

Rane kod autoimunih buloznih dermatozata i sistemskih bolesti vezivnog tkiva

BRANKA MARINOVIĆ, INES LAKOŠ JUKIĆ i JASNA LIPOZENČIĆ

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Autoimune bulozne dermatoze su skupina bolesti kože i/ili sluznica kojima je primarna eflorescencija bula, a nastaju djelovanjem autoantitijela usmjerenih prema strukturnim komponentama dezmosoma i strukturnim proteinima zone bazalne membrane. Dijagnoza bolesti iz te skupine postavlja se na temelju anamneze, kliničke slike, patohistološkog nalaza, nalaza direktne i indirektno imunofluorescencije te dokazom specifičnih cirkulirajućih protutijela metodom ELISA (engl. *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*). Sistemske bolesti vezivnog tkiva su heterogena skupina bolesti koje povezuju neki zajednički patogenetski mehanizmi, a karakterizira ih i česta zahvaćenost kože. U ovu skupinu bolesti u svakodnevnoj kliničkoj praksi uobičajeno se ubrajaju lupus eritematosus, dermatomiozitis/polimiozitis, lokalizirana i sistemska sklerodermija. S obzirom da većina bolesti iz ove skupine ima pozitivno neko od antinuklearnih protutijela u praksi se često nazivaju i autoimunim bolestima vezivnog tkiva. U skupini autoimunih buloznih dermatozata rane se pojavljuju kao posljedica pucaanja mjehura, te sukladno tome zahvaćaju ili samo epidermis ili epidermis i gornji dio dermisa, dok u skupini sistemskih bolesti vezivnog tkiva rane nastaju u uznapredovalim stadijima bolesti kao posljedica vaskularnog oštećenja tkiva zbog čega dolazi do nekroze tkiva te nastanka rana. Kada rane u tih bolesti zacjeljuju usporeno i traju dulje vrijeme (dulje od 3 mjeseca) ubrajaju se u skupinu kroničnih rana, te je u tim slučajevima nužno utvrditi razlog takvom, usporenom zaraštanju. Kod bolesnika s ranama kao simptomom bolesti, uz prikladnu sustavnu terapiju osobito je pozornost potrebno pridati lokalnoj terapiji kojoj je cilj sprječavanje superinfekcije i ubrzanje epitelizacije i zaraštanja rana.

KLJUČNE RIJEČI: autoimune bulozne dermatoze, autoimune bolesti vezivnog tkiva, kronične rane, atipične rane

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Prof. dr. sc. Branka Marinović, dr. med.
Klinički bolnički centar Zagreb,
Klinika za dermatovenerologiju,
Šalata 4
10000 Zagreb, Hrvatska

UVOD

Autoimune bulozne dermatoze su skupina bolesti kože i/ili sluznica kojima je primarna eflorescencija bula, odnosno vezikula. Nastanak tih lezija posljedica je djelovanja autoantitijela usmjerenih prema strukturnim komponentama dezmosoma u skupini pemfigusa, prema strukturnim proteinima zone bazalne membrane kod skupine pemfigoida i stečene bulozne epidermolize, te strukturnim komponentama tkivne transglutaminaze kod herpetiformnog dermatitisa. Dijagnoza bolesti iz ove skupine postavlja se na temelju anamneze, kliničke slike, patohistološkog nalaza, nalaza direktne i indirektno imunofluorescencije te dokazom

specifičnih cirkulirajućih protutijela metodom ELISA (engl. *Enzyme Like ImmunoSorbent Assay*) (1,2).

Sistemske bolesti vezivnog tkiva su heterogena skupina bolesti koje povezuju slični patogenetski mehanizmi, a karakterizira ih i česta zahvaćenost kože. U ovu skupinu bolesti uobičajeno se ubrajaju lupus eritematosus, dermatomiozitis/polimiozitis, lokalizirana i sistemska sklerodermija. S obzirom da većina bolesti iz ove skupine ima pozitivno neko od antinuklearnih protutijela, u praksi se često nazivaju i autoimunim bolestima vezivnog tkiva (3). U skupini autoimunih buloznih dermatozata, rane (erozije i ulceracije) pojavljuju se kao posljedica pucaanja mjehura, te sukladno tome zahvaćaju ili samo

epidermis ili epidermis i gornji sloj dermisa, dok u skupini sistemskih bolesti vezivnog tkiva rane (ulceracije) nastaju u uznapredovalim stadijima bolesti kao posljedica vaskularnog oštećenja tkiva zbog čega dolazi do nekroze tkiva te nastanka rana.

