

Pemphigus chronicus vulgaris - prikaz bolesnika

SANJA ŠPOLJAR, MIRA ČAVKA i ANAMARIJA TVORIĆ

Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Klinika za kožne i spolne bolesti, Zagreb, Hrvatska

Vulgarni pemfigus je rijetka, kronična, autoimuna bulozna dermatozna odraslih osoba. U 50% bolesnika prvo se javljaju bolne erozije na sluznici usne šupljine, a zatim fragilni mjehuri i erozija na klinički nepromijenjenoj koži. Mogu biti zahvaćene i ostale sluznice. Bolest je posljedica postojanja IgG protutijela, usmjerenih prema dezmosomima što dovodi do destrukcije dezmosoma, akantolize, te nastanka intraepidermalnog mjehura. Antigeni su transmembranski glikoproteini, dezmgolein 3 (Dsg3) i dezmgolein 1 (Dsg1). Dezmgolein 3 važan je za adheziju stanica sluznice. Nalazi se u bazalnim slojevima epidermisa. Dezmgolein 1 uglavnom se nalazi u površinskim slojevima epidermisa. *Pemphigus vulgaris* može se podijeliti u dva podtipa, mukozni i mukokutani. Karakterističan histološki nalaz je intaepidermalni mjehur u kojem se nalaze akantolitički keratinociti i nakupine epidermalnih stanica. U direktnoj imunofluorescentnoj pretrazi (DIF) perilezionalne kože opažaju se intercelularni depoziti IgG, rijetko IgA, te komponente komplementa (C3, C1q, C4). Indirektnom imunofluorescentnom pretragom (IIF) određeni titar IgG antitijela u serumu bolesnika pokaz je aktivnosti bolesti. Bolest može potaknuti primjena nekih lijekova kao D-penicilamin i kaptopril. U rijetkim slučajevima *pemphigus vulgaris* može prijeći u *pemphigus foliaceus* i obrnuto. Vrlo rijetko *pemphigus vulgaris* i *pemphigus foliaceus* mogu biti u istog bolesnika povezani s *pemphigoid bullosus*. Prikazujemo slučaj vulgarnog pemfigusa u odrasle bolesnice.

KLJUČNE RIJEČI: autoimuna bulozna dermatozna, intraepidermalni mjehur, akantoliza, cirkulirajuća IgG protutijela, dezmgolein 3, dezmgolein 1

ADRESA ZA DOPISIVANJE: Sanja Špoljar, dr. med
Klinika za kožne i spolne bolesti
Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice"
Vinogradska cesta 29
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: sanja.spoljar3@zg.t-com.hr

UVOD

Kronični vulgarni pemfigus je rijetka, recidivirajuća, autoimuna bulozna dermatozna karakterizirana pojavom fragilnih mjehura i bolnih erozija na klinički nepromijenjenoj koži i sluznicama (1-3). U 50% bolesnika prvo se javljaju promjene na sluznici usne šupljine, najčešće bukalnoj sluznici i tvrdom nepcu, kao bolne erozije (1,4). Znatno rjeđe promjene se mogu pojaviti i na ostalim sluznicama (larinksa, traheje, glotisa, bronha, ezofagusa, želuca, konjunktive, uterusa, vulve, cerviksa te rektuma) (4). Najčešće se pojavljuje između 30. i 60. godine života, podjednako često u muškarcima i žena. U oboljelih trudnica, autoantitijela prolaze kroz placentu i vežu se na fetalni epidermis (1,5). Pojava bolesti u trudnoći je rijetka (6). Bolest je posljedica postojanja IgG protutijela, dominantna podklasa je IgG4, usmjerenih prema dezmosomima što dovodi do destrukcije dezmosoma, gubitka međustaničnih veza,

akantolize, te nastanka intraepidermalnog mjehura. Antigeni su transmembranski glikoproteini, dezmgolein 3 (Dsg3) i dezmgolein 1 (Dsg1) koji pripadaju skupini dezmosomalnih kadherina, o kalciju ovisnih staničnih adhezijskih molekula. Dezmgolein 3 važan je za adheziju stanica sluznice, a nalazi se u bazalnim slojevima epidermisa. Dezmgolein 1 uglavnom se nalazi u površinskim slojevima epidermisa u koži. Pemfigus vulgaris može se podijeliti u dva podtipa: mukozni tip u kojem su pozitivna anti Dsg3 i mukokutani tip u kojem su pozitivna anti-Dsg3 i anti-Dsg1 (1,4,5,7). U histološkom nalazu vidi se suprabazalni mjehur u kojem se nalaze akantolitički keratinociti i nakupine epidermalnih stanica. Između stanica bazalnog sloja gubi se kontakt putem dezmosoma te istodobno jača kontakt s bazalnom membranom putem hemidezmosoma, što se prikazuje kao "row of tombstones". U

