

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Vaikų buliozinis (pūslinis) pemfigoidas. Klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga
Childhood Bullous Pemphigoid. A Clinical Case Report and Literature Review

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: Evelina Petruškevičiūtė, VI kursas, 10 grupė

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: Klinikinės medicinos instituto
Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika

Darbo vadovas

Jaun. asist. Inga Kisielienė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. Ligita Jančorienė

2022, Vilnius

Studento elektroninio pašto adresas: evelina.petruskeviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

TITULINIS.....	1
TURINYS.....	2
SANTRAUKA.....	3
SUMMARY.....	3
ĮVADAS.....	4
DARBO TIKSLAS.....	5
ATVEJO APRAŠYMAS.....	5
APTARIMAS.....	8
Epidemiologija ir etiologija.....	9
Patogenezė.....	10
Klinikiniai požymiai.....	10
Diagnostika.....	12
Diferencinė diagnostika.....	13
Gydymas.....	17
DISKUSIJA.....	22
IŠVADOS IR PASIŪLYMAI.....	25
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	25
PRIEDAI.....	30

SANTRAUKA

Buliozinis (pūslinis) pemfigoidas – tai reta autoimuninė pūslinė odos liga, pasireiškianti niežtinčiais pūkšliniais bėrimais ir tvirtomis pūslėmis, pripildytomis serozinio ar serohemoraginio skysčio. Sergamumas pūsliu pemfigoidu didėja su amžiumi, dažniausiai ši liga diagnozuojama 70 metų ir vyresniems asmenims. Kūdikiams ir vaikams buliozinis pemfigoidas pasireiškia itin retai, mokslinėje literatūroje aprašyta apie 100 klinikinių atvejų. Pūslinio pemfigoido eiga vaikams dažniausiai yra lengva, paskyrus tinkamą gydymą įprastai pasiekama ilgalaikė ligos remisija. Geriausi medikamentinio gydymo rezultatai stebimi pradėjus vaikų buliozinį pemfigoidą gydyti kaip įmanoma anksčiau, todėl svarbu atskirti šią patologiją nuo kitų vaikų amžiuje pasireiškiančių įgytų autoimuninių pūslinių odos ligų. Diferencinė diagnostika atliekama remiantis objektyvia odos ir gleivinių apžiūra, histopatologiniu bėrimo elementų ištyrimu bei laboratorinių tyrimų duomenimis, iš kurių svarbiausiu laikomas tiesioginės imunofluorescencijos tyrimo metodas, patvirtinantis klinikinę diagnozę. Vaikų pūslinis pemfigoidas dažniausiai gydomas vietinio poveikio ir geriamais gliukokortikosteroidais, esant poreikiui kombinuojant juos su adjuvantiniais medikamentais. Vaikų pūslinio pemfigoido gydymo eigą turėtų stebėti multidisciplininė gydytojų komanda, kad būtų pasirenkama efektyviausia šios ligos gydymo taktika bei išvengiama nepageidaujamų reakcijų į vartojamus medikamentus.

Šiame darbe aprašomas vaikų buliozinio (pūslinio) pemfigoido klinikinis atvejis. Septynerių metų pacientui kūno odoje difuziškai atsirado niežtintys pūkšliniai bėrimai ir tvirtos pūslės, pripildytos skaidraus skysčio. Pūslinį pemfigoidą diferencijuojant su kitomis autoimuninėmis pūslinėmis odos ligomis atliktas citologinis Tzanck mėginys, histopatologinis bėrimo elementų ištyrimas bei tiesioginė imunofluorescencija. Pacientas gydytas geriamais ir vietinio poveikio gliukokortikoidais kombinuojant su sistetine dapsono terapija. Gydymą pacientas toleravo gerai, dinamikoje odos būklė pagerėjo, bėrimo elementai išnyko, buvo pasiekta ligos remisija.

Taip pat darbe pateikiama mokslinės literatūros apžvalga apie vaikų pūslinį pemfigoidą bei rekomenduojamas šios ligos diagnostikos ir medikamentinio gydymo algoritmas.

Raktiniai žodžiai: *vaikų, kūdikių pūslinis pemfigoidas, buliozinis pemfigoidas*

SUMMARY

Bullous pemphigoid is an autoimmune subepidermal bullous skin disease that causes pruritic urticarial or eczematous lesions and tense blisters filled with clear fluid or blood. This condition rarely affects infants and children, with approximately 100 cases reported worldwide. Pediatric bullous

pemphigoid usually has favorable prognosis. The majority of patients achieve remission within several weeks or months when the proper treatment is administered. An early diagnosis of childhood bullous pemphigoid helps to improve patient's quality of life and avoids complications, so differential diagnosis among acquired autoimmune bullous skin diseases is essential. Differential diagnosis is based on the clinical presentation, histopathology, and laboratory tests results. Direct immunofluorescence microscopy is the diagnostic gold standard for autoimmune bullous skin diseases. Childhood bullous pemphigoid is usually treated with topical and systemic corticosteroids. If the treatment is not effective additional steroid sparing medicaments are considered. To improve children's health outcomes multidisciplinary team consultations should be provided.

In this thesis we report a rare clinical case of childhood bullous pemphigoid. Seven-year-old patient presented with diffuse pruritic urticarial lesions and tense blisters filled with clear fluid. The Tzanck smear, histopathology and direct immunofluorescence microscopy were performed in order to differentiate the condition among acquired autoimmune bullous skin diseases. The patient was treated with topical and systemic corticosteroids combined with peroral dapsone therapy. The skin condition improved significantly, and remission of childhood bullous pemphigoid was achieved.

Additionally, we present a literature review about childhood bullous pemphigoid and propose a diagnostic and treatment algorithm for this rare dermatological condition.

Keywords: *childhood, adolescence, juvenile, infant bullous pemphigoid*

IVADAS

Buliozinis (pūslinis) pemfigoidas – tai reta autoimuninė odos liga, pasireiškianti niežėjimu ir poepiderminėmis pūslėmis, kurios formuojasi ant urtikarinių plokštelių ar sveikoje odoje, yra tvirtų įtemptų paviršiumi, užpildytos skaidraus arba kraujingo skysčio (1). Pūslėms plyšus formuojasi erozijos, šašeliai, o jiems sugijus gali likti odos pigmentacijos pokyčiai. Naujausių epidemiologinių tyrimų duomenimis, buliozinio pemfigoido paplitimas yra apie 8-9 iš 1 000 000 žmonių bendroje populiacijoje (2). Sergamumas pūsline pemfigoidu didėja su amžiumi, dažniausiai ši liga diagnozuojama 70 metų ir vyresniems asmenims (3). Kūdikiams ir vaikams buliozinis pemfigoidas pasireiškia itin retai (4). Vaikų buliozinio pemfigoido klinikiniai požymiai yra panašūs į suaugusiųjų, tačiau šiek tiek skiriasi tipinė bėrimų lokalizacija. Ligos eiga vaikams dažniausiai yra lengvesnė nei suaugusiems, paskyrus gydymą įprastai pasiekama ilgalaikė ligos remisija ir medikamentinė terapija gali būti nutraukiama (5). Geriausi medikamentinio gydymo rezultatai stebimi pradėjus vaikų buliozinį pemfigoidą gydyti kaip įmanoma anksčiau, todėl svarbu mokėti atskirti šią patologiją nuo kitų vaikų amžiuje pasireiškiančių įgytų autoimuninių pūslinių odos ligų.

DARBO TIKSLAS

Pristatyti ir išanalizuoti vaikų buliozinio (pūslinio) pemfigoido klinikinį atvejį, taip pat pateikti mokslinės literatūros apžvalgą apie šios retos ligos etiologiją, paplitimą, klinikinio pasireiškimo ypatumus, diferencinę diagnostiką su kitomis vaikų amžiuje pasireiškiančiomis įgytomis autoimuninėmis pūslinėmis odos ligomis bei ištyrimo ir gydymo galimybes. Remiantis mokslinės literatūros duomenimis pasiūlyti vaikų pūslinio pemfigoido diagnostikos ir gydymo algoritmą.

ATVEJO APRAŠYMAS

2020 metų rugpjūčio mėnesį į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų pediatrijos centrą kreipėsi 7 metų amžiaus pacientas, besiskundžiantis niežėjimu ir bėrimais kūno odoje. Apžiūrint kojų, rankų ir liemens odoje stebimi pavieniai, nesimetriškai išsidėstę urtikariniai bėrimai su pūslėmis. Pūslės pripildytos skaidraus skysčio, jų paviršius įtemptas. Kai kurios pūslės suplyšę, matomos erozijos. Nikolskio simptomas neigiamas.

Pirmą kartą bėrimo elementai pacientui pasireiškė prieš dvejus metus – iš pradžių odoje atsirado pūšklinio tipo bėrimas, stiprus niežėjimas, vėliau ant paraudusios odos susiformavo tvirtos pūslės, pripildytos skaidraus skysčio. Pasikonsultavus su dermatovenerologu buvo įtarta impetiga (pūlinėlinė), kurios gydymui paskirtas fuzido rūgšties ir betametazono kremas bei oktenidino dihidrochlorido ir fenoksietanolio purškiamas odos tirpalas. Tačiau šis gydymas buvo neveiksmingas, bėrimo epizodai kartodavosi kas kelis mėnesius, kiekvieną kartą pūkšlių su pūslėmis atsirasdavo vis daugiau, jos plito po visą kūną ir išlikdavo ilgiau. Paskutinis ligos paūmėjimas įvyko prieš 3 dienas (1 ir 2 pav.). Paciento tėvų teigimu, bėrimus galimai išprovokuoja stresas.

Pacientas kitomis ligomis neserga, jokių vaistų ar maisto papildų nevartoja, alergijų nėra pastebėjęs. Tėvui diagnozuota idiopatinė dilgėlinė.

Pacientas konsultuotas alergologo-klinikinio imunologo. Atliktų laboratorinių tyrimų rezultatai: padidėjęs imunoglobulino E kiekis iki 443,6 U/ml (norma <100 U/ml), bendrame kraujo tyrime eozinofilija. Atlikus odos dūrio mėginius įjautrinimo maisto ir įkvepiamiems alergenams nenustatyta.

Atliktas citologinis Tzanck mėginys buvo neigiamas – akantolitinių ląstelių pūslės dugne nerasta.



