

Pemphigus vulgaris ehk harilik villtõbi – interdistsiplinaarne haigus

Kris Lutter¹, Ott Kiens², Eevi Pärsik³

Pemphigus vulgaris on harva esinev raskekujuline autoimmuunne villiline haigus. Haigust põhjustavad autoantikehad, mis tekivad naha basaalmembraani normaalsete komponentide desmogleiin 1 ja 3 vastu, mistõttu epidermises katkevad keratino-tsüütidevahelised seosed ning tagajärjeks on laiaulatuslike villide ja erosioonide teke limaskestadel ja nahal (1). *Pemphigus vulgaris* võib esineda igas vanuses inimestel, kuid sagedamini kesk- ja vanemaealistel patsientidel. Diagnoosi kuldstandardiks on nahabiopsia ning diagnoos kinnitatakse otsese ja/või kaudse immunofluorestsentsmeetodiga (2).

Ravimata juhtudel on tegemist eluohtliku haigusega, mille suremus on ka tänapäeval umbes 5–15%. Enne glükokortikosteroidide kasutusele võtmist 1950. aastatel oli selle haiguse suremus üle 75% (3). Farmakoteraapia eesmärgiks on vähendada põletiku-reaktsiooni ning autoantikehade teket. Raviks kasutatakse kortikosteroidhormoone ja immunosupresseerivaid ravimeid. Varane diagnoos ja õige ravi kiire alustamine parandab prognoosi ning vähendab suremust. Pikaajalise remissiooni saavutamiseks on vajalik regulaarne järelkontroll ning adekvaatne säilitusravi (4–6).

PATOGENEES

Villtõve näol on tegemist haiguste rühmaga, kuhu kuulub üle 10 erineva nosoloogilise diagnoosi. Nende haiguste patogeneetiliseks aluseks on autoantikehade teke naha basaalmembraani normaalsete komponentide vastu (1). Autoimmuunse reaktsiooni põhjused ei ole selged, leitud on seoseid nii geneetiliste tegurite, läbipõetud viirusinfektsioonide kui ka kasutatavate ravimitega (penitsillamiin, kaptopriil) (2).

Üheks raskemini kulgevaks vormiks on eluohtlik *Pemphigus vulgaris* ehk harilik villtõbi. Autoantikehad tekivad naha desmosoomide komponendi desmogleiin 1 ning desmogleiin 3 vastu, katkevad keratino-tsüütide omavahelised sidemed (akantolüüs) ning tagajärjeks on villide teke nii nahal kui ka limaskestadel (3, 7, 8).

EPIDEMIOLOOGIA

Villtõbe esineb kogu maailmas, keskmiselt diagnoositakse 0,75–5 juhtu 1 miljoni inimese kohta aastas (3). *P. vulgaris*, väga raske ja varem sageli surmaga lõppenud haigus, tekib sagedamini 40–60 aasta vanuses (9).

SÜMPTOMAATIKA

Lööbeelementideks on lõdvdad pindmised ning valusad seroosse sisaldisega villid, mis

suurenevad ning laatuivad. Villid lõhkevad kiiresti ning nahale tekivad laialdased pindmised erosioonid, mis hiljem kattuvad kollakate või hemorraagiliste koorikutega (1). Esineb Nikolsky sümptom, s.t epidermis ja/või epiteel irdub ka näiliselt tervelt nahalt või limaskestalt. Eelistatult kahjustub suurte nahavoltide piirkond ning ristluud ja abaluid kattev nahk, kuid suurel osal patsientidest tekivad esimesed villid suu limaskestale. Sageli kahjustuvad ka silmad, eriti silmalaud ja konjunktiivid, samuti genitaalide, söögitoru ja pärasoole limaskest (10, 11).

