

## Autoimune bulozne dermatoze

### *Autoimmune Blistering Diseases*

**Branka Marinović**

Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb i  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
10000 Zagreb, Šalata 4

**Sažetak** Autoimune bulozne dermatoze skupina su bolesti kože i/ili sluznica, klinički karakterizirane mjehurima koji nastaju kao posljedica imunološkog odgovora na molekularne komponente dezmosoma te zone bazalne membrane. Bulozne dermatoze su heterogena skupina bolesti kože koja obuhvaća više različitih entiteta. Suvremena klasifikacija autoimunih buloznih dermatozu temelji se na mjestu nastanka separacije (mjehura) te se sukladno tomu ova skupina bolesti dijeli na dvije temeljne skupine, i to na intraepidermalne i subepidermalne bulozne dermatoze. Autoimune bulozne dermatoze su kronične bolesti nepredvidiva tijeka. Neke od tih bolesti, ponajprije vulgarni pemfigus, mogu biti letalne, dok druge, unatoč boljoj prognozi, zbog učestale pojave recidiva zahtijevaju česte kontrole i katkad doživotnu terapiju. Terapiju je potrebno, nakon postavljanja dijagnoze, započeti što ranije. U ovom su članku navedene samo smjernice za terapiju, jer u liječenju ovih bolesti ne postoje strogo određena pravila, tj. algoritmi terapijskih postupaka. Naime, u svakog bolesnika potrebno je prije uvođenja terapije procijeniti sve parametre važne za određivanje vrste i doze lijeka. Uza sve to, u liječenju ovih bolesnika od neprocjenjive su vrijednosti iskustvo liječnika na ovome području te timski rad.

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

**Summary** Autoimmune blistering diseases are a group of diseases of skin and/or mucous membranes, clinically characterized by blisters resulting from different immunologic response to molecular components of desmosomes or basement membrane zone. Various entities are included in the group of blistering diseases. The contemporary classification of blistering diseases is based on the position of blister separation, so they are divided into intraepidermal and subepidermal blistering diseases. Autoimmune blistering diseases are chronic diseases, with unpredictable prognosis. Some of them can be fatal (e.g. pemphigus vulgaris), while some other require frequent controls and sometimes a long-lasting therapy. Therapy should be started as soon as diagnosis is confirmed. This article provides only possible guidelines, because every patient should be monitored before the onset of therapy for all parameters important to determine the appropriate type and dose of the medicinal product. Experience and teamwork are also of utmost importance in the treatment of autoimmune blistering diseases.

**Key words:** autoimmune blistering diseases, pemphigus, pemphigoid

Autoimune bulozne dermatoze skupina su bolesti kože i/ili sluznica, klinički karakterizirane mjehurima koji nastaju kao posljedica imunološkog odgovora na molekularne komponente dezmosoma te zone bazalne membrane. Bulozne dermatoze su heterogena skupina bolesti kože koja obuhvaća više različitih entiteta. Tijekom posljednjih 50-ak godina uz pomoć novih istraživačkih metoda postignut je velik napredak u razumijevanju pa tako i klasifikaciji ovih bolesti (1).

Jedno od važnih dostignuća u klasifikaciji buloznih dermatozu bio je rad Waltera Levera objavljen 1953. godine u kojem prvi put razlikuje pemfigus od buloznog pemfigoida, kako histopatološki tako i klinički. Lever je u nastavku svojih histoloških zapažanja 1979. godine klasificirao pemfigus u dvije skupine ovisno o razini akantolitičkog mjehura. U međuvremenu su 1964. godine Beutner i Jordon s pomoću indirektno imunofluorescencije otkrili cirkulirajuća pro-

tutijela usmjerena prema površini keratinocita u bolesnika s vulgarnim pemfigusom. Tri godine nakon toga isti su autori zajedno sa suradnicima opisali prisutnost protutijela usmjerenih prema zoni bazalne membrane u bolesnika s buloznim pemfigoidom. Osim imunofluorescencije razvijena je i imunoelektronska mikroskopija, Western blot i imunoprecipitacija, metode koje su omogućile još egzaktniju dijagnostiku te karakterizaciju autoantigena na temelju njihove molekularne težine. Danas kada dominiraju dostignuća molekularne biologije, otkrića mnogih novih gena trajno šire razumijevanje ovih bolesti, a očekuje se da će pomoći i u poboljšanju terapijskih mogućnosti (2, 3).

