

Stečene bulozne dermatoze

Volf, Darija

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:369166>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Darija Volf

Stečene bulozne dermatoze

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra na Šalati pod vodstvom prof. dr. sc. Branke Marinović, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

SADRŽAJ

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Stečene bulozne dermatoze	1
4. Skupina pemfigusa	1
5. Skupina pemfigoida.....	4
6. Terapija.....	6
6.1. Indikacije	6
6.2. Pristup terapiji.....	6
6.3. Prva linija terapije.....	8
6.4. Adjuvantna terapija.....	10
6.4.1. Azatioprin	10
6.4.2. Mikofenolat mofetil	11
6.4.3. Dapson	12
6.4.4. Drugi lijekovi.....	12
6.5. Procjena odgovora na terapiju	13
6.6. Dodatne mjere.....	14
6.7. Terapija otpornih oblika bolesti.....	14
6.7.1. Ciklofosfamid	15
6.7.2. Rituksimab	16
6.7.3. Intravenski imunoglobulini	17
6.7.4. Imunoadsorpcija i plazmafereza	17
7. Zaključak.....	18
8. Zahvale	19
9. Literatura	20
10. Životopis.....	23

1. Sažetak

STEČENE BULOZNE DERMATOZE

Darija Volf

Sveučilište u Zagrebu

Medicinski fakultet

Stečene bulozne dermatoze su skupina bolesti kože i/ili sluznica. Klinički se prezentiraju pojavom mjehura ili bula koji su posljedica djelovanja autoantitijela na molekularne komponente dezmosoma i zone bazalne membrane. Ove bolesti također nazivamo i autoimunim buloznim dermatozama upravo zbog autoimune podloge u razvoju bolesti. Klasifikacija ove heterogene skupine bolesti bazira se na mjestu nastanka mjehura (separacije) te se na temelju toga ova skupina bolesti dijeli na intraepidermalne i subepidermalne bulozne dermatoze. Ove bolesti su najčešće kroničnog i nepredvidivog tijeka, a neke od njih mogu biti i letalne kao na primjer pemfigus vulgaris. Ove bolesti zahtijevaju česte kontrole, interdisciplinarnu suradnju i ponekad doživotnu terapiju. U ovom radu opisani su najvažniji principi liječenja stečenih buloznih dermatozama. Liječenje bolesnika oboljelih od neke od stečenih buloznih dermatozama potrebno je započeti što ranije, čak i kod pacijenata s blagom kliničkom slikom. Iskustvo liječnika u pristupu liječenju je jako bitno jer ove bolesti nemaju strogo definirane algoritme liječenja. Svakom pacijentu bitno je pristupiti individualno te procijeniti parametre bitne za određivanje vrste i doze terapije.

Ključne riječi: stečene bulozne dermatoze, autoimune bulozne dermatoze, pemfigus, pemfigoid

2. Summary

ACQUIRED BULLOUS DERMATOSES

Darija Volf

University of Zagreb

School of Medicine

Acquired bullous dermatoses belong to a group of skin and/or mucosa diseases. Clinical presentation with blisters or bullae are an outcome of autoantibodies directed against molecular components of desmosomes and basement membrane zone. These diseases are also called autoimmune bullous dermatoses because of the autoimmune background in the disease development. The classification of this heterogeneous disease group is based on the location of blister formation (separation), therefore it's classified as intraepidermal and subepidermal bullous dermatosis. Acquired bullous dermatoses are usually chronic and unpredictable in development, and some of them can be lethal, for example pemphigus vulgaris. Frequent controls are usually required, also in an interdisciplinary team and, in some cases, a life time therapy. In this thesis the most important acquired bullous dermatoses therapy principles are described. In acquired bullous dermatoses therapy should be applied as soon as possible, even if a patient presents with a mild clinical symptoms. Doctor's experience in treating this illness is crucial because strictly defined algorithm of therapy does not exist. Each patient should be approached individually and parameters for determining a type of therapy and doses should be also estimated.

Key words: acquired bullous dermatoses, autoimmune bullous dermatoses, pemphigus, pemphigoid

3. Stečene bulozne dermatoze

Pojmom bulozne i vezikulozne dermatoze označavaju se bolesti kože, dermatoze, koje kao svoju primarnu eflorescenciju imaju vezikulu (mjehurić) ili bulu (mjehur). Ove bolesti mogu se podijeliti na nasljedne i stečene. Ovaj rad proučava stečene bulozne dermatoze. Stečene bulozne dermatoze etiopatogenetski su posljedica poremećaja imunološkog sustava pa se iz toga razloga nazivaju i autoimunosne bulozne dermatoze. Mjehuri, kao primarne eflorescencije, nastaju kao posljedica djelovanja autoantitijela na strukturne proteine u dezmosomima i području bazalne membrane kože. Prema smještaju mjehura, ove bolesti možemo podijeliti na dvije glavne skupine: intraepidermalne bulozne dermatoze kod kojih je mjehur smješten unutar epidermisa i subepidermalne bulozne dermatoze kod kojih se separacija nalazi u području bazalne membrane. U skupinu intraepidermalnih buloznih dermatosa ubrajamo skupinu pemfigusa kojoj pripadaju dvije najčešće forme pemfigusa: pemphigus vulgaris i pemphigus foliaceus te IgA-pemphigus i paraneoplastički pemphigus. (Lipozenčić i sur. 2011) U skupinu subepidermalnih buloznih dermatosa ubrajamo skupinu pemfigoida, stečenu buloznu epidermolizu te dermatitis herpetiformis. (Lipozenčić i sur. 2011) Dijagnostika se temelji na anamnezi, kliničkom statusu, patohistološkom nalazu, nalazu direktne i indirektno imunoflorescencije, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) metodi dokazivanja anti-dsg 1, anti-dsg 3, anti-BP180 i anti-BP230. Kod nekih slučajeva konačnoj dijagnozi može doprinijeti nalaz imunoblotinga koji se ne radi rutinski. (Lipozenčić i sur. 2011)

4. Skupina pemfigusa

Bolesti iz skupine pemfigusa karakterizirane su pojavom mjehura odnosno erozija na koži i/ili sluznicama smještenih intraepidermalno. (Lipozenčić i sur. 2008) Patohistološki je riječ o akantolizi tj. oštećenu epidermisa zbog oštećenja dezmosoma. Pemphigus vulgaris i pemphigus foliaceus su dva najčešća entiteta ove skupine. Pemphigus vulgaris je najčešći oblik pemfigusa i prezentira se pojavom mjehura na koži i sluznicama. (Lipozenčić i sur. 2011) Bolest je teška, kronična i recidivirajuća te ako se na vrijeme ne dijagnosticira može dovesti do teških komplikacija pa i smrti. Najčešće se pojavljuje u dobi od 40 do 60 godina, podjednako u muškaraca i u žena. Etiopatogenetski bolest je posljedica djelovanja

