми із утворенням субепідермальних пухирей (Francesco V. et al., 2004). У вітчизняній літературі випадки бульозного ЧПЛ описані Гринчар Ф.Н. (1923), С.А. Глауберзоном (1937), А.А. Каламкаряном (1954), А.В.Хамагановою із співавт. (1978) та іншими дослідниками. К. Праматоров та М. Балабанова (1982) описали випадок lichen planus bullosus haemorrhagicus після прийому фурантрила. Є окремі повідомлення щодо виникнення бульозно-геморагічної форми ЧПЛ при лікуванні препаратами миш'яку (Машкіллейсон Л.Н., 1965; Leone, 1937), золота (Балабанова М., 1981; Penneys et al., 1974). Grüneberg (1957) спостерігав появу численних ліхеноїдно-везикульозних висипань та великих пухирів, що

супроводжувалися збільшенням лімфатичних вузлів та температурною реакцією до 39°C після лікування миш'яком типового ЧПЛ. Gertler (1972) відмітив появу бульозного ЧПЛ у ділянках впливу механічних та актинічних подразників. Pachinger W. із соавт., спираючись на власні спостереження підкреслює можливість виникнення пемфігоїдного ЧПЛ, як паранеопластичної реакції (Pachinger W., 1983).

Пухирі, що заповнені серозно-геморагічним вмістом, поряд з типовими вузликами ЧПЛ описані при реакції graft versus host, що виникає після пересадки кісткового мозку (Gottlöber P. et al., 2003). Описані бульозні та ерозивно-виразкові зміни на слизовій стравоходу, кишечнику, сечового пухиря, ендометрію (Eisen D., 1999). Останніми роками припускається думка, що процес при бульозній формі ЧПЛ має системний характер. Деякі дослідники вважають прояви неспецифічного виразкового коліту бульозними елементами ЧПЛ (Chaidemenos G. et al., 2003). Ураження нігтьових пластинок при даній формі дерматозу інколи призводить до аноніхії (Swale V. et al., 1998).

Описані у літературі бульозно-виразкова, ерозивно-виразкова форма, за суттю, є варіантами бульозного ЧПЛ. Загалом, при руйнуванні порожнинного елемента виявляються глибокі ерозії або виразки з невірними обрисами, що зливаються одна з іншою та утворюють великі ерозивно-виразкові поверхні із повільною тенденцією до загоєння та можливістю малігнізації. У випадках тривалого перебігу показана пересадка шкіри (Розыва А.А., 1981).

У літературі описано рідку локалізацію бульозно-ерозивного ЧПЛ на стопах (Lazaro A. et al., 2005; Lanosi S. et al., 2003). Описано також рідкий різновид бородавчатого вегетуючого червоного плоского лишая (lichen rubber verrucosus vegetans Klingmüller), що починається із бульозних елементів, які формуються на підставі ліхеноїдного інфільтрату. Після руйнування пухирів, дно ерозій заповнюється та будується верукозними та інколи кондиломатозними розростаннями, які нагадують вегетуючу пухирчатку (Sanchez-Perez J. et al., 2000).

Сучасні методи дослідження дозволяють з нових позицій підійти до вивчення бульозного ЧПЛ та визначити роль тканинних та органних змін у патогенезі дерматозу, тому **ціллю** нашого дослідження явилось вивчення клінічних, патоморфологічних та гістохімічних особливостей бульозної форми ЧПЛ.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилося 6 (2,8 % від загальної кількості спостережених) хворих на бульозну форму ЧПЛ. Вивчались у кожного пацієнта дані анамнезу: стать, вік, давність та чинники, що сприяють, з нашого погляду, розвитку захворювання, включаючи причини загострення та характер їх перебігу. Нами враховувались також супутні і перенесені захворювання, спадкові чинники, шкідливі звички, спосіб життя та

особливості харчування.