Glavni problem u pristupu klasifikaciji buloznih dermatozu jest određivanje kriterija za definiranje buloznih dermatozu. Naime, sve bolesti koje se očituju pojavom mjehura ne pripadaju skupini buloznih dermatozu.

Glavni kriteriji za svrstavanje neke dermatoze u skupinu buloznih dermatoza jesu: postojanje mjehura kao primarne eflorescencije; mjehur mora biti smješten u epidermisu ili subepidermalno, tj. u predjelu epidermodermalnog spoja ili visoko u papilarnom dermisu, i mjehur mora nastati kao posljedica genskih utjecaja, ili kao posljedica oštećenja uzrokovanih autoimunim zbivanjima (protutijela usmjerena prema antigenima epidermisa, epidermodermalnog spoja ili visokog dijela papilarnog dermisa).

Suvremena klasifikacija autoimunih buloznih dermatoza temelji se na mjestu nastanka separacije (mjehura) te se sukladno tomu ova skupina bolesti dijeli na dvije temeljne skupine, i to na intraepidermalne i subepidermalne bulozne dermatoze (4, 5).

## *Intraepidermalne bulozne dermatoze*

Stvaranje intraepidermalne separacije temeljna je značajka bolesti iz skupine pemfigusa. Ovu skupinu bolesti karakterizira gubitak međustaničnih veza između epidermalnih keratinocita do kojeg dolazi zbog djelovanja protutijela na različite epidermalne adhezijske molekule (1).

**Pemphigus vulgaris** je kronična, recidivirajuća, za život opasna bulozna dermatosa karakterizirana pojavom mjehura i/ili erozija na koži i/ili sluznicama. Nastanak mjehura posljedica je postojanja protutijela usmjerenih prema dezmosomima keratinocita, što dovodi do destrukcije dezmosoma, gubitka međustaničnih veza u epidermisu, akantolize te nastanka intraepidermalnog mjehura. Antigen je dezmoglein 3, kadherin, koji se proteže od intracelularnog dijela dezmosoma u intercelularni prostor gdje se spaja s dezmogleinom susjedne stanice.

Osim promjena na koži i sluznici usne šupljine, promjene mogu, iako znatno rjeđe, zahvatiti larinks, traheju, glotis, bronhe, ezofagus i želudac, konjunktivu, uretru, vulvu, cerviks te rektalnu mukožu.

Uz autoantitijela usmjerena prema dezmogleinu 3, u nekih bolesnika, osobito onih s dominantnim simptomima na koži mogu se utvrditi i autoantitijela prema dezmogleinu 1 (1, 6, 7).

U slučaju pojave vulgarnog pemfigusa u trudnoći, autoantitijela majke mogu prijeći transplacentarnu barijeru te kod novorođenčeta pri porodu mogu biti prisutni simptomi **neonatalnog pemfigusa** (1).

**Pemphigus vegetans** je oblik vulgarnog pemfigusa kod kojega se u dnu erozije pojavljuje posebna eflorescencija – vegetatio. Kao ciljni antigeni spominju se dezmoglein 1 i dezmoglein 3. Postoje dva tipa bolesti: 1) pemphigus vegetans – tip Neumann i 2) pemphigus vegetans – tip Hallopeau (1, 8).

**Pemphigus herpetiformis** karakterizira klinička slika herpetiformnog dermatitisa, uz histološke i imunofluorescentne karakteristike vulgarnog pemfigusa. Ciljni antigeni su i kod ovog oblika pemfigusa dezmoglein 3 i 1 (1, 8).