autoantitijela na strukturne proteine dezmosoma. Protutijela su IgG razreda te su u većini slučajeva usmjerena prema dezmogleinu 3, a prema dezmogleinu 1 kod manjeg broja bolesnika. Dezmoglein 3 i dezmoglein 1 pripadaju skupini kadherina, koji čine strukturne komponente dezmosoma. (Lipozenčić i sur. 2011) Dezmoglein 3 je najviše zastupljen na sluznicama, dok se u orožnjelom dijelu kože nalazi samo u bazalnom sloju. Dezmoglein 1 je izrazitiji u stanicama epidermisa, dok ga na sluznicama ima u maloj količini. (Lipozenčić i sur. 2008) U malog broja bolesnika mogući uzrok nastanku bolesti mogu biti i neki lijekovi kao što su β -blokatori, cefalosporini, penicilin i rimfapicin. U najvećeg broja bolesnika prvi simptomi utvrde se na sluznici usne šupljine i to u vidu bolnih erozija. Nakon tih promjena javljaju se i promjene na koži u obliku mlohavih, fragilnih mjehura ispunjenih bistrom ili hemoragičnom tekućinom. (Lipozenčić i sur. 2008) Pokrov mjehura ubrzo puca pa se na bolesnikovoj koži uglavnom pronalaze erozije koje cijele bez ožiljaka. Promjene su najčešće praćene pečenjem i bolovima dok svrbež nije prisutan. U rjeđim slučajevima promjene se mogu javiti i u području larinksa, traheje, glotisa, bronha i jednjaka. Subjektivno bolesnici mogu osjećati slabost i nemoć. Dijagnoza se postavlja uz pomoć anamneze, kliničkog statusa te laboratorijskih parametara. U okviru statusa potrebno je obratiti pozornost na fenomen Nikolskog I koji se smatra pozitivnim ako nakon trljanja klinički nepromijenjene kože pacijenta na tome mjestu nastane mjehur. Klinički testovi služe samo kao orijentacija jer nisu specifični, ali su karakteristični za ovu bolest i korisni u praćenju aktivnosti bolesti. Za patohistološku pretragu potrebno je uzeti probatornu eksciziju mjehurića. Patohistološkom analizom dobije se karakterističan nalaz akantolize tj. međusobnog odvajanja keratinocita zbog pucanja međustaničnih veza te podatak o smještaju mjehura koji se kod vulgarnog pemfigusa nalazi suprabazalno. Od osobitog značaja su nalazi direktne i indirektna imunofluorescencije te nalaz vrijednosti dezmogleina 1 i 3 uz pomoć ELISA metode. (Lipozenčić i sur. 2011) Pomoću direktne imunofluorescencije mogu se u gotovo 100% slučajeva otkriti depoziti IgG-a i C3 smješteni međustanično. Indirektna imunofluorescencija dokazuje cirkulirajuća protutijela u serumu i pozitivna je u oko 90% pacijenata s vulgarnim pemfigusom. (Lipozenčić i sur. 2011) Kod pozitivnih nalaza određuje se titar protutijela koji može poslužiti kao orijentacijski parametar za praćenje aktivnosti bolesti. Danas se u dijagnostici, osobito za diferencijalnu dijagnostiku, primjenjuje ELISA metoda za dokazivanje dezmogleina 1 i 3. Postoje podvrste vulgarnog pemfigusa koji su znatno rjeđe, a to su pemphigus vegetans i pemphigus herpetiformis. Pemphigus vegetans je karakteriziran pojavom vegetacija na erupcijama nastalim nakon pucanja mjehura. (Lipozenčić i sur. 2011) Tip 1 bolesti, Neumannov tip, razvija se kao dio kliničke slike vulgarnog pemfigusa, a

promjene se najčešće javljaju na intertriginoznim područjima. Tip 2 bolesti, Hallopeauov tip, javlja se zasebno, bez prethodnih lezija vulgarnog pemfigusa, također najčešće na intertriginoznim područjima. Pemphigus herpetiformis karakteriziran je izraženim svrbežom i promjenama na koži nalik onima kod herpetiformnog dermatitisa. Bolest je blažeg tijeka od vulgarnog pemfigusa. (Lipozenčić i sur. 2008) Dijagnoza ovih rjeđih oblika bolesti postavlja se na temelju anamneze, kliničkog statusa, patohistološkog nalaza, nalaza direktne i indirektne imunofluorescencije. Nalazi uglavnom odgovaraju onima kod vulgarnog pemfigusa. Nalazi direktne i indirektne imunofluorescencije imaju ključno značenje kod postavljanja dijagnoze.

Pemphigus foliaceus je drugi najvažniji entitet u ovoj skupini. Radi se o obliku pemfigusa koji je karakteriziran intraepidermalnim mjehurima koji su smješteni subkornealno i dominantnom pojavom vlažnih, ljuskavih naslaga. (Lipozenčić i sur. 2011) Od ovog oblika pemfigusa oboljeva oko 20% bolesnika s pemfigusom te ovaj oblik bolesti zahvaća sve dobne skupine. Etiopatogenetski u nastanku separacije sudjeluju autoantitijela usmjerena prema dezmozogleinu 1. Može biti uzrokovan i nekim lijekovima kao što su penicilamin, kaptopril i piroksikam. (Lipozenčić i sur. 2011) Pemphigus foliaceus zahvaća isključivo kožu, dok su sluznice pošteđene. Promjene se javljaju na predilekcijskim mjestima: licu, vlasištu, presternalnoj regiji i leđima. Mjehuri imaju tanki pokrov te brzo pucaju pa se u bolesnika najčešće pri pregledu pronađu erozije. Erozije kasnije prekrivaju žućkaste ljuske i kruste koje zbog djelovanja bakterija često imaju neugodan miris. Kod ove vrste pemfigusa moguć je prijelaz u eritrodermiju. (Lipozenčić i sur. 2008) Put do dijagnoze je vrlo sličan u gore opisanom vulgarnom pemfigusu. U patohistološkom nalazu nalazi se separacija u području stratum corneum ili stratum spinosum. Bitno je naglasiti da je nalaz indirektne imunofluorescencije u oba entiteta isti pa u tom slučaju diferencijalno dijagnostički pomaže ELISA metoda u kojoj se kod pemphigus foliaceus-a pronađu protutijela na dezmozoglein 1. Od rjeđih oblika pemphigus foliaceus-a navode se endemski pemfigus ili pemphigus brasiliensis koji se javlja u područjima Južne Amerike i u Tunisu. Pokazuje učestalu pojavnost u obiteljima, a često oboljevaju djeca. (Lipozenčić i sur. 2011) Pemphigus erythematosis rijedak je oblik istodobne pojave pemphigus foliaceus-a i eritemskog lupusa. (Lipozenčić i sur. 2011)

Paraneoplastički pemfigus je vrlo rijedak oblik pemfigusa koji se javlja uz neoplazme i to najčešće uz hematološke neoplazme poput limfoma i leukemije. Prisutne promjene na koži su polimorfne te se mogu prezentirati kao eritem, erozije ili papuloskvamozne eflorescencije.

Najčešće se pronalaze bolne, opsežne erozije prekrivene fibrinom na usnicama, usnoj šupljini, konjunktivama i anogenitalnoj regiji. Promjene mogu zahvatiti i ždrijelo i jednjak. Ovaj oblik pemfigusa je bitan jer je potrebno povezati promjene na koži s mogućom neoplazmom. Liječenje je prvenstveno onkološko, jer o odgovoru na terapiju neoplazme ovisi prognoza bolesti. (Lipozenčić i sur. 2011)

IgA-pemfigus je akantolitička, vezikulopustulozna dermatosa karakterizirana međustaničnim depozitima IgA. (Lipozenčić i sur. 2011) Protutijela koja se nalaze u ovom obliku pemfigusa usmjerena su protiv dezmokolina 1, ali i dezmogleina 1 i 3. Klinički razlikujemo dva oblika bolesti: subkornealna pustulozna dermatosa koja je karakterizirana dobrim općim stanjem i subkornealnim neutrofilnim pustulama te intraepidermalna neutrofilna dermatosa koja je karakterizirana fragilnim pustulama i malim mjehurićima na trupu i intertriginoznim područjima. Najveću pomoć kod dijagnoze pruža direktna imunofluorescencija koja pokazuje depozite IgA između struktura epidermisa.

5. Skupina pemfigoida

Skupina pemfigoida ubraja se u skupinu subepidermalnih autoimunih buloznih dermatoza uz stečenu buloznu epidermolizu i herpetiformni dermatitis. (Lipozenčić i sur. 2011) U skupinu pemfigoida ubrajaju se bulozni pemfigoid, gestacijski pemfigoid, linearna IgA dematoza i pemfigoid sluznica. Protutijela kod ovih oblika bolesti usmjerena su prema različitim komponentama bazalne membrane. (Lipozenčić i sur. 2008) Bulozni pemfigoid je najčešća autoimuna bulozna dermatosa u Europi te se češće javlja u muškaraca starijih od 60 godina. To je kronična dermatosa karakterizirana pojavom napetih mjehura na eritematoznoj ili klinički nepromijenjenoj koži. Etiopatogenetski riječ je o cirkulirajućim protutijelima kojima su ciljni antigeni BP 180 i BP 230, smješteni na bazalnoj membrani. Ovi antigeni sastavni su dio hemidezmosoma te upravo njihovim oštećenjem dolazi do separacije u području bazalne membrane te se stvara subepidermalna pukotina. Protutijela usmjerena na antigen BP 180, kao jednog od transmembranskih glikoproteina, imaju bitnu ulogu u početnom stvaranju mjehura i mogu dovesti do oštećenja bazalnih keratinocita. Za protutijela usmjerena prema BP 230 se smatra da pojačavaju upalnu reakciju. (Lipozenčić i sur. 2011) Ovaj oblik pemfigoida mogu uzrokovati i lijekovi kao na pr. penicilin, fursemid i dijazepam. Okidač također može biti UV ili ionizirajuće zračenje. Bolesnik se, kod ovog oblika pemfigoida u početnoj fazi

