

PEMPHIGUS VULGARIS UDRUŽEN SA MYCOSIS FUNGOIDES

PEMPHIGUS VULGARIS IN ASSOCIATION WITH MYCOSIS FUNGOIDES

Duka Ninković Baroš, Bogdan Zrnić*, Vesna Gajanin†

Sažetak. Pemfigus označava grupu organospecifičnih autoimunskih oboljenja kože koje karakteriše pojava intraepidermalne bule, nastale akantolizom na eritematoznoj ili neizmjenjenoj koži. Osim na koži, pemfigus može da počne promjenama na sluznicama u vidu bula i erozija, najčešće u usnoj duplji i može dugo ostati neprepoznat. Oboljenja koja su često pridružena pemfigusu su dijabetes melitus, arterijska hipertenzija i različite infekcije (bakterijske, gljivične i virusne). Takođe, ustanovljena je povezanost pemfigusa sa drugim autoimunskim oboljenjima i malignitetima. Prikazan je muškarac, star 81 godinu, koji je više puta hospitalizovan zbog brojnih žučkasto zelenkastih pustula i erozija, prekrivenim žutozelenim krustama na neizmjenjenoj ili eritematoznoj koži lica, trupa i gornjih ekstremiteta. Patohistološkom analizom je utvrđena dijagnoza pustuloznog oblika pemfigusa. Nakon dvije godine bolesnik se javio sa novim promjenama u vidu dva lividna plaka na licu i leđima. Po urađenoj biopsiji postavljena je dijagnoza *Mycosis fungoides*. Ostaje neriješeno pitanje da li je u ovom slučaju limfom osnovna bolest, a pemfigus pridružena ili obrnuto.

Ključne riječi: *Pemphigus vulgaris*, *Mycosis fungoides*

Uvod

Pojam pemfigus (od grčkog *pemphix*, mjehur) označava grupu organospecifičnih autoimunskih oboljenja kože prepoznatljivih po pojavi intraepidermalnih bula, koje nastaju akantolizom na eritematoznoj ili neizmjenjenoj koži. Pemfigus može da počne i na sluznicama u vidu bula i erozija, najčešće u usnoj duplji i može dugo da ostane neprepoznat. [1-3]

S obzirom na mjesto gdje nastaje akantoliza i vrstu antigena smještenih u dezmozomima na koja se stvaraju antitijela, opisuju se dva glavna oblika idiopatskog pemfigusa: *Pemphigus vulgaris* i *Pemphigus foliaceus* [2]. Varijanta vulgarnog pemfigusa je vegetantni pemfigus, a foliaceusa je eritematozni pemfigus, koji se javljaju nešto rjeđe [2,3]. Poznat je i endemski pemfigus karakterističan za ruralne sredine, a u Brazilu je poznat kao *Fogo selvagem* [4].

Ustanovljena je povezanost pemfigusa sa drugim autoimunskim oboljenjima i malignitetima [5-7]. Oboljenja koja su često pridružena pemfigusu su dijabetes melitus, arterijska hipertenzija i različite infekcije (bakterijske, gljivične i virusne) [8].

Dijagnoza vulgarnog pemfigusa se utvrđuje na osnovu kliničke slike, patohistološkog nalaza, direktne i indirektno imunofluorescencije. Imunofluorescentnim nalazom kod vulgarnog pemfigusa se uočavaju antitijela na dezmozoglein 3, a kod pemfigusa foliaceusa na dezmozoglein 1 [1,2,9,10].

Kutani limfomi spadaju u rijetke oblike limfoma koji se karakterišu sporom evolucijom, a koža je dugo i jedini zahvaćeni organ. *Mycosis fungoides* je najčešći tip kutanog T-ćelijskog limfoma (engl. *Cutaneous T-Cell Lymphoma*, CTCL) [7,11]. Klinička slika *Mycosis fungoides* je polimorfna. Najčešće se manifestuje u obliku manjih ili većih ploča i čvorova, na čijoj površini mogu da postoje ulceracije. U gotovo svim fazama razvoja oboljenja prisutan je osjećaj svrbeža [7]. Rijetko se sreću

pustulozne, vezikulozne i bulozne forme oboljenja [12,13]. U diferencijalnoj dijagnostici, zavisno od stadijuma bolesti, u obzir dolaze brojne dermatoze, pogotovo u slučaju pustuloznih i vezikuloznih kliničkih oblika. Kod takvih oblika se najčešće postavlja dijagnoza *Pemphigus vulgaris* ili *Pemphigus foliaceus* [14,15].