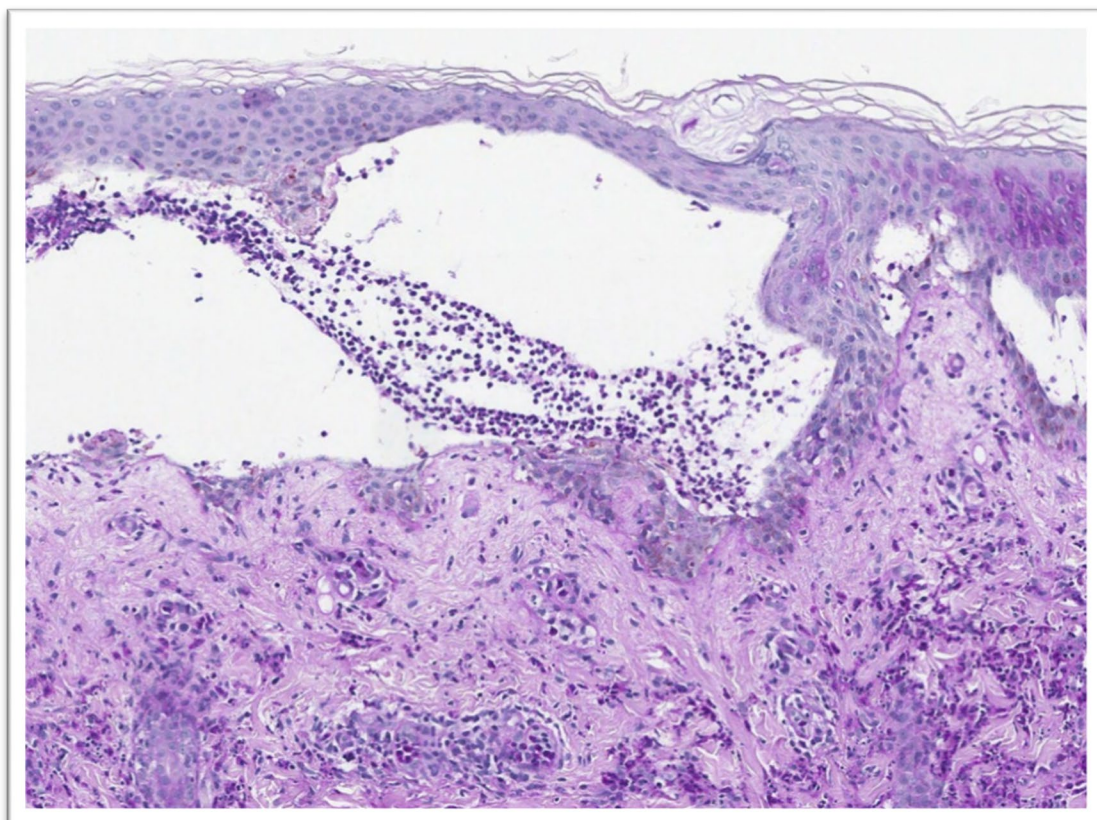
1 paveikslas. Klinikinis vaizdas – A ir B nuotraukose matomos ant paraudusios odos susiformavę tvirtos pūslės, pripildytos skaidraus skysčio. C nuotraukoje matomas urtikarinis bėrimas, ant kurio pradeda formuotis pūslė



2 paveikslas. Klinikinis vaizdas – A nuotraukoje matoma ant paraudusios odos susiformavusi pūslė, pripildyta skaidraus skysčio. B nuotraukoje matomi šašeliai, atsiradę plyšusių pūslių vietose

Diagnozės patikslinimui, pacientui buvo paimta odos biopsija iš šlaunies odoje esančios pūslės bei iš odos šalia pūslės. Histopatologinio tyrimo rezultatai: bioptate iš pūslės stebima poepiderminė separacija, pūslėje gausu eozinofilų (3 pav.), bioptate iš odos šalia pūslės stebima normali histologinė odos struktūra su eozinofilų ir limfocitų infiltracija dermoje.

Atlikus tiesioginę imunofluorescencinę reakciją, nustatytos linijinės C3 sankaupos ant bazinės membranos. IgA, IgG ir IgM švytėjimo nėra.



3 paveikslas. Histopatologija – poepiderminė pūslė, kurioje gausu eozinofilų

Remiantis paciento skundais, objektyvios apžiūros duomenimis bei atliktais laboratoriniais ir instrumentiniais tyrimais, pacientui buvo diagnozuotas vaikų buliozinis (pūslinis) pemfigoidas. Paskirtas medikamentinis gydymas: prednizolono tabletės 15 mg per parą, rupatadino sirupas 2,5 – 5 mg 1 kartą per parą bei fuzido rūgšties ir betametazono kremas lokaliai bėrimų gydymui 1 – 2 kartus per parą. Taip pat paskirti emolientai viso kūno odai 1 – 2 kartus per parą.

Pacientas atvyko pakartotinei konsultacijai po mėnesio. Apžiūrint, pūkšlinių bėrimų su pūslėmis kūno odoje nėra, stebimos hiperpigmentinės dėmės buvusių bėrimų vietose. Pacientui rekomenduojama mažinti po ½ prednizolono tabletės kas penkias dienas, iki visiško nutraukimo.

Po geriamų gliukokortikoidų kurso buvo pasiekta ligos remisija, tačiau praėjus keturiems mėnesiams bėrimų epizodai pradėjo vėl kartotis. Pakartotinai paskirtas sisteminis pūslinio pemfigoido gydymas prednizolonu 15 mg per parą ir vietinis naujų bėrimų gydymas klobetazolio

kremu 1 kartą per parą. Po dviejų savaitių medikamentinio gydymo paciento odos būklė toliau blogėjo, atsirado naujų niežtinčių urtikarinių bėrimų su pūslėmis. Prednizolono dozė padidinta iki 20 mg per parą, tačiau gydymas vis tiek buvo neefektyvus, bėrimai plito. Nuspręsta papildyti sisteminę terapiją dapsono tabletėmis.

Prieš skiriant medikamentinį gydymą dapsonu, pacientui atliktas bendras kraujo tyrimas, biocheminis kraujo tyrimas, imunoglobulinų tyrimas bei gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės kiekis kraujo plazmoje. Atliktų laboratorinių tyrimų rezultatai: padidėjęs imunoglobulino E kiekis iki 891 U/ml (norma <100 U/ml), bendrame kraujo tyrime pakitimų nerasta, kepenų fermentai normos ribose, inkstų funkcija nesutrikusi. Gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės koncentracija normos ribose. Pacientui paskirtas sisteminis gydymas dapsono tabletėmis 25 mg per parą (1 mg/kg/p) ir tęsiamas gydymas prednizolono tabletėmis 20 mg per parą. Lokaliai bėrimų gydymui paskirtas klobetazolio kremas 1-2 kartus per parą. Taip pat rekomenduoti emolientai 1-2 kartus per parą viso kūno odai.

Atvykus kontrolei po dviejų savaitių stebėta gerėjanti odos būklė – nauji bėrimo elementai nebesiformuoja, niežulys silpnėja, buvusios pūklės su pūslėmis gyja. Nuspręsta tęsti paskirtą gydymą dapsono tabletėmis ir klobetazolio kremu, bei palaipsniui mažinti ir visiškai nutraukti geriamų gliukokortikoidų dozę.

Konsultacijos metu po mėnesio – paciento odos būklė gera, urtikariniai bėrimai su pūslėmis sugiję, stebimos hiperpigmentinės dėmės buvusių bėrimų vietose. Nauji bėrimo elementai nesiformuoja, niežėjimas išnyko. Gydymą dapsonu pacientas toleruoja gerai. Tęsiama palaikomoji terapija dapsonu, rekomenduojama atvykti pakartotinei konsultacijai po 3 mėnesių.

Konsultuojant po 4 mėnesių paciento odos būklė gera, naujų bėrimo elementų nestebima, todėl nuspręsta palaikomąjį gydymą dapsonu nutraukti. Jeigu įvyktų ligos atkrytis, rekomenduota pradėti lokalių bėrimų gydymą klobetazolio kremu ir kreiptis konsultacijai į dermatovenerologą dėl tolimesnio gydymo.

APTARIMAS

Mokslinės literatūros paieška buvo atlikta naudojantis „PubMed“ ir „UpToDate“ medicinos duomenų bazėmis, įvedus reikšminius žodžius ir jų derinius: *childhood, bullous pemphigoid, infantile, juvenile, blistering diseases, bullous diseases*. Buvo peržiūrėtos 1961–2022 metais anglų kalba išspausdintos publikacijos, bei šių publikacijų šaltiniai. Iš viso buvo rasti 733 šaltiniai iš kurių išnagrinėti 394 šaltiniai.

Epidemiologija ir etiologija

Naujausių epidemiologinių tyrimų duomenimis, buliozinio pemfigoido paplitimas yra apie 8-9 iš 1 000 000 žmonių visame pasaulyje. Sergamumas pūsline pemfigoidu didėja su amžiumi, dažniausiai ši liga yra diagnozuojama 70 metų ir vyresniems asmenims (2). Kūdikiams ir vaikams buliozinis pemfigoidas pasireiškia itin retai, mokslinėje literatūroje aprašyta apie 100 klinikinių atvejų, tačiau tikslių epidemiologinių duomenų nėra (5). Waisbourd-Zinman ir kt. 2007 metais atliko visų mokslinėje literatūroje publikuotų vaikų buliozinio pemfigoido klinikinių atvejų analizę (n=78) ir nustatė du sergamumo šia liga pikus: pirmaisiais gyvenimo metais ir aštuntaisiais gyvenimo metais (6). Pagal tai autoriai išskyrė du vaikų pūsline pemfigoido tipus: naujagimių buliozinis pemfigoidas (53 proc. atvejų, amžiaus mediana – 4 mėnesiai) ir vaikų buliozinis pemfigoidas (47 proc. atvejų, amžiaus mediana – 8 metai). Taip pat autoriai pastebėjo, kad mergaitės pūsline pemfigoidu serga dažniau nei berniukai (6).

Buliozinio pemfigoido etiologija naujagimiams ir vaikams nėra gerai žinoma, tačiau manoma, kad vakcinacija, tam tikri vaistai ir kitos autoimuninės ligos potencialiai yra susiję su pūsline pemfigoido išsivystymu vaikams (7). Dažniausiai literatūroje minimas rizikos veiksnys yra skiepai, tokie kaip kokliušo, difterijos ir stabligės vakcina, poliomiellito vakcina, B tipo meningokokinės infekcijos vakcina, hepatito B vakcina ir B tipo *Haemophilus influenzae* vakcina (8–10). Literatūroje aprašytuose atvejuose latentinis periodas nuo skiepavimo iki ligos pasireiškimo pradžios vidutiniškai buvo 7,5 dienos (11). Lo Shiao ir kt. atliktoje studijoje buvo iškelta hipotezė, kad skiepų sukelta mikrotrauma aktyvina uždegiminiuosius mechanizmus per Th17/IL-17 kelią genetiškai predisponuotiems kūdikiams, o IL-17 išskirti uždegiminiai citokinai ir proteoliziniai fermentai bei į pažeidimo vietą pritraukti neutrofilai ir eozinofilai dalyvauja formuojantis subepiderminėms pūslėms (12). Kiti autoriai mano, kad pacientai, kuriems po vakcinacijos atsirado bulioziniam pemfigoidui tipiški bėrimo elementai, jau prieš tai sirgo subklinikine šios ligos forma (13). Kadangi patogeninis priežastinis ryšys nėra įrodytas, tolimesnis skiepavimas nėra kontraindikuotinas vaikams, kuriems buvo nustatyta buliozinio pemfigoido diagnozė, nes vakcinacija ir ligos pasireiškimas aprašytuose atvejuose gali būti tik atsitiktinumas (11). Manoma, kad pūsline pemfigoidas dažniau pasireiškia vaikams, sergantiems kita autoimunine liga, pavyzdžiui, opiniu kolitu (14,15) ar membranine nefropatija (16). Taip pat yra publikuotas klinikinis atvejis, kai buliozinis pemfigoidas buvo diagnozuotas berniukui, sergančiam hiperimunoglobulino E sindromu (17). Literatūros šaltiniuose aprašoma, kad vaikams pūsline pemfigoidas gali išsivystyti po įvairių organų transplantacijos, pavyzdžiui, kepenų (18) ar inkstų (19).