bolesti, najčešće prezentira s urtikarijalnim promjenama koje su praćene svrbežom. Promjene se javljaju na vratu, aksilama, natkoljenicama i abdominalnoj stijenci. Kako bolest napreduje tako se javljaju mjehuri koji se mogu javiti na upalno promijenjenoj ili nepromijenjenoj koži. Mjehuri nastaju naglo, mogu biti različite veličine, ispunjeni bistrom ili hemoragičnom tekućinom. Promjene na sluznici usne šupljine javljaju se u oko 20% bolesnika. (Lipozenčić i sur. 2011) Dijagnoza se postavlja uz pomoć anamneze, kliničkog statusa te laboratorijskih nalaza. (Lipozenčić i sur. 2011) U patohistološkom nalazu pronalazi se karakterističan subepidermalni mjehur. U direktnoj imunoflorescenciji vide se linearni depoziti C3 u većine bolesnika te depoziti IgG-a duž epidermodermalne granice. (Lipozenčić i sur. 2011) U nalazu indirektno imunoflorescencije u oko 75% bolesnika pronalaze se cirkulirajuća IgG protutijela usmjerena prema bazalnoj membrani. (Lipozenčić i sur. 2008) Titar tih protutijela ne korelira s aktivnošću bolesti. Za praćenje važna je ELISA metoda, pomoću koje se određuju vrijednosti BP 180.

Gestacijski pemfigoid je rijetka bolest koja se javlja u drugom i trećem tromjesečju trudnoće. U kliničkoj slici javljaju se papule i urtikarijski plakovi praćeni svrbežom. Kasnije se javljaju herpetiformni mjehurići. Promjene se nalaze na koži trbuha i udova. Sluznice i lice nisu zahvaćeni. U rijetkim slučajevima događa se da djeca rođena od majki s ovim oblikom pemfigoida imaju pri porodu neke promjene na koži, ali one najčešće prolaze za nekoliko tjedana. Bolest obično prolazi nakon poroda, a ako promjene perzistiraju važno je isključiti hidatidnu molu ili koriokarcinom. (Lipozenčić i sur. 2011)

Pemfigoid sluznica također je rijedak oblik subepidermalne bulozne dermatoze karakteriziran promjenama koje epiteliziraju ožiljkom. Češće se javlja kod žena i to starijih od 65 godina. (Lipozenčić i sur. 2011) U etiopatogenezu su uključeni razni antigeni, ali nije još u potpunosti razjašnjeno kako protutijela usmjerena na određene antigene uzrokuju ožiljkavanje. Samo ime kaže da se promjene u vidu eritema, mjehura i erozija javljaju na sluznicama, najčešće na sluznici usne šupljine i oka. Na oku se primjeti konjuktivitis praćen pečenjem i suzenjem. Promjene na oku ožiljkavaju, što može dovesti do sljepoće. U 25% slučajeva promjene se mogu javiti i na koži, a mogu cijeliti ožiljkom ili bez njega.

6. Terapija

6.1. Indikacije

Stečene bulozne dermatoze su kronične bolesti koje često recidiviraju, a neke od njih mogu biti i letalne, poput vulgarnog pemfigusa i buloznog pemfigoida. Ove bolesti zahtijevaju česte kontrole i ponekad doživotnu terapiju. Pemphigus vulgaris se tipično klinički prezentira kao teže kliničko stanje od pemphigus foliaceus-a. Zahvaćanje sluznice usne šupljine koje je prisutno u gotovo svih bolesnika s vulgarnim pemfigusom, najčešće je udruženo s jakom bolnošću koja može otežati unos hrane i dovesti do gubitka tjelesne težine i malnutricije. U bolesnika može doći do značajnijeg gubitka tjelesnih tekućina, proteina, elektrolita te povećanog rizika od nastanka infekcije upravo zbog velike površine erodiranog. Komplikacije ovih bolesti mogu biti životno ugrožavajuće: procijenjeno je da je prije uporabe sistemskih kortikosteroida više od 70% pacijenata oboljelih od vulgarnog pemfigusa umiralo u roku 5 godina, najčešće zbog pojave infekcije. (Bystryn i Rudolph 2005) Bolju prognozu od vulgarnog ipak imaju drugi oblici ove bolesti kao na primjer pemphigus foliaceus. Klinička slika ima blaži tijek zbog pojave vrlo plitkih erozija na koži i odsustva erozija na sluznicama, ali ipak progresija bolesti može dovesti do komplikacija nalik onima kod vulgarnog pemfigusa. Upravo je zbog potencijalno velikog morbiditeta i mortaliteta terapiju nužno započeti što ranije nakon dijagnoze bolesti, čak i kod bolesnika koji imaju blagu kliničku sliku. Terapiji se mora pristupati oprezno zbog mogućih komplikacija same terapije; komplikacije terapije uzrok su većini smrtnih ishoda bolesti (danas 5–10%). Česte komplikacije imunosupresivne terapije su infekcije koje se mogu prezentirati od malih, lokaliziranih kožnih infekcija sve do teških, oportunističkih infekcija koje mogu biti i smrtonosne. (Leshem i sur. 2014)

6.2. Pristup terapiji

Cilj terapije stečenih buloznih dermatozata je inducirati remisiju bolesti i pokušati što više smanjiti neželjene učinke prvenstveno kortikosteroidne terapije. Pristup liječenju pemphigus vulgaris-a i pemphigus foliaceus-a je vrlo sličan. Prioritet u pristupu liječenju bolesnika je postići brzu kontrolu bolesti. U tu svrhu najčešće se koriste sistemski glukokortikoidi jer je odgovor organizma brz te je kliničko poboljšanje zamijećeno uglavnom u roku od 2 tjedna. Sistemski glukokortikoidi upravo zato spadaju u terapiju prvog izbora o kojoj će biti riječ i

nešto kasnije. Iako je terapija sistemskim glukokortikoidima visoko učinkovita, dugoročna kontrola bolesti tim lijekovima predstavlja problem zbog moguće pojave ozbiljnih nuspojava. Upravo iz tog razloga se upotrebljava adjuvantna imunomodulatorna terapija kao dodatak sistemskim glukokortikoidima da bi se što više smanjile negativne nuspojave koje mogu i životno ugroziti pacijenta. (Bystryn i Steinman 1996) Citostatici (ciklofosamid, metotreksat i azatioprin) i imunosupresivi (mikofenolat mofetil) su lijekovi koji se najčešće koriste u kombinaciji s glukokortikoidima. Azatioprinu se često daje prednost pred mikofenolat mofetilom zbog njegove dugotrajne uporabe u kliničkoj praksi, dok je ciklofosamid, iako je djelotvorniji, zbog svojih čestih nuspojava rezerviran isključivo za teže slučajeve bolesti, refraktorne na inicijalnu terapiju. Cilj liječenja je dovesti bolest „pod kontrolu“ u kojoj ne nastaju novi mjehuri i erozije, Nikolsky test postaje negativan i većina erozija je rubno zacijelila. U tom slučaju potrebno je postepeno smanjivati dozu terapije i dovesti je do doze održavanja kod koje nema stvaranja novih lezija. Prvo se postepeno smanjuje doza sistemskih glukokortikoida, zatim postepeno i doza adjuvantne terapije. Dugoročni cilj u liječenju bolesnika s pemfigusom je postići dugotrajnu remisiju bolesti nakon isključivanja terapije. Retrospektivna studija provedena u Francuskoj na 134 pacijenta s pemfigusom (od kojih 80 s vulgarnim pemfigusom, 47 s pemphigus foliaceus-om i 7 s paraneoplastičkim pemfigusom) praćenih 6 do 12 godina dokazala je da 59% pacijenata s vulgarnim pemfigusom i 45% pacijenata s pemphigus foliaceus-om postiglo remisiju bolesti i nakon ukidanja terapije. Prosječno trajanje terapije je bilo 36 do 39 mjeseci. Zahvaćanje sluznice i dob ispod 61 godine povezani su s većom vjerojatnosti za postizanje dugotrajne remisije i nakon ukidanja terapije, dok jačina bolesti nije povezana s vjerojatnošću postizanja iste. (Almugairen i sur. 2013) Kako bi se postigla bolja kvaliteta života bolesnika u terapiju se uključuju i sredstva za sprječavanje boli i lokalni pripravci koji pospješuju zacjeljivanje erozija, osobito ako je riječ o sluznici usne šupljine. (Bystryn i Rudolph 2005) Ciljevi u liječenju bolesnika s buloznim pemfigoidom su spriječiti nastanak novih mjehura, smanjiti osjećaj svrbeža, poboljšati cijeljenje erozija i mjehura i povećati kvalitetu života. Mortalitet i morbiditet povezan s buloznim pemfigoidom češće je povezan s kombinacijom bolesnikovih komorbiditeta (najčešće se radi o bolesnicima u starijoj životnoj dobi) i nuspojavama terapije, nego s direktnim utjecajem same bolesti. Stariji bolesnici češće imaju i druge bolesti što povećava rizik od razvoja nuspojava na terapiju. Upravo iz tog razloga, posebice stariji bolesnici, u terapiji trebaju imati minimalnu količinu lijeka potrebnu za uspostavljanje remisije. Pristup u liječenju bolesnika sa stečenim buloznim dermatozama treba biti interdisciplinaran, prvenstveno kada govorimo o