najranijoj fazi u histološkom nalazu dominira spongioza s eozinofilijom s akantolizom ili bez nje (4,5). U direktnoj imunofluorescentnoj pretrazi (DIF) perilezionalne kože opažaju se intercelularni depoziti IgG, rijetko IgA, te komponente komplementa (C3, C 1q i C4) i duž bazalne membrane (1-5,7). Testom ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) određeni titar IgG antitijela u serumu bolesnika, usmjeren prema dezogleinu 3 i 1, sukladan je s aktivnom bolesti (1,2). Autoimuni mehanizam može se potaknuti i primjenom nekih lijekova kao što su D-penicilamin i kaptopril (1-6). Oba lijeka sadrže sulfidrilnu skupinu (1,4). *Miastenia gravis* i timom povezani su s pojavom vulgarnog pemfigusa (4,5,8). Prevalencija autoimunih bolesti u prvih srodnika oboljelih od vulgarnog pemfigusa značajno je veća (9). U rijetkim slučajevima *pemphigus vulgaris* može prijeći u *pemphigus foliaceus* i obrnuto. Vrlo rijetko *pemphigus vulgaris* i *pemphigus foliaceus* mogu biti povezani s *pemphigoid bullosus* u istog bolesnika (4).

Lijek izbora u terapiji je sistemna primjena kortikosteroida (prednizon ili ekvivalent) u dozi od 1 mg/kg tjelesne težine/dan. U bolesnika sa zahvaćenim sluznicama i velikim površinama kože doza prednizona može se povisiti do 2 mg/kg tjelesne težine/dan uz postepeno snižavanje doze nakon što se prestanu pojavljivati novi mjehuri i nakon početne epitelizacije erozija. U bolesnika s teškom kliničkom slikom koji ne reagiraju na visoke doze prednizona primjenjuje se pulsna terapija intravenskom primjenom metilprednisolona, 250-1000 mg tijekom 3 h/dan, 3 do 5 uzastopnih dana (1,2,4,5). Adjuvantna terapija primjenjuje se sa ciljem smanjenja nuspojava kortikosteroidne terapije. U tu svrhu primjenjuje se najčešće azatioprin, a zbog odgođenog dijelovanja za 4 do 6 tjedana, primjena započinje istodobno sa sistemnom primjenom prednizona. Kao adjuvantna terapija primjenjuje se mikofenolat mofetil, ciklofosfamid i metotreksat. U bolesnika rezistentnih na standardne oblike terapije primjenjuje se plazmafereza i iv. imunoglobulini (1,2,4,5,7,10). Kao adjuvantna terapija u fazi održavanja pokušalo se primjenom dapsona (11).

PRIKAZ BOLESNIKA

Četrdesetiosmogodišnja bolesnica hospitalizirana je u srpnju 2007. g. u Klinici zbog pojave bula, erozija i krusta na koži trupa i gornjih ekstremiteta (sl. 1).



Sl. 1. Erozije i krusta na koži trupa i gornjih ekstremiteta.

Na koži lica, u predjelu čela i retroaurikularno vidljive su erozije veličine kovanice i kruste. U vlasištu, parijetalno vidljiva je erozija veličine dječjeg dlana djelomično prekrivena krustama. Na sluznici usne šupljine prisutne su erozije.

Prve promjene pojavile su se 7 mjeseci ranije. Tada je (u KB Split) učinjena biopsija promjene na koži; PHD nalaz broj 41/07: u preparatu se nalazi subepidermalna separacija koja bi u prvom redu odgovarala buloznom pemfigoidu. DIF pretragom perilezionalne kože nisu nađeni depoziti imunoglobulina niti komplementa. Započeta je terapija: Dapson tbl 50 mg/dan, Plivit C tbl 1 g/dan, a lokalno je bolesnica primjenjivala kupke u svjetloj otopini KMnO₄. Unatoč terapiji na koži su se pojavljivale bule, a na sluznici usne šupljine pojavile su se erozije.

