

Diagnostyka i leczenie pęcherzycy – konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Diagnosis and therapy of pemphigus – consensus of Polish Dermatological Society

Cezary Kowalewski¹, Marian Dmochowski², Waldemar Placek³, Elżbieta Waszczykowska⁴, Roman Nowicki⁵, Iwona Flisiak⁶, Rafał Czajkowski⁷, Ligia Brzezińska-Wcisło⁸, Jacek Szepietowski⁹, Andrzej Kaszuba¹⁰, Katarzyna Woźniak¹

¹Klinika Dermatologii i Immunodermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Pracownia Autoimmunizacyjnych Dermatoz Pęcherzowych Katedry i Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

³Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

⁴Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁵Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

⁶Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

⁷Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

⁸Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

⁹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

¹⁰Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Przeł Dermatol 2014, 101, 147–155

DOI: 10.5114/dr.2014.42830

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

pęcherzycy, bezpośrednie badanie immunopatologiczne, ELISA, wytyczne, leczenie.

KEY WORDS:

pemphigus, direct immunofluorescence, ELISA, guidelines, treatment.

Pęcherzycy jest akantolityczną dermatozą pęcherzową o potencjalnie śmiertelnym przebiegu. Podstawą laboratoryjnego rozpoznania pęcherzycy jest badanie immunopatologiczne wycinka skórniego, w którym stwierdza się związane *in vivo* IgG, rzadziej Iga, w przestrzeniach międzykomórkowych naskórka. W celu ustalenia charakterystyki antygenów lub antygenów rozpoznawanych przez autoprzeciwciała i, co się z tym wiąże, określenia podtypu klinicznego pęcherzycy konieczne są badania surowicy metodami immunologicznymi. Leczenie pęcherzycy polegające na połączeniu prednizonu w początkowej dawce 1–1,5 mg/kg m.c. z azatiopryną jest uznane obecnie przez większość dermatologów i rekomendowane przez europejską grupę ekspercką jako leczenie z wyboru w typowych przypadkach, przy czym inne leki immunosupresyjne, leki biologiczne, dożylnie immunoglobuliny znajdują zastosowanie w przypadkach opornych na klasyczne leczenie oraz w rzadkich odmianach pęcherzycy.

ABSTRACT

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med. Cezary Kowalewski
Klinika Dermatologii
i Immunodermatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Koszykowa 82A
02-008 Warszawa

Pemphigus is an acantholytic bullous disease with a potentially fatal course. The laboratory diagnosis of pemphigus is based on direct immunofluorescence showing the presence of the *in vivo* bound IgG in intercellular spaces of the epidermis in skin biopsy. For determining the clinical subtypes of pemphigus serum immunological studies allowing characterization of the target antigen(s) are obligatory. Treatment of pemphigus with prednisone at an initial dose of 1–1.5 mg/kg in combination with azathioprine is currently recommended by most dermatologists as well as by the European Expert Group as the therapy of choice in typical

cases, whereas other immunosuppressive agents, biological drugs, and intravenous immunoglobulins should be considered in refractory cases and rare subsets of pemphigus.

WPROWADZENIE

Pęcherzyca jest akantolityczną chorobą pęcherzową błon śluzowych i/lub skóry, wywołaną obecnością patogennych autoprzeciwciał w krążeniu oraz związanych *in vivo* w przestrzeniach międzykomórkowych naskórka, które są skierowane przeciwko różnym cząsteczkom adhezyjnym desmosomów. Obraz i przebieg kliniczny poszczególnych odmian pęcherzycy zależy od rodzaju antygeny rozpoznawanego przez autoprzeciwciała oraz stopnia zaawansowania procesu chorobowego [1–3]. Diagnostyka pęcherzycy opiera się na stwierdzeniu obecności przeciwciał IgG, rzadko IgA, związanych w przestrzeniach międzykomórkowych wielowarstwowego nabłonka skóry i/lub błon śluzowych w bezpośrednim badaniu immunopatologicznym, które powinno być uzupełnione badaniami immunologicznymi surowicy pozwalającymi na określenie antygeny rozpoznawanego przez autoprzeciwciała, co umożliwi rozpoznanie odmiany klinicznej pęcherzycy [4]. Leczenie tej potencjalnie śmiertelnej choroby polega na stosowaniu glikokortykosteroidów skojarzonych z lekami immunosupresyjnymi, najczęściej azatiopryną, przy czym inne leki immunosupresyjne, leki biologiczne czy dożylnie podawane immunoglobuliny znajdują zastosowanie w przypadkach opornych na klasyczne leczenie oraz w rzadkich odmianach pęcherzycy [5–7].

Do tej pory nie stworzono ogólnosięwiatowego konsensusu dotyczącego diagnostyki i leczenia pęcherzycy, chociaż w niektórych krajach już powołano grupy eksperckie, które opracowały wytyczne dotyczące postępowania dla dermatologów w swoich krajach [8]. Poniżej przedstawiamy konsensus diagnostyki i leczenia pęcherzycy opracowany przez grupę ekspertów powołaną przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, oparty na wytycznych Europejskiego Towarzystwa Akademii Dermatologii i Wenerologii [9] oraz uwzględniający warunki i ograniczenia prawno-finansowe w Polsce.