suradnji s liječnikom obiteljske medicine. Pacijenti se ponekad upućuju oftalmologu, gastroenterologu ili otorinolaringologu zbog mogućnosti pojave promjena i na sluznicama.

6.3. Prva linija terapije

Kada govorimo o liječenju bolesnika s pemfigusom, primjena sistemskih glukokortikoida zauzima prvo mjesto zbog svoje visoke djelotvornosti i brzog postizanja kontrole bolesti. (Carson i sur. 1996.) Djelotvornost glukokortikoida dokazana je kroz dugu kliničku praksu te je studijama zabilježena regresija bolesti u većine bolesnika s pemfigusom. Drastičan pad mortaliteta je također uočen nakon uvođenja terapije sistemskim glukokortikoidima. (Chams-Davatchi i sur. 2007, 2013) Oralna primjena prednizona, prednizolona ili metilprednizolona je najčešće primjenjivan način provođenja terapije glukokortikoidima. Terapija obično započinje s 1-1,5 mg/kg na dan prednizona ili prednizolona, do maksimalne doze od 2 mg/kg na dan. Također je moguće početno uvođenje više doze prednizona ili prednizolona od 1,5 do 2,5 mg/kg na dan, međutim danas se u praksi te doze koriste u iznimnim slučajevima. (Mimouni i sur. 2003) U većine bolesnika na terapiji glukokortikoidima nakon 2 do 3 tjedna prestaje pojava novih mjehura, a potpuna kontrola bolesti se uspostavlja nakon 6 do 8 tjedana primjene terapije. (Harman i sur. 2003) Nakon uspostavljene kontrole bolesti daljnji cilj je smanjiti dozu glukokortikoida do doze održavanja, odnosno najmanju moguću dozu pri kojoj ne dolazi do pojave novih mjehura. Krajnji cilj je održati pacijenta u remisiji bolesti bez terapije glukokortikoidima. Nakon sedam dana uz dozu prednizona od 1 mg/kg na dan bez pojave novih lezija, doza se smanjuje na 0,75 mg/kg na dan. Nakon sljedećih sedam dana na nižoj dozi bez novih lezija, doza se smanjuje na 0,5 mg/kg na dan. Ako i nakon 14 dana na dozi od 0,5 mg/kg na dan nema novih lezija doza prednizona se smanjuje na 30 mg dnevno. Nakon 14 dana pokuša se dalje smanjiti doza u serijama od 25, 20, 15, 10, 7,5, 5, 2,5 i 0 mg dnevno. Uključuje se adjuvantna terapija azatioprinom ili mikofenolat mofetilom dok se u potpunosti ne isključi prednizon. Osam tjedana nakon uspješnog isključenja prednizona iz terapije, doza adjuvantne terapije se također smanjuje. Kod pacijenata koji duže vrijeme primaju terapiju glukokortikoidima mogu se javiti neželjeni učinci poput hipertenzije, hiperlipidemije, dijabetes melitusa, osteoporoze, povećane mogućnosti javljanja infekcija, gastrointestinalnih ulkusa i aseptičke nekroze kostiju. Takvi negativni utjecaji glukokortikoida povećavaju morbiditet i mortalitet kod pacijenata s pemfigusom pa je upravo iz toga razloga potrebno češće praćenje pacijenata i implementacija odgovarajućih preventivnih i terapijskih

mjera. (Harman i sur. 2003) Kod bolesnika s pemfigoidom kao prvu liniju terapije upotrebljavamo također glukokortikoide. Način primjene može biti sistemni ili topikalni. Nove smjernice preferiraju topikalni način primjene glukokortikoida za ovu indikaciju od sistemnog primjenjivanja međutim u praksi se nešto češće primjenjuju sistemno. Uporaba topikalnih kortikosteroida kao mono-terapije za bulozni pemfigoid proučavanoj u multicentričnoj randomiziranoj studiji koja je dokazala da bolesnici koji su liječeni topikalnim kortikosteroidima imaju bolji ishod od bolesnika na sistemnoj kortikosteroidnoj terapiji. Studija je uključila 341 bolesnika s novodijagnosticiranim buloznim pemfigoidom (153 bolesnika s blažim oblikom buloznog pemfigoida, definiranog kao ≤ 10 novonastalih bula na dan te 188 pacijenata s težim oblikom bolesti, definiran kao >10 novonastalih bula na dan). Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: jedna skupina je liječena topikalnim kortikosteroidom (klobetazol u obliku 0,05% kreme) dok je druga skupina primala sistemno prednizolon u dozi od 0,5 do 1 mg/kg na dan ovisno o težini bolesti. U rezultatima studije dokazano je da je jednogodišnje preživljenje bolesnika s težim oblikom bolesti statistički značajno veće kod bolesnika na topikalnoj terapiji (76%) u usporedbi s bolesnicima na sistemnoj terapiji (58%); da su bolesnici na topikalnom obliku terapije brže odgovarali na terapiju te da su teže komplikacije bile značajno manje učestale kod bolesnika na topikalnoj terapiji (29%) nego kod bolesnika na sistemnoj terapiji (54%). (Joly i sur. 2002) Također je primijećen značajan pad razine BP180 antitijela te nešto manji pad BP230 antitijela u serumu brzo nakon početka topikalne glukokortikoidne terapije. (Fichel i sur. 2014) Za topikalnu primjenu koriste se visoko potentni glukokortikoidi, najčešće klobetazol u obliku 0,05% kreme. Za bolesnike koji imaju lokaliziranu bolest preporuča se nanositi kremu samo na zahvaćena mjesta, dok kod bolesnika koji imaju lezije na velikoj površini kože preporuča se nanositi kremu na cijelo tijelo i ekstremitete, osim na lice. Količinu i učestalost nanošenja topikalnih kortikosteroida možemo započeti smanjivati nakon najmanje 2 tjedna bez manifestacija upale, stvaranja novih mjehura i svrbeža te ako je više od 80% mjehura zacijelilo. Vrijeme smanjivanja doze terapije varira od bolesnika do bolesnika te može trajati od 4 mjeseca pa na više. (Murrell i sur. 2012) Primjena topikalnih kortikosteroida može uzrokovati i neke neželjene nuspojave kao što su atrofija kože, strije i folikulitis. Glukokortikoidi se kod bolesnika s buloznim pemfigoidom mogu primjenjivati i sistemski. Najčešće se primjenjuje prednizon ili prednizolon u početnim dozama od 0,5 mg/kg do 0,75 mg/kg dnevno. Početna doza ovisi o jačini bolesti i bolesnikovim komorbiditetima. Sve opisane značajke sistemnih glukokortikoida opisane kod liječenja pemfigusa vrijede i u ovih bolesti.