KULG

Haiguse kulg on enamasti krooniline ning aeglane. Kui ravi ei alustata, siis lööve laieneb ja võib komplitseeruda eluohtliku infektsiooni või metaboolsete häiretega valgu- ning vedelikukaotuse tõttu; epiteelialbarjääri ulatusliku kadumise tõttu on infektsioonirisk suur. Komplikatsioonid on eluohtlikud, enne süsteemsete immunosupressantide kasutamist oli viie aasta suremus > 70% (3).

DIAGNOOSIMINE JA RAVI

Diagnoos põhineb kliinilisel leiul ning histoloogiliste, immunopatoloogiliste ja seroloogiliste uuringute tulemusel. Diag-

Eesti Arst 2014;
93(2):95–99

Saabunud toimetusse:
07.11.2013
Avaldamiseks vastu võetud:
29.01.2014
Avaldatud internetis:
28.02.2014

¹ PERHi kardioloogiakeskus
² TÜ Kliinikumi kopsukliinik
³ PERHi
reumatoloogikeskus

Kirjavahetajaautor:
Kris Lutter
lutter.kris@gmail.com

Võtmesõnad:
Pemphigus vulgaris, harilik
villtõbi

noosimise aluseks on nahabiopsia leid ning diagnoos kinnitatakse immunofluorestsentsmeetodiga (2).

Raviga tuleb alustada kohe, kui haigus algab, esikohal on süsteemsed glükokortikosteroidid (5). *P. vulgaris*'e korral on esialgne prednisolooniannus 1 mg/kg päevas, vajaduse korral suurendatakse annust kuni 2–2,5 mg/kg. Enamik patsiente vajab remissiooniks ja ülemäära suurte prednisolooniannuste vältimiseks paralleelselt teist immunosupressiivset ravimit. Peamiselt kasutatakse asatiopriini (2,5 mg/kg päevas) ja tsüklofosfamiidi (2 mg/kg päevas). Üksikute raske pemfiguse haigete ravimiseks on kasutatud plasmaferesi, millele järgneb immunosupressiivne ravi; bioloogilist ravi rituksimaabiga (monoklonaalne anti-CD20 IgG1) ning intravenooset immuunglobuliini on proovitud patsientidel, kes teistele ravimitele ei reageeri (4–6).

Raviefekti säilitamiseks ning retsidiivide vältimiseks vajatakse väikseid kortikosteroidi ja/või immunosupressiivse ravimi annuseid aastaid.

HAIGUSJUHU KIRJELDUS

71-aastane meespatsient suunati püoderma diagnoosiga naha- ja suguhaiguste osakonda, tema kaebuseks oli süvenev valulik lööve ülakehal.

2012. aasta novembris tekkis patsiendil valulik villiline lööve rinnal ning seda peeti allergiliseks dermatiidiks. Ambulaatoorselt prooviti raviks antihistamiinikumi, fusidiinhappe-beetametasoni kreemi ning lühikest aega ka süsteemset glükokortikosteroidi.



Foto 1. Lööve esimestel päevadel näol ja ülakehal.

Ravi oli esialgu hea efektiga, kuid ravi lõpetamisel lööve kohe ägenes. Süveneva lööbimise tõttu suunati patsient naha- ja suguhaiguste keskusesse statsionaarsele ravile, kus ta viibis 2013. aasta aprillis 10 päeva.

Kaasuvatest haigustest esines patsiendil podagra, neerukivitõbi ja hüpertooniatõbi ning igapäevaselt tarvitavad ravimid olid telmisartaan ja allopurinool.

Nahahaiguste osakonda saabudes olid patsiendil peanahal, näol, rinnal, ülaseljal, suurtes kehavoltides (kaenlaalustes, kubemes, kõhuvoltides) erineva diameetriga paiguti paksude kollakate koorikutega kaetud leemendavad, osaliselt ka mädase eritisega erosioonid. Nikolsky sümptom oli tugevalt positiivne. Erosioone leidis ka silmanurkades ja vasaku silma sidekestal, mistõttu patsiendi nägemisteravus oli mõõdukalt häiritud.