Патогістологічне дослідження проводилося шляхом висічення біоптату скальпелем під місцевою анестезією 0,5 % розчином новокаїну. Отримані при біопсії шматочки шкіри фіксували у нейтральному забуференому формаліні (pH 7,4) протягом 24 годин. Після дегідратації шматочки заливали у парафін за стандартною методикою. На ротатійному мікротомі Microm HM325 із системою переносу зрізів STS (Carl Zeiss, Германия) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм, які потім фарбувались гематоксиліном та еозином, толуїдиновим синім за pH 2,6 та 5,3. Для імуногістохімічного дослідження зрізи розташовували на вкрите адгезивом скло Super Frost Plus (Menzel, Германия). Для "демаскування" антигенів регідратовані зрізи піддавали термічній обробці у розчині Target Retrieval Solution (DAKO, Данія) з використанням водяної випарної бані GFL. Після блокування неспецифічного зв'язування білків протеїновим блоком (DAKO) та ендогенної пероксидазної активності пероксидазним блоком (DAKO) наносили первинні антитіла. Для виявлення клітин Лангерганса використовували моноклональні антитіла миші (МАТ) до CD1a (клон MTV1, Novocastra), для типування клітин інфільтратів використовували МАТ к CD4 (Т-хелпери) (клон 1F6, Novocastra), CD8 (Т-супресори) (клон 1A5, Novocastra), CD20 (В-лімфоцити) (клон L26, DAKO). В якості субстрату для пероксидази хрому використовували DAB+ (DAKO). Препарати дофарбовували гематоксиліном Майєра. Далі пофарбовані зрізи поміщали у напівсинтетичне середовище Permanent Mounting Medium (DAKO).

Мікроскопію препаратів та морфометричні дослідження проводили на мікроскопі Olympus AX70 Provis (Olympus, Японія) за допомогою програми аналізу зображення Analysis 3.2 Pro (Soft Imaging, Німеччина) згідно рекомендацій виробника програмного забезпечення.

Результати та їх обговорення

Під спостереженням знаходилося 6 хворих на бульозну форму ЧПЛ. Клінічні прояви мали такі відмінності: висипи були порожнинними, наповнені серозним вмістом та розташовувались на поверхні типових папул або самостійно, мали червоний або рожевий колір, локалізувалися на шкірі ступнів, у однієї жінки – на шкірі спини. Нами також спостережено унікальний синдром ЧПЛ у 1 хворої, шкірні прояви якого реалізувалися за спадковим чинником, характеризувалися бульозними висипами на склепінні ступнів у жінки 24-років та поєднувалися з аноніхіями. При огляді хворої було також діагностовано супутній рожевий лишай Жиберга. Цей випадок привертає увагу також тим, що батько та 4-річний син хворої мали також аноніхії, але у батька хворої були відсутні прояви червоного плоского лишая на шкірі, а у сина спостерігались поодинокі типові для ЧПЛ папули на колінах та кистях.

Ми також спостерігали хлопчика 6 років, мешканця м.Кривий Ріг, який був хворий на бульоз-

ну форму ЧПЛ протягом 6 місяців. Початок захворювання, зі слів матері, було пов'язано із перенесеним грипом (рис.1, 2). У дитини також спостерігалися повздожні тріщини нігтів, специфічні для оніхопатій при ЧПЛ (рис.3).



Рис.1. Ураження шкіри тилу стопи у хлопчика 6 років, хворого на бульозну форму ЧПЛ



Рис.2. Бульозні ураження шкіри стопи у хлопчика 6 років, хворого на бульозну форму ЧПЛ



Рис.3. Оніхопатія у хлопчика 6 років, хворого на бульозну форму ЧПЛ.

Додаємо ще одне власне спостереження: хвора А., 44 роки звернулася до дерматолога за місцем проживання зі скаргами на висипи на гоміл-

ках, долонях, у роті, нестерпний свербіж. Вважає себе хворою на протязі 1 року, коли вперше з'явився висип на слизовій оболонці порожнини рота. Появу висипу не з чим не зв'язує. Був поставлений діагноз: оперізуючий лишай, дисемінована форма. Лікування ефекту не дало. При повторному зверненні була направлена на консультацію на кафедру шкірних та венеричних хвороб ДДМА. При огляді: висип локалізований на слизовій оболонці порожнини рота, долонях, підошвах, гомілах, був представлений порожнистими елементами до 7-10 мм у діаметрі, з'явилося покриття ерозіями, виразками, із серозним вмістом, розташованими на фоні папул, бляшок. Пухирі мали розміри до 3-4 мм, симптом Нікольського у вогнищах ураження і у віддалених ділянках – негативний. Хворій було проведено гістологічне дослідження біоптату шкіри з ураженої ділянки на гомілці. При гістологічному дослідженні – роговий шар рихлий, гранулоз, екзоцитоз в шипуватому шарі епідермісу, клітини в базальному шарі в стані вакуольної дистрофії, руйновані, субепідермальні пухирі. Діагноз: червоний плоский лишай, бульозна форма.