AUTOIMUNE BULOZNE DERMATOZE

Kako je navedeno u uvodu, autoimune bulozne dermatoze dijele se na četiri temeljne skupine i to skupinu pemfigusa, skupinu pemfigoida, stečenu buloznu epidermolizu i herpetiformni dermatitis.

Pemfigus obuhvaća skupinu autoimunih bolesti kože karakteriziranu nastankom intraepidermalnih mjehura na koži i/ili erozija na sluznicama. Histološki je ta skupina bolesti karakterizirana akantolizom, tj. oštećenjem epidermisa zbog gubitka međustaničnih sveza (dezmosoma), a koje međusobno povezuju stanice epidermisa. Pemfigus se na temelju smještaja separacije unutar epidermisa dijeli na dvije temeljne skupine: *pemphigus vulgaris* karakteriziran suprabazalnom separacijom i *pemphigus foliaceus* karakteriziran subkornealnom separacijom (4). Vulgarni pemfigus u više od 60% bolesnika započinje mjehurima i erozijama na sluznici usne šupljine da bi se tek nakon više tjedana pojavili mjehuri na koži. Ti mjehuri nastaju uglavnom na klinički nepromijenjenoj koži, a s obzirom da je pokrov mjehura tanak, ubrzo puca te nastaje erozija. Kako se promjene nalaze iznad područja lamina densa bazalne membrane, te lezije (ako ne dođe do sekundarne piodermizacije) epiteliziraju bez ožiljka (5). Laboratorijska dijagnoza bolesti postavlja se na temelju patohistološke analize bioptata mjehura u kojem se nađe suprabazalna separacija, nalaza direktne imunofluorescencije u kojem se utvrde intercelularni depoziti imunoglobulina G (IgG) i C3 frakcije komplementa te nalaza indirektno imunofluorescencije kojim se dokažu cirkulirajuća IgG protutijela. Suvremena dijagnostika nadopunjena je dokazom protutijela usmjerenih prema dezmozogleinu 1 i 3 koji se dokazuju tehnikom ELISA (6). Vulgarni pemphigus je bolest ozbiljne životne prognoze koja je do sredine 20-og stoljeća bila smrtonosna. Danas su terapija izbora kortikosteroidi, najčešće prednisonolom u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine *per os*/dan, uz adjuvantnu terapiju, najčešće azatioprinom. Osim azatioprina, kao adjuvantna terapija mogu se primijeniti i ciklofosfamid, intravenski imunoglobulini, dapson i rituksimab. Prognoza bolesti je danas znatno povoljnija, ali je smrtnost još uvijek između 5 i 10 % i to najčešće od nuspojava steroidne terapije. Terapijski pristup svakom bolesniku je individualan jer treba pomno pratiti djelovanje terapije (povoljno djelovanje kao i neželjene reakcije) u

svakog bolesnika te sukladno odgovoru na terapiju vrlo postupno snižavati dozu, sve do doze održavanja ili u manjeg broja bolesnika (oko 30% bolesnika), do potpunog ukidanja terapije. U terapiji osobito značenje ima lokalna terapija koja započinje dezinficirajućim kupkama (KMnO₄, Octenisept i drugo) te aplikacijom preparata koji potiču epitelizaciju te sprječavaju ili liječe superinfekcije. U tu se svrhu sve više primjenjuju biookluzivne obloge, poput onih sa srebrom. U individualnim slučajevima radi ubrzanja epitelizacije, mogu se aplicirati i lokalni kortikosteroidni pripravci (7). U tih su oblika pemfigusa češće kronične rane uzrokovane čak i rezistentnim bakterijama poput MRSA i MRSE.