INFORMACJE KLINICZNE

Badanie podmiotowe

Wywiad powinien obejmować informacje umożliwiające ustalenie:

a) początku i przebiegu choroby;

- b) występowania objawów towarzyszących pęcherzycy, takich jak ból, świąd, zaburzenia połykania, utrata masy ciała, zmiany spojówkowe i laryngologiczne, zaburzenia w oddawaniu moczu, zmiany na narządach płciowych, zaburzenia neurologiczne;
- c) występowania chorób i dolegliwości współistniejących, które wpływają na konieczność ograniczenia dawek stosowanych glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych; do takich chorób należą: cukrzyca, nadciśnienie, infekcje, nowotwory, choroby hematologiczne, endokrynologiczne i kardiologiczne;
- d) czy pacjentka jest w ciąży lub czy stosuje skuteczną antykoncepcję, szczególnie gdy rozważane jest leczenie lekami immunosupresyjnymi u kobiety w wieku reprodukcyjnym;
- e) przyjmowania w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed wystąpieniem pęcherzycy leków uznanych za ją wywołujące i/lub podtrzymujące, tj.: d-penicylaminy, inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, inhibitorów receptora dla angiotensyny, β -adrenolityków, cefalosporyn, fenylobutazonu, pyritinolu, tioproniny, piroksykamu, ryfampicyny;
- f) wpływu choroby na jakość życia (kwestionariusz jakości życia).

Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym należy ustalić:

- a) rozległość zmian skórnych lub śluzówkowych (skala PDAI – tab. 1.);
- b) obecność zaburzeń funkcji narządów wewnętrznych, takich jak: utrudnione połykanie, utrata masy ciała, objawy dyzuryczne, osłabienie widzenia, opadanie powiek, diplopia, osłabienie siły mięśniowej;
- c) nasilenie objawu Nikolskiego: typ 1 (dodatni w skórze zdrowej w okolicy zmian pęcherzowych), typ 2 (dodatni w skórze zdrowej oddalonej od zmian skórnych);
- d) masę ciała, ciśnienie tętnicze, stan ogólny pacjenta (skala Karnowskiego).

ODMIANY KLINICZNE PĘCHERZYCY I JEJ PRZEBIEG

Pęcherzyca zwykła

Pęcherzyca zwykła (*pemphigus vulgaris* – PV) rozpoczyna się najczęściej podstępnie, niebolesnymi

Tabela I. Skala aktywności pęcherzycy (wg Murrell DF i inni. J Am Acad Dermatol 2008)

Lokalizacja anatomiczna	Aktywność	Ustępowanie
Skóra	Pęcherze/nadżerki lub nowe rumienie	Przebarwienia pozapalne
	0 – brak	
	1 – 1–3 zmian, jedna > 2 cm średnicy, żadna nie większa niż 6 cm	0 – brak
	2 – 2–3 zmiany, przynajmniej dwie > 2 cm średnicy, żadna nie większa niż 6 cm	1 – obecne
	3 – > 3 zmian, żadna nie większa niż 6 cm	
	5 – > 3 zmian i/lub przynajmniej jedna > 6 cm	
	10 – > 3 zmian i/lub przynajmniej jedna > 16 cm lub zajęcie całej okolicy	
uszy		
nos		
reszta twarzy		
szyja		
klatka piersiowa		
brzuch		
plecy, pośladki		
kończyny górne		
ręce		
kończyny dolne		
stopy		
okolica płciowa		
Suma	/120	/12

Skóra owłosiona głowy	Pęcherze/nadżerki lub nowe rumienie	Przebarwienia pozapalne
	0 – brak	
	1 – zmiany w obrębie jednego kwadrantu	0 – brak
	2 – zmiany w obrębie dwóch kwadrantów	1 – obecne
	3 – zmiany w obrębie trzech kwadrantów	
	5 – zmiany rozsiane na skórze głowy	
	10 – przynajmniej jedna zmiana > 6 cm	
Suma (0–10)	/10	/1

Błony śluzowe	Pęcherze/nadżerki
	0 – brak
	1 – 1 zmiana
	2 – 2–3 zmiany
	5 – > 3 zmian lub 2 zmiany > 2 cm
	10 – zajęcie całej okolicy
spojówki	
nos	
policzki	
podniebienie twarde	
podniebienie miękkie	
dziąsła szczęki	
dziąsła żuchwy	
język	
dno jamy ustnej	
wargi	
tylna ściana gardła	
narządy płciowe	
Suma	/120

Aktywność w sumie

Ustępowanie w sumie

nadżerkami na błonach śluzowych policzków, podniebienia miękkiego oraz twardego i/lub nadżerkowym zapaleniem dziąseł. Początkowo sprawiające niewielkie dolegliwości nadżerki z czasem stają się bolesne i utrudniają przyjmowanie pokarmów. Rzadziej początek choroby jest nagły. Nadżerki mogą zajmować krtań, przelyk, spojówki, okolice narządów płciowych i odbytu [2, 9, 10].

Zmiany skórne występują po upływie kilku tygodni lub miesięcy i towarzyszą zmianom na błonach śluzowych. Mają charakter pęcherzy lub pęcherzyków o wiotkiej pokrywie, wypełnionych płynem surowicznym, które samoistnie pękają, tworząc sączące nadżerki, często są zlokalizowane na klatce piersiowej w okolicy łojotokowej, na twarzy, skórze owłosionej głowy, nierzadko rozpoczynają się w miejscach urażonych, w okolicach otworów naturalnych i fałdów skóry, okolicy pępka. Jeśli nie są leczone, mają tendencję do uogólniania się. Nadżerki powodują uczucie pieczenia, rzadziej świąd. W przypadkach pęcherzycy o ciężkim przebiegu mogą zajmować skórę owłosioną głowy i twarz. Innym objawem ciężkiej pęcherzycy jest spełzanie płytek paznokciowych.