Prikaz slučaja

Muškarac, star 81 godinu hospitalizovan je 2007. godine na Klinici za kožne i polne bolesti, Kliničkog centra Banja Luka zbog detaljnije dijagnostike brojnih pustuloznih eflorescenci na eritematoznoj ili nepromijenjenoj koži glave, lica, trupa i ruku. Pacijent je posjedovao medicinsku dokumentaciju o ranijim oboljenjima i promjenama na koži. Prve promjene su se javile 1999. godine u vidu eritemskih plakova na koži cijelog tijela, kada je tretiran lokalnom kortikosteroidnom terapijom. Na primjenjenu terapiju je došlo do potpune regresije. Tokom 2007. godine javljaju se nove promjene na koži u vidu pojedinačnih eritemo-skvamoznih plakova na koži cijelog tijela. Na osnovu nalaza biopsije izmjenjene kože, zaključeno je da se radi o vulgarnoj psorijazi, kada je zbog opsežnosti promjena ordinirana imunosupresivna terapija (150 mg azatioprina dnevno) i lokalna kortikosteroidna terapija.

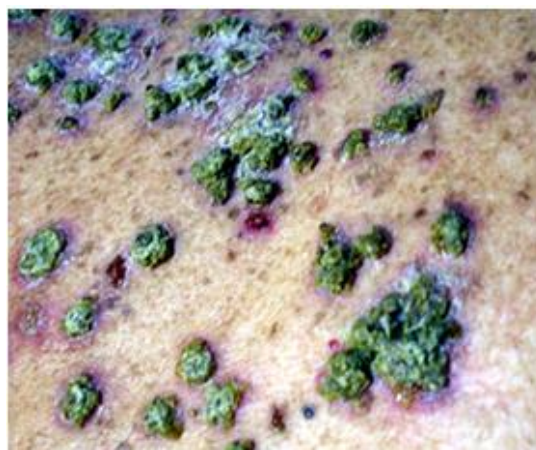
Tokom narednih mjeseci došlo je do pogoršanja promjena na koži, te je pacijent hospitalizovan na Klinici za kožne i polne bolesti sa brojnim žučkasto zelenkastim pustulama i erozijama, prekrivenim žutozelenim krustama na neizmijenjenoj ili eritematoznoj koži lica, trupa i gornjih ekstremiteta (slika 1). Na koži poglavine bio je prisutan eritem sa sivobjeličastom skvamom, gotovo na cijeloj površini. Znak Nikolskog bio je izraženo pozitivan.

Laboratorijskim nalazima se uočava blago ubrzana sedimentacija (17/38 mm), leukocitoza (12.000/ μ L), dok su ostali hematološki i biohemijski nalazi bili u granicama referentnih vrijednosti. Laboratorijski znaci hepatitisa, antinuklearna i pemfigusna antitijela u serumu bili su negativni. Urađena je biopsija izmjenjene kože. Patohistološka slika je odgovarala dijagnozi pustuloznog oblika pemfigusa.

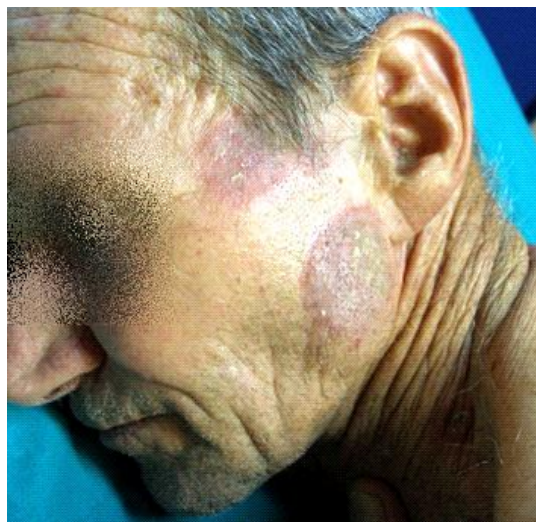
U sistemske terapiji su ordinirani metilprednizolon 60 mg dnevno 21 dan sa postepenim smanjenjem doze do doze održavanja od 8 mg

dnevno, antagonisti H2 receptora, analozi vitamina D (alfa D₃), te antibiotska terapija. Lokalno su primjenjivana antiseptička sredstva, antibiotici i kortikosteroidi. Promjene na koži su se povukle u potpunosti nakon provedene terapije.