**Pemphigus foliaceus** je oblik pemfigusa karakteriziran jedva izraženom pojavom mjehura, uz dominantnu pojavu opsežnih, vlažnih, ljuskavih naslaga. Glavni antigen je dezmoglein 1, molekularne težine 160 kDa, koji se nalazi samo u gornjim slojevima epidermisa. Bolest se ne manifestira na sluznici (1, 8).

**Pemphigus erythematosus** je oblik pemfigusa foliaceusa uz istodobnu prisutnost lupusa eritematozusa. Neki autori misle da je riječ o pemfigusu foliaceusu koji je induciran svjetlom ili lijekovima. Promjene se javljaju ponajprije na seboroičkim područjima, odnosno na područjima izloženim sunčevu svjetlu. Promjene na licu mogu nalikovati onima u lupusu erythematosusu ili seboroičkom dermatitisu, dok promjene na trupu mogu upućivati na dijagnozu pemfigusa. Sluznica usne šupljine nije zahvaćena. Pemphigus brasiliensis je podvrsta pemfigusa foliaceusa, a endemski je u zemljama Južne Amerike, osobito u Brazilu, Argentini i Paragvaju. Češće se pojavljuje u članova jedne obitelji, obično u 2. i 3. desetljeću života. Također je opaženo da je bolest češća u muškaraca, osobito u onih koji rade na otvorenom. Godišnje se zabilježi nekoliko stotina novih slučajeva. Epidemiološki podaci upućuju na infektivnu etiologiju (artropodi?), ali za to nema dovoljno dokaza (1, 8).

**Pemphigus paraneoplasticus**. Riječ je o pemfigusu koji se očituje bolnim erozijama na sluznicama i polimorfnim promjenama na koži. Glavna je osobina udruženost s neoplazmom, i to najčešće s hematološkim neoplazmama poput ne-Hodgkinova limfoma te kronične limfocitne leukemije. Rjeđe, bolest se može javiti i uz dobroćudne neoplazme poput timoma i Castlemanova tumora. Antitijela su usmjerena prema različitim komponentama hemidezmosoma i keratinocita (dezmoglein 1, dezmoglein 3, dezmozoplakin, periplakin, plakin, envoplakin) (1, 7-9).

Pojam **IgA-pemfigus** obuhvaća dvije bulozne dermatoze koje su vrlo slične jedna drugoj, to su dermatosa slična supkornealnoj pustuloznoj dermatizi i intraepidermalna neutrofilna IgA-dermatosa. Bolest može biti udružena s benignom i malignom monoklonskom IgA-gamapatijom, kao i bolestima gastrointestinalnog trakta. Imunopatološki, intraepidermalnu neutrofilnu dermatozu karakteriziraju IgA-protutijela usmjerena prema dezmogleinu 3 i 1, a supkornealnu pustuloznu dermatozu karakteriziraju IgA-protutijela usmjerena prema dezmozokolinu 1.

**Pemfigus uzrokovan lijekovima** najčešće uzrokuju lijekovi koji u sebi sadržavaju tiolsku skupinu poput D-penicilamina, kaptoprila, propranolola, indometacina i drugih. Klinička slika u većini slučajeva odgovara onoj kod pemfigusa foliaceusa, a rijeko nalikuje onoj kod vulgarnog pemfigusa. U većine bolesnika utvrde se protutijela prema dezmogleinu 3 i 1 (1, 7, 9).

## *Subepidermalne bulozne dermatoze*

**Pemphigoid bullosus** kronična je, relativno česta bulozna dermatosa koja se očituje pojavom mjehura na eritematuznoj podlozi. Pojavi mjehura na nepromijenjenoj ili upalno promijenjenoj koži može prethoditi prodromalna faza u kojoj dominiraju urtikarijski plakovi, ekskoriirane papulo-

vezikule, a što je praćeno intenzivnim svrbežom. Nasuprot pemfigusu, kod buloznog pemfigoida sluznice su znatno rjeđe zahvaćene. U serumima bolesnika (kojima su obrađivani uzorci normalne kože), dokazana su autoantitijela IgG-klase usmjerena prema "Bullous Pemphigoid Antigen 1" (BPAG 1) te prema "Bullous Pemphigoid Antigen 2" (BPAG 2). BPAG 1 je protein od 230 kDa, a nalazi se u citoplazmatskome plaku poludezmosoma i dio je keratinskih intermedijarnih filamenata citoskeleta keratinocita temeljnog sloja. BPAG 2 je kolagen tipa XVII od 180 kDa, koji čini transmembranski dio poludezmosoma, a smješten je u lamini lucidi (ispod poludezmosoma). U literaturi postoje kontroverzni podaci o povećanoj učestalosti malignih bolesti kod bolesnika s buloznim pemfigoidom.

Bolest se može javiti i u lokaliziranom obliku, najčešće prebivalno ili u području vulve. Od posebnih oblika buloznog pemfigoida potrebno je spomenuti i onaj oblik kod kojeg promjene nalikuju onima kod pemfigoida, a označava se kao pemphigoid nodularis (1, 10).

**Pemphigoid gestationis** rijetka je bolest slična buloznom pemfigoidu, koja se pojavljuje u drugom i trećem trimestru trudnoće. Bolest rijetko perzistira i u postpartalnom razdoblju. Ponovna pojava bolesti može biti potaknuta primjenom oralnih kontraceptiva. U većine bolesnica mogu se dokazati cirkulirajuća autoantitijela prema BPAG 2, a tek u nekih bolesnica pojavljuju se antitijela prema BPAG 1. Cirkulirajuća protutijela mogu prijeći transplacentarnu barijeru tako da se na novorođenčetu mogu naći generalizirani egzantem s figuriranim eritematoznim plakovima te mjehurima (8).

**Lichen planus pemphigoides** pojavljuje se u bolesnika s lichenom planusom. U lichenom planusu pemphigoidesu pojavljuje se subepidermalni mjehur neovisan o infiltratima lichenusa, koji u imunofluorescentnoj pretrazi odgovara buloznom pemfigoidu (2, 8).

**Cikatricijalni pemfigoid (pemfigoid sluznica)** kronična je bulozna dermatoza uzrokovana cirkulirajućim IgG i/ili IgA-autoantitijelima usmjerenim prema 180 i 230 kDa antigenu. Bolest zahvaća ponajprije sluznicu usta te spojnicu oka, dok se promjene na drugim sluznicama i na koži pojavje znatno rjeđe. Osim prema ovim antigenima, IgG-protutijela mogu biti usmjerena i prema lamininu 5 i 6, a taj se oblik opisuje kao **anti-epiligrin pemphigoid** (1, 2, 8).

**Brunsting-Perryjev cikatricijalni pemfigoid** kronična je recidivirajuća bulozna dermatoza koju karakterizira pojava mjehura ponajprije na glavi, vratu i leđima s posljedičnom atrofijom. Za razliku od cikatricijalnog pemfigoida sluznice gotovo nikad nisu zahvaćene (1, 2, 8).

**Epidermolysis bullosa acquisita** kronična je mehanobulozna autoimuna dermatoza uzrokovana autoantitijelima IgG i/ili IgA-klase prema kolagenu tipa VII bazalne membrane. Bolest je karakterizirana ožiljkavanjem i stvaranjem milija (11).

**Dermatitis herpetiformis (mb. Duhring)** kronična je polimorfna, pruritička dermatoza karakterizirana depozitima IgA u vršcima dermalnih papila. Osim toga, etiopatogenetski su važna IgA-autoantitijela usmjerena prema tkivnoj transglutaminazi, glijadinu i retikulinu; ova posljednja an-

titijela reagiraju i s endomizijem glatke muskulature te sa submukoznim vezivom jejunuma. Promjene na sluznicama izuzetno su rijetke (12, 13).