Pęcherzyca bujająca

Pęcherzyca bujająca (*pemphigus vegetans*) jest bardzo rzadką odmianą pęcherzy zwykłej, która charakteryzuje się klinicznie obecnością zmian brodawkowych, bujających i krostkowych. W odmianie Neumana stwierdza się zmiany brodawkowe wokół ust, a w odmianie Hallopeau zmiany krostkowe i bujające występują w dołach pachowych i fałdach pachwinowych [2, 9, 10].

Pęcherzyca liściasta, łojotokowa i rumieniowa

Zmiany skórne o charakterze pęcherzy o wiotkiej pokrywie, szybko ulegających samoistnemu pękaniu, w przebiegu pęcherzycy liściastej, łojotokowej i rumieniowej (*pemphigus foliaceus* – PF) przekształcają się w miodowożółte strupy. Zmiany zlokalizowane są w górnej części klatki piersiowej i płuców, szczególnie w okolicach łojotokowych, a także na twarzy i skórze owłosionej głowy. W przypadkach nieleczonych może wystąpić erytrodermia. Błony śluzowe są wolne [2, 9, 10].

Pęcherzyca paraneoplastyczna

Pęcherzyca paraneoplastyczna (ang. *paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic multiorgan syndrome* – PNP/PAMS) współistnieje z chorobami nowotworowymi, najczęściej z rozrostami limforetikularnymi, takimi jak niezrębne chłoniaki, przewlekła białaczka limfocytarna, a także z grasiczakiem i guzem Castlemana. U 1/3 chorych pęcherzyca jest wykrywana przed

zdiagnozowaniem nowotworu, zwłaszcza że objawy PNP/PAMS mogą wyprzedzać chorobę nowotworową. Klinicznie ta odmiana pęcherzycy charakteryzuje się wybitną predylekcją do zajmowania błon śluzowych. Początkowo występuje zapalenie czerwieni warg, często krwotoczne, wrzodzące zapalenie jamy ustnej, bolesne nadżerki prowadzące do zaburzeń połykania. Zmianom w jamie ustnej towarzyszy bliznowaciejące zapalenie spojówek i zapalenie rogówki, a także nadżerki na błonach śluzowych narządów płciowych. U części pacjentów nadżerki powstają w obrębie gardła, nosa oraz przelyku i powodują ból podczas połykania oraz refluksu.

Zmiany skórne są wielopostaciowe – od przypominających liszaj płaski do zmian typu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft versus host disease* – GVHD), mogą przypominać także rumień wielopostaciowy lub pemfigoid, a najczęściej pęcherzycę zwykłą. Zmianom skórnym i śluzówkowym mogą towarzyszyć zagrażające życiu zmiany płucne o charakterze zapalenia pęcherzyków płucnych i/lub obturacyjnego zapalenia oskrzeli (*bronchiolitis obliterans*), które jest złym objawem rokowniczym [2, 9, 10].

Pęcherzyca opryszczkowata

Termin „pęcherzyca opryszczkowata” (*pemphigus herpetiformis*) został wprowadzony przez Jabłońską i wsp. w 1976 roku dla przypadków, w których obraz kliniczny przypomina *dermatitis herpetiformis*, a wyniki badań immunopatologicznych odpowiadają pęcherzycy [11]. U większości chorych objawy są ograniczone do skóry, a antygenem jest desmogleina 1, natomiast u około 20% stwierdza się zmiany śluzówkowe, a antygenem jest desmogleina 3. W ostatnich latach wykazano reaktywność surowic od chorych na pęcherzycę opryszczkowatą z desmokolinami. Ta odmiana pęcherzycy przebiega łagodnie w porównaniu z klasycznymi odmianami *pemphigus* i zwykle odpowiada na leczenie małymi dawkami prednizonu w połączeniu z dapsonem [12].

Pęcherzyca IgA

Znane są dwa warianty pęcherzycy mediowanej przeciwciałami IgA (*pemphigus-IgA*): *subcorneal pustular dermatosis* (SPD) oraz *intra-epidermal neutrophilic type* (IEN). Zmiany skórne mają charakter krost usadowionych na rumieniowej podstawie w SPD oraz krost o układzie obrączkowym na tułowiu w IEN [9, 10].

DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA

Najważniejszym badaniem diagnostycznym dla rozpoznania pęcherzycy jest bezpośrednio badanie immunopatologiczne skóry lub błon śluzowych. Ko-

nieczne jest badanie surowicy metodami immunologicznymi, które umożliwiają określenie antygeny rozpoznawanego przez autoprzeciwciała, co pozwala na ustalenie typu pęcherzycy.

Badanie histopatologiczne nie jest obligatoryjne, ale w szczególnych przypadkach może być pomocne.

Bezpośrednie badanie immunofluorescencyjne

Do bezpośredniego badania immunofluorescencyjnego (ang. *direct immunofluorescence* – DIF) należy pobrać wycinek ze skóry zdrowej w odległości nie większej niż 1 cm od zmiany. W przypadku zajęcia wyłącznie błon śluzowych wycinek pobiera się z otoczenia zmian w tej lokalizacji. Można też wykonać DIF włosów wyszarpiętych z owłosionej skóry głowy [13]. Pobrany wycinek powinien być przetransportowany do laboratorium w płynie Michela w temperaturze pokojowej lub zamrożony w ciekłym azocie i transportowany na suchym lodzie. Jeśli spodziewany czas transportu wycinka nie przekroczy 6 godzin, pobraną tkankę można przesyłać nawet w soli fizjologicznej w temperaturze otoczenia, natomiast idealnym rozwiązaniem jest skierowanie chorego do najbliższego ośrodka referencyjnego w celu konsultacji połączonej z pobraniem wycinka do badania immunopatologicznego.

