

## Έρπουσα διαιττραίνουσα ελάστωση σε ασθενή με νόσο Wilson υπό αγωγή με D-penicillamine

Νούτσης Κ.  
Παντελιδάκη Α.  
Πρέβεζας Χ.  
Ρογδάκη Ε.

Δερματολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. “Ο Ευαγγελισμός”  
Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής και Ιστοπαθολογίας Γ.Ν.Α. “Ο Ευαγγελισμός”  
Δερματολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. “Ο Ευαγγελισμός”  
Δερματολογικό Τμήμα Γ.Ν.Α. “Ο Ευαγγελισμός”

### Περίληψη

Η έρπουσα διαιττραίνουσα ελάστωση αποτελεί μια σπάνια δερματοπάθεια αγνώστου αιτιολογίας, η οποία χαρακτηρίζεται από διεπιδερμική αποβολή μη φυσιολογικών ελαστικών ινών. Συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς με σύνδρομο Down, κληρονομικές διαταραχές του συνδετικού ιστού (σύνδρομο Ehlers-Danlos τύπου IV, σύνδρομο Marfan κ.ά) και νόσο Wilson ή κυστινουρία υπό μακροχρόνια αγωγή με D-penicillamine. Παρουσιάζουμε την περίπτωση άνδρα ηλικίας 25 ετών με νόσο Wilson διεγνωσμένη προ δεκαετίας και υπό αγωγή έκτοτε με D-penicillamine ο οποίος προσήλθε στην κλινική μας πύλη εμφάνισης από 9μηνου εξανθήματος αποτελούμενου από ήπια ερυθματώδεις υπερκερατωσικές βλατίδες σε ερπητοειδή ή δακτυλιοειδή σχηματισμό. Το εξάνθημα ήταν κνησμώδες, βραδέως εξελισσόμενο με εντόπιση στον τράχηλο και το πρόσωπο. Η ιστολογική εξέταση απέδειξε τυπικές αλλοιώσεις έρπουσας διαιττραίνουσας ελάστωσης στα πλαίσια θεραπείας της νόσου, επιβεβαιώνοντας την κλινική υποψία. Θεραπευτικά οι βλάβες αντιμετωπίζονται με υγρό άζωτο.

### *Elastosis Perforans Serpiginosa Secondary to D-Penicillamine Treatment in a Wilson's Disease Patient*

*Noutsis K., Pantelidaki A., Prevezas Ch., Rogdaki E.*

### Summary

Elastosis perforans serpiginosa is a rare dermatosis of unknown etiology which is characterized by transepidermal elimination of abnormal elastic fibers. It is usually associated with Down syndrome, inherited disorders of connective tissue (Ehlers-Danlos type IV syndrome, Marfan syndrome etc.) as well as Wilson's disease or cystinuria under long-term treatment with D-penicillamine. We present a case of a 25-year-old man, diagnosed with Wilson's disease 10 years ago and treated with D-penicillamine, who presented to our department due to the appearance of an eruption, nine months ago, which consisted of mild erythematous hyperkeratotic papules arranged in a serpiginous or annular pattern. The rash was pruritic, slowly evolving and situated in the neck, nape and face. Histological examination showed typical alterations of elastosis perforans serpiginosa that confirmed our clinical suspicion. The lesions are being treated with liquid nitrogen.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • Έρπουσα διαιττραίνουσα ελάστωση, D-πενικιλιαμίνη, νόσος Wilson

**KEY WORDS** • Elastosis perforans serpiginosa, D-penicillamine, Wilson's disease

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

**Η** έρπουσα διαιττραίνουσα ελάστωση (ΕΔΕ) είναι μια σπάνια δερματοπάθεια αγνώστου αιτιολογίας η οποία περιγράφηκε από τον Lutz