Pemphigus vulgaris'e esialgse kahtluse tõttu alustati haigusspetsiifilist ravi asatiopriini ning prednisolooniga kasvavas annuses kuni 1,25 mg/kg (päevaannus 150 mg). Ravi foonil suurenesid veresuhkru ning vererõhu väärtused ning hüppeliigete piirkonda tekkis märkimisväärne turse ning patsiendi kehakaal tõusis. Seetõttu alustati antihüpertensiivset ja diureetilist ravi ning raviskeemi lisati metformiin.

Naha mädastest piirkondadest võeti külvivid mikrobioloogiliseks uurimiseks, infektsiooni kahtluse tõttu alustati empiirilisel antibiootikumravi.

17. aprillil võeti seljanahalt biopstaat, histoloogilises uuringus esines akantootilises epidermises suprabasaalne akantoolüüs, lisaks epidermise intertsellulaarsubstantsis intensiivne IgG ja nõrk valgukomplement C3 ladestus. Histoloogiline leid oli iseloomulik harilikule villtõvele (*pemphigus vulgaris*).

Süvenevate tursete, vererõhuväärtuste kõikumise, veresuhkrusisalduse korrigeerimise vajaduse tõttu viidi patsient üle reumatoloogia statsionaari, kus ta viibis 29. aprillist kuni 29. maini 2013.

Reumatoloogia osakonda saabudes oli patsiendil villiline lööve rindkerel rinnanibudest ülalpool (vt foto 1) ja ülaseljal alumistest roietest ülalpool (vt foto 2) ning näonahal, kaelal, peanahal, suurtes kehavoltides ja tuharatel. Lisaks villidele olid näha paksud koorikud, üksikud mädased kolded, villide põhjas erüteemi. Ville oli lisandunud ka suu limaskestale. Silmade avamine oli

lööbe ja paksude koorikute tõttu tugevalt häiritud (vt foto 3) ning vasaku silma nägemisteravus halvenenud, patsiendi sõnutsi nägi ta ainult „piimjat udu“. Jalgadel olid tursed kuni põlvedeni.

Reumatoloogia osakonnas alustati glükokortikosteroidi intravenooset pulssravi metüülprednisolooniga päevaannuses 1 g päevas 5 päeva jooksul, seejärel manustati prednisolooni suu kaudu 0,5 mg/kg. Lisaks jätkati ravi asatiopriiniga (50 mg 3 korda päevas). Nahaleiu süvenemise tõttu otsustati manustada ühel korral veenisisesi 1 g tsüklofosfamiidi. Suurenenud veresuhkruväärtuste tõttu mindi üle insuliinravile ning hüpoproteineemia tõttu sai patsient ka albumiini infusiooni.

Kogu keha kompuutertomograafilisel uuringul 2. mail leiti neerupealises healoomuline sõlmjas moodustis ning juhuleiuna kopsuarteri trombemboolia, mistõttu alustati antikoagulantravi. Tõenäoliselt oli tegemist kroonilise asümptomaatilise kopsuarteri trombembooliaga, kuna vastavaid kliinilisel iseloomulikke sümptomeid ei olnud.

Silmaarsti konsultatsioonil 30. aprillil leiti vasaku silma sarvkestalt tsentraalne lai bulla, vasaku silma nägemisteravus oli tugevalt langenud (viisus 0,05–0,1), mõlemas läätses hägusus. Raviks määrati esialgu deksametasooni silmatilgad ning A-vitamiini silmasalv.

6. mail tekkis patsiendil palavik, vereanalüüsides CRV tõus (kuni 120 mg/l), kaasvalt oli kujunenud oluline neutropeenia kuni $0,41 \times 10^9/l$ ning trombotsütopeenia kuni $60 \times 10^9/l$. Võeti verekülvid ning alustati empiirilisel ravi piperatsilliin-tasobaktaamiga 7 päeva jooksul ning ravi jätkus amoksitsilliin-klavulaanhappega. Kindlat infektsioonikollet tuvastada ei õnnestunud, verekülvidest kasvas välja penitsilliini-tundlik *Streptococcus gallolyticus*. Infektsiooni tõttu asatiopriinravi lõpetati.