Bolesnici s pemfigusom foliaceusom nemaju promjena na sluznici usne šupljine, već samo subkornealne mjehure na koži. S obzirom da pokrov tih mjehura čini samo stratum korneum, mjehure u tih bolesnika gotovo nikada ne vidimo jer oni pucaju ubrzo nakon nastanka. Ono što je najčešće u tih bolesnika su opsežne, vlažne, ljuskave naslage koje nastaju nakon pucanja mjehura. U tom obliku pemfigusa moguć je prijelaz u eritrodermiju, kada osobitu pozornost treba obratiti na gubitak tjelesnih tekućina, mogući poremećaj metabolizma elektrolita te mogućnost sekundarne infekcije i sepse. Stoga u tih bolesnika, uz sistemsku terapiju koja je gotovo identična onoj u bolesnika s vulgarnim pemfigusom, osobitu pozornost potrebno obratiti lokalnoj terapiji (5). Od ostalih oblika pemfigusa nužno je spomenuti: pemfigus uzrokovan lijekovima kod kojeg je na temelju pažljivo uzete anamneze moguće prepoznati suspektan lijek (ponajčešće iz tiolske skupine) koji je doveo do nastanka bolesti; pemfigus eritematozus koji predstavlja istodobnu pojavu pemfigusa foliaceusa i lupusa eritematozusa, te su stoga bolesnici s tim oblikom izrazito fotosjetljivi; IgA pemfigus te paraneoplastički pemfigus. Taj posljednji oblik pemfigusa se najčešće pojavljuje uz maligne hematološke neoplazme poput kronične limfatičke leukemije te non-Hodgkinova limfoma, ali se može pojaviti i uz benigne neoplazme poput timoma i Castelmanovog tumora. U tih su bolesnika prisutne opsežne, bolne erozije prekrivene fibrinom na usnicama, u usnoj šupljini, na konjunktivama, u anogenitalnoj regiji kao i na noktima ruku i nogu. Promjene na koži su polimorfne te se mogu očitovati u obliku konfluirajućih eritema, erozija, papuloskvamoznih eflorescencija ili promjenama nalik na eritema eksudativum multiforme. Prognoza tih bolesnika ovisna je o naravi i prognozi podliježeće neoplazme (5). Bolesti iz skupine pemfigoida su kronične, obilježene subepidermalnim mjehurima koji nastaju djelovanjem autoantitijela usmjerenih prema različitim proteinskim strukturama bazalne membrane. U ovu se skupinu

ubrajaju bulozni pemfigoid, ožiljkasti pemfigoid, gestacijski pemfigoid te linearna IgA dermatozu (2).

Bulozni pemfigoid je subepidermalna bulozna dermatozu karakterizirana napetim mjehurima koji mogu biti ispunjeni bistom ili hemoragičnom tekućinom. Ova se bolest češće javlja u starijoj životnoj dobi. Danas se etiološki povezuje s različitim neurološkim i psihijatrijskim poremećajima kao i uzimanjem određenih skupina lijekova, iako navedena povezanost nije do kraja razjašnjena. Bolest nastaje djelovanjem autoantitijela usmjerenih prema strukturnim komponentama hemidezmosoma (8). Dijagnoza se postavlja patohistološkim nalazom u kojem se vidi subepidermalnu separaciju, u kojoj se mogu naći upalne stanice, najčešće eozinofili i neutrofilni, direktnom imunofluorescencijom kojom se utvrde linearni depoziti C3 frakcije komplementa i IgG dok se indirektnom imunofluorescencijom utvrde cirkulirajuća IgG protutijela usmjerena prema zoni bazalne membrane. Metodom ELISA mogu se utvrditi i cirkulirajuća protutijela usmjerena prema antigenu buloznog pemfigoida 1 i 2 (9). Terapija se provodi peroralnim uzimanjem prednisona u dozi od 0,5 mg/kg tjelesne težine ili primjenom visokopotentnih kortikosteroida u dozi od 40 g/dan uz postupno snižavanje doze u skladu s regresijom promjena. Lezije kod buloznog pemfigoida, ako ne dođe do sekundarne piodermizacije, također epiteliziraju bez ožiljka (10). Herpetiformni dermatitis ili Morbus Dühring je kronična, recidivirajuća, polimorfna bulozna dermatozu karakterizirana vezikulama i papulama uglavnom na ekstenzornim stranama ekstremiteta, pojava kojih je praćena intenzivnim svrbežom. Bolest se javlja većinom u mladih ljudi, a za konačnu potvrdu dijagnoze nužno je potvrditi i gluten senzitivnu enteropatiju. Od laboratorijskih nalaza izdvaja se nalaz granularnih depozita IgA u vršcima dermalnih papila kao i dokaz protutijela usmjerenih prema tkivnoj transglutaminazi metodom ELISA. Terapija izbora je dijeta bez glutena, te diaminodifenilsulfon (dapson) prije uvođenja kojeg treba isključiti deficit glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze, a tijekom uzimanja treba redovito kontrolirati methemoglobin (11). Stečena bulozna epidermoliza je kronična, bulozna dermatozu koja se pojavljuje na koži i sluznicama. U toj je bolesti naglašena mehanobulozna komponenta te su predilekcijska mjesta za nastanak lezija mjesta izložena mehaničkoj traumi. S obzirom da je bolest uzrokovana oštećenjem kolagena VII koji se nalazi ispod lamina densa, u gornjem dermisu, karakterizirana je nastankom ožiljaka. Liječenje je zahtjevno jer je bolest često rezistentna na terapiju kortikosteroidima. Najbolji rezultati se postižu intravenskim imunoglobulinima (12). Lokalna terapija sprječavanja infekcije je bitna.