W badaniu DIF stwierdza się związane *in vivo* linijne, rzadziej ziarniste złożki IgG, IgG4 i komplement (lub IgA w przypadkach pęcherzycy IgA) w przestrzeniach międzykomórkowych naskórka lub nabłonka. W przypadkach PNP/PAMS mogą być obecne ponadto linijne złożki IgG wzdłuż błony podstawnej [9, 10].

Pośrednie badanie immunofluorescencyjne

Badanie metodą immunofluorescencji pośredniej (ang. *indirect immunofluorescence* – IIF) przeprowadza się na kilku substratach. Przelyk małpy lub człowieka jest najlepszym substratem do wykrycia przeciwciał typowych dla pęcherzycy zwykłej, natomiast naskórek ludzki lub przelyk świnki morskiej okazuje się najlepszy do wykrywania przeciwciał typowych dla pęcherzycy liściastej. Płuco lub pęcherz moczowy szczura służą do wykrywania przeciwciał charakterystycznych dla PNP/PAMS. W badaniu IIF stwierdza się reakcję surowicy w przestrzeniach międzykomórkowych o układzie sieci rybackiej [10].

Do badań IIF można wykorzystać dostępne w handlu substraty scalone (Biochip), zawierające m.in. komórki transfekowane desmogleinami.

Badanie surowicy metodą ELISA

Dzięki badaniu metodą ELISA można stwierdzić reaktywność surowicy z desmogleiną 1 (Dsg1) w przypadku pęcherzycy liściastej lub z desmogleiną 3

(Dsg3) w przypadku pęcherzycy zwykłej ograniczonej do błon śluzowych, lub z Dsg3 i Dsg1 w przypadku pęcherzycy błon śluzowych i skóry [10]. Test ELISA jest dostępny komercyjnie. W Polsce badania te są wykonywane bezpłatnie u wszystkich chorych na pęcherzycę w wyznaczonych laboratoriach referencyjnych (Warszawa, Poznań).

Za pomocą testu ELISA możliwe jest wykrycie specyficznego IgG w 90% przypadków pęcherzycy badanych w aktywnej fazie choroby. Wyniki testu ELISA korelują z aktywnością choroby, rozległością zmian skórnych i mogą stanowić narzędzie do kontrolowania leczenia oraz oceny zagrożenia nawrotem choroby u osób będących w remisji klinicznej.

W przypadku podejrzenia PNP/PAMS test ELISA na desmogleiny może być pozytywny, dlatego diagnostyka immunologiczna tej odmiany pęcherzycy powinna być uzupełniona o metodę różnicującą z innymi odmianami *pemphigus*, np. test immunofluorescencyjny na pęcherzu moczowym szczura albo badanie techniką immunoblotu.

Immunoblot i immunoprecypitacja

Metody immunoblotu (IB) i immunoprecypitacji (IP) w przypadkach pęcherzycy zwykłej i liściastej mają charakter testów uzupełniających, natomiast są istotne w diagnostyce PNP/PAMS. Badania immunoblotu i immunoprecypitacji przeprowadza się na ekstrakcie z keratynocytów, co umożliwia ocenę reaktywności surowic z następującymi antygenami: enwoplakiną (210 kDa) i periplakiną (190 kDa) (obecnie dostępna komercyjnie również ELISA), desmogleiną 3 (130 kDa), desmogleiną 1 (160 kDa), desmokolinami, desmoplakinami, antygenem BP180 i BP230, plektyną (500 kDa) i α 2-makroglobuliną (A2ML1, 170 kDa) [9].

Przeciwciała IgG przeciwko enwoplakinie i periplakinie i/lub A2ML1 są wysoce specyficzne dla PNP/PAMS. Przeciwciała IgG przeciwko desmoplakinom, antygenowi BP230 i plektynie mogą być obecne również w innych typach pęcherzycy [9].

Niemal 100-procentową czułość w diagnostyce PNP/PAMS uzyskuje się poprzez skojarzenie dwóch z trzech technik serologicznych (IIF/IB/IP) [9].

Badanie histopatologiczne

Wycinek wielkości 4 mm powinien być pobrany ze świeżego pęcherzyka (do 24 godzin), utrwalony w 4-procentowym roztworze formaliny i przesłany do rutynowego badania histopatologicznego. W przypadku pęcherzycy zwykłej i PNP/PAMS stwierdza się akantolizę ponad warstwą podstawną, a w przypadku pęcherzycy liściastej – podrogową. W przypadkach pęcherzycy IgA akantoliza może być nieobecna, a w obrazie mikroskopowym przeważają nacieki z granulocytów obojętnochłonnych (nacieki

neutrofilowe). W przypadkach pęcherzycy IgA typu IEN nacieki neutrofilowe tworzą krosty śródskórne, a w przypadkach pęcherzycy IgA typu SPD nacieki neutrofilowe tworzą krosty podrogowe. W pęcherzycy opryszczkowej obraz histopatologiczny jest podobny do obrazu pęcherzycy IgA [10].

Badania niezbędne i zalecane przed leczeniem immunosupresyjnym

Przed rozpoczęciem leczenia ogólnego glikokortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi niezbędne jest wykonanie następujących badań:

- morfologii z rozmazem,
- kreatyniny i elektrolitów,
- poziomu glikemii na czczo,
- transaminaz, γ -glutamylotranspeptydazy, fosfatazy alkalicznej,
- stężenia albumin i globulin,
- ogólnego moczu,
- rentgenografii klatki piersiowej.