U Klinici je, u sklopu obrade, učinjena biopsija promjene (cijela bula) i perilezionalne kože, na dorzumu desne šake. PHD nalaz broj 12232/07; suprabazalni akantolitički mjehur. Nalaz odgovara uputnoj dijagnozi *Pemphigus vulgaris*. Direktnom imunofluorescentnom pretragom (DIF) opaženi su intercelularno depoziti IgG i komponente komplementa C3. U Tzanckovom testu vide se pojedinačne, epidermalne akantolitičke stanice. ELISA tehnikom određena je vrijednost dezogleina 3 (DSG-3) 137.9, a dezogleina 1 (DSG-1) >150. U bolesnice je utvrđena leukocitoza (L 13,8), hipokromna anemija (snižene vrijednosti: Hgb 105; Htc 0.32), povišena vrijednost albumina 56,7 i gama globulina 24,6, povišena vrijednost C3 komponente komplementa 0,875, antinuklearna protutijela (ANA) pozitivna, homogena fluorescencija (1:160) uz fluorescenciju zrnaca u citoplazmi. Nalaz antimitohondrijskih protutijela (AMA) bio je negativan. Utvrđena je povišena vrijednost methemoglobina 1,2. Mikrobiološkom

analizom, iz obriska vlasišta izolirani su *Staphylococcus aureus* – veliki broj osjetljiv na kloksacilin, cefaleksin i klindamicin, te *Streptococcus agalactiae* (serogrupa B) – veliki broj, osjetljiv na penicilin, cefaleksin i klindamicin. Zbog procjene stanja sluznice učinjena je ezofagogastroduodenoskopija. Nalaz je uredan. Ginekološkim pregledom na lateralnom zidu uterusa pipa se tumorozna rezistencija veličine graha. S obzirom na planiranu dugotrajnu imunosupresivnu terapiju uzet je materijal za PAPA test broj 1892/07: nalaz je uredan. Kirurškim zahvatom odstranjena je opisana tumorozna tvorba, PHD nalaz broj 12932/07 (tumor iza lateralnog zida vagine), dijagnoza: *Leiomyoma*. Nalaz UZV male zdjelice bio je uredan kao i nalaz rtg srca i pluća, UZV abdomena i denzitometrije. Pregled koji je učinio specijalist oftalmolog također je bio uredan.

Nakon što je učinjenom obradom utvrđena dijagnoza vulgarnog pemfigusa, započeta je parenteralna terapija Solu-Medrol 120 mg i.m./dan tijekom 2 dana, zatim 100 mg i.m./dan narednih 2 dana, zatim peroralno Medrol tbl à 80 mg/dan narednih 10 dana. Nakon prestanka pojave novih bula postupno je svakih 5 dana spuštana doza Medrol tbl za 4 mg. Kod otpusta doza Medrol tbl à 52 mg. Istodobno sa započetom terapijom Solu-Medrolom započeta je adjuvantna terapija Imuranom tbl à 100 mg/dan, Peptoran tbl à 150 mg 2 puta/dan zbog zaštite želučane sluznice, te cefaleksin kaps. à 500 mg 2 puta/dan tijekom 10 dana. Lokalno tuširanje antiseptikom Octenisept, te na promjene na koži 40%Belogenet cr/Belobaza cr 1x dnevno tijekom 3 tjedna.

Nakon otpusta preporučeno je nastaviti postepeno spuštanje doze Medrol tbl za 4 mg svakih 5 dana do doze od 32 mg/dan. Preporučeno je nastaviti s Imuranom tbl à 100 mg/dan, Peptoran tbl à 150 mg 2 puta/dan. Kontrola KKS, DKS, Na, K, AST, ALT, GGT, GUK, ureje, kretinina, urina svakih 14 dana. Kontrola s nalazima za mjesec dana.