Patogenezė

Buliozinio pemfigoido patogenėzė yra sudėtinga ir kompleksinė – ligos atsiradimui svarbūs genetiniai veiksniai (su liga siejamas HLA-DQβ1*0301 alelis), įvairūs aplinkos veiksniai, tokie kaip ultravioletinė spinduliuotė, mechaniniai odos pažeidimai, vaistai (kai kurie antibiotikai, diuretikai, NVNU) bei gretutinės patologijos, ypač kitos autoimuninės ligos (psoriazė, sisteminė sklerozė) bei imunologiniai faktoriai (7).

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, svarbiausias veiksnys pūslinio pemfigoido patogenėzėje yra autoimuniniai antikūnai, susidarę prieš hemidesmosomų komponentus, bei jų sukelta uždegiminė komplemento komponentų reakcija (20). Hemidesmosomos yra odos struktūros, sujungiančios epidermio pamatinio sluoksnio keratinocitus su pamatine membrana. Naudojant serologinius tyrimo metodus imunoblota ir imunoprecipitaciją nustatyta, kad svarbiausi hemidesmosomų baltymai, dalyvaujantys pūslinio pemfigoido patogenėzėje, yra BP180 – buliozinio pemfigoido antigenas 2 (BPAg2), dar kitaip vadinamas XVII tipo kolagenu ir BP230 – buliozinio pemfigoido antigenas 1 (BPAg1) (12,21). Vystantis pūsliniam pemfigoidui, IgG ir IgE tipo autoantikūnai prisijungia prie BP180 ir BP230 proteinų, aktyvuojama komplemento sistema, degranuliuoja tukliosios ląstelės, išsiskiria įvairūs citokinai, chemokinai, leukotrienai, kurie pritraukia neutrofilus ir eozinofilus į pažeidimo vietą (12). Aktyvuoti granulocitai išsiskiria neutrofilų elastazes, katepsiną G, kolagenazes, metaloproteinazę-9, suardomas XVII tipo kolagenas ir kiti neląstelinio užpildo baltymai. Pažeidus epidermio-dermos jungtį, epidermis atsidalina nuo dermos ir pradeda formuotis subepiderminės pūslės (20).

Manoma, kad vaikų buliozinio pemfigoido patogeniniai mechanizmai nesiskiria nuo suaugusiųjų (22). Atlikus klinikinius tyrimus nustatyta, kad pūsliu pemfigoidu sergančių vaikų kraujyje cirkuliuoja tokie patys autoimuniniai antikūnai prieš BP180 ir BP230 antigenus kaip ir suaugusiųjų organizme (13). Šių autoimuninių antikūnų pasireiškimas varijuoja – vaikai dažniau yra anti-BP180 teigiami ir anti-BP230 neigiami. Kai kurie autoriai galvoja, kad autoimuninių antikūnų prieš BP230 nebuvimas lemia lengvesnę vaikų pūslinio pemfigoido eigą (23).

Klinikiniai požymiai

Vaikų buliozinio pemfigoido klinikiniai požymiai yra panašūs į suaugusiųjų (22). Prieš susiformuojant tipiškiems bėrimo elementams gali būti stebimas prodrominis ligos periodas, pasireiškiantis niežtinčiais papuliniais ar pūškšliniais bėrimais, eriteminėmis plokštelėmis (24). Prodrominis periodas gali trukti kelias savaites ar mėnesius, o retais atvejais net likti vienintele ligos išraiška, nepereidamas į pūslių formavimosi stadiją (25). Vėliau, pūškšlinio bėrimo fone, ant

eriteminių plokštelių arba sveikoje odoje atsiranda pūslės tvirtu, įtemptu paviršiumi, pripildytos serozinio ar serohemoraginio eksudato. Nikolskio simptomas neigiamas – suėmus ir patraukus plyšusios pūslės kraštelį, gretimais esančių sveikų audinių epidermis neatsisluoksniuoją (26). Pūslėms plyšus atsiranda erozijos, šašeliai, kuriems sugijus gali likti odos pigmentacijos pokyčiai. Kartais gyjant bėrimams susiformuoja miliumai (1). Įprastai paskyrus tinkamą gydymą pūsulinio pemfigoido bėrimo elementai sugyja nepalikdami randų (24).

Remiantis mokslinės literatūros duomenimis, suaugusiems pacientams bėrimai tipiškausiai pasireiškia simetriškai lenkiamuosiuose kojų ir rankų paviršiuose, natūralių raukšlių srityse (kirkšnyse, pažastyse ir kt.), šlaunų vidinėse dalyse bei liemens srityje. Įvairių autorių duomenimis 10-30 proc. atvejų suaugusiems pacientams pažeidžiama ne tik kūno oda, bet ir burnos, stemplės bei lytinių organų gleivinė (27).

Vaikų buliozinio pemfigoido pažeidimų lokalizacija skiriasi nuo suaugusiųjų. Pagal bėrimo elementų išsidėstymą gali būti išskiriami 3 vaikų pūsulinio pemfigoido tipai: naujagimių, vaikų bei lokalizuotas vulvos buliozinis pemfigoidas (5). Naujagimių tipui būdingas periferinis bėrimo elementų išsidėstymas – delnų (79 proc. atvejų), padų ir veido (62 proc. atvejų) srityje. Gleivinės naujagimiams pažeidžiamos išskirtiniais atvejais (apie 5 proc.) (6). Vienerių metų ir vyresniems vaikams papulės, utrikarinės plokštelės, tvirtos įtemptu paviršiumi pūslės dažniausiai atsiranda difuziškai, asimetriškai, apie 50 proc. atvejų stebimas burnos ir lytinių organų gleivinių įtraukimas (28). Remiantis literatūros šaltiniais, lokalizuotas lytinių organų pažeidimas pasireiškia išskirtinai mergaitėms ir yra rečiausia vaikų pūsulinio pemfigoido forma (29). Vulvos buliozinis pemfigoidas dažniausiai diagnozuojamas 7-12 metų amžiaus mergaitėms, kai būdingi bėrimo elementai susiformuoja tik vulvos ir perianalinėje srityje (30). Apie šią ligą taip pat reiktų pagalvoti, kai mergaitė skundžiasi besikartojančiomis ar nuolatinėmis erozijomis vulvos srityje (31).

Vaikų buliozinio pemfigoido eiga dažniausiai yra lengvesnė nei suaugusiųjų. Atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, laiku paskyrus tinkamą gydymą ligos kontrolė pasiekama vidutiniškai per kelias savaites ar mėnesius, o ligos atkryčiai stebimi labai retai (10). Gajic-Veljić ir kt. atliko vaikų, sirgusių pūsliu pemfigoidu, retrospektyvinę duomenų analizę ir nustatė, kad vidutinė ligos trukmė nuo diagnozės iki ilgalaikės remisijos buvo 14 mėnesių (intervalas nuo 1,5 mėnesių iki 5 metų) (32). Sunkesnė ligos eiga ir pasikartojantys bėrimų epizodai būdingesni pacientams, kurių liga yra rezistentiška gydymui gliukokortikoidais.

Remiantis mokslinės literatūros šaltiniais, vaikų buliozinis pemfigoidas yra gerybinės eigos liga nesukelianti komplikacijų, tačiau netinkamai gydoma gali būti pavojinga gyvybei (33). Kuenzli ir kt. (34) aprašė atvejį, kai homeopatiniais vaistais gydomai 9 mėnesių amžiaus mergaitei pūslinis pemfigoidas generalizavosi, bėrimo elementai apėmė viso kūno ir veido odą, burnos ir lytinių organų gleivines, dėl intensyvaus niežulio susiformavo gausios erozijos, nukasymai. Mergaitei buvo

nustatyta dehidratacija, sumišimas, sutrikęs svorio augimas. Paskyrus gydymą prednizolono tabletėmis bendra mergaitės būklė ir odos būklė ėmė gerėti.

Diagnostika

Nemeth ir kt. (28) 1991 metais pasiūlė vaikų buliozinio pemfigoido diagnostinius kriterijus, kurie yra taikomi ir dabar (1 lentelė). Kad klinikinė vaikų pūslinio pemfigoido diagnozė būtų patvirtinta, reikalingi visi keturi diagnostiniai kriterijai (26).

1 lentelė. Vaikų buliozinio pemfigoido diagnostiniai kriterijai

Diagnostiniai vaikų buliozinio pemfigoido kriterijai:	
1.	18 metų amžiaus ir jaunesnis pacientas
2.	Tipiški buliozinio pemfigoido bėrimo elementai – ant pūkšlinių, eriteminių plokštelių arba sveikoje odoje susiformavę pūslės tvirtu, įtemptu paviršiumi, pripildytos serozinio ar serohemoraginio skysčio, Nikolskio simptomas neigiamas, pūslėms plyšus atsiranda erozijos, šašeliai, kuriems sugijus gali likti odos pigmentacijos pokyčiai
3.	Histopatologinis tyrimas – subepiderminės pūslės su eozinofilija
4.	Tiesioginė imunofluorescencija (TIF) – linijinis IgG ir/arba C3 depozitų atsidėjimas ant pamatinės membranos ir/arba netiesioginė imunofluorescencija (NIF) – linijinis IgG grupės autoimuninių antikūnų prieš BPAg1 ir/arba BPAg2 atsidėjimas ant pamatinės membranos

BPAg1 – buliozinio pemfigoido antigenas 1 (BP230); **BPAg2** – buliozinio pemfigoido antigenas 2 (BP180)
Adaptuota pagal Nemeth AJ, Klein AD, Gould EW, Schachner LA. *Childhood Bullous Pemphigoid: Clinical and Immunologic Features, Treatment, and Prognosis. Arch Dermatol. 1991;127(3):378–386. doi:10.1001/archderm.1991.01680030098014*

Įtariant pūslinį pemfigoidą svarbu taisyklingai paimti odos biopsiją, kad gauti pataloginių tyrimų rezultatai būtų patikimi. Rekomenduojama atlikti dvi 3-5 mm skersmens odos prakalo tipo „punch“ biopsijas. Pirmoji odos biopsija skirta histopatologiniam audinių ištyrimui ir turi būti imama iš naujai susiformavusios pūslės. Kai pūslė yra didelė, su „punch“ adata paimamas pūslės kraštas kartu su šalia esančia paraudusia oda. Kai pūslė yra nedidelė, biopsijos metu stengiamasi apimti ją visą (35,36). Antroji odos biopsija naudojama tiesioginei imunofluorescencijai atlikti ir yra imama iš sveikai atrodančios arba paraudusios odos, maždaug 5-10 mm atstumu nutolusios nuo pūslės. Taip užtikrinama, kad biopsijos mėginio odos struktūra išliktų nepakitusi ir būtų galima įvertinti imuninių kompleksų išsidėstymą ant pamatinės membranos. Paėmus odos gabaliuką per arti pūslės arba iš

pačios pūslės, gaunamas klaidingai neigiamas rezultatas, nes imuniniai kompleksai yra suskaldyti odoje vykstančių uždegiminių procesų (36,37).