Można zlecić badania i przeprowadzić następujące konsultacje:

- HBV, HCV, HIV,
- ultrasonografia jamy brzusznej,
- Quantiferone lub PPD w przypadku ryzyka wystąpienia gruźlicy,
- aktywność G6PD w surowicy, stężenie bilirubiny, retikulocyty, jeśli planowana jest terapia dapsone,
- β -HCG w celu wykluczenia ciąży u kobiet w wieku reprodukcyjnym,
- osteodensytometria przed leczeniem glikokortykosteroidami,
- konsultacja okulistyka w celu wykluczenia jaskry lub zaćmy,
- konsultacja laryngologiczna, urologiczna, neurologiczna w przypadku obecności zmian na błonach śluzowych jamy ustnej i narządów płciowych oraz zaburzeń neurologicznych,
- poziom (niedobór) IgA w surowicy, jeśli planowane jest leczenie IVIG.

LECZENIE

Założenia

Celami leczenia są zagojenie zmian na skórze i błonach śluzowych, zapobieganie nawrotom choroby, ograniczenie działań ubocznych długotrwałej immunosupresji i/lub glikokortykosteroidoterapii i w efekcie poprawa jakości życia pacjentów.

Pacjenci z ciężką pęcherzycą błon śluzowych i skóry oraz pęcherzycą PNP/PAMS wymagają hospitalizacji. Z chwilą uzyskania konsolidacji zmian skórnych, co pozwala na obniżanie dawek leków,

pacjenci mogą być leczeni ambulatoryjnie, podobnie jak większość chorych z ograniczonymi i łagodnymi odmianami pęcherzycy. Leczenie powinno być prowadzone przez dermatologa doświadczonego w terapii pęcherzycy w ścisłej współpracy z ośrodkiem klinicznym, co zapewnia możliwość diagnostyki laboratoryjnej i monitoringu leczenia. W przypadku pęcherzycy występującej u dzieci terapię powinien prowadzić zespół specjalistów na czele z dermatologiem doświadczonym w leczeniu dzieci w ścisłej współpracy z ośrodkiem klinicznym oraz pediatrą.

Leki pierwszego rzutu

Glikokortykosteroidy. W leczeniu pęcherzycy lekiem pierwszego rzutu jest prednizon lub prednizolon w dawce początkowej 1,0–1,5 mg/kg m.c. w pęcherzycy zwykłej błon śluzowych i skóry. W pęcherzycy ograniczonej do błon śluzowych lub w pęcherzycy liściastej dawka początkowa może być mniejsza (0,5–1,0 mg/kg m.c.).

W przypadku niezyskania kontroli zmian skórnych w ciągu 2 tygodni leczenia dawka prednizonu lub prednizolonu powinna być zwiększona maksymalnie do 2 mg/kg m.c. Glikokortykosteroidy powinny być kojarzone z lekami immunosupresyjnymi od początku terapii w przypadkach ciężkiej pęcherzycy i/lub w przypadkach zwiększonego ryzyka wystąpienia działań ubocznych związanych z przewlekłą glikokortykosteroidoterapią [8, 9, 14–17].

Leki immunosupresyjne. Lekiem immunosupresyjnym pierwszego rzutu wg stanowiska grupy eksperckiej, który powinien być stosowany w połączeniu z prednizonem, jest **azatiopryna** (w dawce 1–3 mg/kg m.c./dobę). Leczenie należy rozpocząć od dawki 50 mg/dobę w celu sprawdzenia tolerancji leku, a następnie (po tygodniu) stopniowo zwiększać dawkę pod kontrolą morfologii (i ewentualnie badania aktywności metylotransferazy tiopurynowej, TPMT) [18].

Leki drugiego rzutu

Do leków drugiego wyboru stosowanych w leczeniu pęcherzycy zalicza się:

- mykofenolan mofetylu w dawce 2 g/dobę (lub kwas mykofenolowy w dawce 1440 mg/dobę). Leki te należy rozważać w przypadkach nietolerancji azatiopryny. W terapii należy stopniowo zwiększać dawkę leku o jedną kapsułkę tygodniowo w celu zwiększenia tolerancji leku [15];
- monoklonalne przeciwciała anti-CD20 (np. rytuksymab 2 × 1 g *i.v.* w dwóch dawkach podzielonych, podawanych co 2 tygodnie lub 4 × 375 mg/m² podawanych co tydzień) [19–22];
- dożylnie immunoglobuliny (IVIG) w dawce 2 g/kg m.c. przez 3–5 dni (pulsy podawane co miesiąc) [23];

- d) cyklofosfamid doustnie w dawce 1–2 mg/kg m.c./dobę lub dożylnie w dawce 500 mg/miesiąc [24, 25];
- e) w uzasadnionych przypadkach metyloprednizolon dożylnie w dawce 0,5–1 g/dobę przez 3 kolejne dni w miesiącu z następczym stosowaniem metyloprednizolonu doustnie w dawce początkowej odpowiadającej 0,5–0,75 mg prednizonu/kg m.c./dobę, stopniowo zmniejszanej [5, 26];
- f) dapson w dawce 100 mg/dobę lub $\leq 1,5$ mg/kg m.c./dobę [27].