Bolesnik se ponovo javlja 2009. godine na Kliniku za kožne i polne bolesti sa novim promjenama u vidu lividnih plakova na licu i leđima (slika 2). Po urađenoj biopsiji postavljena je dijagnoza *Mycosis fungoides*. Imunofenotipizacija (CD3+, CD4+, CD5+ i CD8+) potvrđuje izraženo pozitivan nalaz T ćelija u dermisu.



Slika 1. Pustule, prekrivene žutozelenim krustama na koži trupa



Slika 2. Jasno ograničeni eritemo-lividni plakovi na licu

Primjenom sistemske terapije metilprednizolonom u dozi od 8 mg i lokalne kortikosteroidne terapije, došlo je do povlačenja promjena na koži (slika 3).



Slika 3. Potpuna regresija promjena na licu nakon primjenjene terapije

Rasprava i zaključak

Pemfigus vulgaris spada u grupu rijetkih dermatozata (javlja se u 0,2 do 3 slučaja na 100.000 stanovnika) [1-3]. Najčešći oblik pemfigusa je vulgarni pemfigus (~70%). Zastupljenost vulgarnog pemfigusa je jednaka među polovima, a najčešće se javlja od 40 do 60 godine starosti. Aškenazi Jevreji i stanovnici mediteranskih krajeva češće obolijevaju od pemfigusa [2]. Prema podacima Klinike za kožne i polne bolesti Kliničkog centra Banja Luka, u posljednjih 10 godina, od pemfigusa su liječena 43 pacijenta. Prosječna starost ovih pacijenata bila je 62 godine, a bolest je jednako zastupljena među polovima. Navedeni podaci se podudaraju sa podacima iz dostupne literature. S obzirom na regionalnu distribuciju, najveći broj oboljelih je iz regije Doboja.

Ustanovljena je povezanost pemfigusa sa malignim oboljenjima. Jedan od primjera je *Mycosis fungoides* koji je najčešći tip kutanog T-ćelijskog limfoma [7]. Bolest sporo napreduje i ima hroničan tok, ali može da zahvati i limforetikularni sistem, limfne čvorove i unutrašnje organe. Najčešće se dijagnostikuje kod osoba starijih od 50 godina. Prema polnoj distribuciji muškarci češće obolijevaju od *Mycosis fungoides*, a takođe, utvrđena je veća incidenca oboljenja kod pripadnika crne rase [7,11]. Kao uzroci oboljenja, pored genetske predispozicije, navode se brojni drugi uzroci, npr. dugotrajna izloženost radijaciji, virusne infekcije (retrovirusi), hemijski agensi, alergije, produžena antigenska stimulacija [7]. Progresivni oblici bolesti uglavnom završavaju pojavom tumora, mada *Mycosis fungoides* može

odmah da se javi u tumorskom obliku [14]. Ukoliko promjene zahvataju više od 90% površine kože, razvija se takozvani eritrodermijski oblik *Mycosis fungoides* (Hallopeau-Besnier) koji se javlja u vidu generalizovanog eritema sa perifernom limfadenopatijom. Eritrodermija može biti pitirijazi-formna ili ekfolijacijska [15].

Kod liječenja pemfigusa kortikosteroidi su na prvom mjestu. Međutim, kod dugotrajne primjene kortikosteroida dolazi do komplikacija, među kojima su najčešće: dijabetes melitus, arterijska hipertenzija, katarakta, osteoporoza, peptički ulkus, strije i miopatija [1,2]. U liječenju pemfigusa, pored sistemskih kortikosteroida, koriste se i citostatiki (azatioprin, ciklofosamid), imunomodulatori, intravenski imunoglobulini, plazmafereza, a kod rezistentnih oblika antagonisti faktora tumorske nekroze (TNF-alfa) [2,16-18].