το 1953 και χαρακτηρίζεται από διεπιδερμική αποβολή παθολογικών ελαστικών ινών.<sup>1</sup> Ανήκει στις τέσσερις κλασσικές διαιττραίνουσες δερματοπάθειες (αντιδραστική διαιττραίνουσα κολλαγόνωση, διαιττραίνουσα θυλακίτιδα, νόσος του Kyrle και ΕΔΕ).<sup>2</sup> Σε με-

γάλο ποσοστό (90 %) προσβάλλει άτομα ηλικίας μικρότερης των 30 ετών και κυρίως άνδρες (75%).<sup>3</sup>

Εμφανίζει 3 τύπους: 1. Ιδιοπαθή 2. Αντιδραστικό στα πλαίσια παθήσεων όπου παρατηρείται προσβολή του συνδετικού ιστού (σύνδ. Down, σύνδ. Ehlers-Danlos τύπου IV, σύνδ. Marfan, σύνδ. Rothmund-Thompson, cutis laxa, ανετόδερμα, pseudoxanthoma elasticum, ακρογνηρία, ατελής οστεογέννεση) 3. Επαγόμενος από D-πενικιλλαμίνη στα πλαίσια θεραπείας για νόσο Wilson, κυστινουρία και ρευματοειδή αρθρίτιδα.<sup>3</sup>

Παρουσιάζουμε μια περίπτωση ΕΔΕ επαγόμενης από D-πενικιλλαμίνη στα πλαίσια θεραπείας για νόσο του Wilson.

## ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άνδρας 25 ετών με νόσο Wilson (ηπατοφακοειδής εκφύλιση) διεγνωσμένη από 10ετίας και υπό αγωγή έκτοτε με D-πενικιλλαμίνη 2 gr την ημέρα, προσέρχεται στην κλινική μας, λόγω εμφάνισης από 9μήνου εξανθήματος αποτελούμενου από βλατίδες με εντόπιση στον τράχηλο, το πρόσωπο και τον αυχένα (Εικόνες 1, 2 και 3). Οι βλάβες ήταν ήπια ερυθριματώδεις, διαμέτρου από 2 έως 5 χιλιοστά, ομφαλωτές με κεντρικό κεράτινο βύσμα, ανώδυνες και υπόσκληρες στην ψηλάφηση, κνησμώδεις με παρουσία φαινομένου Koebner, μονήρεις και συρρέουσες με πεταλοειδή, δακτυλοειδή ή ερπητοειδή διάταξη οι οποίες ε-

πεκτείνονται περιφερικά και ιώνται κεντρικά καταλείποντας σε ορισμένα σημεία υποχρωμία ή ατροφία.

Ο ασθενής θεραπευόταν ανεπιτυχώς για θυλακίτιδα και προσέρχεται στην κλινική μας για περαιτέρω αντιμετώπιση λόγω επέκτασης του εξανθήματος.

Από την κλινική εξέταση και το ιστορικό θεωρήθηκε σκόπιμη η λήψη ιστοτεμαχίου δέρματος για ιστολογική εξέταση, το αποτέλεσμα της οποίας ήταν το ακόλουθο:

- Ικανή ακανόνιστη υπερπλασία της επιδερμίδας στις επιφανειακές καταδύσεις της οποίας αθροίζονται μάζες βασεόφιλου νεκρωτικού υλικού και κερατίνης
- Σχηματισμός πολλαπλών ελικοειδών καναλιών στην επιδερμίδα και σε τριχοθυλάκους από τα οποία διέρχονται μάζες υπερπλαστικών ελαστικών ινών, κολλαγόνου και επιθηλιακών κυττάρων.
- Άφθονες υπερπλαστικές, παχυσμένες ελαστικές ίνες στο θηλώδες και δικτυωτό χόριο, καθώς και εστίες ελαστοφαγοκυττάρωσης.

*Συμπέρασμα:* Αλλοιώσεις έρπουσας διατριφύουσας ελάστωσης οι οποίες παρατηρούνται στα πλαίσια θεραπείας για τη νόσο Wilson

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η νόσος Wilson αποτελεί ένα συγγενές μεταβολικό νόσημα, το οποίο κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα.