Diferencinė diagnostika

Buliozinis (pūslinis) pemfigoidas priklauso įgytų autoimuninių pūslių odos ligų grupei. Sergant šiomis ligomis organizme susidaro autoimuniniai antikūnai, ardantys odos ir gleivinių ląstelių jungiamąsias struktūras (38). Priklausomai nuo to, kokias odos struktūras pažeidžia cirkuliuojantys autoantikūnai, autoimuninės pūslinės odos ligos yra skirstomos į tris grupes: 1) pūslinės grupę (paprastoji, lakštinė, paraneoplastinė, IgA pūslinė ir kt.); 2) pemfigoido grupę (pūslinis, gestacinis, gleivinių pemfigoidas, įgyta pūslinė epidermolizė ir kt.); 3) Diuringo pūslelinį dermatitą. Sergant pūslinės grupės ligomis suardomos jungtys tarp keratinocitų, sukelia akantolizė, todėl atsiranda intraepiderminės pūslės. Sergant pemfigoido grupės ligomis pažeidžiamos epidermio-dermos jungties struktūros, susidaro poepiderminės pūslės. Diuringo pūslelinio dermatito atveju autoantikūnai yra nukreipti prieš epidermio ir/ar audinių transgliutaminazę, vystosi subepiderminės pūslės (38).

Vaikai įgytomis autoimuninėmis pūslinėmis odos ligomis serga retai. Iš šios ligų grupės dažniausiai diagnozuojama linijinė IgA dermatozė ir Diuringo pūslelinis dermatitas. Kitos literatūroje aprašomos vaikų įgytos autoimuninės pūslinės odos ligos yra paprastoji pūslinė, lakštinė pūslinė, paraneoplastinė pūslinė, IgA pūslinė, pūslinis pemfigoidas, gestacinis pemfigoidas, gleivinių pemfigoidas bei įgyta pūslinė epidermolizė (39,40). Norint pasiekti geriausius gydymo rezultatus, reikia mokėti diferencijuoti šias ligas tarpusavyje. Diferencinė autoimuninių pūslių odos ligų diagnostika atliekama remiantis objektyvia odos ir gleivinių apžiūra, histopatologiniu bėrimo elementų ištyrimu ir laboratorinių tyrimų duomenimis. Svarbiausiu metodu autoimuninių pūslių odos ligų diagnostikoje laikoma tiesioginė imunofluorescencija, kurią atlikus patvirtinama klinikinė diagnozė (36). Papildomai gali būti atliekama netiesioginė imunofluorescencija ar serologiniai tyrimo metodai, tokie kaip ELISA (angl. *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), imunoblotas (Western-blotas) ar imunoprecipitacija (39).

Diferencijuojant įgytas autoimunines pūsles odos ligas tarpusavyje, pirmiausia vertinamas klinikinis bėrimo elementų vaizdas ir Nikolskio simptomas, naudingos informacijos gali suteikti pažeidimo lokalizacija (40). Pūslinės grupės ligas nuo pemfigoido grupės ligų galima atskirti pagal atsiradusių pūslių išvaizdą. Sergant pūslinės grupės ligomis formuojasi intraepiderminės pūslės, kurios būna trapios, subliuškę, greitai plyšta. Nikolskio simptomas teigiamas – pincetu suėmus ir patraukus pūslės kraštą atsisluoksniuoją gretimais esančios sveikos odos epidermis. Pemfigoido grupės ligoms būdingos poepiderminės pūslės, kurios yra tvirtos, ne taip lengvai plystančios, pūslių

paviršius būna įsitempęs, jos užpildytos skaidraus arba kraujingo skysčio. Nikolskio simptomas sergant pemfigoido grupės ligomis būna neigiamas – suėmus ir patraukus plyšusios pūslės kraštelį, gretimais esančių sveikų audinių epidermis neatsisluoksniuoją (39). Gali būti atliekamas citologinis Tzanck mėginys, kuris nustato akantolitinį ląstelių buvimą pūslės dugne. Šis testas būna teigiamas sergant pūslinės grupės ligomis (27). Lyginant vaikus ir suaugusius, klinikiniai autoimuninių pūslinių odos ligų požymiai yra panašūs, tačiau dažnai skiriasi pažeidimo lokalizacija (5). Vaikų amžiuje pasireiškiančių įgytų autoimuninių pūslinių odos ligų objektyvios apžiūros duomenys apibendrinti 3 lentelėje.

3 lentelė. Vaikams būdingų įgytų autoimuninių pūslinių odos ligų klinikinių požymių palyginimas

Ligos pavadinimas	Klinikinis vaizdas	Dažniausia bėrimų lokalizacija
Paprastoji pūslinė	Lengvai plyštančios pūslės normalioje ar eriteminėje odoje, plyšus pūslėms – labai skausmingos, šlapiuojančios, kraujuojančios erozijos; 50-70 % įtraukta burnos gleivinė	Liemuo, veidas, galvos plaukuota dalis, burnos gleivinė, mechaniškai pažeidžiamos odos sritys
Lakštinė pūslinė	Mažos, greitai plyštančios ir sudžiūstančios pūslytės; erozijos pasidengia šiurkščiomis, kietomis pleiskanomis, šašais; būdingas cirkuliarus/arkinis išsidėstymas; skausmingumas, niežėjimas	Liemuo, veidas, galvos plaukuota dalis
Paraneoplastinė pūslinė	Skausmingos erozijos burnos gleivinėje, cheilitas, skausmingumas ryjant; keratitas, konjunktyvitas; polimorfinis odos bėrimas – gali būti panašus į daugiaformę eritemą; siejama su piktybiniais procesais organizme	Žandų, lūpų, liežuvio, dantenų gleivinė, ryklė, akys, liemens ir galūnių oda
IgA pūslinė	Subliuškę, lengvai plyštančios mažos pūslės normalioje, eriteminėje ar pleiskanojančioje odoje; būdingas žiedinis pūslių išsidėstymas	Liemuo, galūnės, kūno raukšlės – pažastys, kirkšnys

Pūslinis pemfigoidas	Tvirtos, įtemptu paviršiumi pūslės, pripildytos serozinio ar serohemoraginio eksudato, pūkšlinio bėrimo fone ar normalioje odoje, niežėjimas	Naujagimiams delnai, padai, veidas; vyresniems vaikams bėrimai išsidėsto difuziškai, įtraukiamos burnos ir lytinių organų gleivinės
Gestacinis pemfigoidas	Naujagimio odoje bėrimai, primenantys pūslinį pemfigoidą – smulkios, tvirtos pūslytės pripildytos serozinio skysčio, išsidėstę ant normalios odos ar pūkšlinio bėrimo fone	Difuziškai
Gleivinių pemfigoidas	Skausmingos pūslės, erozijos gleivinėse, skausmingumas ryjant, disfagija, konjunktyvitas	Burnos, nosies, akių, ryklės, gerklų, stemplės, lytinių organų gleivinės
Linijinė IgA dermatozė	Eriteminėje odoje žiedais ar pusžiedžiais išsidėstę tvirtos pūslės/pūslelės pripildytos serozinio skysčio; „perlų vėrinio“ simptomas	Pilvas, vidinis šlaunų paviršius, kirkšnys, anogenitalinė sritis
Įgimta pūslinė epidermolizė	Vaikams iki 5 metų klinikinis vaizdas panašus į pūslinio pemfigoido – niežtinčios pūkšliniai bėrimai, tvirtos, skaidraus skysčio pripildytos pūslės; vyresniems vaikams būdingesnė neuždegiminė forma – tvirtos pūslės, erozijos, gyjant lieka randai, formuojasi miliumai	Mechaniškai pažeidžiamos odos sritys – tiesiamieji galūnių paviršiai, alkūnės, keliai, sėdmenys, plaštakos, pėdos, burnos gleivinė, akys
Diuringo pūslelinis dermatitas	Intensyviai niežtinčios papulės ir pūslelės, nuokasos, erozijos	Tiesiamieji galūnių paviršiai, alkūnės, keliai, sėdmenys, pečiai, kaklas, galvos plaukuota dalis

Adaptuota pagal Sansaricq F, Stein SL, Petronic-Rosic V. Autoimmune bullous diseases in childhood. Clin Dermatol. 2012 Feb;30(1):114–27

Įvertinus paciento odos ir gleivinių būklę, atliekama odos ir/ar gleivinių biopsija. Įtarus įgimtą autoimuninę pūslinę odos ligą, visada turi būti imami du odos biopatai – pirmasis iš naujai

atsiradusios pūslės histopatologiniam audinių ištyrimui, o antrasis iš sveikai atrodančios ar paraudusios odos, esančios greta pūslės, tiesioginės imunofluorescencijos atlikimui (36).

Histologinis ištyrimas padeda atskirti pūslinės grupės ligas nuo pemfigoido grupės ligų pagal mikroskopu matomą odos sluoksnių separacijos vietą. Pūslinės grupės ligoms būdinga intraepiderminė separacija, akantolizė, o pemfigoido grupės ligoms būdinga subepiderminė separacija, akantolitinės ląstelės nestebimos. Diuringo pūslelinio dermatito histopatologinis vaizdas išsiskiria mažomis subepiderminėmis pūslelėmis bei mikroabscesais dermoje (38).