Prikazan je rijedak pustulozni oblik *Mycosis fungoides* kod koga je ustanovljena povezanost sa pemfigusom. Međutim, ostaje neriješeno pitanje da li je u ovom slučaju pemfigus osnovna bolest, a limfom pridružena ili obrnuto. Navedeno pitanje čini osnovu za dalja ispitivanja ovih rijetkih dermatozata.

Literatura

1. Karadaglić Đ. Dermatovenerologija. Beograd: Vojnoizdavački zavod, 2000.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M, Bornhövd E. Dermatologie und Venerologie. Berlin: Springer, 2005.
3. Guillen S, Khachemoune A. Pemphigus vulgaris: a short review for the practitioner. *Dermatol Nurs.* 2007; 19: 269-72.
4. Kim NH, Yang A, Kirsner RS. Antibody response in endemic pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol.* 2008; 128: 498.
5. Grandhe NP, Dogra S, Kanwar AJ. Multiple autoimmune syndrome in a patient with pemphigus vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85: 91-2.
6. Sarnoff DS, DeFeo CP. Coexistence of pemphigus foliaceus and mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 1985; 121: 669-72.
7. Murphy GF, Mihm MC. Lymphoproliferative disorders of the skin. Boston: Butter-Worth, 1986.
8. Harris RH, Taylor F Jr. Pemphigus vulgaris and diabetes mellitus. A case report. *Arch Dermatol.* 1959; 80: 442-3.
9. Endo H, Rees TD, Matsue M, Kuyama K, Nakadai M, Yamamoto H. Early detection and successful

- management of oral pemphigus vulgaris: a case report. *J Periodontol.* 2005; 76: 154-60.
10. Tron F, Gilbert D, Joly P, Mouquet H, Drouot L, Ayed MB, Sellami M, Masmoudi H, Makni S. Immunogenetics of pemphigus: an update. *Autoimmunity.* 2006; 39: 531-9.
 11. Burg G, Braun-Falco O. Cutaneous lymphomas, pseudolymphomas and related disorders. Berlin: Springer, 1983.
 12. Camisa C, Aulisio A. Pustular mycosis fungoides. *Cutis.* 1994; 54: 202-4.
 13. Kamran B, Fatemeh M, Ahmadreza R, Azita N. Bullous mycosis fungoides: a case report. *Dermatol Online J.* 2008; 14: 11.
 14. Coulson IH, Sanderson KV. T-cell lymphoma presenting as tumour d'emblée mycosis fungoides associated with coeliac disease. *J R Soc Med.* 1985; 78 (Suppl 11): 23-4.
 15. Winkelmann RK. Clinical studies of T-cell erythroderma in the Sezary syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1974; 49: 519-25.
 16. Ljubojević S, Lipozencić J, Brenner S, Budimčić D. Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16: 599-603.
 17. Lin MH, Hsu CK, Lee JY. Successful treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris and pemphigus vegetans with etanercept and carbon dioxide laser. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 680-2.
 18. Berookhim B, Fischer HD, Weinberg JM. Treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *Cutis.* 2004; 74: 245-7.

Summary. *Pemphigus* represents a group of organospecific autoimmune skin diseases characterized by incidence of intraepidermal bullae, originated by acantholysis on erythemic or unchanged skin. Except on the skin, pemphigus may commence with changes on the mucosa in the form of bulla and erosion, most often in the oral cavity, and may stay unrecognized for a long time. The diseases, often joined with pemphigus, are diabetes mellitus, arterial hypertension and various infections (bacterial, fungal and viral). Also, it was established the relation of pemphigus with other autoimmune diseases and malignances. It was shown the case of an 81 year old man who has been hospitalized several times, due to numerous yellowish-green pustules and erosions, covered with yellowish-green crusts on the unchanged or erythemic skin of face, upper body and upper extremities. Pathohistological analysis has established a diagnosis of pustular form of pemphigus. Two years later, the patient appeared with new changes in the form of two livid plaques on the face and on his back. Upon the performed biopsy, it was established the diagnosis of Mycosis fungoides. The question remains whether this is the case of a lymphoma as the basic disease, with joined pemphigus, or vice versa.

Key words: *Pemphigus vulgaris, Mycosis fungoides*

Duka Ninković Baroš,

Klinika za kožne i polne bolesti, Klinički centar Banja Luka

*Bogdan Zrnić,

Katedra za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci

†Vesna Gajanin,

Katedra za anatomiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci