

Benjamin Zupančič¹

***Pemphigus foliaceus* s sekundarno okužbo: klinični primer iz humanitarno-medicinske odprave v Keniji**

Pemphigus Foliaceus with a Secondary Infection: A Case Report from a Humanitarian Medical Expedition in Kenya

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: *pemphigus foliaceus*, znak Nikolskega, bulozna dermatozo, bulozni impetigo, superokužba

Predstavljamo klinični primer 18-letnega fanta, ki je bil obravnavan v sklopu humanitarno-medicinske odprave v zahodni Keniji. Na kliniko je prišel z generaliziranimi bolečimi spremembami kože in s sistemsko prizadetostjo, kar je v kombinaciji s pomanjkanjem dostopnih diagnostičnih orodij predstavljalo težko diagnostično dilemo. Na podlagi podrobne anamneze, v kateri je med drugim opisoval podobno epizodo kožnih sprememb v preteklosti, in kliničnega pregleda, v sklopu katerega smo ugotovili bulozne spremembe s pozitivnim znakom Nikolskega, smo postavili delovno diagnozo *pemphigus foliaceus*, ene od avtoimunih buloznih dermatoz. Zaradi nenadnega poslabšanja kožne simptomatike in pojava sistemskih znakov okužbe smo postavili sum na sekundarno okužbo neznane izvora in obe stanji zdravili po uveljavljenih mednarodnih smernicah. Dosegli smo normalizacijo splošnega stanja in izrazito izboljšanje kožne simptomatike s popolno prekinitvijo nastajanja novih sprememb. V članku želimo poudariti klinične dileme, povezane z omejenim dostopom do diagnostičnih orodij in zdravljenja z zdravili, s katerimi se soočajo mnogi zdravstveni delavci v podsaharski Afriki, in poudariti pomembnost podrobne anamneze ter poglobljenega znanja kliničnega pregleda v takih kliničnih primerih.

ABSTRACT

KEY WORDS: *pemphigus foliaceus*, Nikolsky sign, bullous dermatosis, bullous impetigo, superinfection

We present a clinical case of an 18-year-old patient treated during a humanitarian medical expedition in western Kenya. He presented to the clinic with generalized painful skin lesions and systemic symptoms, which presented a tough clinical dilemma due to the lack of available diagnostic tools and equipment. Based on the clinical history of a similar episode of skin changes in the past, and physical examination significant for bullae with a positive Nikolsky sign, we diagnosed him with *pemphigus foliaceus*, a rare autoimmune bullous disease. Due to the recent abrupt deterioration of his dermatological and

¹ Benjamin Zupančič, dr. med., dipl. pol., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Sekcija za tropsko in potovalno medicino Slovenskega zdravniškega društva, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; benjamin.zupancic21@gmail.com

general condition prior to the initial presentation at the clinic, we also diagnosed him with superinfection of skin lesions with an unknown causative agent. We treated both conditions in accordance with internationally accepted guidelines and achieved a normalization of his general condition and a significant improvement of the skin lesions with a complete absence of any new bullous changes. We aim to emphasize the diagnostic uncertainty and dilemmas caused by the lack of access to diagnostic tools, with which health practitioners in the rural areas of Sub-Saharan Africa are faced daily. We furthermore want to highlight the crucial role of a detailed clinical history and the extensive understanding of the physical examination techniques in such working conditions.

UVOD

Predstavljamo klinični primer iz humanitarno-medicinske odprave, kjer smo s kolegi z Medicinske fakultete v Ljubljani pod okriljem Sekcije za tropsko in potovalno medicino Slovenskega zdravniškega društva v vasi Majiwa na zahodu Kenije tri mesece delali na lokalni kliniki, ki nudi brezplačno zdravstveno oskrbo in zdravila za prebivalstvo. Klinika nima redno zaposlenih zdravnikov in ima omejen nabor dostopnih diagnostičnih preiskav. Poleg tega večina lokalnih prebivalcev nima zdravstvenega zavarovanja in zaradi finančnih razlogov nima dostopa do večine zdravstvenih storitev, ki jih nudijo bolnišnice v regiji. Bolniki so ob prvem obisku klinike zato pogosto v slabšem splošnem stanju, njihove bolezni pa bolj napredovale, kot bi pričakovali na primarni zdravstveni ravni v Sloveniji. Klinika je od svoje ustanovitve pred 20 leti postala pomemben del lokalne skupnosti in stakle so se številne prijateljske vezi med prostovoljci iz Slovenije in lokalnimi prebivalci, ki odpravam pomagajo pri delu na kliniki.

