

## PEMPHIGUS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO AKTUALIJOS

Justė Kantauskaitė, Jurgina Ūselienė, Irena Marčiukaitienė, Jūratė Grigaitienė

*Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos, Dermatovenerologijos centras,*

*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*

**Raktažodžiai:** pūslinė (*pemphigus*), desmogleinai, autoantikūnai, imunofluorescencija, desmokolinas, desmoplakinas, envoplakinas, periplakinas, plektinas, odos stulpelinė biopsija, sisteminiai imunosupresantai, plazmaferezė, imunoabsorbicija, rituksimabas, intraveninis imunoglobulinas.

### Santrauka

Pūslinė (*pemphigus*) – heterogeniška autoimuninė odos ir gleivinių liga, susijusi su IgG ir IgA autoantikūnų gamyba prieš skirtingas adhezijos molekules epidermyje ir pasireiškianti intraepiderminėmis pūslėmis, kurios dėl plono paviršiaus greitai plyšta. *Pemphigus* klasifikuojama į keletą nozologinių vienetų, kurie tarpusavyje skiriasi patogenezė, autoantikūnų prisijungimo vieta odoje, bėrimo pobūdžiu bei lokalizacija. Dažniausia iš jų – paprastoji pūslinė, 70 proc. atvejų prasideda burnos gleivinėje, odoje stebimos skausmingos, sunkiai gyjančios erozijos. Lakštinė pūslinė dažniausiai pažeidžia tik odą, jai būdingos erozijos, padengtos hiperkeratotine pleiskana. Paraneoplastinė pūslinė – daugiažidininio autoimuninio paraneoplastinio sindromo pasireiškimas odoje ir gleivinėse, labai heterogeniškais klinikiniais simptomais. Vaistų sukelta *pemphigus* išgydoma ekskliudavus ją sukėlusį vaistą. Šių ligų diagnostika pagrįsta anamneze, klinikiniu ištyrimu, laboratoriniais tyrimais. Iš jų svarbiausias – tiesioginė imunofluorescencija, kuri pasaulyje yra „auksinis“ standartas *pemphigus* nustatyti diagnozę. *Pemphigus* gydymas – sudėtingas ir ilgalaikis, priklausantis nuo patogenetinio mechanizmo ir ligos klinikinės išraiškos, todėl prieš sudarant gydymo planą reikia kruopščiai įvertinti paciento būklę. Pūslinio pažeidimo ir funkcinio sutrikimo, susijusio su liga, gydymas, ligos atsinaujinimo kontrolė, dažniausių šalutinių reiškinių, susijusių su ilgalaikiu gydymu kortikosteroidais ir imunosupresantais sumažinimas, paciento gyvenimo kokybės gerinimas yra pagrindiniai tikslai diagnozavus šią ligą. Pirmo pasirinkimo vaistais gydant pūslinę iki

šiol išlieka sisteminiai kortikosteroidai, kuriuos derinant kartu su adjuvantais, klinikinę ligos remisiją galima pasiekti mažiausiomis kortikosteroidų dozėmis.

### Įvadas

Pūslinės (*pemphigus*) ligų grupė – tai autoimuninės intraepidermalinės pūslinės ligos, pažeidžiančios odą ir/ar gleivines. *Pemphigus* autoimuninis procesas nulemia pūslių formavimosi vietą, ligos klinikinę išraišką ir eigą bei gydymo taktiką. Šios ligos prognozė iki gydymo eros sisteminiais kortikosteroidais (KS) ir imunosupresiniais vaistais dažniausiai buvo bloga. Gausios akantolizinės pūslės ir išplitusios šlapiojuančios erozijos odoje ir gleivinėse, skysčių ir proteinų netekimas, elektrolitų disbalansas dėl odos barjero pažeidimo, antrinė bakterinė, virusinė ar grybelinė infekcijos buvo letalios baigties priežastys [1,2]. *Pemphigus* diagnostika sudėtinga, dažnai – pavėluota, ypač kai bėrimai prasideda tik burnos gleivinėje. Tokiais atvejais pacientai dažniausiai kreipiasi į odontologus ir tik atsiradus pažeidimams odoje kreipiasi į dermatologus. Diagnozuojant *pemphigus*, neretai nustatoma klaidingai neigiama tiesioginė imunofluorescencijos mikroskopija, kuri pasaulyje yra „auksinis“ standartas šios ligos diagnostikoje. Tai priklauso nuo biopsijos atlikimo technikos, biopsinės medžiagos transportavimo ir laiku atlikto histopatologinio įvertinimo [1]. *Pemphigus* gydymas yra sudėtingas ir ilgalaikis, reikalaujantis ilgalaikės gydymo kontrolės, šalutinių reiškinių, sukeltų imunosupresinių vaistų, prevencijos. Paciento gyvenimo kokybės, gretutinių, papildomų sveikatos sutrikimų prevencija priklauso nuo ankstyvos ir tikslios ligos diagnozės, savalaikio šiuolaikinio priešuždegiminio ir imunosupresinio gydymo bei kontrolės. Ankstyva ligos diagnozė ir šiuolaikinis priešuždegiminių ir imunosupresinių gydymas gerokai sumažina pacientų mirtinumą, kuris dabar dažniausiai susijęs su ilgalaikio imunosupresinio gydymo komplikacijomis [1, 3].

**Šio straipsnio tikslas** – pateikti *pemphigus* diagnostikos, gydymo parinkimo, ilgalaikio gydymo, pacientų stebėjimo ypatumus, kurie iš esmės gali keisti diagnozės nustatymo tikslumą, ligos baigtį bei paciento gyvenimo kokybę.