Na prvom kontrolnom pregledu na koži su bile vidljive rezidualne hiperpigmentacije, a bukalna sluznica bila je urednog izgleda. Preporučeno je nastaviti postepeno spuštanje doze Medrol tbl za 4 mg svakih 5 dana do doze održavanja od 20 mg. Sljedeća kontrola bila je za 2 mjeseca. Laboratorijski nalazi ponavljani su mjesečno. Na ponovnom kontrolnom pregledu preporučeno je dalje postepeno spuštanje doze Medrol tbl za 4 mg svakih 5 dana do doze od 4 mg. Bolesnica je naručena na ponovno bolničko liječenje u siječnju 2008 g. zbog dodatne obrade; tada su učinjeni KKS, DKS, CRP, GUK, Na, K, Ca u serumu i urinu, P, ALP, AST, ALT, GGT, ukupni bilirubin, Fe, UIBC, TIBC, CK, LDH, elektroforeza proteina (ELISA tehnikom) DSG-1, DSG-3, urin, stolica

na okultno krvarenje, rtg L-S kralježnice, denzitometrija kostiju, UZV abdomena, konzilijarni pregled specijalista gastroenterologa i specijalista ginekologa. Preporučeno je nastaviti terapiju Medrol tbl à 4 mg/dan, Imuran tbl à 50 mg/dan, Peptoran tbl à 150 mg 2x/dan. Bolesnica je ponovno zaprimljena na bolničko liječenje nakon 8 mjeseci zbog pojave erozije s krustom veličine kovanice u vlasištu (slika 2). Nakon primitka uveden je Medrol tbl à 24 mg, uz Imuran tbl à 50 mg/dan, Peptoran tbl à 150 mg 2 puta/dan, Plivit D3 400 i.j. (2 gutt) i Ca 500 mg šumeća tbl/dan. Nakon otpusta doza Medrol tbl à 20 mg uz postepeno spuštanje doze do 8 mg. Od tada je bolesnica na dozi održavanja Medrol tbl à 8 mg/dan, Imuran tbl à 50 mg/dan, Peptoran tbl à 150 mg 2 puta/dan, Plivit D3 400 i.j. (2 gutt) i Ca 500 mg šumeća tbl/dan. Povremeno dolazi do pojave eritematoskvamoznih areala veličine kovanice u vlasištu. Lokalno se u fazi pogoršanja primjenjuje kortikosteroid lokalno. Bolesnica se jednom godišnje zaprima na bolničko liječenje zbog opsežne obrade (IFF, ELISA DSG -3 i DGS-1, KKS, DKS, Ca u serumu i urinu, P, GUK, AST, ALT, GGT, ALP, Na, K, ureja, kreatinin, sediment urina i urin kemijski, stolica parazitološki, denzitometrije, pregled specijalista oftalmologa, specijalista ginekologa, UZV abdomena.



Sl. 2. Erozija s krustom veličine kovanice u vlasištu.

RASPRAVA

Za vulgarni pemfigus karakterističan je nalaz cirkulirajućih IgG autoantitijela usmjerenih prema komponentama dezmosoma, Dsg3 i Dsg1, transembranskim proteinima iz skupine katherina. Za razliku od dezmozoleina, dezmozolein nisu važan antigen (4,5,7,12). Kadherini su o Ca(2+) ovisne važne adhezijske molekule (5,13). U oboljelih s aktivnom bolešću utvrđena je subklasa IgG1 i IgG4, a u zdravih samo IgG1 autoantitijela (14). Uzrok pojave patognomoničnih antitijela u oboljelih

još nije utvrđen. Prisutnost autoantitijela povezana je sa specifičnim HLA sustavom klase II. Sve upućuje na to da je proizvodnja autoantijela posredovana stanicama T limfocita (5). Abnormalna funkcija stanica T limfocita pogoduje razvoju oportunističkih infekcija. Navodi se mogućnost da superantigeni (streptokokni pirogeni egzotoksin A, stafilokokni enterotoksin B i *Candida* antigen reaktiviraju memorijske T limfocite i na taj način potaknu autoimuni odgovor (15).

U većine oboljelih prve promjene pojavljuju se na sluznici usne šupljine, bukalnoj sluznici i sluznici koja prekriva tvrdo nepce (1,2,4,5,7). Poznavanje kliničke slike važno je za stomatologe (16). Kada su promjene prisutne na sluznici genitalne regije, u kliničkoj slici dominiraju bolne erozije zbog fragilnih bula i izražene frikcije, što rezultira pojavom ožiljnih promjena, poglavito u mukoznom tipu (17). Promjenama mogu biti zahvaćene nokatne ploče u vidu onihomadeze, kronične paronihije i hemoragične paronihije. Prethode i po nekoliko godina pojavi tipičnih promjena ili prethode pogoršanju bolesti. Lokalna terapija je neučinkovita. U većine dolazi do potpune regresije bez zaostajanja oštećenja nokatne ploče (18,19).

