

ОСТЕОПОРОЗА ПРИ ПАЦИЕНТИ С АВТОИМУННИ БУЛОЗНИ ДЕРМАТОЗИ



Въведение

доц. д-р Карен Мануелян,
д-р Таян Ганчева,
д-р Росица Лавчева,
д-р Радостина Делийска,
д-р Бела Найденова,
проф. д-р Евгения Христкаева

Клиника по кожни и венерически болести, УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“, Секция по дерматовенерология, Медицински факултет, Тракийски университет, гр. Стара Загора

Групата на аутоимунните булозни дерматози (АИБД) включва хронични заболявания като pemphigus vulgaris и булозен пемфигозид, които имат тежко протичане и неблагоприятна прогноза. При тези болести водещ патогенетичен механизъм е образуването на аутоантитела срещу структури в епидермиса или дермо-епидермалната зона, което води до загуба на адхезия и поява на булозни и/или ерозивни промени по кожата (Фиг. 1). Имунopatогенезата на тези заболявания все още се изяснява, като освен В-лимфоцитите в сложните патогенетични процеси участват още Т-клетки и различни проинфламаторни и/или регулаторни цитокини като IL-1, IL-4, IL-10, TNF- α и др.^[1,2]

Системните кортикостероиди (КС) са първо средство на избор за лечение при тези заболявания. При продължителни курсове със системни КС се наблюдават имunosупресия с повишен риск от инфекции и множество клинично значими неблагоприятни ефекти върху костната плътност, нивата на кръвната захар, холестерола и триглицеридите, кръвното налягане и теглото, риска от съдови инциденти и др. Наблюдават се и редица промени по кожата, които могат да се обобщят с тер-



фигура 1: Ерозивни промени по кожата на гърба при пациент с pemphigus vulgaris

мина „дерматопороза“, при която основните структурни елементи на кожата намаляват прогресивно, което предразполага към кожна ранимост (Фиг. 2)^[3].

Остеопорозата, индуцирана от системни КС, се характеризира с компрометирана здравина на костите. Това е един от добре известните странични ефекти на терапията на АИБД със системни КС, който може да доведе до инвалидизиране на тези пациенти поради възникване на костни фрактури^[4]. Фрактурите на гръбначния стълб и бедрените кости влошават значително качеството на живот и прогнозата при тези болни. При възрастни хора с фрактура на бедрената кост едногодишната смъртност може да достигне до 35%^[5]. Въпреки че голяма част от пациентите на системни кортикостероиди развиват остеопороза, много малко от тях получават адекватна оценка на риска и терапия. Някои заболявания от тази група, като булозния пемфигонд, се срещат много по-често при болни над 70 години, което допълнително увеличава риска от остеопороза.

Пациенти с аутоимунни булозни дерматози, при които се провежда терапия за кожно заболяване, имат повишен риск от остеопения и остеопороза с увеличен фрактурен риск. От значение са възрастта на пациентите, както и продължителността на терапията и дозата на кортикостероидите. Съществуват различни гайдайки за превенция и лечение на стероид-индуцираната остеопороза. Препоръчва се оценка на риска от фрактура при всички пациенти над 40-годишна възраст, които приемат системни кортикостероиди, както и при пациенти под 40-годишна възраст, които приемат



Фигура 1:
Дерматопороза стадий I – кожна атрофия, сенилна пурпура, линейни и стелатни псевдоцикатрикси, и хиперпигментации по предмишницата на пациент на продължителна терапия със системни кортикостероиди

дневна доза равна или по-голяма от 7.5 mg преднизолонов еквивалент за повече от три месеца^[6]. Остеогенитометрия е уместно да бъде извършена още в първите шест месеца от започване на терапията^[7]. Лечението включва прием на витамин Д и калций, антирезорбтивни медикаменти (бисфосфонати и denosumab) и кост-изграждащи медикаменти (паратхормон).