Παρατηρείται ένδεια μιας ΑΤΡάσης, η οποία ρυθ-



**Εικόνα 1** – Χαρακτηριστικό εξάνθημα ΕΔΕ στην πρόσθια επιφάνεια του τραχήλου.

**Εικόνα 2** – Επέκταση των βλαβών στον αυχένα.



μίξει τη σύνδεση του χαλκού με τη σερουλοπλασμίνη και την απέκκρισή του από τη χολή με αποτέλεσμα μαζική εναπόθεση στο ήπαρ, τον εγκέφαλο, τον κερατοειδή χιτώνα και άλλα όργανα.<sup>4,5</sup>

Θεραπευτικά χορηγούνται ουσίες που δημιουργούν χηλική ένωση με το χαλκό, όπως η D-πενικιλλαμίνη, η τριεντίνη, ο οξικός ψευδάργυρος και το τετραθειομολυβδικό αμμώνιο.<sup>6,7</sup>

Ειδικότερα, η D-πενικιλλαμίνη έχει ενοχοποιηθεί για ποικίλες δερματικές αντιδράσεις, όπως αντιδράσεις υπερευαισθησίας (κνιδωτικές), αυτοάνοσες δερματοπάθειες (κοινή και φυλλώδης πέμφιγα, πομφο-

λυγώδες πεμφιγοειδές, ερυθριματώδης λύκος, δερματομυοσίτιδα)<sup>8</sup> καθώς και διαταραχές του συνδετικού ιστού (ΕΔΕ, ελαστικό ψευδοξάνθωμα, χαλαρό δέρμα, ανετόδερμα).<sup>9,10</sup> Πιθανός μηχανισμός παθογένειας του εξάνθηματος είναι η ιατρογενής αναστολή της οξειδάσης της λυσύλης (lysyl oxidase), ένζυμο εξαρτώμενο από το χαλκό, το οποίο είναι απαραίτητο για τη διασταύρωση των μορίων της ελαστίνης με αποτέλεσμα τη δημιουργία μη φυσιολογικών ινών που αποβάλλονται διεπιδερμικά μέσω αντίδρασης ξένου σώματος.<sup>11</sup>

Το τυπικό εξάνθημα της ΕΔΕ αποτελείται από υ-



**Εικόνα 3** – Υπερκερατωσικές βλατίδες με συρροή σε δακτυλιοειδείς και ερπητοειδείς σχηματισμούς στην πλάγια επιφάνεια του τραχήλου.



περκερατωσικές βλατίδες, διαμέτρου 2 mm έως 1 cm σε ερπητοειδή ή δακτυλιοειδή σχηματισμό, κνησιμώδεις ή μη, οποίες επεκτείνονται περιφερικά καταλείποντας κεντρική ατροφία ή υποχρωμία και εντοπίζονται συνήθως στον τράχηλο, στα άκρα και σπανιότερα στο πρόσωπο. Η νόσος ακολουθεί χρόνια πορεία με αργή εξέλιξη και δεν υποστρέφει χωρίς θεραπεία. Παρουσιάζει χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα με ελικοειδή κανάλια που διαπερνούν την ακανθωτική επιδερμίδα διαμέσου των οποίων αποβάλλονται ελαστικές ίνες μη φυσιολογικές (ειδικά για την επαγόμενη από D-πενικιλλαμίνη ελάστωση οι ελαστικές ίνες είναι υπερπλαστικές με πλάγιες προβολές και εμφάνιση "δίκην βάτου").<sup>10</sup>

Είναι επίσης δυνατή η προσβολή των ελαστικών ινών ζωικών και μη οργάνων, όπως η καρδιά, τα αγγεία (αορτικό ανεύρυσμα), οι πνεύμονες, οι αρθρώσεις και ο οισοφάγος.<sup>12,13</sup>