1 lentelė. *Pemphigus* klinikinės formos [3, 6, 10, 13, 16–19]

LIGA	KLINIKA
<b>PEMPHIGUS VULGARIS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Klasikinė PV:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dažniausia iš <i>pemphigus</i> – 70 proc.;</li> <li>• dažniausiai pažeidžiamos vietos: burnos gleivinė, galva, veidas, mechaniškai pažeidžiamos sritys, nagai, odos raukšlės;</li> <li>• 70 proc. prasideda burnos gleivinėje;</li> <li>• skausmingos, ilgai išliekančios erozijos;</li> <li>• pūslės lengvai plyšta, todėl dažnai matomos tik erozijos ir šašai;</li> <li>• niežti retai;</li> <li>• sunkiais atvejais, esant pažeistiems dideliems plotams – organizmo skysčių netekimo bei antrinės infekcijos rizika;</li> <li>• teigiamas tiesioginis ir netiesioginis <i>Nikolsky</i> simptomas.</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Vegetacinė PV:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• paprastosios pūslinės klinikinis variantas, pažeidimo vietose pasireiškiantis ilgai nei atsirandančiomis papilomatizinėmis, verukozinėmis vegetacijomis;</li> <li>• dažniausiai pažeidžiamos vietos: raukšlės, perioralinė zona, kaklas, galva;</li> <li>• klinikinės formos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Neumann</i> tipas: agresyvus paprastosios pūslinės tipas, kuriuo sergant ilgai nei atsiranda baltos maceruotos plokštelės;</li> <li>• <i>Hallopeau</i> tipas (<i>pyodermite vegetante</i>): lengvesnė forma nei <i>Neumann</i> tipas. Prasideda raukšlių srityse pustulėmis, kurios vėliau virsta į verukozinio tipo bėrimus.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<b>PEMPHIGUS FOLIACEUS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Klasikinė PF:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• seborėjinės vietos: galva, veidas, krūtinė, nugarą;</li> <li>• pūslės matomos retai, nes yra gležnos ir greitai pratrūksta;</li> <li>• įsisenėjusios erozijos, šašai, hiperkeratotinės pleiskanos. Galimas visos odos pažeidimas (eksfoliacinė eritoderma);</li> <li>• veide gali priminti „peteliškės“ tipo bėrimą;</li> <li>• niekada nepažeidžia burnos gleivinės, priešingai nei PV atveju;</li> <li>• pagrindiniai skundai – deginimo pojūtis ir skausmas;</li> <li>• neniežti;</li> <li>• <i>Nikolsky</i> simptomas teigiamas.</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Endeminė PF (<i>Fogo selvagem</i>):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nustatoma Brazilijoje;</li> <li>• dažniausiai serga jaunos moterys.</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Raudonoji pūslinė (<i>pemphigus erythematosis</i> – <i>Senear-Usher sindromas</i>):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• retas PF variantas, kuris papildomai turi raudonosios vilkligės požymių („drugelio“ tipo išsidėstymo eritema ir pleiskanojimas veide);</li> <li>• Vaistai ir saulė turi didesnę poveikį nei kitoms PF formoms;</li> <li>• 80 proc. teigiami antinukleariniai antikūnai.</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Seborėjinė pūslinė (<i>Pemphigus seborroicus</i>):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• būdingas paviršinių pūslių formavimasis, eriteminės plokštelės, erozijos seborėjinėse kūno vietose.</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Atipinė pūslinė:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• heterogeniška PF forma, kuri pasireiškia herpetiforminiu bėrimu, vegetacijomis, dažnu burnos gleivinės pažeidimu. Nustatoma teigiama TIF ir NIF, tačiau nerandami IgG autoAk prieš Dsg.</li> </ul> </li> </ul>

### Tyrimo objektas ir metodika

Atlikta mokslinės literatūros, publikuotos 2010 – 2016 m., apžvalga ir sisteminė analizė. Mokslinės literatūros šaltinių ieškota duomenų bazėse: PubMed, Medscape, Cochrane, Medline. Naudoti raktazodžiai: „*pemphigus*“, „*autoantibody*“, „*desmogleins*“, „*immunofluorescence*“, „*pemphigus vulgaris*“, „*pemphigus foliaceus*“, „*paraneoplastic pemphigus*“, „*systemic corticosteroids*“.

### *Pemphigus* etiologija ir patogenezė. *Pemphigus* – tai

heterogeniška autoimuninė odos ir gleivinių liga, susijusi su autoantikūnų (autoAk) imunoglobulino G (IgG) ir imunoglobulino A (IgA) gamyba prieš skirtingas adhezijos molekules epidermyje ir pasireiškianti intraepiderminėmis akantolitinėmis pūslėmis. *Pemphigus* grupėje dažniausiai diagnozuojama paprastoji pūslinė (*pemphigus vulgaris* (PV)). Sergamumas šia liga siekia 2 naujus atvejus 1 mln. gyventojų [4, 5].

## 1 lentelės tęsinys

<b>PARANEOPLASTINIS PEMPHIGUS</b>	<p>➤ <b>PP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• susijusi su piktybiniais limfoproliferaciniais procesais, dažniausiai ne-Hodžkino limfoma, lėtine limfocitine leukemija, tymoma ar su Kastelmano liga;</li> <li>• cheilitas, progresuojantis hemoraginis stomatitas, labai skausmingos erozijos, polimorfinis odos bėrimas: į daugiaformę eritemą, pūslinį pemfigoidą panašūs bėrimai. Disfagija, randėjantis konjunktyvitas, keratitas;</li> <li>• bloga ar greita letali baigtis esant bėrimams, panašiams į daugiaformės eritemos bėrimus;</li> <li>• delnų ir padų lichenoidinė egzantema;</li> <li>• atsparumas gydymui;</li> <li>• remisija galima tik ekskludavus piktybinį procesą;</li> <li>• pastaruoju metu PP vis dažniau įvardijama kaip daugiažidininio paraneoplastinio autoimuninio sindromo pasireiškimas odoje ir gleivinėse.</li> </ul>
<b>VAISTŲ SUKELTA P</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dažniausiai šią ligą lemiantys vaistai: <ul style="list-style-type: none"> <li>– turintys sulfhidrilinę grupę (kaptoprilis, D-penicilaminas, piroksikamas);</li> <li>– turintys fenolio žiedą;</li> <li>– netioliniai ir nefenoliniai (angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, nifedipinas, skiepai, interferonas ir kiti citokinai);</li> </ul> </li> <li>• pasireiškia PV būdingais bėrimais;</li> <li>• pasveikstama nutraukus šių vaistų vartojimą.</li> </ul>
<b>IgA PŪSLINĖ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Būdingos gležnos pūslės ir pustulės eriteminės, pleiskanojančios odos fone;</li> <li>• bėrimai dažnai susilieja į didelius plotus ir formuoja žiedines infiltruotas plokšteles, akcentuotais kraštais, padengtais pleiskana, įcentriškai laisvu kraštu;</li> <li>• bėrimai daugiausia lokalizuojasi apatiniame liemens ir viršutiniuose galūnių trečdaliuose bei raukšlėse;</li> <li>• nebūdingas gleivinių pažeidimas.</li> </ul>

Autoimuninių ligų etiologija iki šiol nėra aiški. PV atveju nustatyta genetinė predispozicija HLA – DRQ402 – DQO505 [6].