6.4. Adjuvantna terapija

Zbog negativnih učinaka glukokortikoidne terapije kod pacijenata na visokoj dozi i dugotrajnoj terapiji sistemskim glukokortikoidima potrebno je uvesti adjuvantnu imunomodulatornu terapiju. Azatioprin i mikofenolat mofetil su lijekovi koji se najčešće koriste u tu svrhu. Iako njihova učinkovitost za ovu indikaciju nije u potpunosti dokazana, vrijednost kombinacijske terapije s glukokortikoidima ostaje neupitna. (Martin i sur. 2011)

6.4.1. Azatioprin

Azatioprin je purinski antimetabolit s imunosupresivnim svojstvima koji se već desetljećima koristi za liječenje bolesnika s pemfigusom i pemfigoidom. Najčešće se uvodi u terapiju istodobno s glukokortikoidima zato što počinje djelovati 4-6 tjedana nakon uvođenja u terapiju i to u dozi od 1 do 3 mg/kg na dan. (Marinović 2007) Randomizirane studije koje su procjenjivale učinak azatioprina kao adjuvantne terapije uključuju studije koje su uspoređivale kombiniranu terapiju sistemskim glukokortikoidima i azatioprinom s mono terapijom glukokortikoidima ili kombinacijom glukokortikoida i nekog drugog imunomodulatornog lijeka. (Chams-Davatchi i sur. 2007, 2013) Randomizirana studija u koju je uključeno 120 pacijenata s vulgarnim pemfigusom uključivala je bolesnike koji su bili raspodjeljeni u dvije skupine: jedna skupina je primala mono-terapiju glukokortikoidima, dok je druga primala glukokortikoide u kombinaciji sa azatioprinom. Nakon godine dana praćenja bolesnici koju su primali kombiniranu terapiju primali su značajno manju dozu prednizona od bolesnika na mono-terapiji prednizonom. Potpuna remisija je postignuta u 77% bolesnika na mono-terapiji te u 80% bolesnika na kombiniranoj terapiji s azatioprinom. (Chams-Davatchi i sur. 2007) Učinak kojim azatioprin štedi glukokortikoide uspoređivan je s učincima drugih imunosupresiva u sistematskom pregledu 2011. godine i metaanalizi randomiziranih istraživanja objavljenih prije 2009. (Martin i sur. 2011) Učinak kojim azatioprin štedi glukokortikoide je čini se jači od istog učinka mofetil mikofenolata temeljeno na metaanalizi dva randomizirana istraživanja koja su uspoređivala ova dva spoja. Azatioprin se također koristi kao adjuvantna terapija kod liječenja pemfigoida u istoj dozi kao i kod pemfigusa. Doziranje azatioprina ponajviše ovisi o količini aktivnog enzima tiopurin-metiltransferaze (TPMT), glavnog enzima u metabolizmu azatioprina. Smanjena aktivnost TPMT-a povezuje se s povećanim rizikom od mijelosupresije inducirane azatioprinom. (Astey i sur. 2004)

Preporuke za doziranje azatioprina prema aktivnosti TPMT-a variraju. Odrasli pacijenti s pemfigusom i visokom razinom TPMT-a u terapiji mogu dobiti normale doze azatioprina (do 2,5 mg/kg na dan), pacijenti sa srednjom ili nižom aktivnosti TPMT-a trebaju primiti niže doze (od 0,5 do 1,5 mg/kg na dan ovisno o aktivnosti enzima). (Badalamenti i Kardel 2007) Apsolutna kontraindikacija za primjenu azatioprina je potpuno odsustvo aktivnosti TPMT-a. Mogući neželjeni učinci azatioprina su mijelosupresija, pojava malignih bolesti, gastrointestinalni poremećaji i infekcije. Zbog rizika od pojave mijelosupresije, bitan je stalan nadzor pacijenata. Najčešće se kontrolira kompletna krvna slika, diferencijalna krvna slika, bubrežna i jetrena funkcija. Kontrole se preporučuju tijekom prva 3 mjeseca svaka 2 tjedna, a nakon toga periodično svaka 2-3 mjeseca.

6.4.2. Mikofenolat mofetil

Uz azatioprin, mikofenolat mofetil je lijek s imunosupresivnim djelovanjem koji također može biti koristan kod liječenja bolesnika s pemfigusom i pemfigoidom. Nekoliko randomiziranih studija su istražile djelotvornost mikofenolat mofetila kao adjuvantne terapije u bolesnika s pemfigusom. (Chams-Davatchi i sur. 2007; Beissert i sur. 2010; Ioannides i sur. 2012) Dobiveni su nesuglasni rezultati. Dvije studije su dokazale značajnu redukciju uzimanja glukokortikoida u skupini bolesnika koji su dobivali adjuvantnu terapiju mikofenolat mofetilom u usporedbi s grupom koja je primala samo glukokortikoidnu terapiju. U skupini liječenoj mikofenolat mofetilom također je zamijećeno značajno kasnije pojavljivanje relapsa bolesti. Statistički značajna razlika u postotku potpune remisije nije zamijećena. (Chams-Davatchi i sur. 2007; Beissert i sur. 2010) Također, metaanaliza dvije randomizirane studije koje su uspoređivale štedeći efekt mikofenolat mofetila i azatioprina dokazala je slabiji učinak kod mikofenolat mofetila. (Martin i sur. 2011) Najčešće primjenjivana doza mikofenolat mofetila u kombiniranoj terapiji s glukokortikoidima je od 2 g na dan podijeljeno u dvije doze. Primjena mikofenolat natrija u obliku želučanootpornih tableta također je opcija kod odraslih u dozi od 720 mg dva puta na dan. Pacijenti najčešće od nuspojava navode gastrointestinalne probleme. Želučanootporne tablete bi mogle imati pozitivan učinak u tome slučaju. (Solinger i sur. 2010) Pancitopenija je druga važna nuspojava ovog lijeka. Da bi se otkrila na vrijeme potrebno je učestalo i ciljano praćenje pacijenata, svaka 2 tjedna u prva 2-3 mjeseca te nakon toga svaki mjesec tijekom prve godine terapije. (Perlis i sur. 2007) Također su potrebne kontrole jetrene i bubrežne funkcije.

6.4.3. Dapson

Dapson je lijek koji pripada skupini antimikrobnih lijekova koji inhibiraju sintezu folata. U liječenju pemfigusa i pemfigoida koristi se rjeđe od azatioprina i mikofenolat mofetila, ali ipak neki kliničari daju prednost upravo dapsonu kao lijeku izbora u adjuvantnoj terapiji, posebno kod bolesnika s pemphigus foliaceus-om ili IgA pemfigusom. Pregled prikaza slučaja i serija slučaja iz 2009. godine prikazao je 37 pacijenata s pemphigus vulgaris-om te 18 pacijenata s pemphigus foliaceus-om liječenih dapsonom (50-300 mg na dan) sa ili bez prednizona ili neke druge imunosupresivne terapije. Pozitivan odgovor na dapson zabilježen je u 86% pacijenata s vulgarnim pemfigusom i u 78% pacijenata s pemphigus foliaceus-om. (Gürcan i Ahmed 2009) Terapija za pemfigus i pemfigoid najčešće kreće od manjih doza dapsona (25–50 mg na dan) te se dalje titrira do ciljnih vrijednosti. Mono-terapija s relativno visokim dozama dapsona (200–300 mg na dan) može biti učinkovita kao inicijalna terapija za pemphigus foliaceus. Od nuspojava terapije dapsonom hemoliza se pojavljuje u određenom stupnju uglavnom u svih pacijenata. Pod rizikom od razvoje jake hemolitičke anemije su pacijenti koji imaju deficijenciju glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD). Zbog mogućnosti ovakve teške nuspojave potrebno je prije uvođenja terapije dapsonom u bolesnika odrediti razinu G6PD i isključiti deficit. Dodatne nuspojave koje se mogu pojaviti su methemoglobinemija, agranulocitoza, hipersenzitivnost i motorna neuropatija. Upravo zbog mogućnosti ovih nuspojava pacijente je potrebno pratiti te posebno obratiti pozornost na mogući razvoj hemolize i agranulocitoze.