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike, DIF pretrage uzorka nepromijenjene perilezionalne kože, PHD analizi biopsije cijelog manjeg mjehura, IIF pretrazi seruma bolesnika, citološkom nalazu (Tzanckov test) sadržaja svježeg mjehura, te određivanjem Dsg3 i Dsg1 ELISA tehnikom (1-5,7,10,21). DIF pretragom utvrđuju se depoziti IgG i komponente komplementa (C1q,C3,C4) u međustaničnim prostorima. Nalaz granuliranih depozita IgG u koži bolesnika posljedica je sekvestracija Dsg od dezmosoma i nakupljanje u grudice, uzrokujući prorjeđenje dezmosoma i narušavanje strukture (21). Analiziranjem nepromijenjene kože elektronskim mikroskopom vidi se dezintegracija dezmosoma u *stratum spinosum* i protruzija citoplazme. Akantolizi prethodi kidanje i smanjenje broja dezmosoma uz širenje intercelularnog prostora (22). U PHD nalazu vidi se suprabazalni, akantolitički mjehur. U najranijoj fazi u histološkom nalazu dominira spongioza s eozinofilijom, s akantolizom ili bez nje. IIF pretragom određuje se titar protutijela. U citološkom nalazu obojenom metodom May-Grünwald-Giemsu vide se epidermalne, akantolitičke stanice, pojedinačno ili u nakupinama (1-5). IIF test može biti negativan u ranom stadiju bolesti. DIF test je pouzdaniji u ranoj fazi bolesti (23). DIF pretrage vanjske ovojnice telogene dlake uzete sa vlasišta pouzdana je i korisna dijagnostička metoda u praćenju bolesti zbog pozitivnog nalaza neovisno o prisutnosti promjena u koži vlasišta (24).

Najčešći uzrok smrti su nuspojave lijekova i infekcija. Erozije kože i sluznica su ulazna vrata za infekciju. Od iznimne je važnosti svaki oblik lokalne terapije koji ubrzava proces epitelizacije i tako utječe na snižavanje doze lijeka. Epidermalni faktor rasta (EGF) pospješuje epitelizacije u oboljelih od vulgarnog pemfigusa. Primjenjivan je 10 mg EGF u 0,1% sulfadijazin-srebro kremi tijekom 9 dana (25).

Prva linija terapije je sistemska primjena prednizon ili ekvivalenta uz adjuvantnu terapiju imunosupresivnim lijekovima (azatioprin, mikofenolat mofetil, ciklofosfamid, metotreksat) (1-5,7,10,26). Kao mogući lijek prvog izbora navodi se Dapsone jer izaziva manji broj nuspojava u usporedbi s kortikosteroidima i imunosupresivima (27). Pojava osteoporoze u oboljelih od pemfigusa jedna je od nuspojava sistemske terapije kortikosteroidima (2,28,29). Iako većina oboljelih uzima nadomjestke kalcija, kolekalciferol i bifosfonate, trajanje terapije je prekratko (29). Primjena kortikosteroida i azatioprina je sigurna, te se postiže dugoročna remisija bolesti (1-5,29). Tiopurin metiltransferaza (TPMT) jedan je od tri glavnih enzima uključena u metabolizam azatioprina i njegovog aktivnog metabolita 6-merkaptopurina. Njena aktivnost je određena polimorfizmom alela za visoku (TPMTH) ili nisku (TPMTL) aktivnost enzima. Heterozigot za TPMTH ima povećani rizik od nastanka mijelosupresije standardnim dozama lijeka. Homozigot za TPMTL može imati slab terapijski odgovor na lijek (30). Važnost određivanja mutacije za TPMT u bolesnika prije primjene azatioprina je u prevenciji razvoja mijelosupresije inducirane lijekom (31). Primjena azatioprina u dermatologiji nije ograničena samo na odobrene indikacije (32). Mikofenolat mofetil može biti dobar izbor u srednje teških oblika vulgarnog pemfigusa. U kombinaciji s prednizonom postiže brzu i kompletnu kontrolu bolesti (33,34). U bolesnika u kojih nije postignuto poboljšanje, rituximab je alternativna terapija (34). Rituximab je anti-CD20 kimerično protutijelo koje se selektivno veže na B limfocite. Njegov učinak na deprivaciju B limfocita uspješno se primjenjuje u raznim autoimunim bolestima. U dermatologiji moguća je njegova primjena kod vulgarnog i paraneoplastičnog pemfigusa, posebno u slučajevima rezistentnima na druge oblike terapije. Primjena može biti povezana s pojavom teških nuspojava, pa i mogućim fatalnim ishodom. Većina bolesnika primi jedan ciklus rituximaba usporedo s imunosupresivnom terapijom (35-38). Kombinacija rituximaba s intravenuskim imunoglobulinima (IVIg) učinkovita je u bolesnika rezistentnih na ostalu terapiju (39).