Przeciwciała monoklonalne anti-CD20 (rytuksymab lub ofatumumab)

Rytuksymab lub ofatumumab są wskazane u pacjentów, u których nie można odstawić leczenia z powodu nawrotów, a dawka prednizonu kontrolująca chorobę jest wyższa niż 10 mg/dobę w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym. Są to przypadki tzw. kortykosteroidozależne [22]. Ponadto podawanie rytuksymabu jest postępowaniem z wyboru w przypadkach pęcherzyca odpornej na leczenie immunosupresyjne – przypadki tzw. kortykosteroidooporne. Za takie uważa się przypadki pęcherzyca leczonej pełną dawką prednizonu i azatiopryny, w których w ciągu 3 miesięcy leczenia nie można uzyskać kontroli zmian skórnych. Rytuksymab jest lekiem pierwszego rzutu w pęcherzyca paraneoplastycznej [22]. Rytuksymab podaje się w dawce 1000 mg w odstępie 2 tygodni albo 4×375 mg/m² raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie. Podawanie rytuksymabu powinno być skojarzone ze zmniejszeniem dawek glikokortykosteroidów i leków immunosupresyjnych. Podawanie rytuksymabu może być skojarzone z krótkotrwałym (do 4 miesięcy) podawaniem prednizonu oraz długoterminowym (powyżej 12 miesięcy) stosowaniem leków immunosupresyjnych. W przypadku nawrotu choroby należy rozważyć podanie pojedynczej dawki 500 mg, ale nie wcześniej niż po upływie 6 miesięcy od ostatniego podania leku [22]. Ciężkie powikłania związane ze stosowaniem rytuksymabu, takie jak postępująca wieloogniskowa encefalopatia oraz zagrażające życiu infekcje, występują rzadko i są trudne do precyzyjnego oszacowania. Znane są też doniesienia, że rytuksymab zastosowany jako terapia wyjściowa lub inicjująca umożliwia uzyskanie trwałej remisji choroby.

Ofatumumab jest lekiem dostępnym w Polsce jedynie w badaniach klinicznych.

Dożylne immunoglobuliny

Leczenie immunoglobulinami dożylnymi (IVIG) powinno być skojarzone z podawaniem glikokortykosteroidów na początku terapii. Leki te stosuje się w dawce 2 g/kg m.c./cykl, przy czym cykl trwa 2–5 dni, a cykle powtarza się początkowo co miesiąc [20]. Taki sposób podawania IVIG pozwala na uniknięcie bólów głowy i nudności. Ważnym, choć rzadkim po-

wikłaniem leczenia IVIG jest zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, które występuje najczęściej u osób z napadami migreny. Przeciwwskazaniem do terapii IVIG jest niedobór IgA.

Immunoadsorpcja

Immunoadsorpcja jest metodą wykorzystywaną w Niemczech do leczenia chorych na pęcherzycę, którzy nie odpowiedzieli dostatecznie na standardowe leczenie immunosupresyjne (prednizon w połączeniu z azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu). W Polsce metoda ta jest obecnie niedostępna [28].

Leczenie wspomagające

Leczenie pęcherzycy wspomagają:

- a) żel z fluocynolonem na nadżerki na błonach śluzowych jamy ustnej [28, 29],
- b) ostrykiwanie nadżerek zlokalizowanych na błonach śluzowych acetonidem triamcinolonu,
- c) propionian klobetazolu lub inhibitory kalcyneuryny na nadżerki na skórze,
- d) środki antyseptyczne, np. roztwór oktenidyny do odkażania nadżerek,
- e) opatrunki antyadhezyjne stosowane na rozległe nadżerki w okolicach urażonych,
- f) środki przeciwbólowe, takie jak paracetamol lub opioidy, w razie potrzeby,
- g) żele z miejscowymi analgetykami do stosowania na błony śluzowe,
- h) kontrola laryngologiczna lub stomatologiczna,
- i) ustalenie odpowiedniej diety z dietetykiem (u osób z utrudnionym połykaniem oraz powikłaniami glikokortykosteroidoterapii ogólnej).

Przewlekła glikokortykosteroidoterapia

W przypadku przewlekłej glikokortykosteroidoterapii stosuje się inhibitory pompy protonowej jako profilaktykę choroby wrzodowej, suplementację potasem, włącza profilaktykę osteoporozy, jeśli planowane leczenie jest dłuższe niż 6 miesięcy (suplementacja witaminą D i wapniem). Należy również przeprowadzić ocenę osteoporozy (densytometria na początku terapii oraz co 2 lata), kontrolę okulistyczną (zaćma, jaskra), włączyć profilaktykę przeciwgrzybiczą (flukonazol w dawce 200 mg/tydzień), ogólne leczenie przeciwgrzybicze, przeciwwirusowe i antybiotykoterapię w koniecznych przypadkach, leki przeciwwkrzepliwne u chorych z ryzykiem wystąpienia zatorowości oraz zastosować wsparcie psychologiczne.

MONITOROWANIE LECZENIA

Pęcherzyca ma przewlekły i nawrotowy przebieg, który wymaga stałego kontrolowania zmian

skórnych i śluzówkowych, parametrów immunologicznych choroby i potencjalnych działań ubocznych stosowanych leków. Monitorowanie umożliwia ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, a także ustalenie planu systematycznej, powolnej redukcji dawek leków immunosupresyjnych, aż do ich odstawienia.