AUTOIMUNE BOLESTI VEZIVNOG TKIVA

Kao što je rečeno u uvodu, u ovu se skupinu u svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešće ubrajaju lupus eritematosus, dermatomiozitis te lokalizirana i sistemska sklerodermija.

Lupus erythematosus je autoimuna multifaktorski uzrokovana bolest koja može zahvatiti jedan ili više organa, te ima karakteristične simptome na koži. Lupus se dijeli na kronični kutani eritemski lupus, subakutni kutani eritemski lupus i sistemska lupus.

Najčešća manifestacija kroničnog kutanog lupusa je diskoidni lupus koji karakteriziraju eritematozno lividni plakovi s centralno smještenom folikularnom hiperkeratozom, koji epiteliziraju ožiljkom. Lezije se karakteristično pojavljuju na fotoekspoziranim dijelovima tijela, osobito na licu. Za taj oblik bolesti je izuzetno značajna prevencija odnosno fotoprotekcija, jer je izlaganje suncu jedan od najjačih okidača za nastanak bolesti. Liječi se lokalnom aplikacijom kortikosteroida te peroralnom terapijom antimalaricima. Za taj je oblik bolesti karakterističan nastanak ožiljaka, dok se rane odnosno ulceracije na koži pojavljuju iznimno rijetko (13). Subakutni kutani lupus je bolest karakterizirana izrazitom fotoosjetljivošću, te anularnim ili psorijaziformnim lezijama uz blago zahvaćanje unutarnjih organa. Kod tog oblika bolesti nema stvaranja ožiljaka kao ni nastanka ulceracija na koži (14).

Sistemska lupus je multisistemska bolest koja većinom zahvaća mlađe žene. Manifestacije na koži mogu biti raznolike. Najčešća manifestacija je tzv. leptirasti eritem, koji je smješten centrofacijalno. Na koži trupa i ekstremiteta uključujući dlanove i tabane mogu se pojaviti egzantemi različitog oblika. Kod bolesnika s lupusom mogu se pojaviti i bulozne promjene. Česte su i promjene po tipu vaskulitisa, od tipičnog leukocitoklastičkog vaskulitisa, nekroza na jagodicama prstiju, ali i na distalnim dijelovima ekstremiteta. Te nekroze dovode do ulceracija te do ožiljkastog zaraštavanja. Osim toga, moguć je nastanak i periferne gangrene, nodularnog vaskulitisa koji se manifestira supkutanim nodulima kao i ulceracijama u okviru antifosfolipidnog sindroma. Ulceracije i erozije mogu se javiti i u periungvalnom području.