U serumu bolesnika s vulgarnim pemfigusom povišena je količina TNF- α (engl. *Tumor Necrosis Factor*).

Prisutan je u koži bolesnika, posebno u dermisu. *In vitro* fagocitoza apoptotičnih keratinocita monocitima potiče pojačanu proizvodnju TNF- α , koji može poticati dalju apoptozu (40). Suprotno, akantoliza se može odvijati i bez apoptoze, odnosno apoptoza nije nužna za nastanak mjehura u pemfigusu (41). Etanercept, TNF- α antagonist, dva puta tjedno, je alternativna terapija u rezistentnih bolesnika (42). Moгуće je sudjelovanje TNF- α u mehanizmu koji dovodi do akantolize kod vulgarnog pemfigusa. Primjena sulfasalazina i pentoksivilina, kao adjuvantne terapije, dovodi do značajnog pada razine TNF- α u serumu oboljelih (43).

IVIg naglo snižavaju razinu IgG1 i IgG4, ant-Dsg1 i ant-Dsg3 u serumu oboljelih. Postoji povezanost između pada razina IgG4 i ant-Dsg3 i poboljšanja kliničke slike. Pojedinačna doza IVIg je 400 mg/kg/dan tijekom 5 dana. U bolesnika rezistentnih na sistemsku terapiju kortikosteroidima dovoljan je jedan ciklus IVIg. Primjena IVIg smanjuje dozu prednizona. Učinak se potencira primjenom ostalih citotoksičnih lijekova (44-48).

ZAKLJUČAK

Iako je vulgarni pemfigus rijetka autoimuna bulozna dermatozna odraslih, poznavanje kliničke slike jednako je važno za liječnika i stomatologe. Prve promjene često se pojavljuju na sluznici usne šupljine. Zbog pojave mjehura koji je fragilan, na sluznicama se najčešće vide samo erozije, koje zbog bolnosti onemogućavaju bolesniku uzimanje hrane i pića. Bolnost zahvaća i ostale sluznice, pa tako i sluznicu genitalne regije, a moguća je pojava bolesti u mlađih dobnih skupina. Stoga je često teško razlučiti uzrok promjena na sluznici genitalne regije i drugim sluznicama. S pojavom prvih promjena susreću se razne specijalnosti unutar liječnike struke (ginekolozi, pedijatri, oftalmolozi i otorinolaringolozi).

Uspjeh liječenja ovisi o ranoj sistemskoj primjeni kortikosteroida, primjeni nižih doza te sprječavanju razvoja brojnih i težih nuspojava, pa i eventualnog fatalnog ishoda.