**Linearna IgA-dermatoza** bolest je koja, klinički uzevši, nije jedinstven entitet, a karakterizirana je linearnim depozitima IgA duž epidermodermalnog spojišta. Etiopatogenetski, riječ je o pojavi autoantitijela prema BPAG 2, interginu  $\alpha 6$  i  $\beta 4$ , lamininu, kolagenu tipa VII te prema BPAG 1.

Tijekom posljednjih nekoliko godina opisano je više novih buloznih dermatoza s kliničkom slikom nalik buloznom pemfigoidu, a u kojih su imunoserološki dokazana autoantitijela prema proteinima zone bazalne membrane, koji nisu karakteristični za bulozni pemfigoid poput plektina, laminina 5, 105 kDa proteina lamina lucida te 200 kDa dermalnog proteina (1, 8, 12).

## Terapija autoimunih buloznih dermatoza

Autoimune bulozne dermatoze kronične su bolesti nepredvidiva tijekom. Neke od tih bolesti, ponajprije vulgarni pemfigus, mogu biti letalne, dok druge, unatoč boljoj prognozi zbog učestale pojave recidiva zahtijevaju česte kontrole i katkad **doživotnu terapiju**.

Nakon postavljanja dijagnoze potrebno je što je moguće ranije započeti terapiju (1, 7, 10, 14).

### Skupina pemfigusa

Lijek izbora u terapiji **pemfigusa vulgarisa** su kortikosteroidi koji su sredinom 20. stoljeća znatno izmijenili postotak letaliteta bolesnika s ovom bolešću. Postoje različite sheme doziranja i načina primjene kortikosteroida, no mi se priklanjamo mišljenju da **početna doza** prednizolona (ili ekvivalenta) treba iznositi 1 mg/kg tjelesne težine na dan, u jednoj dozi, i to ujutro. Neki autori savjetuju primjenu lijeka podijeljenog u 2-3 dnevne doze. U bolesnika s izraženijom kliničkom slikom, a osobito u onih u kojih je dominantno zahvaćena sluznica usne šupljine doza prednizolona (ili ekvivalenta) može se povisiti do 2 mg/kg tjelesne težine na dan, s time da je ovu dozu potrebno, što je moguće ranije sniziti na 1 mg/kg tjelesne težine na dan. Nakon što se prestanu pojavljivati novi mjehuri te nakon početne epitelizacije doza se treba postupno snižavati do doze održavanja, koja je za svakog bolesnika individualna, a obično iznosi 5-15 mg prednizolona (ili ekvivalenta) na dan. Nakon prijelaza na dozu održavanja, preporučuje se radi ublažavanja popratnih pojava uzimanje lijeka svakoga drugog dana, ujutro. S obzirom na to da je, kao što je već navedeno, u većeg dijela bolesnika terapija doživotna, potrebno je posebnu pozornost u pogledu nuspojava obratiti na pojavu steroidnog dijabetesa, gastrointestinalnih tegoba, hipertenzije, osteoporozе, aseptičke nekroze glave femura i humerusa te na pojavu katarakte, glaukoma, tromboembolije i bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija. U svrhu prevencije i otkrivanja navedenih popratnih pojava preporučuje se primjena antacida (H2-antagonista) te

kontrola krvne slike, glukoze u krvi i elektrolita jedanput na tjedan, kontrola krvnog tlaka, primjena dijete sa smanjenom količinom natrija i ugljikohidrata, a bogate proteini. Jednom na godinu potrebna je kontrola oftalmologa te denzitometrija. Napomena: u pogledu primjene antacida (zaštita želučane sluznice) u literaturi se nalaze podaci koji takvu zaštitu preporučuju, no ima i podataka u kojima se navodi da takva zaštita nije potrebna. Međutim, proizvođači lijekova takvu zaštitu uvijek preporučuju, a tako dugo dok se stavovi ne ujednače, preporučujemo je i mi.