Dijagnoza se postavlja sukladno kriterijima Američke reumatološke akademije. Terapija se uvodi sukladno s tipom i opsegom bolesti, a u lokalnoj terapiji kod pojave ulceracija primjenjuju se lokalni preparati koji potiču epitelizaciju, uz primjenu hidrokolidnih povoja (14,15). Dermatomiozitis je kronična bolest koja je karakterizirana slabošću proksimalnih mišića, promjenama na koži, povišenim mišićnim enzimima, poremećenim

elektromioneurogramom te patološkom biopsijom mišića. U okviru kožnih manifestacija bolesti koje se nađu u 80-100% bolesnika, najtipičniji su periorbitalni eritem i edem te Gottronove papule, tj. lihenoidne papule iznad zglobova na dorzumima šaka. Osim tih promjena, u periungvalnom području nađu se teleangiektazije i atrofija te fisure i ulceracije na jagodicama prstiju. Uz sistemsku terapiju, najčešće peroralnim kortikosteroidima, metotreksatom i intravenskim imunoglobulinima, u lokalnoj terapiji primjenjuju se uz fotoprotektivne kreme, lokalni kortikosteroidi kao i lokalni preparati za pospješene epitelizacije (16).

Lokalizirana sklerodermija, tj. morfeja je kronična bolest koja zahvaća isključivo kožu, a karakterizirana je pojavom ograničenih otvrdnuća kože. Bolest ima različite kliničke manifestacije, može biti lokalizirana ili diseminirana, a kliničkom slikom razvijenog stadija bolesti dominiraju atrofična žarišta, dok se rane mogu pojaviti samo kod iznimno rijetkog oblika bolesti – bulozne morfeje kod koje do nastanka subepidermalne separacije dolazi zbog odvajanja sklerotičnog dermisa od epidermisa (17). Sistemska sklerodermija je generalizirana kronična bolest vezivnog tkiva koja se manifestira upalnim, vaskularnim i fibroznim promjenama kože i unutarnjih organa. Kožne manifestacije najčešće započinju pojavom Raynaudova fenomena. Koža s napredovanjem bolesti postaje tvrda, napeta, bjelkasta i ne može se odizati u nabore, uz karakterističan poikilodermatski izgled. U tih su bolesnika velika tegoba bolne ulceracije, uglavnom na prstima, koje teško zacjeljuju, a posljedično na tim mjestima ostaju ožiljci i fleksijske kontrakture prstiju. Bolest se najčešće liječi nižim dozama kortikosteroida, imunosupresivima i antiflogisticima. U slučaju postojanja vaskularnih promjena mogu se primijeniti vazoaktivne tvari i antiagregacijska sredstva kao i antagonisti Ca kanala. U lokalnoj terapiji primjenjuju se sredstva koja pospješuju cijeljenje ulceracija te biookluzivni prekrivači (15,18). Rane (erozije i ulceracije) u bolesti iz skupine autoimunih buloznih dermatoza i autoimunih bolesti vezivnog tkiva dio su kliničke slike tih bolesti. Kada do zaraštanja rana ne dođe u razdoblju od 3 mjeseca, rane se svrstavaju u skupinu kroničnih rana, te je tada nužno utvrditi razlog za pojavu tog simptoma bolesti. Kao mogući razlozi najčešće se navodi poremećaj u upalnom procesu, koji dovode do poremećaja u angiogenezi, epitelizaciji, zaraštanju rane i sintezi kolagena (19).

Važno je napomenuti da kod svih bolesti kod kojih se rane pojavljuju kao simptom u okviru kliničke slike bolesti uz odgovarajuću sistemsku terapiju osobitu pozornost treba pridati lokalnoj terapiji radi sprječavanja superinfekcije i da bi se pospješila epitelizacija.