Ehhokardiograafilise uuringu tulemustele toetudes välistati südamepuudulikkus ning endokardiit, vasaku vatsakese süstoolne funktsioon oli normaalne (väljutusfraktsioon 65%). Febriilse neutropeenia tõttu lisati raviskeemi filgrastiimi (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor), mille foonil neutropeenia taandus. Bakteriemia foonil nahal siiski ville juurde enam ei tekkinud ning albumiiniinfusiooniga perifeersed tursed vähenesid.



Foto 2. Lööve esimestel päevadel seljal.

Patsiendi üheks suuremaks probleemiks jäi raskekujuline lihasnõrkus, seda just proksimaalsetes lihastes (raske püsti tõusta, kõndida). Nõrkuse tõttu kukkus patsient haiglas korduvalt. Väga olulise kaebusena püsis nägemishäire. Silmaarsti vastuvõtul leiti vasaku silma sarvkestal haavand, nädal hiljem hakkas patsient ka ise kaebama valu vasakus silmas. Uuringul selgus, et silma eeskamber on väga väike, ning silmale asetati ravilääts. 27. mail tekkis vasaku silma sarvkesta perforatsioon, mistõttu järgmisel päeval siirati vasakule silmale sarvkest.

Järgnenud päevadel oli patsiendi üldseisund parem ning 29. mail lubati patsient kodusele ravile. Immuunmoduleeriva ravimina jäid patsiendi kodusse raviskeemi asatiopriin 150 mg päevas ja prednisoloon 45 mg päevas vähenevas annuses. Jätkus

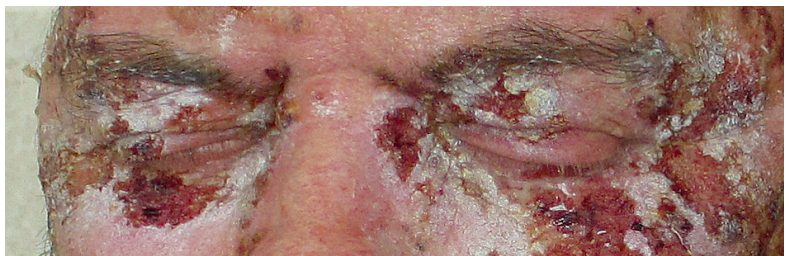


Foto 3. Lööve silmalaugudel esimestel päevadel.



Foto 4. Patsiendi nahk kojukirjutamisel.



Foto 5. Patsiendi selg kojukirjutamisel.

antihüpertensiivne ja insuliin-, antikoagulant- ja allopurinoolravi ning silmatilkade tarvitamine.

2. juulil reumatoloogi ambulatoorsel vastuvõtul oli patsient kaebusteta, nahal löövet ei olnud (vt foto 4 ja 5), nähtavad olid vaid üksikud glükokortikosteroidravist põhjustatud hematoomid. Sekundaarse

diabeedi tõttu oli patsient jätkuvalt insuliinraviga. Analüüsides SR 19, CRV 3 mg/l, kliinilise vere ja neerufunktsiooni näitajad normaalväärtuses.

5. augustil hospitaliseeriti patsient oftalmoloogiaosakonda vasaku silma süvenenud nägemislanguse tõttu. Diagnoositi iridotsükliiti, mille tekitajana tuvastatud *Aspergillus*, mistõttu haiglas sai patsient nii lokaalset kui ka süsteemset seenevastast ravi. 13. augustil lahkus patsient haiglast koju, aga vasema silma nägemisteravuseks jäigi võime näha käe liikumist. Vähenemisele immuunmoduleeriva ravi annuseid, asatiopriini päevaannuseks jäi 50 mg ning prednisoloonil 10 mg.