Морфологічне дослідження біоптатів було проведено у 4 хворих на бульозну форму ЧПЛ. При патоморфологічному дослідженні уражень шкіри цієї групи хворих у більшості випадків у епідермісі знаходили помірно виражений акантоз, гіперкератоз, гранулоз. На гістограмі порожнисті елементи з розмитою нижньою границею розташовувалися під епідермісом у зоні вираженого лімфогістіоцитарного інфільтрату (рис.4). В біоптатах у центральній частині вогнищ виявлялися великі пухирі, покриття котрих слугувало епідермісом, а дном сосочковий шар дерми і базальна мембрана. В порожнині пухиря виявлено нитки фібрину, нейтрофільні гранулоцити, лімфоцити, клітинний детрит. Епідерміс над пухирями був стоншений, клітини його вакуолізованими, містили глікоген. На периферії пухирів епідерміс був у стані акантоза і гранулоза. Гіперкератоз був виражений в меншій мірі, ніж при папульозному висипі (рис.5). У клітинах нижніх рядів шипуватого шару в декількох спостереженнях відмічалася метахромазія при фарбуванні толудіновим синім. Базальні клітини були вакуолізовані. Базальна мембрана у більшості випадків не визначалася.

У дермі в усіх випадках визначався виражений набряк верхніх її відділів, судини були розширені, переповнені кров'ю, стінки їх потовщені. Ендотелій судин зазнає дистрофічних змін аж до гіалінозу. У верхній половині дерми визначався інфільтрат смугоподібного характеру, який щільно прилягав до епідермісу, складався переважно із лімфоцитів, серед яких визначалися макрофаги і нейтрофільні гранулоцити. В окремих випадках в інфільтраті відмічалися еозинофільні гранулоцити, а також тканинні базофіли з метахроматичною зернистістю. Колагенові волокна у ділянках інфільтратів, як правило, були відсутні або фрагментовані, в окремих ділянках відмічалися вогнища гомогенізації колагену. Еластичні волокна у вог-

нища інфільтратів були відсутні, в периферичних зонах були фрагментовані.

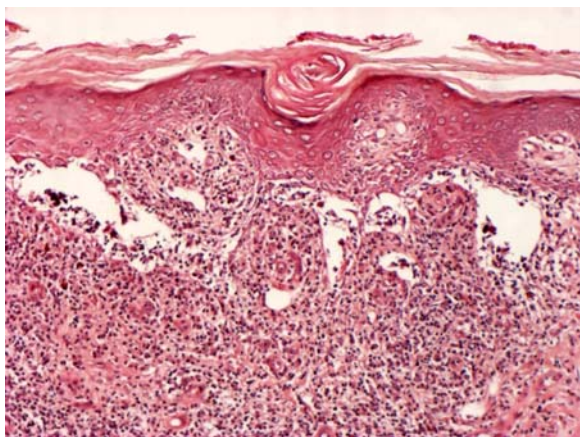


Рис.4. Пемфігоїдна форма ЧПЛ. Формується порожнинний елемент субепідермально у зоні значної інфільтрації дерми. Фарбування гематоксилином та еозіном, $\times 60$.

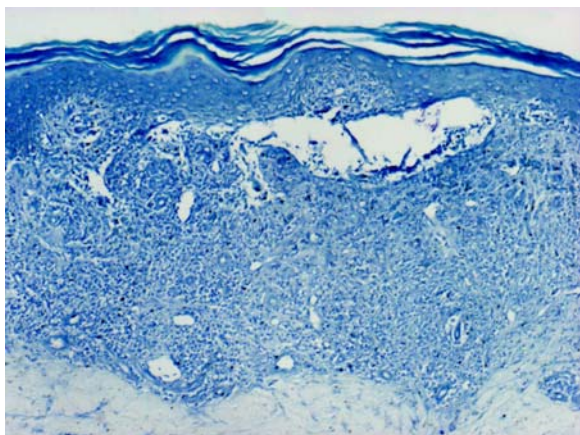


Рис.5. Пемфігоїдна форма ЧПЛ. Порожнинний елемент субепідермально у зоні інфільтрації дерми, істончення епідермісу. Фарбування толуїдиновим синім, $\times 45$.