Definicje parametrów aktywności klinicznej pęcherzycy

Kontrola aktywności choroby to moment, w którym przestają pojawiać się nowe zmiany pęcherzowe, a nadżerki zaczynają się goić. Faza konsolidacji to okres minimum 2 tygodni, w którym minimum 80% zmian skórnych uległo wygojeniu, a nowe zmiany nie powstają. Od tego momentu można rozpocząć stopniowe redukowanie dawek leków immunosupresyjnych. Remisja całkowita podtrzymywana leczeniem definiowana jest jako brak zmian skórnych przy stosowaniu minimalnych dawek leków (prednizon w dawce ≤ 10 mg/dobę lub ekwiwalent przez minimum 2 miesiące). Remisja bez leczenia to stan braku zmian skórnych trwający co najmniej 2 miesiące od odstawienia terapii. Nawrót choroby oznacza pojawianie się 3 lub więcej nowych zmian w ciągu miesiąca obserwacji, które nie goją się samoistnie w ciągu tygodnia [31].

Postępowanie po uzyskaniu konsolidacji choroby

Czas do zagojenia się zmian skórnych wynosi zwykle 1-3 miesiące, natomiast zmniejszanie dawki prednizonu należy rozpocząć z chwilą uzyskania fazy konsolidacji. Dawki prednizonu powinno się zmniejszać o 20% w odstępach 2-tygodniowych do uzyskania dawki 20 mg/dobę, a potem obniżyć je wolniej. W razie pojawienia się pojedynczych zmian (1 lub 2) w czasie zmniejszania dawki glikokortykosteroidów wskazany jest powrót do leczenia poprzednią skuteczną dawką. W razie nawrotu choroby (pojawienie się 3 i więcej nowych zmian) dawka prednizonu powinna być zwiększona o dwa poziomy i stosowana do uzyskania kontroli zmian skórnych, a następnie ponownie zmniejszana co 2 tygodnie, natomiast w przypadku nieuzyskania kontroli zmian skórnych należy powrócić do dawki początkowej. W razie nawrotu pęcherzycy u osób leczonych wyłącznie prednizonem powinno się dołączyć lek immunosupresyjny. W przypadku nawrotu pęcherzycy u osób leczonych prednizonem w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym należy zmienić lek immunosupresyjny albo jeśli jest to możliwe, rozważyć leczenie IVIG lub rytuksymabem [17-20]. Trzeba jednocześnie pamiętać, że zwiększenie dawki leków immunosupresyjnych podnosi ryzyko wystąpienia powikłań, dlatego pacjent wymaga szcze-

gólnej kontroli. Utrzymywanie się wysokiego poziomu przeciwciał skierowanych przeciwko Dsg1 w badaniu ELISA zwiastuje nawrót choroby, podczas gdy wysoki poziom przeciwciał anti-Dsg3 nie zawsze koreluje z nawrotem zmian na błonach śluzowych [9].

Schemat kontroli pacjenta

Skuteczność prowadzonego leczenia ocenia się głównie na podstawie badania klinicznego. Częstość wizyt lekarskich i ewentualnych badań zależy od stanu klinicznego pacjenta, ciężkości zmian skórnych w czasie leczenia (skala PDAI), rodzaju stosowanych leków pod kątem ich tolerancji i ewentualnych działań ubocznych. Początkowo wizyty powinny być planowane co 2 tygodnie do momentu kontroli choroby, następnie raz na miesiąc przez kolejne 3 miesiące, później co 2 miesiące [31].

W czasie wizyt kontrolnych należy zwracać uwagę, czy prowadzone leczenie kontroluje zmiany skórne i zmiany na błonach śluzowych, a także czy występują ewentualne działania niepożądane stosowanego leczenia, w szczególności:

- zależne od przewlekłej glikokortykosteroidoterapii, takie jak: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, choroby psychiczne, zaćma, jaskra, osteoporoza,
- zależne od stosowania glikokortykosteroidów z lekami immunosupresyjnymi; infekcje, szczególnie układu oddechowego, zapalenie wątroby,
- zależne od stosowania leków immunosupresyjnych – zaburzenia hematologiczne, np. leukopenia, i choroby układu oddechowego, a w przypadku stosowania dapsonu – niedokrwistość, zapalenie wątroby.

INFORMACJE DLA PACJENTÓW I OSÓB UPOWAŻNIONYCH DO INFORMOWANIA O STANIE ZDROWIA

Pacjenci i osoby upoważnione do informowania o stanie zdrowia powinni być powiadomieni o:

- a) przebiegu i rokowania choroby, występowaniu możliwych nawrotów,
- b) możliwości jej leczenia i występowaniu ewentualnych działań ubocznych leków.

Należy pacjentów uprzedzić o istnieniu czynników zaostrzających pęcherzycę lub powodujących jej nawrót. Do takich czynników zalicza się opalanie, stosowanie niektórych leków (patrz wywiad, punkt e), dietę bogatą w składniki zawierające grupy tiolowe (por, cebula, czosnek).

W Polsce nie ma dotychczas grup wsparcia dla chorych na pęcherzycę i ich rodzin, ale pacjenci powinni być zachęceni do ich utworzenia w porozumieniu z takimi grupami działającymi w Europie Zachodniej i USA, jak: *International Pemphigus and Pemphigoid*

Foundation (www.pemphigus.org), *Pemphigus und Pemphigoid Selbsthilfe* e. V. (www.pemphigus-pemphigoid-selbsthilfe.de), *Pemphigus-Pemphigoid-France* (www.pemphigus.asso.fr), *Pemphigus Vulgaris Network* (www.pemphigus.org.uk).