Η θεραπευτική προσέγγιση είναι δύσκολη και στηρίζεται σε μεμονωμένα περιστατικά. Έχουν χρησιμοποιηθεί με διαφορετικό βαθμό επιτυχίας η χειρουργική αφαίρεση, η δερματοαπόξεση, η διαθερμοπηξία και η κρυοχειρουργική, η αφαίρεση με χρήση ταινίας από σελοφάν, pulsed dye και CO<sub>2</sub> laser, UVB στενού φάσματος, ρετινοειδή τοπικά ή από το στόμα, κορτικοστεροειδή ενδοβλαβικά ή τοπικά, καλσιποτριόλη, peeling με σαλικυλικό ή γλυκολικό οξύ ενώ έχει αναφερθεί αυτόματη υποχώρηση μετά τη διακοπή του φαρμάκου.<sup>14</sup> Ο ασθενής αντιμετωπίζεται με υγρό άζωτο με δύο κύκλους ψύξης-απόψυξης και διάρκεια ψύξης περίπου 15 δευτερόλεπτα παρουσιάζοντας αργή και σταθερή ανταπόκριση.

**Συμπερασματικά**, η μακροχρόνια χρήση της D-πενικιλλαμίνης για τη νόσο Wilson μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα προσβολή των ελαστικών ινών του οργανισμού με δερματικές ή και εξωδερμικές εκδηλώσεις. Γι' αυτό το λόγο συνιστάται η αντικατάστασή της με κάποιο εναλλακτικό σκεύασμα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Odom R.B. James W.D. Berger I.G: Abnormalities of dermal connective tissue. Elastosis perforans serpiginosa In: Andrew's Diseases of the skin Clinical Dermatology, 9th ed 2000, W.B. Saunders Company Philadelphia, 18:636-638.
- Lebwohl M. Acquired perforating disorders In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 6th ed, McGraw-Hill NY 2003; vol 1:1041-1045.
- Lewis et al. Acquired disorders of elastic tissue: Part I. Elastosis perforans serpiginosa. J Am Acad Dermatol 2004; 51:1-21.
- Scheinberg H. Wilson's disease In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed, McGraw-Hill NY, 2001; vol 2:2274-2275.
- Schilsky M. Diagnosis and treatment of Wilson's disease. Pediatr Transplantation 2000; 6:15-19.
- A. Bavdekar. Therapeutic and management challenges in Wilson's disease. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2004; 19:391-395.
- P. Ferenci. Review article: diagnosis and current therapy of Wilson's disease. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19:157-165.
- R. Weller and M.I. White. Bullous pemphigoid and penicillamine. Clinical and Experimental Dermatology 1996; 21:121-122.
- H-J Choi et al. An iatrogenic dermatosis with ulceration. Clinical and Experimental Dermatology 2005; 30:463-464.
- Poon E, Mason G, Oh C. Clinical and histological spectrum of elastotic changes induced by penicillamine. Australasian Journal of Dermatology 2002; 43:147-151.
- Mehta R, Burrows N, Payne R et al. Elastosis perforans seriginosa and associated disorders. Clinical and Experimental Dermatology 2001; 26:521-524.
- Hill V, Seymour C, Mortimer P. Penicillamine induced elastosis perforans serpiginosa and cutis laxa in Wilson's disease. Br J Dermatol 2000; 142:560-561.
- Deguti M, Mucenic M, Cancado E. et al. Elastosis Perforans serpiginosa secondary to D-penicillamine treatment in a Wilson's disease patient. AJG 2002; 97:2153-2154.
- Kaufman A. Treatment of elastosis perforans serpiginosa with flashlamp pulsed dye laser. Dermatol Surg 2000; 26:1060-1062.

**Αλληλογραφία:** Νούτσος Κ.

Δερματολογικό Τμήμα ΓΝΑ "Ο Ευαγγελισμός"  
Υψηλάντου 45-47, 10676, Αθήνα  
E-mail: noutsis@panafonet.gr