LITERATURA

- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Blistering Disease. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, eds. *Dermatology*. 2nd Completely Revised Edition. Heidelberg, New York: Springer-Verlag 2000, 663-9.
- Dobrić I, Marinović B, Murat-Sušić S, Kostović K. Vezikulozne, bulozne i pustulozne dermatoze. U: Dobrić I, ur. *Dermatovenerologija*. 3. promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Grafoplast, 2005, 186-8.
- Habif TP, Campbell Jr JL, Chapman MS, Dinulos JGH, Zug KA. Pemphigus vulgaris. U: Habif TP, Campbell Jr JL, Chapman MS, Dinulos JGH, Zug KA, eds. *Skin Disease Diagnosis and Treatment*. 2nd Edition. Philadelphia, Toronto: Elsevier Mosby 2005, 336-7.
- Stanley JR. Pemphigus. U: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th Edition. New York, Toronto: McGraw-Hill 2003, 558-67.
- Amagai M. Vesiculobullous Disease. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al, eds. *Dermatology*. 1st edition. Philadelphia: Elsevier Mosby 2003, 449-61.
- Hern S, Vaughan Jones SA i sur. Pemphigus vulgaris in pregnancy with favourable foetal prognosis. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 260-3.
- Rocken M, Schaller M, Sattler E, Burgdorf W. Pemphigus. U: Rocken M, Schaller M, Sattler E, Burgdorf W, eds. *Color Atlas of Dermatology*. 1st Edition. Stuttgart, New York: Thieme 2012, 168-70.
- Leshem YA, Katzenelson V, Yosipovitch G, David M, Mimouni D. Autoimmune diseases in patients with pemphigus and their first-degree relatives. *Int J Dermatol* 2011; 50: 827-31.
- Firooz A, Mazhar A, Ahmed AR. Prevalence of autoimmune diseases in the family members of patients with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 434-7.
- Mimouni D, Nousari CH, Cummins DL, Kouba DJ, David M, Anhalt GJ. Differences and similarities among expert opinions on the diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1059-62.
- Werth VP, Fivenson D, Pandya AG i sur. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2008; 144: 25-32.
- Müller R, Heber B, Hashimoto T i sur. Autoantibodies against desmogleins in European patient with pemphigus. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 898-903.
- Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991; 67: 869-77.
- Bhol K, Mohimen A, Ahmed AR. Correlation of subclasses of IgG with disease activity in pemphigus vulgaris. *Dermatology* 1994; 189 Suppl 1: 85-9.
- Dar SA, Das S, Bhattacharya SN i sur. Possible role of superantigens in inducing autoimmunity in pemphigus patients. *J Dermatol* 2011; 38: 980-7.
- Ettlin DA. Pemphigus. *Dent Clin North Am* 2005; 49: 107-25, viii-ix.
- Marren P, Wojnarowska F, Venning V, Wilson C, Nayar M. Vulvar involvement in autoimmune bullous diseases. *J Reprod Med* 1993; 38: 101-7.
- Berker DD, Dalziel K, Dawber RP, Wojnarowska F. Pemphigus associated with nail dystrophy. *Br J Dermatol* 1993; 129: 461-4.
- Engineer L, Norton LA, Ahmed AR. Nail involvement in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 529-35.
- Hashimoto T. Recent advances in the study of the pathophysiology of pemphigus. *Arch Dermatol Res* 2003; 295 Suppl 1: S2-11.
- Oktarina DA, van der Wier G, Diercks GF, Jonkman ME, Pas HH. IgG-induced clustering of desmogleins 1 and 3 in skin