Piśmiennictwo

1. Joly P., Litrowski N.: Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol* 2011, 29, 432-436.
2. Kneisel A., Hertl M.: Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011, 9; 844-856.
3. Kneisel A., Hertl M.: Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011, 9, 927-947.
4. Amagai M., Klaus-Kovtun V., Stanley J.R.: Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991, 67, 869-877.
5. Dańczak-Pazdrowska A., Pazdrowski J., Bowszyc-Dmochowska M., Dmochowski M.: Zmiany w krtani w pęcherzycy zwykłej z dominacją zmian na błonach śluzowych. *Otolaryngol Pol* 2007, 61, 509-512.
6. Martin L.K., Werth V., Villanueva E., Segall J., Murrell D.F.: Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 1, CD006263.
7. Martin L.K., Werth V.P., Villanueva E.V., Murrell D.F.: A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 2011, 64, 903-908.
8. Joly P., Bernard P., Bedane C., Prost C., Ingen-Housz-Oro S.: Pemphigus. Guidelines for the diagnosis and treatment. *Centres de reference des maladies bulleuses autoimmunes. Societe Francaise de Dermatologie. Ann Dermatol Venereol* 2011, 138, 252-258.
9. Hertl M., Karpati S., Borradori L., Feliciani C., Joly P., Kowalewski C. i inni: Development of European Guideline Autoimmune Bullous Diseases guided by The European Academy of Dermatology and Venerology (EADV). *Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment. JEADV* 2014 (submitted).
10. Mihai S., Sitaru C.: Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Cell Mol Med* 2007, 11, 462-481.
11. Jablonska S., Chorzelski T.P., Beutner E.H., Jarząbek-Chorzelska M.: Herpetiform pemphigus, a variable pattern of pemphigus. *Int J Dermatol* 1975, 14, 353-359.
12. Kasperkiewicz M., Kowalewski C., Jabłońska S.: Pemphigus herpetiformis: from first description until now. *J Am Acad Dermatol* 2014, 70, 780-787.
13. Dańczak-Pazdrowska A., Bowszyc-Dmochowska M., Mariak I., Dmochowski M.: Pęcherzyca zwykła u dwóch braci. Pęcherzycowe złoży IgG4 w mieszkach włosowych. *Postep Derm Alergol* 2003, 20, 365-370.
14. Chams-Davatchi C., Mortazavizadeh A., Daneshpazhooh M., Davatchi F., Balighi K., Esmaili N. i inni: Randomized double blind trial of prednisolone and azathioprine, vs. prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris. *JEADV* 2013, 27, 1285-1292.
15. Beissert S., Werfel T., Frieling U., Bohm M., Sticherling M., Stadler R. i inni: A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2006, 142, 1447-1454.
16. Ioannides D., Apalla Z., Lazaridou E., Rigopoulos D.: Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study. *JEADV* 2012, 26, 855-860.
17. Chams-Davatchi C., Esmaili N., Daneshpazhooh M., Valikhani M., Balighi K., Hallaji Z. i inni: Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007, 57, 622-628.
18. Jackson A.P., Hall A.G., McLelland J.: Thiopurine methyltransferase levels should be measured before commencing patients on azathioprine. *Br J Dermatol* 1997, 136, 133-134.
19. Kasperkiewicz M., Shimanovich I., Meier M., Schumacher N., Westermann L., Kramer J. i inni: Treatment of severe pemphigus with a combination of immunoadsorption, rituximab, pulsed dexamethasone and azathioprine/mycophenolate mofetil: a pilot study of 23 patients. *Br J Dermatol* 2012, 166, 154-160.
20. Ahmed A.R., Spigelman Z., Cavacini L.A., Posner M.R.: Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006, 355, 1772-1779.
21. Joly P., Mouquet H., Roujeau J.C., D'Incan M., Gilbert D., Jacquot S. i inni: A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007, 357, 545-552.
22. Hertl M., Zillikens D., Borradori L., Bruckner-Tuderman L., Burckhard H., Eming R. i inni: Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008, 6, 366-373.
23. Amagai M., Ikeda S., Shimizu H., Iizuka H., Hanada K., Aiba S. i inni: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009, 60, 595-603.
24. Pasricha J.S., Khaitan B.K., Raman R.S., Chandra M.: Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy for pemphigus. *Int J Dermatol* 1995, 34, 875-882.
25. Nousari C.H., Brodsky R., Anhalt G.J.: Evaluating the role of immunoablative high-dose cyclophosphamide therapy in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49, 148-150.
26. Jakubowicz O., Bowszyc-Dmochowska M., Gawęcki W., Gornowicz J., Dmochowski M.: Przypadek śluzówkowo-dominującej odmiany pęcherzycy zwykłej z wykwitami w krtani i złożami pęcherzycowymi we włosach wyszarpiętych z klinicznie niezmięnionej skóry. *Dermatol Klin* 2010, 12, 256-260.
27. Werth V.P., Fivenson D., Pandya A.G., Chen D., Rico M.J., Albrecht J. i inni: 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.
28. Zillikens D., Derfler K., Eming R., Fierlbeck G., Goebele M., Hertl M. i inni: Recommendations for the use of immunoadsorption in the treatment of autoimmune bullous diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007, 5, 881-887.
29. Irajli F., Asilian A., Siadat A.H.: Pimecrolimus 1% cream in the treatment of cutaneous lesions of pemphigus vulgaris: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Drugs Dermatol* 2010, 9, 684-686.
30. Cohen S.N., Lim R.P., Paul C.J., Abdullah A.: Equal efficacy of topical tacrolimus and clobetasone butyrate in pemphigus foliaceus. *Int J Dermatol* 2006, 45, 1379.
31. Murrell D.F., Dick S., Ahmed A.R., Amagai M., Barnadas M.A., Borradori L. i inni: Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, 1043-1046.

Otrzymano: 31 III 2014 r.

Zaakceptowano: 9 IV 2014 r.