Terminas *pemphigus* kilęs iš graikų kalbos žodžio *pemphix*, kuris reiškia – pūslė. *Pemphigus* pavadinimo kilmė siekia 1768 metus, kuomet žymus prancūzų kilmės gydytojas Francois Boissier de Sauvages pirmą kartą paminėjo jį veikalė – “Nosologia Methodica...” [7-9]. Dar daugiau apie šią ligą sužinoma 1964 metais, E.H. Beutner ir R.E Jordon nustačius sergančiųjų *pemphigus* serume cirkuliuojančius autoAk prieš keratinocito paviršiuje esančias sudėtinės dalis. 1990 metais nustatyta, kad šių autoAk taikiny – desmosomų struktūriniai baltymai – desmogleinai (Dsg), priklausantys kadherinų klasei. Elektroninės mikroskopijos būdu pastebėta, kad esant spongiozei, pavyzdžiui, sergant alerginiu kontaktiniu dermatitu, dėl edemos keratinocitai nutolsta vienas nuo kito, tačiau desmosomų dėka adhezija išlieka. Tik tuomet, kai desmosomos suardomos, įvyksta akantolizė, formuojasi spongiozinė pūslė. Dsg rasti ne tik epidermyje, bet ir kituose audiniuose (žarnyne, pieno liaukose, trachėjoje, tulžies pūslėje, kepenyse, širdyje ir užkrūčio liaukoje) [10]. Pūslių ligų patogenezėje svarbiausias

vaidmuo tenka desmogleinui 1 (Dsg1) ir desmogleinui 3 (Dsg3). Sergant PV, lakštine pūsline (*pemphigus foliaceus* (PF), paraneoplastine pūsline (PP) susidaro autoAk prieš Dsg1, kurio daugiausia randama epidermio paviršiniuose sluoksniuose. O sergant PV, kai pažeidžiamos ir gleivinės, nustatomi AutoAk ir prieš Dsg3, kuris randamas giliuosiuose epidermio sluoksniuose. Dsg3 daugiausia yra gleivinėse (1 pav.) [11-13]. Nustatyta, kad esant aukštam anti-Dsg1 titrui, ligos atkryčiai dažnesni, o anti-Dsg3 titras nekoreliuoja su ligos atkryčiais [1].

**Klasifikacija.** *Pemphigus* klasifikuojama į keletą nozologinių vienetų, kurie tarpusavyje skiriasi patogenezė, bėrimo pobūdžiu, lokalizacija bei autoAk prisijungimo vieta odoje (1 lentelė).

- I. Paprastoji:
  - klasikinė;
  - vegetacinė.
- II. Lakštinė:
  - klasikinė;
  - endeminė (*Fogo Selvagem*);
  - raudonoji (*Senear – Usher*);
  - seborėjinė pūslinė (*Pemphigus seborrhoicus*);

2 lentelė. Pemphigus klinikinių formų histologinio ir imunologinių tyrimų duomenys [1, 3, 4, 14, 21].

HISTOPATOLOGIJA	TIF	NIF	ELISA
<b>PAPRASTOJI PŪSLINĖ</b>			
Intraepitelinė separacija (virš bazinės membranos), akantolizė – laisvi bazalinio sluoksnio keratinocitai dermos ir epidermio jungties vietoje (pūslės dugnas). Senesnėse pūslėse – neutrofilų ir eozinofilų infiltracija.	Pažeidimas virš pamatinio epidermio sluoksnio. Intraepiderminiai IgG (+/- C3) depozitai su tarpląstelinio švytėjimu.	IgG autoAk jungimasis prie epitelinių ląstelių su tarpląstelinio švytėjimu.	IgG autoAk, specifiniai Dsg3 (gleivinių PV), +/- Dsg 1 (odos ir gleivinių PV), retai nustatomi autoAk prieš desmokolina 3, acetilcholino alfa 9 receptorių, pemfaksiną.
<b>LAKŠTINĖ PŪSLINĖ</b>			
Poraginės pūslės su akantolize.	Poraginio sluoksnio akcentavimas. Intraepiderminiai IgG (+/- C3) depozitai su tarpląstelinio švytėjimu.	Poraginio sluoksnio akcentavimas. Intraepiderminiai IgG (+/- C3) depozitai su tarpląstelinio švytėjimu.	AutoAk prieš Dsg1.
<b>PARANEOPLASTINĖ PŪSLINĖ</b>			
Intraepitelinė separacija (virš bazinės membranos), akantolizė – laisvi bazalinio sluoksnio keratinocitai dermos ir epidermio jungties vietoje (pūslės dugnas). Senesnėse pūslėse – neutrofilų ir eozinofilų infiltracija.	Tarpląstelinis IgG (+/- C3) depozitų švytėjimas epidermyje bei linijinis švytėjimas palei bazinę membraną.	IgG autoAk jungimasis prie epitelinių ląstelių su tarpląstelinio švytėjimu.	IgG autoAk prieš 1–3 desmokolina, desmoplakiną I ir desmoplakiną II, envoplakiną bei periplakiną, į alfa-2-makroglobuliną panašų proteiną, kartais gali būti nustatomi autoAk prieš plektiną, 230 kDa pūslinio pemfigoido antigeną.
<b>IgA PŪSLINĖ</b>			
Intraepiderminės pustulės su neišreikšta akantolize ir neutrofilų infiltratais epidermyje ir viršutinėje dermoje.	Dominuoja IgA depozitai, kartais IgG, C3 depozitai. Intraepiderminės neutrofilinės dermatozės atveju – apatinio ar viso epidermio paviršiuje, subkorenalinės pustulinės dermatozės atveju – viršutiniame epidermio sluoksnyje.	IgA autoAk jungimasis prie epitelinių ląstelių su tarpląstelinio švytėjimu.	IgA autoAk prieš 1 desmokolina, Dsg1-3.

– atipinė pūslinė.