6.4.4. Drugi lijekovi

Drugi lijekovi koji se koriste kao adjuvantna terapija sistemskim glukokortikoidima su metotreksat, ciklosporin te kombinirana terapija derivatima tetraciklina i nikotinamida. Metotreksat se koristi u dozi od 5 do 25 mg na tjedan. Najčešće se terapija započinje niskom dozom koja se polako titrira prema većoj. Iako niti jedna randomizirana studija nije proučavala metotreksat kao adjuvantnu terapiju sistemskim glukokortikoidima, potporu primjeni daju nekontrolirane studije i serije slučajeva. U retrospektivnoj studiji koja je uključila 23 pacijenta s vulgarnim pemfigusom koji su kao adjuvantnu terapiju sistemskim glukokortikoidima primali metotreksat, dokazano je da je u 91% bolesnika došlo do poboljšanja bolesti, a u 70% pacijenata se nakon određenog vremena se prednizon u

potpunosti mogao ukinuti iz terapije (prosječno vrijeme isključenje kortikosteroida je bio 18 mjeseci). (Tran i sur. 2013) U serijama slučajeva, u 6 od 9 bolesnika s vulgarnim pemfigusom koji su primali adjuvantno metotreksat bilo je u roku od 6 mjeseci u mogućnosti isključiti glukokortikoide iz terapije. (Smith i Bystryń 1999) Sve to ide u prilog metotreksatu kao adjuvantnoj terapiji u liječenju pemfigusa. Metotreksat također ima ulogu u liječenju bolesnika s buloznim pemfigoidom. Koristi se kao mono-terapija ili u kombinaciji s topikalnim ili sistemnim glukokortikoidima. (Gürcan i Ahmed 2009) Pacijentima na terapiji metotreksatom treba dodati folnu kiselinu u terapiju da se smanji rizik od nastanka hematoloških i gastrointestinalnih nuspojava. Od hematoloških nuspojava najznačajniji je mogući nastanak pancitopenije, a od gastrointestinalnih mučnina i ulcerozne promjene sluznice. O učinkovitosti ciklosporina i derivatima tetraciklina i nikotinamida nema još dovoljno podataka.

6.5. Procjena odgovora na terapiju

Pacijente oboljele od pemfigusa i pemfigoida potrebno je detaljno pratiti, evaluirati aktivnost bolesti i odgovor na terapiju te obratiti pozornost na nuspojave terapije. Bolesti iz ove skupine su dinamične pa je upravo iz tog razloga potrebno prilagođavanje terapije stanju bolesti. Prvenstveno se odgovor na terapiju procjenjuje temeljem kliničkog praćenja. Kod bolesnika s pemfigusom prestanak pojave novih mjehura, negativan Nikolsky test, cijeljenje i epitelizacija lezija upućuje na kontrolu bolesti. Titar protutijela za dezmoglein 1 i dezmoglein 3 koji se određuje pomoću ELISA metode također može biti od pomoći jer je količina protutijela u korelaciji sa aktivnosti bolesti. Analizi ELISA rezultata potrebno pristupiti sa oprezom jer korelacija nije uvijek apsolutna. Kod bolesnika s buloznim pemfigoidom također pratimo kliničku sliku te titar BP180 antitijela. Razina BP180 antitijela u serumu najčešće korelira s kliničkom aktivnosti bolesti. (Schmidt i sur. 2000)

6.6. Dodatne mjere

Bolesnicima oboljelim od buloznih dermatoza njega kože je od posebne važnosti. Njega kože će smanjiti bolesnikovu nelagodu te rizik od infekcije. Preporučuje se sterilno otvoriti mjehure i iscijediti tekućinu u sterilnim uvjetima. Epitelni pokrov bi trebao ostati iznad erozije nakon dreniranja tekućine jer služi kao zaštitni pokrov te njegova prisutnost smanjuje rizik od pojave infekcije. Takvo zbrinjavanje mjehura mogu raditi i sami bolesnici. Prema kliničkom iskustvu preporučuje se za perzistentne, aktivne i lezije koje teško cijele, nanositi dva puta dnevno topički kortikosteroid kao dodatak sistemske terapiji. (Bystryn i Rudolph 2005) Intravezikularna primjena triamcinolon acetonida može ubrzati cijeljenje rezistentnih lezija. (Bystryn i Rudolph 2005) Područje oko lezija trebalo bi održavati čistim, prvenstveno da se smanji rizik od nastanka infekcije. Lezije se mogu mazati antibiotskom masti i neutralnim kremama te pokrivati neprijanjajućim oblogama. Bolesnike je potrebno educirati kako prepoznati znakove infekcije da bi se moglo što ranije intervenirati. Kod bolesnika s pemfigusom moguća je pojava sekundarne infekcije virusom herpes simplex. Virus djeluje negativno na cijeljenje lezija te se često indicira profilaktička antiviralna terapija nakon epizode pemfigusa kompliciranog herpes simplex infekcijom. (Caldarola i sur. 2008) Zahvaćanje sluznice usne šupljine kod vulgarnog pemfigusa može uzrokovati značajnu neugodu. Izbjegavanje jake, začinjene, vruće i nadražujuće hrane može pomoći ublažavanju simptoma. Također je moguća primjena lokalnih anestetika radi ublažavanja boli. Oralna higijena bi se trebala provoditi s mekim četkicama i nenadražujućom pastom za zube dva puta dnevno. Profesionalno dentalno čišćenje može biti od koristi. Prema kliničkom iskustvu, kod nekih bolesnika može pomoći i primjena topičkih kortikosteroida u obliku gela ili vodice za ispiranje usta. Gljivična infekcija sluznice kod bolesnika s vulgarnim pemfigusom koji su na terapiji sistemskih glukokortikoidima je relativno česta pojava. Najčešće se prepisuje nistatin za akutnu epizodu, a klotrimazol kao profilaksa.

6.7. Terapija otpornih oblika bolesti

Iako većina bolesnika sa stečenim buloznim dermatozama uspostavlja prvotno poboljšanje bolesti uz terapiju prvog izbora, kod ostatka bolesnika ne dolazi do poboljšanja ili se javljaju česti relapsi bolesti. Prvi korak kod bolesnika kojima ne odgovara inicijalna terapija je optimizirati dozu sistemskih glukokortikoida i adjuvantne terapije ili zamijeniti lijek primijenjen kao adjuvantna terapija nekim drugim lijekom iz prve linije. Ako se ovim

postupcima ne uspije uspostaviti kontrola prelazi se na drugu liniju terapije. Terapija, upravo tih otpornih oblika bolesti, uključuje ciklofosfamid (lijek koji se može koristiti kao alternativa u adjuvantnoj imunosupresivnoj terapiji) te intervencije koje direktno djeluju na protutijela koja uzrokuju bolest: rituksimab, intravenske imunoglobuline, imunoadsorpciju i plazmaferezu. Zbog negativnih nuspojava ciklofosfamida te izrazito visoke cijene ostalih metoda liječenja ove opcije su rezervirane za izuzetno rezistentne oblike bolesti kod kojih prva linija terapije ne pokazuje rezultate. Ovakva vrsta terapije se također primjenjuje kod bolesnika koji imaju kontraindikaciju za primjenu terapije prvog izbora. Na odabir terapijskog postupka utječe pacijentova podnošljivost odabranog postupka te njegova cijena i dostupnost. Postoje klinički slučajevi koji mogu utjecati na odabir terapije. Kod žena u fertilnoj dobi treba izbjegavati ciklofosfamid zbog njegovog štetnog djelovanja na fetalne gonade. Kod starijih bolesnika s teškim srčanim bolestima preporuča se izbjegavati ekstrakorporalnu terapiju: imunoadsorpciju i plazmaferezu. Kada govorimo o dostupnosti terapije bitno je znati da ona igra veliku ulogu u odabiru metode liječenja. Iako je uporaba ciklofosfamida za liječenje otpornih oblika bolesti u padu u ustanovama koje imaju pristup manje toksičnim oblicima liječenja, viša cijena i manja dostupnost ostalih oblika liječenja (rituksimab, intravenski imunoglobulini, plazmafereza, imunoadsorpcija) doprinosi i dalje većoj uporabi ciklofosfamida. Upravo iz tog razloga takve bolesnike potrebno je uputiti u referentne centre na tercijarnoj razini zaštite koje mogu omogućiti optimalno liječenje takvih bolesnika. (Martin i sur. 2011)