Аналіз результатів проведених морфологічних досліджень ураженої шкіри при пемфігоїдній формі ЧПЛ довів, що виявлені при цьому зміни характеризуються порушенням процесів кератинізації та проліферативними змінами у епідермісі, набряком верхніх відділів дерми, виразними дистрофічними змінами, а інколи й повним розплавленням окремих клітинних груп, які призводять до відшарування епідермісу з формуванням субепідермальних щілей та пухирів. Характерно також порушення цілісності базальної мембрани та значні запальні зміни у дермі.

При проведенні імуногістохімічного та гістохімічного дослідження нами отримано наступні дані: при пемфігоїдній формі В-лімфоцити або зовсім не виявлялися, або були представлені одиничними клітинами. Інфільтрат у дермі був представлений переважно Т-лімфоцитами. Було також виявлено значне переважання у клітинному інфільтраті CD8+ клітин Т-супресорів при пемфігоїдній

формі (рис.6), яке можливо й сприяє uszkodженню клітин базальних відділів епідермісу з їх лізісом та призводить до відшарування епідермісу із формуванням порожнинних елементів. Клітинний склад інфільтратів у біоптатах пацієнтів на бульозну форму ЧПЛ був представлений: клітинами Лангергансу в епідермісі (CD1a+) - $1,83 \pm 0,12\%$, макрофагами в інфільтраті (CD68+) - $6,60 \pm 0,34\%$, Т-хелперами в інфільтраті (CD4+) - $586,6 \pm 12,3$ шт. на 1 мм^2 та Т-супресорами в інфільтраті (CD8+) - $2712,0 \pm 30,5$ шт. на 1 мм^2 .

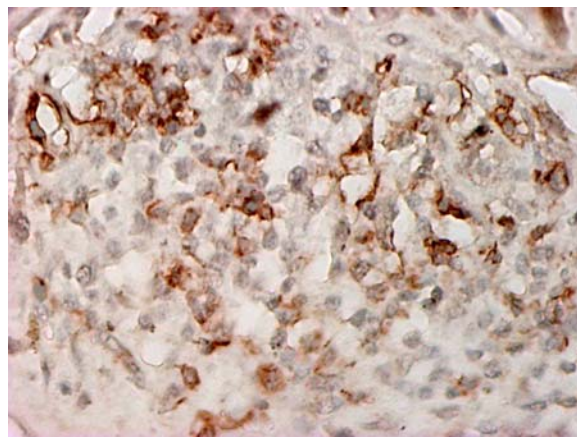


Рис.6. Пемфігоїдна форма ЧПЛ. Велика кількість CD8+ лімфоцитів у зоні виразної інфільтрації дерми, типовий мембранний характер забарвлення. Імуногістохімічне забарвлення із МАТ до CD8, $\times 300$.

Таким чином, нам уявляється перспективним подальша розробка та удосконалення гістологічних критеріїв встановлення діагнозу бульозної форми ЧПЛ, оцінка частоти її зустрічаємості. Розподіл найбільш значимих критеріїв дозволить з більшою впевненістю вирішувати питання щодо діагностики та диференціювання бульозної форми ЧПЛ у проблематичних випадках.

Висновки

1. На підставі проведених досліджень можна стверджувати, що діагностика бульозної форми ЧПЛ, яка відрізняється великим клінічним поліморфізмом, що ускладнює верифікацію, повинна базуватися на комплексному вивченні макро- та мікроскопічної картини ураження з урахуванням індивідуальних особливостей дерматозу.

2. Диференціальна діагностика бульозної форми дерматозу має велике практичне значення. Оскільки патогенетичні особливості виникнення тих чи інших морфологічних проявів різні, можна припустити, що тактика лікування та ведення таких пацієнтів повинні відрізнятися від тактики ведення пацієнтів із типовою папульозною формою ЧПЛ.

Перспективи подальших розробок пов'язані з формуванням чітких клінічних і морфологічних критеріїв для запровадження диференційованих програм діагностики і лікування різних форм червоного плоского лишая.