В последните години се разви науката остеоимунология, която разглежда взаимодействието между имунната система и костната хомеостаза. В литературата се откриват данни, които показват, че имунни процеси могат значително да допринесат за развитието на остеопороза независимо от приема на системни кортикостероиди. Хроничното възпаление води до нарастване на броя на клетките, които се диференцират като остеокласти, като в този процес допълнителна роля играят и проинфламаторни цитокини като TNF-

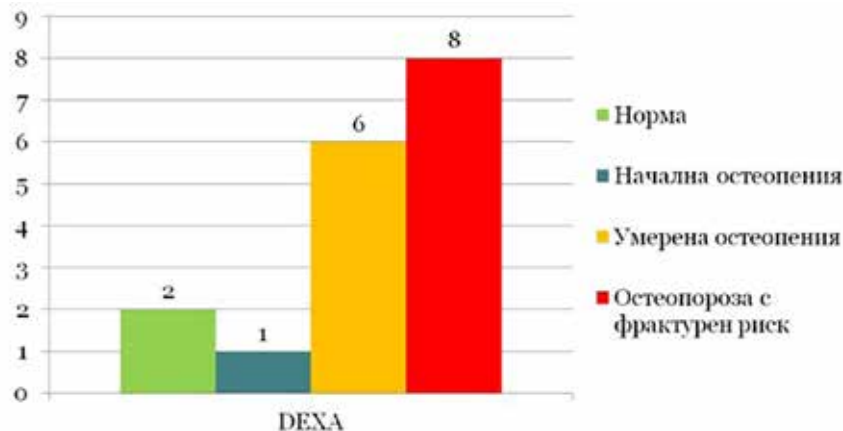
alpha^[8]. Този феномен на костна загуба е описан при ревматоиден артрит^[9], дерматомиозит^[10], склеродермия^[11] и други хронични възпалителни заболявания.

Съществуват данни, че болните с АИБД, като pemphigus vulgaris, са с повишен риск от остеопороза независимо от терапията със системни КС^[12] или преди започването ѝ^[13]. Както и при други аутоимунни заболявания, процесът на хронично възпаление е отговорен както за кожните, така и за костните промени.

Материали и методи

В периода от февруари 2022 г. до март 2023 г. беше проведено изследване за костна плътност при 17 пациенти с аутоимунни булозни дерматози на средна възраст 66 години (46-90 години; мъже:жени 9:8) от Клиниката по кожни и венерически болести в УМБАЛ „Проф. д-р Стоян

Фигура 3:
Остеодензитометрия при пациенти с автоимунни булозни дерматози (n=17)



Киркович“, Стара Загора. От тях 13 пациенти бяха с диагноза pemphigus vulgaris и четирима с булозен pemphigoid. Изследването за костна плътност (остеодензитометрия – DEXA scan) беше провеждано при хоспитализация на пациентите, без значение от дозата или продължителността на провежданата кортикостероидна терапия.

При всички пациенти беше взета подробна анамнеза за прием на лекарства, анамнеза за фрактури, диета и физическа активност, беше изчислен и FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) индексът. Бяха измерени антропометрични показатели и бяха извършени кръвни изследвания, включващи албумин, креатинин, eGFR, урея, алкална фосфатаза, Са, неорганични фосфати и витамин Д.

Резултати

Остеодензитометрията показва нормални резултати при едва двама от 17 пациенти. При останалите 15 пациенти (88%) се наблюдаваха отклонения в костната плътност, а осем от пациентите (47%) бяха с изразена остеопороза с фрактурен риск на бедрена шийка и/или

прешленни тела (Фиг. 3).

При петима от пациентите остеодензитометрията беше извършена още при първата хоспитализация преди или в началото (по-малко от три месеца) на терапията със системни кортикостероиди. При четирима от тях беше установена остеопороза с фрактурен риск на прешленни тела и/или бедрена шийка.

При всички 17 пациенти се установи недостатъчност на витамин Д, а четирима от тях бяха с тежък дефицит на витамин Д.

Обсъждане и заключение

Пациентите с хронични автоимунни булозни дерматози са в повишен риск от остеопороза, която може да доведе до инвалидизиращи усложнения и значително влияние върху качеството и продължителността на живота. Костната загуба възниква не само в резултат на провежданото лечение със системни кортикостероиди, а и като последствие от имунологичните процеси на хронично възпаление.

Въпреки че се базират на изследване на малък брой пациенти, нашите

данни и тези от литературната справка подчертават нуждата от възможно най-ранна оценка на риска за остеопороза при всички болни с АИБД. Последващото проследяване е уместно да се извършва не само при пациенти на високи дози кортикостероиди, но и при тези, които приемат стероид-спестяващи медикаменти и ниски дози КС. За да бъдат намалени сериозните рискове за здравето, е нужен мултидисциплинарен подход с участието на общо-практикуващи лекари, дерматолози, ревматолози, лекари по образна диагностика, диетолози и други. ■

Книгопис:

- Veldman C, Feliciani C. Pemphigus: a complex T cell-dependent autoimmune disorder leading to acantholysis. Clin Rev Allergy Immunol. 2008 Jun;34(3):313-20. doi: 10.1007/s12016-007-8045-y. PMID: 18097775.
- Satyam A, Khandpur S, Sharma VK, Sharma A. Involvement of T(H)1/T(H)2 cytokines in the pathogenesis of autoimmune skin disease-Pemphigus vulgaris. Immunol Invest. 2009;38(6):498-509. doi: 10.1080/08820130902943097. PMID: 19811408.
- Ганчева Т, Мануелян К, Ганева М, Делийска Р, Дърменски Р, Христкаева Е. Дерматоопороза. Medicart. 2018;8:34-36.
- Uçmak D, Harman M, Uçmak F, Akpolat V. The frequency of osteoporosis in patients with pemphigus vulgaris on treatment. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013 Mar-Apr;79(2):211-5. doi: 10.4103/0378-6323.107638. PMID: 23442460.
- Baltzan MA, Suissa S, Bauer DC, Cummings SR. Hip fractures attributable to corticosteroid use. Lancet. 1999;353:1327.
- National Institute for Health and Care Excellence. Osteoporosis – prevention of fragility fractures. Available at: <http://cks.nice.org.uk/osteoporosis-prevention-of-fragility-fractures/#topicsummary> (last accessed 9 August 2017).
- Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, Humphrey MB, Lane NE, Magrey M, Miller M, Morrison L, Rao M, Robinson AB, Saha S, Wolver S, Bannuru RR, Vaysbrot E, Osani M, Turgunbaev M, Miller AS, McAlindon T. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheumatol. 2017 Aug;69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137. Epub 2017 Jun 6. Erratum in: Arthritis Rheumatol. 2017 Nov;69(11):2246. PMID: 28585373.
- Шумначиева Р. и колектив. "Остеоимунология в ревматологията". Сп. Medical News, октомври/2014.
- Magaro M, Tricceri A, Plane D, et al. Generalized osteoporosis in non steroid treated rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 1991;11(2):73-6.
- Vincze A, Bodoki L, Szabó K, et al. The risk of fracture and prevalence of osteoporosis is elevated in patients with idiopathic inflammatory myopathies: cross-sectional study from a single Hungarian center. BMC Musculoskelet Disord 21, 426 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03448-2>.
- Di Munno O, Mazzantini M, Massei P, et al. Reduced bone mass and normal calcium metabolism in systemic sclerosis with calcinosis. Clin Rheumatol 1995;14(4):407-12.
- Ghodsiz SZ, Shahram F, Daneshpazhooh M, Saadatfar A, Chams-Davatchi C. Osteoporosis in patients with Pemphigus Vulgaris before steroid therapy. Acta Med Iran. 2014;52(12):879-83. PMID: 25530048.
- Wohl Y, Dreiner J, Cohen AD. Pemphigus and osteoporosis: a case-control study. Arch Dermatol. 2010 Oct;146(10):1126-31. doi: 10.1001/archdermatol.2010.257. PMID: 20956645.