Svarbiausias tyrimo metodas, diferencijuojant autoimunines pūslines odos ligas, yra tiesioginė imunofluorescencija, kurią atlikus patvirtinama klinikinė diagnozė. Šio tyrimo metu identifikuojami imuniniai kompleksai – autoimuniniai antikūnai, prisijungę prie savo taikinių odos ir gleivinių ląstelėse. Tiesioginės imunofluorescencijos reakcijos duomenys interpretuojami vertinant šiuos aspektus: 1) autoantikūnų tipo nustatymas (IgG/IgM/IgA/C3) 2) imuninių kompleksų lokalizacija (tarpląstelinė/ant pamatinės membranos); 3) imuninių kompleksų švytėjimo tipas (linijinis/grūdėtas); 4) švytėjimo intensyvumas; 5) imuninių sankaupų išplitimas (lokalus/difuziškas) (41). Įgytų autoimuninių pūslių odos ligų histopatologinio tyrimo ir tiesioginės imunofluorescencijos duomenys apibendrinti 4 lentelėje.

4 lentelė. Įgytų autoimuninių pūslių odos ligų histopatologinio tyrimo ir tiesioginės imunofluorescencijos duomenys

Ligos pavadinimas	Histopatologinis tyrimas	Tiesioginė imunofluorescencija
Paprastoji pūslinė	Intraepiderminės pūslės, akantolizė, eozinofilų/neutrofilų infiltracija dermoje	Linijinis/grūdėtas IgG/C3 sankaupų švytėjimas tarpląstelinuose epidermio tarpuose
Lakštinė pūslinė	Intraepiderminės poraginės pūslės, akantolizė	Linijinis/grūdėtas IgG/C3 sankaupų švytėjimas tarpląstelinuose epidermio tarpuose; Išreikštas poraginis sluoksnis
Paraneoplastinė pūslinė	Intraepiderminės pūsės, akantolizė, eozinofilų/neutrofilų infiltracija epidermyje	Linijinis/grūdėtas IgG/C3 sankaupų švytėjimas tarpląstelinuose epidermio tarpuose
IgA pūslinė	Intraepiderminės/poraginės pūslės, akantolizė, neutrofilų infiltracija epidermyje, dermoje	Linijinis/grūdėtas IgA (rečiau IgG/C3) sankaupų švytėjimas tarpląstelinuose epidermio tarpuose

Pūslinis pemfigoidas	Poepiderminės pūslės, eozinofilų infiltracija	Linijinis „n“ tipo IgG/C3 sandėjų švytėjimas ant BM
Gestacinis pemfigoidas	Poepiderminės pūslės, spongiozė, eozinofilų infiltracija	Linijinis „n“ tipo IgG/C3 sandėjų švytėjimas ant BM
Gleivinių pemfigoidas	Poepiderminės pūslės, eozinofilų infiltracija	Linijinis „n“ tipo IgG/IgA/C3 sandėjų švytėjimas ant BM
Linijinė IgA dermatozė	Poepiderminės pūslės, eozinofilų/ neutrofilų infiltracija	Linijinis „n“ tipo IgA sandėjų švytėjimas ant BM
Įgimta pūslinė epidermolizė	Poepiderminės pūslės, eozinofilų/ neutrofilų infiltracija	Linijinis „u“ tipo IgG/C3 (rečiau IgA/IgM) sandėjų švytėjimas ant BM
Diuringo pūslelinis dermatitas	Subepiderminės pūslelės, neutrofilų infiltracija, mikroabscesai dermoje	Grūdėtas IgA (retai C3) sandėjų švytėjimas ant BM +/- dermoje

BM – bazinė membrana; Ig – imunoglobulinas; Ak – antikūnas; „n“ tipo švytėjimas – imuniniai depozitai ant BM išsidėstę iš epidermio pusės; „u“ tipo švytėjimas – imuniniai depozitai ant BM išsidėstę iš dermos pusės

Adaptuota pagal Sansaricq F, Stein SL, Petronic-Rosic V. Autoimmune bullous diseases in childhood. Clin Dermatol. 2012 Feb;30(1):114–27

Gydymas

Pūslinio pemfigoido medikamentinio gydymo tikslai yra sustabdyti naujų urtikarinių bėrimų su pūslėmis atsiradimą, sumažinti niežėjimą, paskatinti esamų bėrimo elementų gijimą, apsaugoti nuo oportunistinių odos infekcijų išsivystymo bei pagerinti paciento gyvenimo kokybę (42). Priklausomai nuo ligos sunkumo, šie tikslai pasiekti dažniausiai taikomi geriami ir/ar vietinio poveikio gliukokortikosteroidai (26). Siekiant sumažinti kortikosteroidų vartojimą ar esant nepakankamam gydymo atsakui, gali būti skiriami tokie vaistai kaip dapsonas, mikofenolato mofetilis, azatioprinas, intraveninis imunoglobulinas, tetraciklinų klasės antibiotikai ar biologinė terapija rituksimabu. Norint užkirsti kelią antrinėms odos infekcijoms, labai svarbu yra tinkama odos higiena ir priežiūra (42). Sergant buliozinio pemfigoidu antihistamininiai vaistai gali būti skiriami kaip simptominis gydymas niežėjimo mažinimui pagal poreikį kiekvienam pacientui individualiai (42).

Gliukokortikosteroidai

Įvairių autorių duomenimis, vietinio poveikio ir/ar geriami gliukokortikoidai yra pirmo pasirinkimo medikamentai vaikų bulioziniam pemfigoidui gydyti (4,5,10,28,43). Jeigu pūslinis

pemfigoidas pažeidžia nedidelį kūno paviršiaus plotą (<10 proc.), bėrimo elementai formuojasi lėtai, neplinta, skiriami lokaliai veikiantys kortikosteroidų tepalai, pavyzdžiui, klobetazolio propionato tepalas (43). Geri gydymo rezultatai pasiekiami taikant vietinius kortikosteroidus mergaitėms, sergančioms vulvos bulioziniu pemfigoidu (44).

Jeigu pūslinis pemfigoidas pasireiškia generalizuota forma, ligos eiga yra aktyvi – kiekvieną dieną formuojasi vis nauji bėrimo elementai, pažeidimas plinta – rekomenduojama skirti geriamus kortikosteroidus (42). Dažniausiai gydymui taikomos prednizolono tabletės 1-2 mg/kg/p, priklausomai nuo ligos sunkumo (28). Efektyvesnei buliozinio pemfigoido kontrolei per oralinę prednizolono terapiją kombinuojama su vietinio poveikio kortikosteroidų tepalais (43).

Skiriant gydymą gliukokortikosteroidais reikia pagalvoti apie galimus šalutinius poveikius ir stengtis parinkti mažiausią efektyvią dozę ligos kontrolei. Lokalūs kortikosteroidai gali sukelti odos atrofiją ir sausumą. Ilgai vartojami sisteminiai kortikosteroidai vaikams sukelia augimo sulėtėjimą, Kušingo sindromą, padidėjusį svorio augimą, imlumą infekcijoms (45).

Klinikinėje praktikoje medikamentinės terapijos efektyvumas yra vertinamas pagal klinikinį buliozinio pemfigoido vaizdą. Jeigu dinamikoje paciento odos būklė toliau blogėja (atsiranda naujų bėrimo elementų, išlieka niežėjimas) gydymo efektyvumas laikomas nepakankamu. Tokiu atveju skiriamų kortikosteroidų dozė yra padidinama, arba sprendžiama dėl papildomo kitos grupės vaisto skyrimo (46).

Autorių teigimu, ligos kontrolė pasiekama tada, kai vartojant medikamentinę gydymą bent 2 savaites nebeatsiranda naujų urtikarinių bėrimų su pūslėmis, išnyksta niežėjimas ir bent 80 proc. buvusių bėrimų elementų yra sugiję. Tokiais atvejais pradedama palaipsniui mažinti geriamo prednizolono dozę bei retinti vietiskai veikiančių kortikosteroidų preparatų tepimą. Rekomenduojama geriamo prednizolono dozę sumažinti iki minimalios palaikomosios terapijos dozės <0,1 mg/kg/p ir skyrimą tęsti dar bent du mėnesius (46).

Geriamos kortikosteroidų terapijos negalima nutraukti staiga, nes didėja ligos atkryčio tikimybė ir gali pasireikšti steroidų nutraukimo sindromas (42).

Dapsonas

Remiantis literatūros duomenimis, dapsonas yra antro pasirinkimo medikamentas vaikų pūslinio pemfigoido gydymui. Dažniausiai jis yra kombinuojamas su geriamais ir/ar vietinio poveikio kortikosteroidais, siekiant sumažinti vartojamas gliukokortikoidų dozes. Dapsoną rekomenduojama pradėti skirti tais atvejais, kai taikant didelių dozių per oralinę kortikosteroidų terapiją vis tiek nepavyksta pasiekti buliozinio pemfigoido remisijos (6,43,47–49).

Prieš pradėdant gydymą dapsonu, būtina ištirti gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės (G6PDH) kiekį paciento kraujo plazmoje. Jei nustatomas fermento sumažėjimas, gydymas dapsonu yra kontraindikuotinas dėl padidėjusios hemolizinės anemijos išsivystymo rizikos (50). Tokiais atvejais rekomenduojama rinktis kitus medikamentus – azatiopriną, mikofenolato mofetilį (MMF) ar intraveninį imunoglobuliną (IVIG) (43).

Kai gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės koncentracija paciento kraujo plazmoje yra normos ribose, pūsulinio pemfigoido gydymui gali būti taikoma dapsono terapija. Iš pradžių rekomenduojama dapsoną skirti mažomis dozėmis – 0,5 mg/kg/p ir stebėti kaip pacientas reaguoja į gydymą. Per pirmas 2-6 savaites gali išsivystyti dapsono sindromas, kuriam būdingas karščiavimas, makulopapulinis bėrimas, ūmus hepatitas bei eozinofilija. Atsiradus šiems nepageidaujamiems reiškiniams gydymą dapsonu būtina nutraukti (50).

Jei pacientas gydymą toleruoja gerai, nepasireiškia nepageidaujamas poveikis, dozę galima didinti iki 1,5-2 mg/kg/p, priklausomai nuo ligos sunkumo. Vartojant dapsoną gali išsivystyti methemoglobinemija, leukopenija ir agranulocitozė, todėl reikia stebėti kraujo rodiklius ir methemoglobino kiekį kraujyje. Taip pat rekomenduojama kas kelis mėnesius vertinti kepenų ir inkstų funkciją (50).

Pasiekus ligos kontrolę, palaikomoji dapsono terapija tęsiama dar bent du mėnesius. Jeigu per šį laikotarpį naujų niežtinčių pūškšlinių bėrimų su pūslėmis neatsiranda, gydymas nutraukiamas (46).

Atlikus klinikinius tyrimus nustatyta, kad buliozinio pemfigoido patogenezėje aktyviai dalyvauja ne tik eozinofilai, bet ir neutrofilai, o dapsonas slopina neutrofilų veiklą. Manoma, kad dėl šios priežasties vartojant dapsoną gaunami geri gydymo rezultatai (48).

Kiti medikamentai

Jeigu atsakas į gydymą kortikosteroidais yra nepakankamas, o dapsono vartojimas kontraindikuotinas, geriamus ir/ar lokalaus poveikio gliukokortikosteroidus galima kombinuoti su mikofenolato mofetiliu (MMF), azatioprinu ar intraveniniu imunoglobulinu (IVIG) (43).