6.7.1. Ciklofosfamid

Ciklofosfamid je alkilirajuća tvar i jedan je od najdjelotvornijih postojećih imunosupresiva. (Katzung i sur. 2011) Ciklofosfamid djeluje supresijski na limfocite B te posljedično smanjuje količinu cirkulirajućih antitijela. U terapiji pemfigusa i pemfigoida se rijetko primjenjuje. U terapiju se uključuje u dozi od 2 do 3 mg/kg na dan (20–200 mg/dan) i to najčešće kao adjuvantna terapija glukokortikoidima. Učinak kojim ciklofosfamid šteti glukokortikoidima sličan je učinku azatioprina i mikofenolat mofetila. Upravo taj učinak proučavan je u randomiziranoj studiji u trajanju od 1 godine. Studija je uspoređivala 4 različita terapijska protokola kod 120 novodijagnosticiranih bolesnika s pemfigusom. U usporedbi skupine koja je uzimala kombiniranu terapiju prednizolona i ciklofosfamida i skupine koja je bila liječena samo glukokortikoidima, primjećeno je da je skupina koja je u terapiji imala ciklofosfamid

imala nižu konačnu dozu glukokortikoida. (Chams-Davatchi i sur. 2007) Od neželjenih nuspojava bitno je naglasiti mogućnost nastanka mučnine, povraćanja, kardiotoksičnosti i elektrolitnog disbalansa te ako se lijek primjenjuje u višim dozama pancitopenije i hemoragijskog cistitisa.

6.7.2. Rituksimab

Rituksimab je monoklonsko protutijelo klase IgG koje se veže za molekule CD20 na limfocitima B te se pokazalo učinkovitim kod liječenja pemphigus vulgarisa, pemphigus foliaceus-a (Arin i Hunzelmann 2005) i buloznog pemfigoida otpornog na konvencionalnu terapiju. (Kasperkiewicz i sur. 2011) Imunološki učinci kojima rituksimab doprinosi liječenju pemfigusa su kompleksni; dugoročna deplecija limfocita B vjerojatno je značajan faktor. (Mouquet i sur. 2008) Pozitivan učinak rituksimaba primjećen je kod bolesnika koji su razvili paraneoplastični pemfigus uz B-stanični limfom. (Heizmann i sur. 2001) Nakon toga, brojne nekontrolirane studije i prikazi slučaja govore u prilog rituksimabu kao lijeku za liječenje pemphigus vulgaris-a i pemphigus foliaceus-a. (Schmidt i sur. 2009; Kasperkiewicz i sur. 2012) Rituksimab se najčešće primjenjuje u kombinaciji sa sistemnom imunosupresivnom terapijom, a može se primjenjivati kao kombinirana terapija s intravenskim imunoglobulinima ili imunoadsorpcijom. Postoji nekoliko shema za primjenu rituksimaba u ovim indikacijama. Najčešće se primjenjuje u dozi od 375 mg/m² u ciklusima te u dozi od 1000 mg u 2 ciklusa. U kliničkoj praksi susreću se naravno i drugi protokoli za liječenje pemfigusa rituksimabom, prvenstveno je riječ o nižim dozama samog lijeka, ali buduće studije trebaju potvrditi je li dugoročni učinak povoljniji u usporedbi s višim dozama. Od negativnih nuspojava bitno je naglasiti pojavu teških infekcija. Iako su teške infekcije primijećene kod bolesnika na terapiji rituksimabom, nejasan je učinak rituksimaba na rizik od razvoja takve infekcije jer se najčešće uz rituksimab primjenjuju i drugi imunosupresivni lijekovi. (Schmidt i sur. 2009) U presječnom istraživanju iz 2009. godine koje je uključilo 136 bolesnika s dijagnozom pemfigusa liječenih rituksimabom, pronašlo se da je teška infekcija nastupila u 10% bolesnika, a 3% bolesnika je od iste i preminulo. (Schmidt i sur. 2009) Progresivna multifokalna leukoencefalopatija primijećena je kod pacijenata liječenih rituksimabom, ali ne onima s pemfigusom nego kod pacijenata s drugom indikacijom. (Clifford i sur. 2011) Od drugih neželjenih učinaka bitno je navesti duboku vensku trombozu, plućnu emboliju, dugotrajnu hipogamaglobulinemiju i neutropeniju.

6.7.3. Intravenski imunoglobulini

Intravenski imunoglobulini (IVIG) koriste se u terapiji otpornih oblika stečenih buloznih dermatozama iako mehanizam kojim IVIG poboljšavaju kliničku sliku nije u potpunosti razjašnjen. Multicentrična randomizirana studija koja je uključila 61 bolesnika s otpornim oblikom pemfigusa pruža dokaze o terapijskoj učinkovitosti IVIG terapije. Bolesnici su liječeni s 400 mg/kg IVIG na dan tijekom 5 dana, 200 mg/kg IVIG na dan tijekom 5 dana ili placeboom tijekom 5 dana. Primjetilo se da su bolesnici iz skupine koja je primala 400 mg/kg svoje simptome držali dulje pod kontrolom od skupine koja je primala placebo. Razlika između skupina na nižoj i višoj dozi nije bila statistički značajna, no u obje skupine je primijećen značajan pad aktivnosti bolesti tijekom vremena trajanja studije. (Amagai i sur. 2009) Također jedna mala retrospektivna studija sugerirala je kako bi IVIG tretman mogao smanjiti konačnu dozu potrebnog adjuvantnog sistemskog glukokortikoida. (Sami i sur. 2002) U pregledu kliničkih slučajeva bolesnika oboljelih od buloznog pemfigoida iz 2012. godine u kojima su bolesnici većinom primali dozu IVIG od 2 g/kg po ciklusu pokazalo se da je 86% bolesnika postiglo kliničko poboljšanje u prosjeku od 3 mjeseca. (Czernik i sur. 2012) Terapija intravenskim imunoglobulinima se u pravilu dobro podnosi. Nuspojave su uglavnom blage i obuhvaćaju glavobolju, bol u leđima, povišeni krvni tlak i neugodu u abdomenu. (Amagai et.al. 2009) Aseptički meningitis je ozbiljna nuspojava IVIG terapije i zahtjeva hitni prekid terapije. Potencijalni rizik od razvoja anafilaksije imaju bolesnici koji imaju IgA deficijenciju.

6.7.4. Imunoadsorpcija i plazmafereza

Imunoadsorpcija je terapijska metoda kojom se uklanjaju cirkulirajuća protutijela te na taj način smanjuje koncentraciju autoprotutijela prisutna kod bolesnika s autoimunim dermatozama. Imunoadsorpcija je visoko selektivna metoda koja uklanja cirkulirajuća IgG protutijela. (Eming i Hertl 2006) Razlog ograničene uporabe ove metode u kliničkoj praksi je njena visoka cijena te činjenica da u nekim zemljama nije niti registrirana kao opcija liječenja ovih bolesti. Djelotvornost imunoadsorpcije ovisi o korištenom imunoadsorberu i protokolu kojim se provodi terapija. U studiji u kojoj je korišten imunoadsorber protein A za imunoadsorpciju kod bolesnika s pemfigusom razina protutijela na dezmglein 1 i dezmglein 3 smanjena je prosječno na 76% jedan mjesec nakon početka tretmana. (Schmidt i sur. 2003)

Imunoadsorpcija se najčešće koristi kao dodatak imunosupresivnoj terapiji u kratkim ciklusima (3-4 dana) koji se ponavljaju svaka 3-4 tjedna. Početni odgovor na terapiju može biti brz i očitovati se nakon nekoliko tjedana. Većina bolesnika jako dobro tolerira imunoadsorpciju. Od nuspojava najčešće se spominju hipotenzija, bradikardija, anafilksija te mogućnost infekcije zbog centralnog venskog katetera. (Schmidt i Zillikens 2010) Plazmafereza je, za razliku od imunoadsorpcije, neselektivna metoda te ona uklanja sve proteine iz plazme, ali je puno prihvatljivija u kliničkoj praksi.