Haiguse edasine kontrolli all hoidmine on pigem empiiriline, kuid immuunmoduleeriva ravi pikaajaline jätkamine on vajalik, kuna võib eeldada, et ravi katkestamine võib anda kergesti uue ägenemise. Samuti on sellistel patsientidel vajalik jälgimine ravitüsistuste vältimiseks ning pikaajalise remissiooni saavutamiseks.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autoritel puudub huvikonflikt seoses artikliga.

Artiklis esitatud fotode avaldamiseks on autorid saanud loa asjaomaselt isikult.

SUMMARY

Pemphigus vulgaris – an interdisciplinary disease

Kris Lutter¹, Ott Kiens², Eevi Pärsik³

Pemphigus vulgaris is a rare severe autoimmune blistering skin disease with painful skin lesions. It is caused by antibodies directed against desmoglein 1 and 3. This results in loss of cohesion between keratinocytes in the epidermis and is therefore characterized by extensive blisters and mucocutaneous erosions. Pemphigus can occur at any age but it often strikes middle-aged or older people. The gold standard for the diagnosis is punch biopsy which is confirmed by direct immunofluorescence staining or by indirect immunofluorescence test.

Without treatment it is a potentially life-threatening disease with a mortality rate of approximately 5-15%. According

¹ Cardiology Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia,

² Pulmonology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

³ Rheumatology Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

Correspondence to:
Kris Lutter
lutter.kris@gmail.com

Keywords:
Pemphigus vulgaris

to the 2003 guidelines published in the British Medical Journal, before corticosteroids were introduced in the 1950s, death rate for this disease averaged 75 percent. The aim of pharmacologic therapy for pemphigus vulgaris is to reduce inflammatory response and autoantibody production. Treatment with both corticosteroids and other immunosuppressive drugs like IV Ig, Rituximab, Mycophenolate mofetil, Methotrexate, Azathioprine, and Cyclophosphamide enables a delay of adverse events. Early diagnosis with appropriate initial and maintenance drug dosage is the key to better prognosis and lower mortality rates. Also regular follow-up with proper modification of treatment is necessary for long-term remission.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Mihai S, Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Cell Mol Med* 2007;11:462–81.
2. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1998;16:393–7.
3. Bystryjn JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet* 2005;366:61–73.
4. Martin LK, Werth V, Villanueva E, et al. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009. doi: 10.1002/14651858.CD006263.pub2.
5. Harman KE, Albert S, Black MM. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003;149:926–37.
6. Mimouni D, Noursari CH, Cummins DL, et al. Differences and similarities among expert opinions on the diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1059–62.
7. Ruocco E, Baroni A, Wolf R, et al. Life-threatening bullous dermatoses: pemphigus vulgaris. *Clin Dermatol* 2005;23:223–6.
8. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, et al. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:167–70.
9. Wojnarowska F, Venning VA, Burge SM. Immunobullous diseases. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's textbook of dermatology*. Seventh edition. Massachusetts, USA: Blackwell Publishing Inc; 2004. p. 41.1–41.59.
10. Black M, Mignogna MD, Scully C. Pemphigus vulgaris. *Oral Diseases* 2005;11:119–30.
11. Venugopal SS, Murrell DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. *Dermatol Clin* 2011;29:373–80.

Erratum

Eesti Arsti 2013. aasta juuninumbris ilmunud Alan Altraja artiklis „Idiopaatiline kopsufibroos – äsjane kannapööre ravistrateegias uute lootuste nimel” (Eesti Arst 2013;92(6):325–329) on leheküljel 327 esimese veeru teise lõigu esimeses lauses viga. Alljärgnevalt on esitatud

lause õigel kujul: „Pirfenidooniga ravimise 1. nädalal võtavad patsiendid 1 kapsli (267 mg) 3 korda päevas, edasi 2 kapslit 3 korda päevas 2. nädalal ning seejärel 3 kapslit 3 korda päevas.“ Autor ja toimetus paluvad eksimuse pärast vabandust.