Sa svrhom smanjenja nuspojava kortikosteroidne terapije uvijek se preporučuje i **adjuvantna terapija**. Danas se u tu svrhu najčešće primjenjuju **citostatici** (ciklofosamid, metotreksat, azatioprin) te **imunosupresivi** (mikofenolat mofetil). Od citostatika najčešće se primjenjuje **azatioprin** (anti-metabolit). S obzirom na to da lijek počinje djelovati 4-6 tjedana nakon uvođenja u terapiju, azatioprin se obično uvodi istodobno s kortikosteroidima, i to u dozi od 1 do 3 mg/kg tjelesne težine na dan. Kod primjene azatioprina treba obratiti pozornost na moguće nuspojave lijeka, kao što su leukopenija, anemija, trombocitopenija, pojava atipičnih infekcija zbog imunosupresije te postojanje povećanog rizika od nastanka malignih bolesti. Potrebno je kontrolirati krvnu sliku, urin, jetrene i renalne funkcije te elektrolite.

**Ciklofosamid** (alkilirajući agens) djelotvorniji je, ali i toksičniji od azatioprina te se u praksi primjenjuje nešto rjeđe, i to u dozi od 2 do 3 mg/kg tt na dan (20-200 mg/dan). Uz nuspojave navedene kod primjene azatioprina, ovaj lijek može još uzrokovati sterilitet, amenoreju te hemoragični cistitis, a laboratorijski je potrebno kontrolirati iste parametre kao i kod primjene azatioprina.

**Mikofenolat mofetil** danas se sve češće primjenjuje, i to 2 g/dan, podijeljeno u dvije doze. Od nuspojave navode se gastrointestinalni poremećaji, dok su hematološki poremećaji rijetki. Nema dokaza o njegovoj nefrotoksičnosti, kao ni hepatotoksičnosti. Međutim, njegova dugotrajna primjena povećava vjerojatnost za pojavu limfoma.

Rjeđe se kao adjuvantna terapija primjenjuje metotreksat u dozi od 15 do 30 mg/tjedan, te ciklosporin u dozi od 2 do 8 mg/kg tt na dan.

U teških oblika pemfigusa vulgarisa koji ne reagiraju na visoke doze kortikosteroida preporučuje se pulsna terapija s 500 mg ciklofosamida i 100 mg deksametazona, intravenski, tri uzastopna dana. Cikluse takve terapije treba ponavljati u razmacima od 2 do 4 tjedna uz dozu održavanja između pojedinih ciklusa s 50 mg ciklofosamida i 30-40 mg prednizolona na dan peroralno. Pulsna terapija može se provoditi i s 500 do 1000 mg metilprednizolona na dan, intravenski, tijekom 2-3 sata, 5 dana uzastopno. Uz pulsnu, intravensku terapiju kortikosteroidima potrebno je između ciklusa provoditi i peroralnu terapiju srednjim dozama kortikosteroida.

Osim pulsne terapije u rezistentnih slučajeva pemfigusa vulgarisa dolazi u obzir pokušati intravensku primjenu imunoglobulina (IVIg) u dozi od 250 do 400 mg/kg tjelesne težine na dan tijekom tri dana u 3 do 5 ciklusa. Između pojedinih ciklusa potrebno je peroralno primjenjivati imunosupresive u kombinaciji sa srednje visokom dozom korti-

kosteroida, jer imunoglobulini kao monoterapija u liječenju vulgarnog pemfigusa nisu učinkoviti.

Osim IVIg, u rezistentnih slučajeva bolesti dolazi u obzir i primjena plazmafereze s ciljem odstranjenja cirkulirajućih protutijela. Ovom metodom mogu se pročistiti 2 litre plazme na dan (postupak se obično provodi tri dana u tjednu, svaka 4-8 tjedana), a između pojedinih postupaka potrebno je peroralno primjenjivati srednje visoke doze kortikosteroida (radi sprječavanja rebound efekta), te azatioprin.

Osim sistemske, važnost ima i lokalna terapija, kojoj je primarni cilj prevencija superinfekcije, kao i poticanje epitelizacije.