Mikofenolato mofetilis

Literatūroje aprašytuose klinikiniuose atvejuose imunosupresinis vaistas mikofenolato mofetilis buvo naudojamas prastai kortikosteroidais kontroliuojamo vaikų pūsulinio pemfigoido gydymui (43,47,49). Rekomenduojama MMF dozė vaikams yra 600 mg/m² kūno paviršiaus ploto du kartus per parą per oraliai. Autorių duomenimis, skiriant šį medikamentą kartu su prednizolono tabletėmis buvo stebimas odos būklės pagerėjimas ir pasiekta ligos remisija (51). Vartojant

mikofenolato mofetilį gana dažnai išsivysto leukopenija, anemija, trombocitopenija ar pancitopenija – pacientams padidėja rizika sirgti įvairiomis virusinėmis, bakterinėmis ir grybelinėmis infekcijomis, sepsiu, didėja kraujavimo tikimybė. Dėl šių priežasčių svarbu reguliariai stebėti paciento kraujo rodiklius (52).

Azatioprinas

Imunosupresinis vaistas azatioprinas vaikų buliozinio pemfigoido gydymui buvo naudojamas daug rečiau nei mikofenolato mofetilis. Rekomenduojama dozė vaikams nesiskiria nuo suaugusiųjų ir yra 1-3 mg/kg/p, koreguojant pagal klinikinį atsaką (6,43). Prieš pradedant gydymą azatioprinu, būtina ištirti tiopurin-S-metiltransferazės (TPMT) kiekį paciento kraujo plazmoje. Nustačius sumažėjusį fermento aktyvumą, azatioprino neskirti, arba vaisto dozę reikia kelis kartus sumažinti, taip siekiant išvengti vaisto sukeltų toksinių reakcijų. Vartojant azatiopriną rekomenduojama reguliariai vertinti paciento kepenų funkciją, nes azatioprinas yra hepatotoksiškas medikamentas. Be to, azatioprinas pasižymi mielosupresiniu poveikiu, todėl nustačius ženklų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimą, buliozinio pemfigoido gydymą azatioprinu reikia kuo skubiau nutraukti. Per vėlai nutraukus vaisto vartojimą kaulų čiulpų slopinimas gali būti negrįžtamas (53).

Pacientams, gydomiems imunosupresiniais vaistais, tokiais kaip mikofenolato mofetilis ar azatioprinas, didėja įvairių onkologinių ligų, pavyzdžiui, limfomos, leukemijos, melanomos ir kitų odos vėžių išsivystymo rizika (52,53).

Baissert ir kt. atliko klinikinį tyrimą, kuriame lygino mikofenolato mofetilio ir azatioprino efektyvumą gydant buliozinį pemfigoidą. Medikamentai buvo vartojami kaip adjuvantinė terapija kartu su geriamais kortikosteroidais. Klinikinės studijos rezultatai atskleidė, kad mikofenolato mofetilio ir azatioprino klinikinis atsakas buvo panašus, tačiau vartojant azatiopriną pasireiškė daugiau sunkių nepageidaujamų reakcijų į vaistą, viena iš jų – didesnis hepatotoksiškumas (54).

Intraveninis imunoglobulinas

Remiantis literatūros duomenimis, intraveninis imunoglobulinas, leidžiamas vieną kartą per mėnesį po 2 g/kg, gali padėti palaikyti ilgesnę vaikų buliozinio pemfigoido remisiją ir sumažinti geriamų kortikosteroidų poreikį. IVIG nepageidaujamas reakcijas sukelia labai retai, dažniausiai minimos yra galvos skausmas, pykinimas ir vėmimas. Retos, sunkesnės komplikacijos yra susijusios su padidėjusiu paciento kraujo klampumu, todėl skiriant intraveninio imunoglobulino infuzijas reikia užtikrinti pakankamą paciento skysčių suvartojimą ir įvertinti inkstų funkciją (55).

Tetraciklinų klasės antibiotikai

Literatūroje yra aprašyta keletas atvejų, kuriuose vaikų pūslinis pemfigoidas buvo sėkmingai gydomas per oralinę prednizolono terapiją kombinuojant su tetraciklinų klasės antibiotikais. Svarbu paminėti, kad tetraciklinų vartojimas vaikams iki 8 metų yra kontraindikuotinas, nes sukelia negrįžtamus dantų spalvos ir emalio pažeidimus bei kaulų augimo sulėtėjimą. Vyresniems nei 8 metai vaikams, kurių kūno svoris yra didesnis nei 50 kg, rekomenduojama doksiciklino dozė yra 2 mg/kg/p (49). Vartojant doksicikliną gali padidėti odos jautrumas ultravioletiniams spinduliams ir saulės veikiamose vietose atsirasti fototoksinė odos reakcija, primenanti stiprų nudegimą saulėje – oda parausta, patinsta, liečiant jaučiamas skausmingumas, gali susiformuoti pūslelės. Pacientams rekomenduojama vengti tiesioginių saulės spindulių ir reguliariai naudoti plataus spektro SPF50+ apsaugos priemonės, o pasireiškus odos fotosensityvumui gydymas doksiciklinu turi būti nutraukiamas (56).

Rituksimabas

Yra duomenų, kad intraveninės rituksimabo infuzijos gali būti efektyvios gydant sunkios eigos generalizuotą vaikų buliozinį pemfigoidą tais atvejais, kai liga yra atspari visam aukščiausiai išvardintam medikamentiniam gydymui. Aprašytuose atvejuose vaikams buvo skiriamas keturių savaičių rituksimabo kursas po 375 mg/m² kūno paviršiaus ploto 1 kartą per savaitę. Pūslinio pemfigoido remisija stebėta po vieno arba dviejų intraveninės rituksimabo infuzijos kursų (57,58).

Prieš skiriant gydymą rituksimabu, pacientui atliekamas bendras kraujo tyrimas, bendras šlapimo tyrimas, ištiriami kepenų fermentai (asparagininė ir alanininė aminotransferazės, gamaglutamiltransferazė, šarminė fosfatazė), bendras serumo baltymas, albuminai, C reaktyvus baltymas, eritrocitų nusėdimo greitis, gliukozės, kreatinino, šlapalo kiekis kraujyje (36). Atsižvelgus į paciento amžių, reikalingas papildomas ištyrimas dėl hepatito B ir C virusų, žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijos, turi būti atliekama dviejų krūčių krūtinės ląstos rentgenograma, kvantiferono testas arba įodinis tuberkulino mėginys tuberkuliozės paneigimui (59).

Rituksimabo vartojimas literatūroje siejamas su sunkiais nepageidaujamais reiškiniiais, tokiais kaip progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija, galinti sukelti mirtį ar sunkų neįgalumą, padidėjęs imlumas įvairioms infekcijoms, sepsis, taip pat retos odos ligos, pavyzdžiui, Stevens–Johnson sindromas. Be to, rituksimabo negalima skirti pacientams, kurie buvo neseniai paskiepyti arba planuojama vakcinacija artimu metu. Tai ypač aktualu vaikams, kurie yra skiepijami pagal profilaktinių skiepų kalendorių (59). Literatūroje publikuotuose atvejuose rituksimabu gydytiems vaikams pasireiškė dažni plaučių uždegimai, sepsis, hipogamaglobulinemija (58).

Dėl šių priežasčių vaikų pūslinis pemfigoidas rituksamabu turėtų būti gydomas labai atsargiai. Autorių teigimu, šio vaisto skyrimas yra svarstomas tik krašutiniais atvejais, įvertinus ir su pacientu aptarus galimą gydymo naudą ir riziką.

Antihistamininiai vaistai

Atlikus klinikinius tyrimus nustatyta, kad niežėjimas blogina bulioziniu pemfigoidu sergančių pacientų gyvenimo kokybę, nes sutrikdo jų miegą ir susikaupimą dirbant, blogina emocinę būklę ir santykius su aplinkiniais (60). Briand ir kt. atliktoje studijoje pūsliu pemfigoidu sergantys pacientai patiriamo niežėjimo intensyvumą vidutiniškai įvertino 5,2/10 balų, o 85 proc. tiriamųjų teigė niežėjimą jaučiantys kiekvieną dieną (61). Remiantis literatūros šaltiniais, sergant bulioziniu pemfigoidu antihistamininiai vaistai gali būti skiriami kaip simptominis gydymas niežėjimo mažinimui pagal poreikį kiekvienam pacientui individualiai (42).

Odos priežiūra

Sergant pūsliu pemfigoidu svarbu tinkamai prižiūrėti kūno odą, kad būtų išvengiama antrinių odos infekcijų. Visų pirma, kūno odą reikia kasdien prausti bei neleisti jai išsausėti – rekomenduojama naudoti emolientus du kartus per parą, taip siekiant palaikyti sveiką odos barjerą ir sumažinti imlumą patogeniniams mikroorganizmams (35).

Literatūros duomenimis, susiformavusių pūslių pradurti nereikia, ypač kai ligos eiga yra aktyvi ir išplitusi. Jeigu pūslės atsiranda ant delnų ar padų, yra labai didelės ar trukdo paciento kasdieninei veiklai, galima jas pradurti su sterilia adata, prieš tai nudezinfekavus pūslę ir odą aplink ją su vietiniais antiseptikais, pavyzdžiui, oktenidino dihidrochlorido ir fenoksietanolio purškiamu odos tirpalu. Išleidus skystį pūslės odos nenuplėšti, kad nesusidarytų žaizda.

Esant nukasymams ir erozijoms plyšusių pūslių vietose, rekomenduojama skirti vietinio poveikio antibakterinius vaistus, pavyzdžiui, fuzido rūgšties ir betametazono kremą bei aptvarstyti žaizdas nelipniais tvarsčiais (42).

DISKUSIJA

Aprašomo klinikinio atvejo pacientas atitiko visus keturis Nemeth ir kt. 1991 metais pasiūlytus ir dabar naudojamus vaikų buliozinio (pūslinio) pemfigoido diagnostinius kriterijus: 1) pirmą kartą bėrimai pacientui atsirado jam būnant 5 metų amžiaus; 2) bėrimų klinikinis vaizdas būdingas bulioziniam pemfigoidui – tvirtos, skaidraus skysčio pripildytos pūslės pūkšlinio bėrimo

fone, niežėjimas, Nikolskio simptomas neigiamas; 3) histologiškai nustatytos poepiderminės pūslės su eozinofilų infiltracija; 4) atlikus tiesioginės imunofluorescencijos tyrimą, nustatytas linijinis C3 depozitų švytėjimas ant pamatinės membranos.

Paciento bėrimo elementų lokalizacija buvo tipiška vaikų pūsliniam pemfigoidui – urtikariniai bėrimai su pūslėmis pacientui išsidėstę visame kūne difuziškai, tačiau burnos ir lytinių organų gleivinės nebuvo įtrauktos.