LITERATURA

1. Marinović B, Lakoš Jukić I. Autoimune bulozne dermatoze. U: Lipozenčić J i sur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, 315-25.
2. Zillikens D. Autoimmune bullous diseases. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco's Dermatology. Berlin: Springer; 2009, 641-69.
3. Sterry W, Paus R, Burgdorf W. Dermatology. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006.
4. Radoš J. Autoimmune blistering diseases: Histologic meaning. Clin Dermatol 2011; 29: 377-88.
5. Stanley JR. Pemphigus. U: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, ed. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 7th ed. New York, Chicago: McGraw Hill, 2007, 459-68.
6. Lakoš Jukić I, Marinović B. Significance of immunofluorescence in the diagnosis of autoimmune bullous dermatosis. Clin Dermatol 2011; 29: 389-97.
7. Jolly P, Litrowski N. Pemphigous group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). Clin Dermatol 2011; 29: 432-6.
8. Stanley JR. Bullous pemphigoid. U: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, ed. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 7th ed. New York, Chicago: McGraw Hill, 2007, 475-85.
9. Schmidt E, Zillikens D. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin disease. Autoimmun Rev 2010; 10: 84-9.
10. Di Zenzo G, della Torre T, Zambruno G, Borradori L. Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. Clin Dermatol 2012; 30: 3-16.
11. Karpati S. Dermatitis herpetiformis. Clin Dermatol 2012; 30: 56-9.
12. Gupta R, Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. Clin Dermatol 2012; 30: 60-9.
13. Sticherling M. Chronic cutaneous lupus erythematosus. U: Hertl M. Autoimmune diseases of the skin. Wien, New York: Springer, 2011, 193-214.
14. Pellowski DM, Kihlslinger JE, Sontheimer RD. Subacute cutaneous and systemic lupus erythematosus. U: Hertl M. Autoimmune diseases of the skin. Wien, New York: Springer 2011, 215-42.
15. Štulhofer Buzina D. Autoimunosne bolesti vezivnog tkiva. U: Lipozenčić J i sur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, 2011, 327-42.
16. Vleugels RA, Callen JP. Dermatomyositis. U: Hertl M. Autoimmune diseases of the skin. Wien, New York: Springer, 2011. 243-66.
17. Kellet CV, Orteu CH, Dutz JP. Scleroderma. Localized scleroderma. U: Hertl M. Autoimmune diseases of the skin. Wien, New York: Springer 2011, 137-72.
18. Hunzelmann N, Krieg T. Progressive systemic scleroderma. U: Hertl M. Autoimmune diseases of the skin. Wien, New York: Springer, 2011, 173-92.
19. Eming SA, Scharffetter-Kochanek K. Wound healing. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco's Dermatology. Heidelberg: Springer, 2009, 1634-51.

SUMMARY

WOUNDS IN AUTOIMMUNE BULLOUS DERMATOSES AND SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES

B. MARINOVIĆ, I. LAKOŠ JUKIĆ and J. LIPOZENČIĆ

*Zagreb University Hospital Center, University Department of Dermatovenereology, School of Medicine,
University of Zagreb, Zagreb, Croatia*

Autoimmune bullous dermatoses are a group of skin and/or mucous membrane diseases characterized by blisters and erosions, which are the results of autoantibodies directed to structural components of desmosomes and structural proteins of the basement membrane zone. In this group of diseases, the diagnosis is based on history, clinical presentation, histopathologic findings, findings of direct and indirect immunofluorescence, and specific evidence of circulating antibodies by the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method. Connective tissue diseases are a heterogeneous group of diseases with some common pathogenetic mechanisms and frequent involvement of the skin. This group of diseases commonly includes lupus erythematosus, dermatomyositis/polymyositis, localized and systemic scleroderma. As most of the diseases in this group have positive one of the antinuclear antibodies, in clinical practice these diseases are often called autoimmune connective tissue diseases. In the group of autoimmune bullous dermatoses, wounds occur as the result of breaking of blisters, and consequently affect the epidermis alone or epidermis and upper dermis, while in the group of systemic diseases of connective tissue, wounds occur in advanced stages of disease as a result of vascular tissue damage, causing necrosis of tissue and wounds. When wounds in these diseases last for a longer period (longer than 3 months), they are considered as chronic wounds and in these cases it is necessary to determine the reason for slow healing. In patients with wounds as a symptom of disease, besides systemic therapy, special attention should be paid to local therapy in order to prevent superinfection and accelerate epithelialization and wound healing.

KEY WORDS: autoimmune bullous dermatoses, autoimmune connective tissue diseases, chronic wounds, atypical wounds