U bolesnika s **pemfigusom herpetiformisom** terapija izbora je dapson u dozi od 1 do 2 mg/kg tjelesne težine na dan (100-300 mg/dan). Prije početka terapije potrebno je isključiti deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, kontrolirati methemoglobin te nalaze KKS, funkcije bubrega, jetre i elektrolite. U nekih se bolesnika uz dapson primjenjuju i srednje visoke doze kortikosteroida.

U bolesnika s **pemfigusom vegetansom**, kao i u onih s **pemfigusom foliaceusom** terapijski je pristup sličan onom u vulgarnom pemfigusu.

U bolesnika s **pemfigusom erythematosusom**, uz srednje visoke doze kortikosteroida preporučuje se i istodobna primjena antimalarika (hidroksiklorokin u dozi od 200 mg 2 puta na dan), te lokalna primjena fotoprotektivnih sredstava.

U IgA-pemfigusa (**IgA-pemfigus**) lijek izbora je dapson, a samo ako on nije djelotvoran, u terapiju se uvode kortikosteroidi.

Promjene u **paraneoplastičkom pemfigusu** izrazito su otporne na terapiju. Dolazi u obzir pokušati terapiju preporučenu za vulgarni pemfigus, međutim rezultati takve terapije u paraneoplastičkog pemfigusa vrlo su skromni. Katkad u paraneoplastičkog pemfigusa može biti uspješna intravenska primjena imunoglobulina (1, 7, 14).

## Skupina pemfigoida

Terapija **pemfigoida bullosa** obično se započinje prednizonom u dozi od 0,5 mg/kg na dan uz mogućnost povećanja doze do 1 mg/kg na dan. Radi smanjenja nuspojava kortikosteroidne terapije preporučuje se što je moguće ranije započeti s primjenom terapije svaki drugi dan. Uz kortikosteroidnu, može se primijeniti i adjuvantna terapija azatioprinom, mikofenolat mofetilom, klorambucilom ili metotreksatom. U nekih se bolesnika pokazala uspješnom primjena tetraciklina te makrolidnih antibiotika, samih ili u kombinaciji s nikotinamidom.

Danas se u literaturi sve češće navodi mogućnost terapije buloznog pemfigoida isključivo lokalnom primjenom potentnih kortikosteroidnih pripravaka. Do redukcije titra autoantitijela i kliničkog poboljšanja može dovesti i primjena plazmafereze.

U terapiji **herpesa gestationis**, koji se pojavljuje u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće, ovisno o težini kliničke slike,

primjenjuje se 20-40 mg prednizona na dan, koji se kao i antihistaminik difendihidramin mogu u navedenim stadijima trudnoće primjenjivati bez opasnosti od pojave malformacije ploda. Prije početka terapije potrebno je savjetovati se s ginekologom.

Terapija **cikatricijalnog pemfigoida** često je, zbog lošijeg odgovora na terapiju, problem. U sistemske terapiji, kao lijek izbora često se preporučuju ciklofosamid i mikofenolat mofetil, a može se primijeniti i kombinacija azatioprina i kortikosteroida. Lokalno se primjenjuju kortikosteroidi u obliku adhezivnih pasta te intralezionalno triamcinolon acetamid. Liječenje promjena na oku potrebno je prepustiti oftalmologu.

U terapiji **epidermolysis bullosa acquisita** obično se primjenjuje prednizon u dozi od 1 mg/kg/dan, često u kombinaciji s nekim od ovih lijekova: ciklosporin, dapson, IVlg, kolhicin, vitamin E. U nekih slučajeva primjenjuje se plazmafereza.

U terapiji **dermatitisa herpetiformisa** lijek izbora je dapson u dozi od 50 do 150 mg na dan. Prije početka i tijekom terapije dapsonom potrebno je pridržavati se uputa za pri-

mjenu dapsona navedenih u terapiji herpetiformnog pemfigusa. Važno je napomenuti da striktno pridržavanje dijete bez glutena može dovesti do remisije promjena na koži i bez primjene dapsona.