7. Zaključak

U zaključku bih htjela naglasiti da liječenju bolesnika sa stečenim buloznim dermatozama treba pristupiti individualno jer je bolest često dinamična, kronična te u nekim slučajevima može dovesti do komplikacija. Liječenje bolesnika treba započeti što ranije. Kao prva linija liječenja upotrebljavaju se kortikosteroidi i to najčešće sistemski. Ova vrsta terapije zahtjeva oprez jer može dovesti do ozbiljnih nuspojava kao što su dijabetes melitus, osteoporoza, infekcije, hipertenzija i hiperlipidemija. Upravo iz tog razloga treba težiti što nižim dozama kortikosteroida u terapiji. U snižavanju doze kortikosteroida veliku ulogu ima adjuvantna terapija u kojoj se najčešće koriste citostatici i imunosupresivi. Adjuvantna terapija također sa sobom nosi rizike za razvoj nuspojava kao na pr. pancitopenije, pojave maligne bolesti i infekcija. U liječenju izrazito otpornih oblika bolesti dolazi u obzir upotreba jakih imunosupresiva kao što je ciklofosfamid, monoklonskih protutijela kao što je rituksimab, intravenskih imunoglobulina te imunoadsorpcije i plazmafereze. Riječ je o vrlo skupoj terapiji za koju su potrebna dodatna istraživanja njene učinkovitosti i isplativosti. Pristup u liječenju bolesnika treba biti interdisciplinarni jer se ponekad može raditi i o doživotnom liječenju. Suradnja s liječnikom obiteljske medicine, ali i s drugim specijalistima može samo dovesti do uspješnijeg liječenja ovih bolesnika.

8. Zahvale

Htjela bih se zahvaliti prvenstveno svojoj mentorici prof. dr. sc. Branki Marinović, dr. med. na ukazanom povjerenju, pomoći, konstruktivnim kritikama i strpljivosti prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Hvala mojim roditeljima, prijateljima i Josipu na potpori i razumijevanju tijekom studija.

9. Literatura

1. Almgair N, Hospital V, Bedane C i sur. (2013) Assessment of the rate of long-term complete remission off therapy in patients with pemphigus treated with different regimens including medium- and high-dose corticosteroids. *J Am Acad Dermatol*; 69:583.
2. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H i sur. (2009) A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*; 60:595.
3. Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ, British Association of Dermatologists Therapy (2004) Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *Br J Dermatol*; 151:1123.
4. Arin MJ, Hunzelmann N. (2005) Anti-B-cell- directed immunotherapy (rituximab) in the treatment of refractory pemphigus-an update. *Eur J Dermatol*; 15:224.
5. Badalamenti SA, Kirdel FA. Azathioprine. U: Wolverson SE (2007) *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, 2nd ed, Elsevier, Philadelphia, P. 128.
6. Basset N, Guillot B, Michel B i sur. (1987) Dapsone as initial treatment in superficial pemphigus. Report of nine cases. *Arch Dermatol*; 123:783.
7. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ i sur. (2010) Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol*; 130:2041.
8. Bystryn JC, Rudolph JL. (2005) Pemphigus. *Lancet*; 366:61.
9. Bystryn JC, Steinman NM. (1996) The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol*; 132:203.
10. Caldarola G, Kneisel A, Hertl M, Feliciani C. (2008) Herpes simplex virus infection in pemphigus vulgaris: clinical and immunological considerations. *Eur J Dermatol*; 18:440.
11. Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. (1996) Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*; 34:645.
12. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M i sur. (2007) Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*; 57:622.
13. Chams-Davatchi C, Mortazavizadeh A, Daneshpazhooh M i sur. (2013) Randomized double blind trial of prednisolone and azathioprine, vs. Prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 27:1285.
14. Czernik A, Toosi S, Bystryn JC, Grando SA. (2012) Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune bullous dermatoses: an update. *Autoimmunity*; 45:111.

15. Eming R, Hertl M. (2006) Immunoabsorption in pemphigus. *Autoimmunity*; 39:609.7
16. Fichel F, Barbe C, Joly P i sur. (2014) Clinical and immunologic factors associated with bullous pemphigoid relapse during the first year of treatment: a multicenter, prospective study. *JAMA Dermatol*; 150:25
17. Gürcan HM, Ahmed AR. (2009) Analysis of current data on use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol*; 161:723.
18. Gürcan HM, Ahmed AR. (2009) Efficacy of dapsone in the treatment of pemphigus and pemphigoid: analysis of current data. *Am J Clin Dermatol*; 10:383.
19. Harman KE, Albert S, Black MM, British Association of Dermatologists. (2003) Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*; 149:926.
20. Heizmann M; Itin P, Wernil M i sur. (2001) Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: report of a case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am J Hematol*; 66:142.
21. Ioannides D, Apalla Z, Lazaridou E, Rigopoulos D. (2012) Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 26:855.
22. Joly P, Roujeau JC, Benichou J i sur. (2002) A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*; 346:321.
23. Kasperkiewicz M, Eming R, Behzad M i sur. (2012) Efficacy and safety of rituximab in pemphigus: experience of the German Registry of Autoimmune Diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*; 10:727.
24. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ i sur. (2011) Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol*; 65:552.
25. Lake DF, Briggs AD, Akyporiaye ET: *Imunofarmakologija*; str. 963.–986. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (2011) *Temeljna i klinička farmakologija*, 11. izdanje, Medicinska naklada, Zagreb.
26. Leshem YA, Gdalevich M, Ziv M i sur. (2014) Opportunistic infections in patients with pemphigus. *J Am Acad Dermatol*; 71:284.
27. Marinović B. (2007) Autoimune bulozne dermatoze, *Medicus*. Vol. 16, No. 1; 37-41.
28. Marinović B. i Lakoš Jukić I: *Autoimunosne bulozne dermatoze*; str. 315.–325. U: Lipozenčić J. i sur. (2011) *Alergijske i imunosne bolesti*, Medicinska naklada, Zagreb.

29. Marinović B.: Vezikulozne, bulozne i pustulozne dermatoze; str. 238.–263. U: Lipozenčić J. i sur. (2008) *Dermatovenerologija*, 3. izmjenjeno i dopunjeno izdanje, Medicinska naklada, Zagreb.
30. Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV, Murrell DF. (2011) A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am acad Dermatol*; 64:903.
31. Mimouni D, Nousari CH, Cummins DL i sur. (2003) Differences and similarities among expert opinions on the diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris. *J Am acad Dermatol*; 49:1059.
32. Mouquet H, Musette P, Gougeon ML i sur. (2008) B-cell depletion immunotherapy in pemphigus: effects on cellular and humoral immune response. *J Invest Dermatol*; 128:2859.
33. Murrell DF, Daniels BS, Joly P i sur. (2012) Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*; 66:479.
34. Perlis C, Pan TD, McDonald CJ.: Cytotoxic agents. U: Wolverton SE (2007) *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*, 2nd ed, Elsevier Inc, Philadelphia p.197.
35. Sami N, Qureshi A, Ruocco E, Ahmed AR. (2002) Corticosteroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*; 138:1158.
36. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. (2009) Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci*; 1173:683.
37. Schmidt E, Klinker E, Opitz A i sur. (2003) Protein A immunoabsorption: a novel and effective adjuvant treatment of severe pemphigus. *Br J Dermatol*; 148:1222.
38. Schmidt E, Obe K, Bröcker EB, Zillikens D. (2000) Serum levels of autoantibodies to BP 180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*; 136:174.
39. Schmidt E, Zillikens D. (2010) Immunoabsorption in dermatology. *Arch Dermatol Res*; 302:241.
40. Smith TJ, Bystryn JC. (1999) Methotrexate as an adjuvant treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*; 135:1275.
41. Sollinger HW, Sundberg AK, Levenson G i sur. (2010) Mycophenolat mofetil versus enteric-coated mycophenolat sodium: a large, single-center comparison of dose adjustments and outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation*; 89:446.

10. Životopis

Zovem se Darija Volf, rođena sam 7.1.1991. u Novoj Gradišci. Odrasla sam u malom selu Godinjak pokraj Nove Gradiške. U Starom Petrovom Selu završavam OŠ Ivana Gorana Kovačića te 2005. upisujem Opću gimnaziju u Novoj Gradišci. 2009. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.