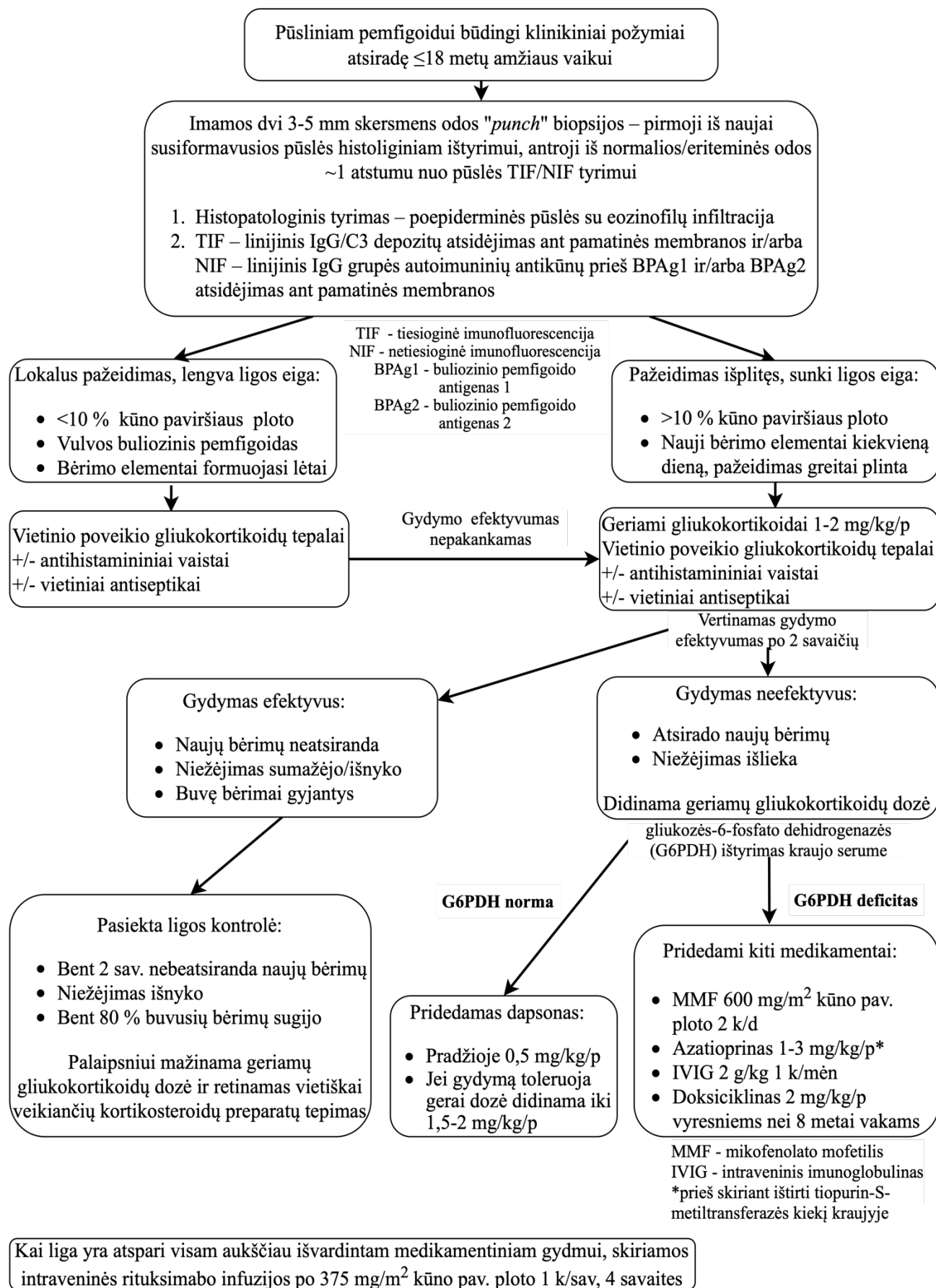
Aprašomo atvejo pacientas neturėjo nei vieno iš rizikos veiksnių, kurie literatūros duomenimis galėtų išprovokuoti vaikų pūslinio pemfigoido išsivystymą – pacientas nesirgo kitomis autoimuninėmis ligomis, nevartojo medikamentų, bėrimų atsiradimo laiko nesiejo su skiepijimu. Kadangi vaikų buliozinis pemfigoidas gali būti susijęs su alerginėmis ir kitomis autoimuninėmis ligomis, pacientas toliau bus reguliariai stebimas gydytojų specialistų.

Aprašomo klinikinio atvejo diferencinė diagnostika su kitomis įgytomis autoimuninėmis pūslinėmis odos ligomis buvo atliekama remiantis objektyvia odos ir gleivinių apžiūra, histopatologiniu bėrimo elementų ištyrimu bei tiesioginės imunofluorescencijos tyrimo duomenimis, kurie patvirtino galutinę vaikų pūslinio pemfigoido klinikinę diagnozę.

Įvertinus paciento odos ir gleivinių būklę bei atsižvelgus į vaikų pūslinio pemfigoido gydymo rekomendacijas, buvo paskirtas sisteminis gydymas prednizolono tabletėmis ir vietinis bėrimų gydymas kortikosteroidų tepalu. Taip pat buvo paskirtas rupatadino sirupas dėl intensyvaus niežėjimo bei emolientai odos barjerinės funkcijos palaikymui ir vietiniai antiseptikai oportunistinių odos infekcijų prevencijai. Tačiau šis medikamentinis gydymas buvo neveiksmingas – dinamikoje paciento odos būklė toliau blogėjo, atsirasdavo naujų niežtinčių urtikarinių bėrimų su pūslėmis. Atsižvelgus į mokslinėje literatūroje publikuotus klinikinius atvejų aprašymus ir siūlomus vaikų pūslinio pemfigoido gydymo algoritmus, nuspręsta papildomai paskirti gydymą dapsono tabletėmis. Pacientas gydymą dapsonu toleravo gerai, eigoje berniuko odos būklė pagerėjo, pūkšliniai bėrimai su pūslėmis sugijo, nauji bėrimo elementai nebesiformavo, niežėjimas išnyko. Pasiekus ligos kontrolę pradėta palaipsniui mažinti geriamo prednizolono dozė bei retinti vietiskai veikiančių kortikosteroidų preparatų tepimą. Juos visiškai nutraukus dar tris mėnesius buvo tęsiama palaikomoji terapija dapsonu.

Vertinant paciento odos būklę po keturių mėnesių galima teigti, kad pasirinkta gydymo taktika buvo sėkminga. Kadangi vaikų buliozinis pemfigoidas dažniausiai yra gerybinės eigos liga, o paskyrus tinkamą gydymą atkryčiai stebimi retai, tikimasi, kad bėrimo epizodai pacientui nebepasikartos. Vaikų buliozinio pemfigoido diagnostiką ir medikamentinį gydymą apibendrina rekomenduojamas algoritmas (5 lentelė).

5 lentelė. Vaikų buliozinio pemfigoido diagnostika ir gydymas – rekomenduojamas algoritmas



Adaptuota pagal Schwieger-Briel A, Moellmann C, Mattulat B, Schauer F, Kiritsi D, Schmidt E, et al. Bullous pemphigoid in infants: characteristics, diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis. 2014

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Aprašytas klinikinis atvejis iliustruoja retai klinikinėje praktikoje sutinkamos patologijos – vaikų buliozinio (pūslinio) pemfigoido – klinikinį vaizdą bei sėkmingą medikamentinio gydymo taktiką, naudotą Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose. Geriausi medikamentinio gydymo rezultatai stebimi pradėjus vaikų pūslinį pemfigoidą gydyti kaip įmanoma anksčiau, todėl svarbu mokėti atskirti šią patologiją nuo kitų vaikų amžiuje pasireiškiančių įgytų autoimuninių pūslinių odos ligų. Šios grupės odos ligų diferencinė diagnostika atliekama remiantis objektyvia odos ir gleivinių apžiūra, histopatologiniu bėrimo elementų ištyrimu bei laboratorinių tyrimų duomenimis, iš kurių svarbiausiu laikomas tiesioginės imunofluorescencijos tyrimo metodas, patvirtinantis klinikinę diagnozę. Pūslinio pemfigoido medikamentinio gydymo tikslai yra sustabdyti naujų pūšklinių bėrimų su pūslėmis atsiradimą, sumažinti niežėjimą, paskatinti esamų bėrimo elementų gijimą, apsaugoti nuo oportunistinių odos infekcijų išsivystymo bei pagerinti paciento gyvenimo kokybę. Priklausomai nuo ligos sunkumo, šiems tikslams pasiekti dažniausiai taikomi geriami ir/ar vietinio poveikio gliukokortikosteroidai, esant poreikiui kombinuojant juos su kitais vaistais, tokiais kaip dapsonas, mikofenolato mofetilis, azatioprinas, intraveninis imunoglobulinas, tetraciklinų klasės antibiotikai ar biologinė terapija rituksimabu. Norint užkirsti kelią antrinėms odos infekcijoms, svarbu laikytis tinkamos higienos, naudoti emolientus, taip pat nepradurti pūslių, kad nebūtų pažeidžiamas epidermio vientisumas. Esant erozijoms plyšusių pūslių vietose, skiriami vietinio poveikio antibakteriniai vaistai bei antiseptikai. Pasireiškus intensyviu niežėjimui simptominiui gydymui taikomi antihistamininiai vaistai. Vaikų pūslinio pemfigoido gydymo eigą turėtų stebėti bendradarbiaujantys gydytojai neonatologai, pediatrai, alergologai-klinikiniai imunologai ir dermatovenerologai, kad būtų pasirenkama efektyviausia šios ligos gydymo strategija bei išvengiama nepageidaujamų reakcijų į vartojamus medikamentus.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid*. *An Bras Dermatol*. 2019 Mar 1;94(2):133–46.
2. Persson M s. m., Begum N, Grainge M j., Harman K e., Grindlay D, Gran S. The global incidence of bullous pemphigoid: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* [Internet]. [cited 2022 Jan 25];n/a(n/a). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.20743>
3. Kridin K, Ludwig RJ. The Growing Incidence of Bullous Pemphigoid: Overview and Potential Explanations. *Front Med*. 2018 Aug 20;5:220.