III. Paraneoplastinė pūslinė (priklauso paraneoplastiniam autoimuniniam sindromui).

IV. Vaistų sukelta pūslinė.

V. IgA pūslinė:

- intraepiderminė neutrofilinė dermatozė;
- poraginė pustulinė dermatozė [10, 13,6].

**Pemphigus diagnostikos principai.** Pemphigus diagnozė nustatoma remiantis anamneze, klinika bei laboratorinių tyrimų rezultatais. „Auksiniu standartu“ pemphigus diagnostikoje išlieka tiesioginė imunofluorescencijos mikroskopija (TIF), kuri būtina diagnozei patvirtinti, tačiau netinkama tolimesnei ligos kontrolei. AutoAk specifiskai jungiasi tam tikrose epidermio vietose, nuo to priklauso švytėjimo tipas, reikalingas diagnozei nustatyti [4]. Pemphigus ligų grupei būdingi autoAk, kurie prisijungia prie epidermio ląstelių, todėl randami intraląsteliniai („net like“) depozitai epidermyje [4,3]. Netiesioginė imunofluorescencija (NIF) parodo

autoAk, cirkuliuojančius paciento kraujyje [3]. NIF, atliktoje ant beždžionės stemplės ar sveiko žmogaus odos, būdingas švelnus tinkliškas epidermio keratinocitų švytėjimas, vadinamas „medaus korio“ ar „žuvies tinklo“ vaizdas [1, 14].

Serologiniai testai (ELISA, imunoblotas, imunoprecipitacijos analizė) – tai paskutinis diagnozės nustatymo žingsnis. Šiuo metu naudojamos įvairios diagnostinės sistemos nustatyti IgG ar IgA antikūnus (prieš Dsg1, Dsg3, envoplakiną, periplakiną) paciento kraujyje. ELISA tyrimo privalumas – tiksliai parodo paciento kraujyje cirkuliuojančius autoAk, be to, šis tyrimo metodas gali būti naudojamas gydymo kontrolei, ligos eigos, atsako į gydymą įvertinimui, norint sumažinti skiriamų vaistų dozę ar nutraukti gydymą. Diagnozei nustatyti ar patikslinimui ELISA atliekamas kartu su TIF ir/ar NIF tyrimais. Siekiant išvengti klaidingai neigiamų histopatologinių tyrimų atsakymų, pirmiausia reikia teisingai atlikti odos ir gleivinių biopsiją (2 pav.) Taikoma stulpelinė biopsijos paėmimo technika su 4 mm skersmens

3 lentelė. *Pemphigus* sisteminis gydymas [1, 4, 10, 15, 21].

VAISTAS	DOZĖ	ŠALUTINIS POVEIKIS	YPATUMAI
<b>Sisteminiai KS – prednizolonas</b>	0,5–1,5 mg/kg/d.	Odos atrofija, osteoporozė, glaukoma, virškinamojo trakto opos, Kušingo sindromas, edema, cukrinis diabetas, hipertenzija.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teigiamas efektas 2 savaitės pabaigoje (2 savaičių eigoje neatsiradus naujų bėrimų), vėliau dozė mažinama 5 mg/sav. iki 30 mg/d.</li> <li>• Nesulaukiant teigiamo efekto, dozė gali būti didinama iki 2 mg/kg/d.</li> <li>• Papildomai skirti protonų siurblio inhibitorius ar H2 blokatorius, vitaminą D ir kalcio preparatus.</li> <li>• Moterims postmenopauzės periodu ir vyrams, vyresniems nei 50 metų, skiriant KS &gt; 3 mėn., rekomenduojamas gydymas bifosfonatais.</li> <li>• Esant trombozių rizikai, papildomai būtina antitrombozinė profilaktika.</li> <li>• KS injekcijos vietiskai rekomenduojamos izoliuotiems burnos gleivinės, lūpų ar odos pažeidimams.</li> <li>• Pulsinė kortikosteroidų terapija rekomenduojama tik labai sunkiais atvejais.</li> <li>• Lakštinės pūslinės gydymui dažniausiai pakanka mažesnių dozių.</li> <li>• Sisteminiai KS dažniausiai derinami su kitais imunosupresiniais vaistais, iš kurių pirmiausia pasirenkamas – AZA.</li> </ul>
<b>Azatioprinas</b>	1–3 mg/kg/d. (priklauso nuo TPMT aktyvumo)	Agranulocitozė dėl toksinės mielosupresijos, esant TPMT stokai (dažnesnės infekcijos, onkologiniai susirgimai), hepatotoksiškumas, virškinimo trakto sutrikimai, nefropatija.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AZA kartu su KS – standartinis gydymas, sergant vidutinio sunkumo ir sunkia pūsline liga.</li> <li>• Rekomenduojama pradėti nuo 50 mg/d., įsitikinus, kad nėra idiosinkrazinių reakcijų, dozė didinti iki paeidaujamos.</li> <li>• Greitesnė ligos remisija, derinant kartu su KS;</li> <li>• Pasižymi šalutinį KS poveikį mažinančiu efektu;</li> <li>• Teigiamas efektas po 3–6 sav.</li> <li>• TPMT nustatymas prieš gydymą. Esant aukštam TPMT aktyvumui, gali būti skiriama maksimali dozė, jei TPMT vidutinis ar žemas, skiriama dozė 0,5–1,5 mg/kg/d.</li> <li>• BKT, kepenų fermentų tyrimai.</li> <li>• Kontracepcija gydymo metu ir 3 mėn. po gydymo.</li> <li>• Mažinant KS dozes, AZA dozė išlieka tokia pat.</li> </ul>

prakalo (*punch*) adata. Reikalingos dvi biopsijos. Pirmoji – histopatologiniam ištyrimui. Esant mažai pūslei, biopsija imama apimant visą pūslę. Jei pūslė didelė, biopsija atliekama paimant dalį pūslės ir greta esančios sveikos odos. Biopsinė medžiaga transportuojama 4 proc. formalino tirpale. Kitokie biopsijos paėmimo principai galioja atliekant TIF. Šiuo atveju odos gabalėlis imamas iš sveikos ar eriteminės odos, šalia pūslės, ne toliau nei 1 cm atstumu, nes imunoglobulinai bei komplementas yra suardomi uždegiminės reakcijos ir jų nebeįmanoma nustatyti pūslėje. Paimta biopsinė medžiaga TIF tyrimui dedama į fiziologinį 0,9 proc. NaCl tirpalą ar *Michel'io* terpę ir per 2 val. turi būti ištiriama [4].

***Pemphigus* gydymo ypatumai.** Autoimuninių pūslių ligų gydymas yra sudėtingas ir ilgalaikis. *Pemphigus* eiga dažniausiai lėtinė, recidyvuojanti, todėl labai svarbi klinikinė simptomų kontrolė, pasirinkto gydymo efektyvumo vertinimas. Pasiekus ligos kontrolę – laipsniškas imunosupresantų nutraukimo, palaikomojo gydymo trukmės planavimas ar jo nutraukimo rizikos įvertinimas.

Pagrindiniai tikslai diagnozavus *pemphigus*:

- pūslinio pažeidimo ir funkcinio sutrikimo, susijusio su liga, gydymas;
- ligos atsinaujinimo kontrolė;
- dažniausių šalutinių reiškinių, susijusių su ilgalaikiu

3 lentelės tęsinys

<b>Mikofenolato mofetilis</b>	1–2 g/d.	Inkstų nepakankamumas, pancitopenija, virškinimo trakto sutrikimai, hepatotoksiškumas, elektrolitų disbalansas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoterapija galima, sergant lengva forma.</li> <li>• Pasižymi šalutinį KS poveikį mažinančiu efektu.</li> <li>• Esant virškinamojo trakto sutrikimams, siūloma keisti į natrio mikofenolatą.</li> <li>• Dėl galimos neutropenijos būtina bendro kraujo tyrimo (BKT) kontrolė.</li> <li>• Šis vaistas pasižymi mažesniu mielosupresiniu ir hepatotoksiniu poveikiu nei AZA.</li> </ul>
<b>Mikofenolinė rūgštis</b>	1440 mg/d.		- Dozė didinama po 1 kapsulę/sav., norint išvengti virškinimo trakto veiklos sutrikimo.
<b>Ciklofosfamidai</b>	100–200 mg/d. ar bolusas į/v.	Labai toksiškas. Vėmimas, pykinimas, diarėja, skrandžio skausmas, hemoraginis cistitas, odos patamsėjimas, alopecija, amenorėja, nevaisingumas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasižymi imunosupresiniu, antineoplastiniu poveikiu.</li> <li>• Skiriamas kartu KS, kai su kitais vaistais nepasiekama remisija.</li> </ul>
<b>Metotreksatas (MTX)</b>	10–20 mg/sav.	Pancitopenija, stomatitas, hepato/nefropatija, virškinimo trakto sutrikimai, egzantemos, galvos skausmas, alopecija, intersticinis pneumonitas, nevaisingumas, teratogeniškumas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kitą dieną skiriama folio rūgštis (5–15 mg/d.).</li> <li>• Pasižymi labiau priešuždegiminiu nei imunosupresiniu poveikiu.</li> <li>• Skiriama, kai KS kontraindikuotini.</li> <li>• Rekomenduojamas vyresniems ir daugybinėmis greutinėmis ligomis sergantiems pacientams;</li> <li>• BKT, kepenų, inkstų rodiklių kontrolė.</li> </ul>
<b>Ciklosporinas</b>	2,5–5 mg/kg/d.	Arterinė hipertenzija, nefrotoksiškumas, virškinimo trakto sutrikimai, hiperurikemija, galvos skausmai, hipertrofinis gingivitis, hipertrichoze, mialgijos, parestezijos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontraindikuotinas esant hiperurikemijai, hiperkalemijai.</li> <li>• Arterinio kraujo spaudimo (AKS), kreatinino, ciklosporino koncentracijos kraujyje kontrolė.</li> </ul>
<b>Dapsonas</b>	1–2 mg/kg/d.	Methemoglobinemija, hemolizinė anemija, galvos skausmas, virškinimo trakto sutrikimai, cianozė, agranulocitozė, hepato/nefropatija.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Būdingas priešuždegiminius poveikis.</li> <li>• Veiksmingumas – 84 proc.</li> <li>• PF atveju ypač efektyvus.</li> <li>• Prieš skiriant – G6PD, bilirubino, retikuliocitų kiekis.</li> <li>• BKT, methemoglobino kontrolė.</li> <li>• Folinė rūgštis hemolizinės anemijos profilaktikai.</li> </ul>
<b>Intraveninis imunoglobulinas (IVIg)</b>	400 mg – 2g/kg/ ciklui (ciklas – dozė dalijama į 3 dalis ir suleidžiama per 3 d. iš eilės). 1 ciklas kartojamas kas 3–4 sav. Infuzija atliekama per 4–5 val.	Anafilaksinė reakcija, karščiavimas, galvos skausmas, hipotenzija, virškinimo trakto sutrikimai, aseptinis meningitas, didesnė tromboembolijų rizika dėl padidėjusio viskoziškumo, ūminis inkstų nepakankamumas, hemolizė, egzantema.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasižymi priešuždegiminiu ir imunomoduliaciniu poveikiu.</li> <li>• Galima hiperjautrumo reakcija, esant IgA trūkumui, todėl nustačius būtina premedikacija ir aktyvus stebėjimas.</li> </ul>

gydymu sisteminiais kortikosteroidais (KS) ir imunosupresantais sumažinimas;

- paciento gyvenimo kokybės gerinimas.

Europos dermatologų forumo (EDF) ir Europos dermatovenerologų asociacijos (EADV) *pemphigus* diagnostikos ir gydymo gairėse pirmo pasirinkimo vaistais gydant šią ligą

išlieka KS (3 lentelė) [4]. Tačiau ilgalaikis jų vartojimas susijęs su daugybe šalutinių reiškinių (sunkios infekcijos, virškinimo trakto opos, hiperglikemija, hiperlipidemija, hipertenzija, steroidų sukelta miopatija, kognityviniai sutrikimai, osteoporozė, trombocitopeninės komplikacijos), kurių iš dalies išvengti galima kombinuojant su imunosupresiniais

## 3 lentelės tęsinys

<b>Plazmaferozė Imunoadsorbcija</b>	3–4 k/sav. kas 3–4 sav.	Anafilaksinė reakcija, hipogamaglobulinemija.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Greičiau pasiekama ligos kontrolė.</li> <li>· Mažinama IgG prieš Dsg1 ir Dsg3 koncentracija serume.</li> <li>· Skiriama tais atvejais, kai gydymas KS neefektyvus, kartu su rituksimabu ar ciklofosmidu.</li> <li>· Kontraindikacijos: sunkios sisteminės infekcijos, kardiovaskulinės ligos, AKFI vartojimas, išplitusi hemoraginė diatezė.</li> <li>· Plazmaferozės metu imunoglobulinų pašalinimas nespecifinis.</li> <li>· Imunoadsorbcijos metu pašalinami specifiški imunoglobulinai, pasirenkant atitinkamą filtrą.</li> </ul>
<b>Rituksimabas</b>	375 mg/m <sup>2</sup> /sav. – 4 sav. (kas 2 sav.)	Pykinimas, niežėjimas, angioedema, astenija, hipotenzija, galvos skausmas, bronchospazmas, rinitas, dilgėlinė, dermatitas, mialgija, hipertenzija – po 30–120 min. pradėjus infuziją, viršk. trakto sutrikimai, ŠN, aritmija, pancitopenija, neuropatija, multifokalinė leukoencefalopatija.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Monokloninis Ak prieš B limfocitų CD 20 antigenus;</li> <li>· Atsakas po 3 mėn.</li> <li>· Sunkiais atvejais – kombinacija su IVIg ekstrakorporine imunoadsorbcija.</li> </ul>

vaistais ir pasiekti klinikinę remisiją mažiausiomis KS dozėmis [15].

Pirmo pasirinkimo adjuvantu rekomenduojamas azatioprinas (AZA) arba mikofenolato mofetilis ar mikofenolinė rūgštis. Trečio pasirinkimo gydymui (kai yra kontraindikacija KS arba gydymui atspari *pemphigus*) – intraveninis imunoglobulinas (IVIg), imunoadsorbcija, dapsonas, metotreksatas, anti CD 20 monokloninis autoantikūnas (rituksimabas) [1,10].

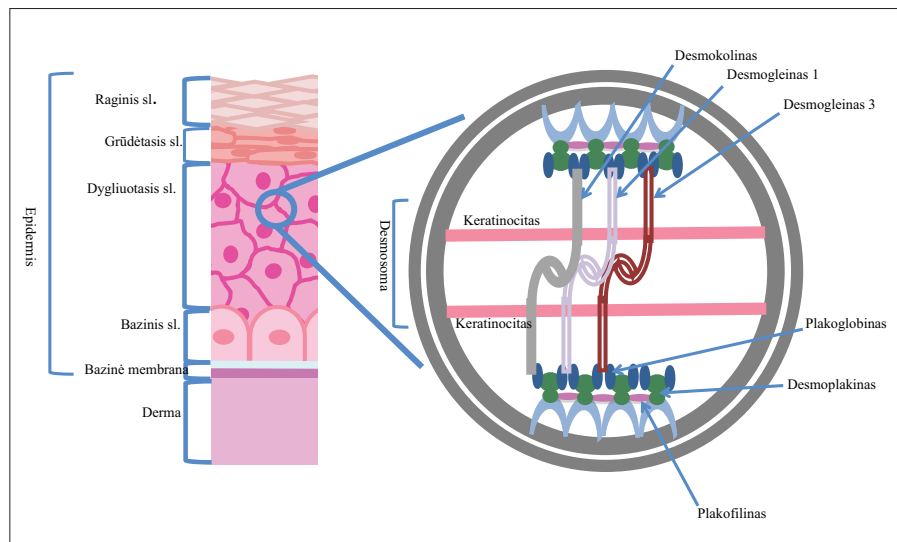
KS gali būti iš karto derinami su imunosupresiniais vais-

tais tais atvejais, kai yra komplikacijų rizika dėl ilgo KS vartojimo (> 4 mėnesius) ir jei skiriama pradinė dozė didesnė nei minimali dienos norma (>10 mg/d.).

Nors sisteminių kortikosteroidų ir imunosupresinių vaistų atsiradimas 20-ojo amžiaus viduryje dramatiškai pakeitė pūslinių ligų eigą ir baigtį, tačiau iki šiol išlieka gana aukštas mirtingumo lygis (5–11 proc.), susijęs su gydymo komplikacijomis [15]. Kad būtų išvengta su gydymu susijusių galimų komplikacijų, būtinas prieš gydymą ir gydymo metu kruopštus paciento bendras klinikinės būklės įvertinimas ir esant reikalui savalaikė gydymo korekcija.

Prieš skiriant gydymą rekomenduojama:

- kruopšti anamnezė ir klinikinis ištyrimas dėl galimų rizikos veiksnių, gretutinių ar kitų autoimuninių ligų;
- prognozės įvertinimas, atsižvelgiant į paciento amžių ir bendrą būklę (*Karnofsky* indeksas);
- pažeidimo išplitimo ir pasiskirstymo nustatymas, vadovaujantis autoimuninių pūslinių ligų intensyvumo ir sunkumo indeksu (ABSIS) arba *pemphigus* aktyvumo ir ploto indeksu (PDAI);
- bendras kraujo tyrimas (BKT);



1 pav. Adhezijos molekulės epidermyje

- kreatininas, elektrolitai;
- transaminazės, gamma-gliutamil transpeptidazė (GGT), šarminė fosfatazė (ŠF);
- bendras serumo baltymas, albuminai;
- gliukozė;
- ištyrimas dėl hepatitų B, C, ŽIV infekcijos;
- krūtinės ląstos rentgenograma;
- vidaus organų sonoskopija.

Tyrimai pagal indikacijas:

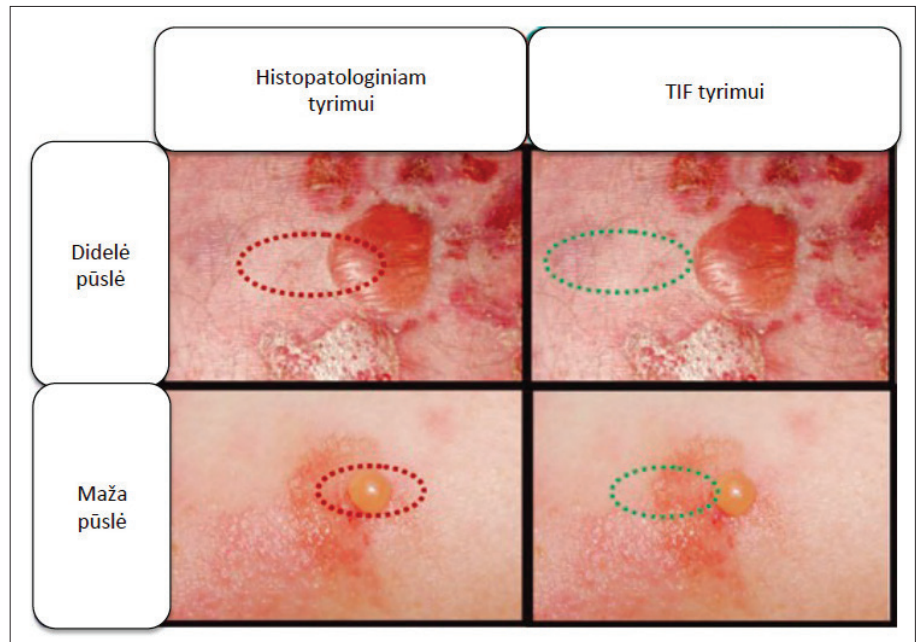
- serumo IgA nustatymas prieš skiriant intraveninę imunoglobuliną;
- tiopurino metiltransferazės (TPMT) nustatymas prieš skiriant AZA;
- kvantiferono ar Mantu tyrimai tuberkuliozės ekskludavimui;

- gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės (G6PD), bilirubino, retikuliocitų kiekis prieš skiriant dapsoną;
- nėštumo testas;
- osteodensitometrija prieš skiriant KS;
- okulisto konsultacija (glaukomos, kataraktos ekskludavimui) [4].

Kartu su sisteminiu imunosupresiniu gydymu gali būti skiriamas vietinis gydymas. Esant skausmingiems gleivinės pažeidimams, orofaringinėms erozijoms skiriamas KS gelis ar skalavimo skystis, deksantenolio, antiseptikų turintys sudėtiniai vaistai. Izoliuotiems burnos gleivinės pažeidimams – *triamcinolone acetone* injekcijos į pažeidimo vietą. Stiprūs vietiniai KS (*Clobetasol propionate*) ar kalcineurino inhibitoriai, pavilgai, emolientai skiriami odos pažeidimams. Akių pažeidimams rekomenduojami akių lašai su KS ar ciklosporinu, gydytojo oftalmologo kontrolė.

Dėl epidermio barjero pažeidimo ir imunosupresinio gydymo dažnai neišvengiamos oportunistinės infekcijos (bakterinės, virusinės, grybelinės, parazitinės). Literatūros duomenimis, sergant *pemphigus*, šių infekcijų dažnis siekia 60 – 68 proc. Neretai šios infekcijos sukelia sunkias komplikacijas ir gali lemti fatalinę baigtį [2]. Antrinių infekcijų profilaktikai skiriamos vonios su antiseptikais, vietiniai antiseptikai ir antibiotikai, antivirusinis gydymas herpetinės infekcijos profilaktikai. Kandidozių profilaktikai – antigrybeliniai vaistai [6].

Didelė imunosupresantų dozė ar ilgalaikis jų vartojimas didina navikų vystymosi riziką, ypač odos, todėl būtina



2 pav. Biopsijos ėmimo vieta

apsauga nuo ultravioletinių spindulių (21). Tokių pacientų skiepijimas gyvomis vakcinomis – kontraindikuotinas, negyvos vakcinomis – galimas, tačiau yra duomenų, kad mažiau efektyvus [1,4,16].

Yra tyrimų, rodančių, kad pacientams, sergantiems PV, iki pradedant gydymą, nustatoma ryškiai sumažėjusi vitamino D koncentracija. Tačiau iki šiol nepagrįsta įtaka ligos patofiziologiniam mechanizmui [17]. Būtina perspėti pacientus vengti per ilgo buvimo saulėje, nevalgyti labai karšto, aštraus maisto, prieš vartojant bet kokius papildomus vaistus pasitarti su savo gydytoju, vengti didelio streso [10].

Skiriant ilgalaikį gydymą sistemineis KS, būtina:

- osteoporozės profilaktika;
- gydymas mažiausiomis KS dozėmis;
- vitamino D, Ca preparatai;
- bifosfatai (*alendronate*, *risedronate*) moterims postmenopauzės laikotarpiu, >50 m. amžiaus vyrams arba kai KS gydoma > 3 mėn.;
- kandidozių profilaktika;
- sisteminiai priešgrybeliniai, priešvirusiniai vaistai ir antibiotikai pagal indikacijas;
- H2-blokatoriai (skrandžio, dvylikapirštės žarnos opų profilaktika);
- trombozių profilaktika;
- psichologinė pagalba.

Ligos kontrolė:

- KS mažinami kas 2 sav. 25 proc., pasiekus ligos kontrolę;



- atsiradus naujiems bėrimams, grįžtama prie paskutinės dozės;
- atkryčio metu KS dozė didinama dviem žingsniais, kol pasiekama ligos kontrolė. Jos nepasiekus grįžtama prie pradinės dozės;
- gydymą KS galima nutraukti, pasiekus visišką ligos remisiją vartojant minimalią prednizolono ar jo ekvivalento  $\leq 10$  mg/d. dozę;
- adjuvantą nutraukti po 6–12 mėn. [4].

### Išvados

1. Ankstyva autoimuninių pūslinių ligų diagnostika ir savalaikis racionalus gydymas užtikrina greitesnę ligos remisiją ir padeda išvengti gyvybei grėsmingų komplikacijų.
2. Tiesioginė imunofluorescencija – „auksinis“ autoimuninių pūslinių ligų diagnostikos standartas.
3. Pūslinių ligų gydymas yra sudėtingas, pakankamai agresyvus, ilgalaikis ir reikalaujantis iš gydytojo profesinės patirties.
4. Gydymo taktika priklauso nuo ligos patogenetinio mechanizmo, ligos klinikinės išraiškos ir paciento bendros būklės.
5. Sisteminiai kortikosteroidai – bazinė *pemfigus* terapija.
6. Imunosupresiniai vaistai pridedami tam, kad būtų pasiekta ligos remisija minimaliomis kortikosteroidų dozėmis.
7. Sunkios ligos ir atsparių įprastinei terapijai pūslinių ligų gydymui kartu su imunosupresantais skiriami biologiniai vaistai, intraveninis imunoglobulinas, imunoabsorbicija.
8. Būtina odos ir gleivinių pažeidimo bei sisteminio gydymo komplikacijų prevencija.

### Literatūra

1. Kneisel A1, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. J Dtsch Dermatol Ges 2011 Nov;9(11):927-47.  
<https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2011.07809.x>
2. Esmaili N, Mortazavi H, Noormohammadpour P, Boreiri M. Pemphigus Vulgaris and infections: a retrospective study on 155 patients. Autoimmune Diseases Volume 2013 (2013);1-5.  
<https://doi.org/10.1155/2013/834295>
3. Santoro AF, Stoopler TE, Werth VP. Pemphigus. Dent Clin North Am 2013 Oct; 57(4).  
<https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.06.002>
4. Hertl M1, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol 2015 Mar;29(3):405-14.  
<https://doi.org/10.1111/jdv.12772>
5. Amagai M, Takanawa A, Shimizu T, Hashimoto T. Japanese guidelines for the management of pemphigus. J Dermatol 2014 Jun;41(6):471-86.  
<https://doi.org/10.1111/1346-8138.12486>
6. Kneisel A1, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. J Dtsch Dermatol Ges 2011 Oct;9(10):844-56;  
<https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2011.07793.x>
7. <http://www.medymology.com/search.php?root=Pemphix> (2017 m. gegužės 1 d.).
8. Sauvages F, Boissier de. Nosologia methodica sistens morborum classes juxta Sydenhami mentem et botanicum ordinem; vol 1. Amsterdam: de Tourne 1768;430.
9. K Holubar. Etymology of pemphigus. J Am Acad Dermatol 1988;21:155–156 1988;18:1219–1238.
10. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, Brunetti G, Guerrera LP, Wolf R. Pemphigus: etiology, pathogenesis and inducing or triggering factors: facts and controversies. Clin Dermatol 2013 Jul-Aug;31(4):374-81.  
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.01.004>
11. Amagai M. Autoimmune and infectious skin diseases that target desmogleins. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2010;86(5):524-37.  
<https://doi.org/10.2183/pjab.86.524>
12. Amagai M1, Stanley JR. Desmoglein as a target in skin disease and beyond. J Invest Dermatol 2012 Mar;132(3 Pt 2):776-84. doi: 10.1038/jid.2011.390.  
<https://doi.org/10.1038/jid.2011.390>
13. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. Autoimmun Rev 2014 Apr-May;13(4-5):477-81.  
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.011>
14. Otten JV, et al. Molecular diagnosis in autoimmune skin blistering conditions. Current Molecular Medicine 2014; 14: 69-95.  
<https://doi.org/10.2174/15665240113136660079>
15. Benjamin S, Daniel L2 and Dedee F. Murrell. Management of pemphigus. F1000Prime Rep 2014; 6: 32.
16. Cheethman TC, Marcy SM, Tseng HF, Sy LS, Bixler Felicia. et al. Risk of Herpes Zoster and disseminated Varicella Zoster in patients taking immunosuppressant drugs at the time of Zoster vaccination. Mayo Clin Proc 2015 Jul;90(7):865-73.  
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.021>
17. EL-Komy MH, Samir N, Shaker OG. Estimation of vitamin D levels in patients with pemphigus vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014 Jul;28(7):859-63.  
<https://doi.org/10.1111/jdv.12179>
18. Baum S, Sakka N, Artsi O, Trau H, Barzilay A. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. Autoimmun Rev 2014 Apr-May;13(4-5):482-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.047>

19. Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S. et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 2012;148(10):1165-1172.  
<https://doi.org/10.1001/archdermatol.2012.1830>
20. Porro AM. et al. Non-classical forms of pemphigus: pemphigus herpetiformis, IgA pemphigus, paraneoplastic pemphigus and IgG/IgA pemphigus. *An Bras Dermatol* 2014;89(1):96-117.  
<https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142459>
21. Yung-Tsu Cho, Fang-Yu Lee, Chia-Yu Chu and Li-Fang Wang. First-line combination therapy with rituximab and corticosteroids is effective and safe for pemphigus. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 472–473  
<https://doi.org/10.2340/00015555-1746>

#### PEMPHIGUS DIAGNOSIS AND TREATMENT CURRENT ISSUES

**J. Kantauskaitė, J. Ūselienė, I. Marčiukaitienė, J. Grigaitienė**

Key words: pemphigus, desmoglein, autoantibodies, immunofluorescence, desmocollin, desmoplakin, envoplakin, periplakin, plectin, skin punch biopsy, systemic immunosuppressants, plasmapheresis, immunoadsorption, rituximab, intravenous immunoglobulin.

##### Summary

*Pemphigus* is a heterogeneous autoimmune mucocutaneous disease associated with the production of IgG and IgA autoantibodies against different adhesion molecules in the epidermis and manifesting intraepidermal blisters, which are very fragile, break down quickly, leaving erosions. Pemphigus is classified into several no-

soligical units that differ in pathogenesis, autoantibodies binding locations, rash nature and localization. 70 percent of *pemphigus vulgaris* cases starts with the erosions of the mucous membranes, especially oral. Such painful erosions are found in the skin as well. *Pemphigus foliaceus* usually affects only the skin, characterized by erosion covered with a puff pastry-like scale. Paraneoplastic pemphigus is a mucocutaneous variant of the paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome with very heterogeneous clinical symptoms. Drug-induced pemphigus is cured by excluding medications which have triggered it. The diagnosis is based on the medical history, clinical examination, laboratory tests. Of these, the most important is direct immunofluorescence, which is the world's "gold standard" for pemphigus accurate diagnosis. Pemphigus treatment is a complex and long-term, depending on the pathogenetic mechanisms and clinical expression of the disease, so the pre-treatment plan requires a careful assessment of the patient's condition. Bullous damage and functional disorders associated with the disease, treatment, recurrence control, the most common side effects associated with long-term treatment with corticosteroids and immunosuppressants reduction, patient's quality of life are the main objectives when this disease is diagnosed. The drugs of first choice in the treatment of pemphigus so far remains a systemic corticosteroids, which combining with adjuvants, can resolve in clinical remission with lowest doses of corticosteroids.

Correspondence to: [juste\\_kantauskaite@yahoo.com](mailto:juste_kantauskaite@yahoo.com)

Gauta 2017-10-13