- of patients with pemphigus fits with the desmoglein non-assembly depletion hypothesis. *Br J Dermatol* 2011; 165: 52-62.
22. Grando SA, Terman AK, Stupina AS, Glukhenky BT, Romanenko AB. Ultrastructural study of clinically uninvolved skin of patients with pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 359-63.
 23. Judd KP, Lever WF. Correlation of antibodies in skin and serum with disease severity in pemphigus. *Arch Dermatol* 1979; 115: 428-32.
 24. Kumaresan M, Rai R, Sandhya V. Immunofluorescence of the outer root sheath: an aid to diagnosis in pemphigus. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36: 298-301.
 25. Tabrizi MN, Chams-Davatchi C, Esmaeeli N i sur. Accelerating effects of epidermal growth factor on skin lesions of pemphigus vulgaris: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 79-84.
 26. Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 645-52.
 27. Yeh SW, Sami N, Ahmed RA. Treatment of pemphigus vulgaris: current and emerging options. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 327-42.
 28. Aberer W, Wolff-Schreiner EC, Stingl G, Wolff K. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. A long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16(3 Pt 1): 527-33.
 29. Wohl Y, Dreiherr J, Cohen AD. Pemphigus and osteoporosis: a case-control study. *Arch Dermatol* 2010; 146: 1126-31.
 30. Snow JL, Gibson LE. The role of genetic variation in thio-purine methyltransferase activity and the efficacy and/or side effects of azathioprine therapy in dermatologic patients. *Arch Dermatol* 1995; 131: 193-7.
 31. Tavadia SM, Mydlarski PR, Reis MD i sur. Screening for azathioprine toxicity: a pharmaco-economic analysis based on a target case. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 628-32.
 32. Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1123-32.
 33. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, Solomons N, Kalia V, Anhalt GJ. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2041-8.
 34. Strowd LC, Taylor SL, Jorizzo JL, Namazi MR. Therapeutic ladder for pemphigus vulgaris: emphasis on achieving complete remission. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 490-4.
 35. El Tal AK, Posner MR, Spigelman Z, Ahmed AR. Rituximab: a monoclonal antibody to CD20 used in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 449-59.
 36. Fatourechi MM, El-Azhary RA, Gibson LE. Rituximab: applications in dermatology. *Int J Dermatol* 2006; 45:1143-55; quiz 1155.
 37. Schmidt E, Hunzelmann N, Zillikens D, Brocker EB, Goebeler M. Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 503-8.
 38. Schmidt E, Seitz CS, Benoit S, Brocker EB, Goebeler M. Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. *Br J Dermatol* 2007; 156: 352-6.
 39. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006; 355: 1772-9.
 40. Chiapa-Labastida M, Zentella-Dehesa A, León-Dorantes G, Becker I. Pemphigus vulgaris: accumulation of apoptotic cells in dermis and epidermis possibly relates to pathophysiology throughout TNF-alpha production by phagocytes. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 874-88.
 41. Schmidt E, Waschke J. Apoptosis in pemphigus. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 533-7.
 42. Shetty A, Marcum CB, Glass LF, Carter JD. Successful treatment of pemphigus vulgaris with etanercept in four patients. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 940-3.
 43. El-Darouti M, Marzouk S, Abdel Hay R i sur. The use of sulfasalazine and pentoxifylline (low-cost antitumour necrosis factor drugs) as adjuvant therapy for the treatment of pemphigus vulgaris: a comparative study. *Br J Dermatol* 2009; 161: 313-9.
 44. Bystryń JC, Jiao D. IVIg selectively and rapidly decreases circulating pathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris. *Autoimmunity* 2006; 39: 601-7.
 45. Green MG, Bystryń JC. Effect of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of IgG1 and IgG4 antidesmoglein 1 and antidesmoglein 3 antibodies in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1621-4.
 46. Mittmann N, Chan B, Knowles S, Mydlarski PR, Cosentino L, Shear N. Effect of intravenous immunoglobulin on prednisone dose in patients with pemphigus vulgaris. *J Cutan Med Surg* 2006; 10: 222-7.
 47. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H i sur. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 595-603.
 48. Lolis M, Toosi S, Czernik A, Bystryń JC. Effect of intravenous immunoglobulin with or without cytotoxic drugs on pemphigus intercellular antibodies. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 484-9.

SUMMARY

PEMPHIGUS CHRONICUS VULGARIS - CASE REPORT

S. ŠPOLJAR, M. ČAVKA and A. TVORIĆ

Sestre milosrdnice University Hospital Center, University Department of Dermatovenereology, Zagreb, Croatia

Pemphigus vulgaris is a rare, chronic, autoimmune blistering skin disease of adulthood. In 50 percent of patients, mucous membrane erosions of the oral cavity are the presenting sign. Typically, patients develop flaccid blisters and erosions on the normal appearing skin and mucous membranes. Mucous membranes in other areas may also be involved. The disease is caused by IgG autoantibodies to the desmosomes inducing the loss of cell adhesion between keratinocytes, and subsequent intraepidermal blister formation. Antigens are desmoglein 3 (Dsg3) and desmoglein 1 (Dsg1) transmembrane glycoproteins. Desmoglein 3 is expressed in the lower portion of the epidermis. Alone, it is sufficient to keep mucosal surfaces intact. Desmoglein 1 is expressed more intensely in the superficial layers. *Pemphigus vulgaris* can be divided into two subgroups, the mucosal type and mucocutaneous type. The characteristic histologic finding is intraepidermal blister. Acantholytic keratinocytes as well as clusters of epidermal cells are seen in the blister cavity. Direct immunofluorescence examination (DIF) of perilesional skin shows a deposit of IgG, rarely IgA, and complement components (C3, C1q, C4) between the epidermal cells. The titers of circulating antibodies measured with indirect immunofluorescence examination (IIF) often correlate with the disease course. There are sporadic cases of *pemphigus vulgaris* associated with the use of drugs, in particular D-penicillamine and captopril. *Pemphigus vulgaris* has rarely evolved into *pemphigus foliaceus*, and *vice versa*. Very uncommon, *pemphigus vulgaris* or *pemphigus foliaceus* has been associated with bullous pemphigoid in the same patient. We present an unusual case of *pemphigus vulgaris* in an adult female patient.

KEY WORDS: autoimmune blistering skin disease, intraepidermal blister, acantholysis, circulating IgG antibodies, desmoglein 3, desmoglein 1