U terapiji **linearne IgA-dermatoze** postoji dvojak pristup, i to: u bolesnika u kojih postoji klinička sličnost s buloznim pemfigoidom preporučuje se terapija kao u buloznog pemfigoida, dok se u bolesnika u kojih postoji klinička sličnost s herpetiformnim dermatitisom preporučuje način liječenja kao u dermatitisu herpetiformisu. Međutim, u praksi se najčešće primjenjuje kombinacija srednje visokih doza kortikosteroida i dapsona (1, 10, 14).

Na kraju, potrebno je naglasiti da su ovdje navedene samo smjernice u terapiji autoimunih buloznih dermatoza te da u liječenju tih bolesti ne postoje strogo određena pravila, tj. algoritmi terapijskih postupaka. Naime, u svakog bolesnika potrebno je prije uvođenja terapije procijeniti sve parametre važne za određivanje vrste i doze lijeka. Uza sve to, u liječenju ovih bolesnika od neprocjenjive su vrijednosti iskustvo liječnika na ovome području te timski rad.

## Literatura

- BRAUN-FALCO O, PLEWIG G, WOLFF HH, BURGDORF WHC, LANDTHALER M. Dermatologie und Venerologie. 5. izd. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2005, 607-37.
- MEGAHED M. Histopathology of blistering diseases. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2004.
- DAHL MV. Clinical immunodermatology. 3. izd. St Louis: Mosby, 1996, 225-252.
- YANCEY KB. The pathophysiology of autoimmune blistering diseases. J Clin Invest 2005;115:825-8.
- ROCKEN M, BIEDERMAN T. Pathogenesis of autoimmune disease. U: Hertl M, ur. Autoimmune diseases of the skin. Wien, New York: Springer; 2005, 1-23.
- KITAJIMA Y. Current and prospective understanding of clinical classification, pathomechanisms and therapy in pemphigus. Arch Dermatol Res 2003;295:S17-S23.
- HERTL M. Pemphigus. U: Hertl M, ur. Autoimmune diseases of the skin. Wien, New York: Springer; 2005, 45-69.
- HERTL M, SCHULER G. Bullose Autoimmundermatosen. Klassifikation. Hautarzt 2002; 53:2007-21.
- ANHALT GJ, KIM S, STANLEY JR. Paraneoplastic pemphigus: an autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. N Engl J Med 1990;323:1729-35
- LAFFITTE E, BORRADORI L. Bullous pemphigoid: clinical features, diagnostic markers and immunopathogenic mechanisms. U: Hertl M, ur. Autoimmune diseases of the skin. Wien, New York: Springer; 2005, 71-93.
- CHEN M, HALLEL-HALEVY D, NADELMAN C, WOODLEY DT. Epidermolysis bullosa acquisita. U: Hertl M, ur. Autoimmune diseases of the skin. Wien, New York: Springer; 2005, 109-32.
- ROSE CH, ZILLIKENS D. Dermatitis herpetiformis. U: Hertl M, ur. Autoimmune diseases of the skin. Wien, New York: Springer; 2005, 95-108.
- ALONSO-LLAMAZARES J, GIBSON LE, ROGERS RS. Clinical, pathologic and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. Int J Dermatol 2007;46:910-9.
- MUTASIM DF. Management of autoimmune bullous diseases: pharmacology and therapeutics. J Am Acad Dermatol 2004;51:859-77.

### Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Doc. dr. sc. Branka Marinović, dr. med.  
Klinika za kožne i spolne bolesti  
Kliničkog bolničkog centra Zagreb i  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
10000 Zagreb, Šalata 4  
E-mail: branka@marli.hr

### Primljeno / Received

30. 12. 2007.  
December 30, 2007

### Prihvaćeno / Accepted

29. 1. 2008.  
January 29, 2008

**KLINION®**

# **Program obloga za zbrinjavanje rana**



**Hidrokoloidne obloge  
Alginate obloge  
L-Mesitran® obloge na bazi meda  
L-Mesitran® mast i gel na bazi meda**