4. Kong YL, Lim YL, Chandran NS. Retrospective Study on Autoimmune Blistering Disease in Paediatric Patients. *Pediatr Dermatol*. 2015 Dec;32(6):845–52.
5. Marathe K, Lu J, Morel KD. Bullous diseases: Kids are not just little people. *Clin Dermatol*. 2015 Dec;33(6):644–56.
6. Waisbourd-Zinman O, Ben-Amitai D, Cohen AD, Feinmesser M, Mimouni D, Adir-Shani A, et al. Bullous pemphigoid in infancy: Clinical and epidemiologic characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):41–8.
7. Moro F, Fania L, Sinagra JLM, Salemme A, Di Zenzo G. Bullous Pemphigoid: Trigger and Predisposing Factors. *Biomolecules*. 2020 Oct 10;10(10):1432.
8. de la Fuente S, Hernández-Martín Á, de Lucas R, González-Enseñat MA, Vicente A, Colmenero I, et al. Postvaccination bullous pemphigoid in infancy: report of three new cases and literature review. *Pediatr Dermatol*. 2013 Dec;30(6):741–4.
9. Pérez-Feal P, Pita da Veiga G, Sánchez-Aguilar D, Aliste C, Vázquez-Veiga H, Vázquez-Osorio I. Infantile bullous pemphigoid after meningococcal B vaccine. *Int J Dermatol*. 2021 Sep;60(9):1172–3.
10. Taquin H, Chiaverini C, Lacour JP. Spectrum of Clinical Responses to Therapies in Infantile Bullous Pemphigoid. *Pediatr Dermatol*. 2016 Apr;33(2):e77-81.
11. Neri I, Greco A, Bassi A, Orgaz-Molina J, Balestri R, Oranges T, et al. Bullous pemphigoid in infant post vaccination: Myth or reality? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016 Jun;29(2):295–9.
12. Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S, Ruocco V, Wolf R. Bullous pemphigoid: Etiology, pathogenesis, and inducing factors: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013 Jul 1;31(4):391–9.
13. Childhood Bullous Pemphigoid: A Clinicopathologic Study and... : The American Journal of Dermatopathology [Internet]. [cited 2022 Jan 27]. Available from: https://journals.lww.com/amjdermatopathology/Abstract/2003/06000/Childhood_Bullous_Pemphigoid__A_Clinicopathologic.1.aspx
14. Wang Y, Xiao Y, Li Y, Fu L, Yu F, Ma L, et al. Bullous pemphigoid associated with ulcerative colitis in a young child: A case report. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e14325.
15. Bean SF, Good RA, Windhorst DB. Bullous Pemphigoid in an 11-Year-Old Boy. *Arch Dermatol*. 1970 Aug 1;102(2):205–8.
16. Esterly NB, Gotoff SP, Lolekha S, Moore ES, Smith RD, Medenica M, et al. Bullous pemphigoid and membranous glomerulonephropathy in a child. *J Pediatr*. 1973 Sep 1;83(3):466–70.
17. Erbagci Z. Childhood Bullous Pemphigoid in Association with Hyperimmunoglobulin E Syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(1):28–33.
18. Kerkar N, Cohen S, Dugan C, Morotti RA, Phelps RG, Herold B, et al. Bullous pemphigoid after liver transplantation for liver failure. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2006 Nov;12(11):1705–10.

19. Mammen C, White CT, Prendiville J. Childhood bullous pemphigoid: A rare manifestation of chronic renal allograft rejection. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jul 1;65(1):217–9.
20. Genovese G, Di Zenzo G, Cozzani E, Berti E, Cugno M, Marzano AV. New Insights Into the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid: 2019 Update. *Front Immunol*. 2019 Jul 2;10:1506.
21. Nishie W. Update on the pathogenesis of bullous pemphigoid: an autoantibody-mediated blistering disease targeting collagen XVII. *J Dermatol Sci*. 2014 Mar;73(3):179–86.
22. Bean SF. Childhood bullous pemphigoid. *Clin Dermatol*. 1987 Mar;5(1):13–7.
23. Ferreira BR, Vaz AS, Ramos L, Reis JP, Gonçalo M. Bullous pemphigoid of infancy – report and review of infantile and pediatric bullous pemphigoid. *Dermatol Online J [Internet]*. 2017 [cited 2022 Jan 28];23(2). Available from: <https://escholarship.org/uc/item/1fg0f011>
24. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical Features and Practical Diagnosis of Bullous Pemphigoid. *Dermatol Clin*. 2011 Jul 1;29(3):427–38.
25. Cozzani E, Gasparini G, Burlando M, Drago F, Parodi A. Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmun Rev*. 2015 May 1;14(5):438–45.
26. Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2017 Aug 1;18(4):513–28.
27. Di Lernia V, Casanova DM, Goldust M, Ricci C. Pemphigus Vulgaris and Bullous Pemphigoid: Update on Diagnosis and Treatment. *Dermatol Pract Concept [Internet]*. 2020 Jun 29 [cited 2021 May 18];10(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7319750/>
28. Nemeth AJ, Klein AD, Gould EW, Schachner LA. Childhood bullous pemphigoid. Clinical and immunologic features, treatment, and prognosis. *Arch Dermatol*. 1991 Mar;127(3):378–86.
29. Saad RW, Domloge-Hultsch N, Yancey KB, Benson PM, James WD. Childhood localized vulvar pemphigoid is a true variant of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 1992 Jun;128(6):807–10.
30. Belzile E, Funaro D, Powell J. Localized vulvar bullous pemphigoid of childhood: A rare cause of persistent vulvar erosions in children. *Pediatr Dermatol*. 2019 May;36(3):349–51.
31. Peeters AS, Dhont N, Stals H. Localised childhood vulvar pemphigoid: a rare case study. *Facts Views Vis ObGyn*. 2021 Sep;13(3):279–82.
32. Gajic-Veljic M, Nikolic M, Medenica L. Juvenile bullous pemphigoid: the presentation and follow-up of six cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(1):69–72.
33. Edwards S, Wakelin SH, Wojnarowska F, Marsden RA, Kirtschig G, Bhogal B, et al. Bullous Pemphigoid and Epidermolysis Bullosa Acquisita: Presentation, Prognosis, and Immunopathology in 11 Children. *Pediatr Dermatol*. 1998;15(3):184–90.
34. Kuenzli S, Grimaître M, Krischer J, Saurat JH, Calza AM, Borradori L. Childhood bullous pemphigoid: report of a case with life-threatening course during homeopathy treatment. *Pediatr Dermatol*. 2004 Apr;21(2):160–3.

35. Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. Bullous Pemphigoid: Clinical Practice Guidelines. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed*. 2014 May 1;105(4):328–46.
36. PEMPHIGUS DIAGNOSTIKOS IR GYDymo AKTUALIJOS [Internet]. SVEIKATOS MOKSLAI / HEALTH SCIENCES. 2019 [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://sm-hs.eu/pemphigus-diagnostikos-ir-gydymo-aktualijos/>
37. Jindal A, Rao R, Bhogal BS. Advanced Diagnostic Techniques in Autoimmune Bullous Diseases. *Indian J Dermatol*. 2017;62(3):268–78.
38. van Beek N, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2018 Sep;16(9):1077–91.
39. Sansaricq F, Stein SL, Petronic-Rosic V. Autoimmune bullous diseases in childhood. *Clin Dermatol*. 2012 Feb;30(1):114–27.
40. Lara-Corrales I, Pope E. Autoimmune blistering diseases in children. *Semin Cutan Med Surg*. 2010 Jun;29(2):85–91.
41. Chhabra S, Minz RW, Saikia B. Immunofluorescence in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012 Dec;78(6):677–91.
42. Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS, Venning VA, Khumalo NP, British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2002 Aug;147(2):214–21.
43. Schwieger-Briel A, Moellmann C, Mattulat B, Schauer F, Kiritsi D, Schmidt E, et al. Bullous pemphigoid in infants: characteristics, diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Dec;9(1):185.
44. Farrell AM, Kirtschig G, Dalziel KL, Allen J, Dootson G, Edwards S, et al. Childhood vulval pemphigoid: a clinical and immunopathological study of five patients. *Br J Dermatol*. 1999 Feb;140(2):308–12.
45. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. *PLoS ONE*. 2017 Jan 26;12(1):e0170259.
46. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Mar;66(3):479–85.
47. Welfringer-Morin A, Bekel L, Bellon N, Gantzer A, Boccara O, Hadj-Rabia S, et al. Long-term evolving profile of childhood autoimmune blistering diseases: Retrospective study on 38 children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(6):1158–63.
48. Gürçan HM, Ahmed AR. Efficacy of Dapsone in the Treatment of Pemphigus and Pemphigoid. *Am J Clin Dermatol*. 2009 Dec 1;10(6):383–96.
49. Bullous Diseases in Children: A Review of Clinical Features and Treatment Options | SpringerLink [Internet]. [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40272-019-00349-3>

50. Kurien G, Jamil RT, Preuss CV. Dapsone. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Feb 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470552/>
51. Seminario-Vidal L, Sami N, Miller J, Theos A. Mycophenolate mofetil therapy for pediatric bullous pemphigoid. *Dermatol Online J*. 2015 Aug 15;21(8):13030/qt3x5585zn.
52. VVKT - VP peržiūra [Internet]. [cited 2022 Feb 2]. Available from: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/29268>
53. VVKT - VP peržiūra azatioprinas [Internet]. [cited 2022 Feb 2]. Available from: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/9849>
54. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2007 Dec;143(12):1536–42.
55. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of bullous pemphigoid: analysis of current data - PubMed [Internet]. [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11148470/>
56. Goetze S, Hiernickel C, Elsner P. Phototoxicity of Doxycycline: A Systematic Review on Clinical Manifestations, Frequency, Cofactors, and Prevention. *Skin Pharmacol Physiol*. 2017;30(2):76–80.
57. Fuertes I, Luelmo J, Leal L, Romaní J, Sánchez S, Mascaró JM. Refractory childhood pemphigoid successfully treated with rituximab. *Pediatr Dermatol*. 2013 Oct;30(5):e96-97.
58. Schmidt E, Seitz CS, Benoit S, Bröcker EB, Goebeler M. Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. *Br J Dermatol*. 2007 Feb;156(2):352–6.
59. EMA. Riximyo [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2022 Mar 15]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/riximyo>
60. Padniewski JJ, Shaver RL, Schultz B, Pearson DR. Patient Quality of Life Improvement in Bullous Disease: A Review of Primary Literature and Considerations for the Clinician. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:27–42.
61. Briand C, Gourier G, Poizeau F, Jelti L, Bachelier M, Quéreux G, et al. Characteristics of Pruritus in Bullous Pemphigoid and Impact on Quality of Life: A Prospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2020 Nov 12;100(18):adv00320.

PRIEDAI

Priedas 1. Leidimas moksliniam tyrimui atlikti



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

ORIGINALAS NEBES SIUNČIAMAS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. A. Utkui
mf@mf.vu.lt

2022-02-25 Nr. SR-1081
| 2022-01-31 Nr. GR-981

evelinapetruskeviciute@gmail.com

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Evelina Petruškevičiūtė** rengdama mokslinį darbą „Vaikų buliozinis (pūslinis) pemfigoidas. Klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė I. Kisielienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

G. Burneikaitė greta.burneikaite@santa.lt