Літературні джерела

- A case of lichen planus pemphigoides associated with diabetes mellitus / Atilganoglu U., Erdogan S., Erdemir A. et al. // *J. EADV*.- 2004.- №11.- P.472.
- Autoantibodies in lichen planus pemphigoides react with a novel epitope within the C-terminal NC16A domain of BP180 / Zillikens D., Caux F., Mascaro J. et al. // *J. Investigative Dermatol.*- 1999.- Vol.113, №1.- P.117.
- Chaidemenos G., Lefaki I., Avgoustinaki N. Lichen planus pemphigoides // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*- 2003.- Vol.17, Suppl. 3.- P.287.
- Childhood lichen planus: a report of 23 cases / Nanda A., Al-Ajmi H., Al-Sabah Y. et al. // *Pediatr. Dermatol.*- 2004. - Vol.18, №1.- P.1-4.
- Chronic cutaneous scleroderma graft-versus-host disease: evaluation by 20-MHz sonography / Gottlöber P., Leiter U., Friedrich W. et al. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*- 2003.- Vol.17, №4.- P.402-408.
- Francesco V., Lautieri S., Quinkensten E. Bullous lichen planus: a clinical and histological case // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*- 2004.- №11.- P.367.
- Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement with oral lichen planus // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.*- 1999.- Vol.88, №4.- P.11-19.
- Erosive lichen planus of the feet / Lazaro A., Sanchez-Salas M., Del Prado M. et al. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*- 2005.- Vol.19, Suppl. 2.- P.530.
- Erosive oral lichen planus – problems of therapy / Lanosi S., Neagae D., Stoicescu I. et al. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*- 2003.- Vol.17, Suppl. 3.- P.314.
- Lichen planus pemphigoides with a strikingly unilateral distribution/ Allen N., Robert G., Michael J. et al. // *Inter. J. Dermatol.*- 1998.- Vol.37, №12.- P.934.
- Lichen planus pemphigoides / Yuruker O., Gokdemir G., Kivanc-Altunay I., Melguizo J. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*- 2003.- Vol.17, Suppl. 3.- P.287.
- Lichen planus with lesions on the palms and/or soles: prevalence and clinicopathological study of 36 patients / Sanchez-Perez J., Rios Buceta I., Fraga J. et al. // *Brit. J. Dermatol.*- 2000.- Vol.142, №2.- P.210-314.
- Naproxen-induced planus bullous / Ozkan Z., Izler F., Fertil E. et al. // *Acta Dermato-Venerol.*- 1999.- Vol.79, №4.- P.329-330.
- Pachinger W. Paraneoplastic lichen rubber pemphigoides // *Z. Hautkr.*- 1983.- Vol.58, №14.- P.1024-1037.
- PUVA-induced lichen planus pemphigoides / Kuramoto N., Kishimoto S., Shibadaki R. et al. // *Brit. J. Dermatol.*- 2000.- Vol.142, №3.- P.509.
- Swale V., Black M., Bhogal B. Lichen planus pemphigoides: two case reports // *Clin. Experim. Dermatol.*- 1998.- Vol.23, №3.- P.132-135.
- Zvulunov A., Ben-Amitai D. Lichen planus pemphigoides in a six-year old child // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*- 2005.- Vol.19, Suppl. 2.- P.1884.

Святенко Т.В. Буллезная форма красного плоского лишая: клинико-морфологические параллели.

Резюме. В работе представлены результаты наблюдений за больными буллезной формой красного плоского лишая (КПЛ), которая является атипичной формой поражения кожи и слизистых оболочек. Изучены клинические, патоморфологические и иммуногистохимические особенности буллезной формы красного плоского лишая. Под наблюдением находилось 6 больных буллезной формой КПЛ. Клинические проявления имели такие особенности: полостные высыпания, заполненные серозным содержимым, располагающиеся на поверхности типичных папул или самостоятельно, красного или розового цвета, обнаруживающиеся чаще на коже ступней, в одном случае – на коже спины. Анализ биоптатов кожи выявил нарушение процессов кератинизации и пролиферативные изменения в эпидермисе, отек верхних отделов дермы, дистрофические изменения, а в некоторых случаях и полное расплавление отдельных клеточных групп, приводящее к отслойке эпидермиса с формированием субэпидермальных щелей и пузырей. При иммуногистохимическом исследовании выявлено, что инфильтрат в дерме представлен преимущественно Т-лимфоцитами с преобладанием CD8+ Т-супрессоров, что, возможно, повреждает базальный отдел эпидермиса и вызывает лизис. В-лимфоциты в инфильтратах не выявлялись. Наши данные позволяют утверждать, что диагностика буллезной формы КПЛ, которая отличается клиническим полиморфизмом, должна базироваться на комплексном изучении макро- и микроскопической картины поражения.

Ключевые слова: красный плоский лишай, буллезная форма, иммуногистохимия, лимфоциты, кожа.