KLINIČNI PRIMER

Na kliniki je zdravstveno pomoč poiskal 18-letni fant, ki je kot glavno težavo navajal približno osem mesecev trajajočo kožno simptomatiko. Začetne težave je opisal kot spontan pojav majhnih bolečih mehurjev na prsih in vratu, napolnjenih s prozorno tekočino. Spremembe so se nato začele pojavljati

v področju pazduh, na hrbtu in glavi ter bile vedno večje. Nazadnje so se pojavile tudi na okončinah in so ob prvem pregledu na kliniki pokrivalo celotno telo. Po spontanem razpoku mehurjev so se po njegovih besedah boleče spremembe počasi spontano zacelile, vendar so se na prizadetih mestih po zacelitvi pojavljale privzdignjene in hrapave tvorbe. Kožne spremembe niso povzročale srbeža. Od začetka pojava sprememb je opazal nenamerno izgubo telesne mase. V zadnjem mesecu se je stanje kože izrazito poslabšalo, navedel je hudo bolečino, občutek splošne šibkosti, pomanjkanje teka in vročino. Bolečino je omilila krema s kombinacijo antibiotika (gentamicin), antimikotika (klotrimazol) in kortikosteroida (betametazon), ki jo je njegova mama kupovala v lokalni lekarni. Povedal je, da zaradi iznakaženega videza že šest mesecev ni bil v javnosti, prekinil je tudi obiskovanje srednje šole, bolečina pa je oteževala vsakdanja opravila, kot so umivanje, gibanje in pomoč v gospodinjstvu.

Navedel je podoben izbruh kožnih sprememb pred tremi leti. Nekaj mesecev po pojavu prvih kožnih simptomov je bil hospitaliziran na dermatološkem oddelku terciarne bolnišnice v večjem mestu, kjer so glede na k nam prineseno zdravstveno dokumentacijo klinično postavili sum na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS). Ker se kožne spremembe po podpornem zdravljenju niso začele izboljševati, so brez jasne diagnoze uvedli zdravljenje s prednizolonom

iv., po katerem se je stanje izrazito izboljšalo. Po izboljšanju so uvedli prednizolon *per os* s postopnim zmanjševanjem odmerka in ga odpustili v domačo oskrbo. Ob zmanjšanju odmerka na 5 mg prednizolona dnevno je bilo stanje kože normalno, brez ponovitve bolezni. Zaradi finančnih težav družine je po nekaj mesecih na vzdrževalnem odmerku prenehal z jemanjem prednizolona (dve leti pred prvo obravnavo na naši kliniki), na redne dermatološke preglede pa ni hodil zaradi omejenega dostopa do zdravstvene oskrbe med epidemijo koronavirusne bolezni 2019 in pomanjkanja finančnih sredstev. Ni navedel drugih kroničnih bolezni ali kroničnega zdravljenja z zdravili, družinska anamneza je bila brez posebnosti.

Klinični telesni pregled

Ob pregledu je bil bolnik zmerno bolečinsko prizadet. Vitalni znaki so bili v mejah normale, z izjemo telesne temperature, ki je znašala 38,2 °C. Bil je normalno pokreten, vendar podhranjen z indeksom telesne mase (ITM) 15,4 kg/m² (1,79 m; 50 kg).



Slika 1. Počeni mehurji na dlaneh ob prvem pregledu. Na prstih je nekaj še nepočenih mehurjev.

Na koži smo našli številne spremembe, na okončinah predvsem mehurje premera 1–3 cm in plitke erozije ter hiperpigmentirane lise na mestih počenih mehurjev (slika 1). Največ mehurjev je bilo v predelih kožnega drgnjenja, predvsem v področju pazduh in na lateralnih površinah prstov rok. Na trupu so prevladovali keratinizirani plaki premera 0,5–3 cm, podobni seboroični keratozi (slika 2, slika 3), na glavi in vratu pa luske, ki so povzročale delno alopecijo (slika 4). Na ustni, očesni in genitalni sluznici nismo našli sprememb. Posreden znak Nikolskega je bil ob prvem pregledu na kliniki pozitiven. Koža je imela izrazito neprijeten vonj.

Ob pregledu drugih organskih sistemov nismo ugotovili odstopanj. Meritev hemoglobina v venski krvi je znašala 10,2 g/dl, kar pomeni blago anemijo. Bolnik je bil potrjeno HIV-negativen.

Postavitev diagnoze

Diagnostični izziv dermatoloških bolezni v podsaharski Afriki med drugim predstavlja pomanjkanje slikovnega gradiva dermatopatologij na temni koži. Slikovno gradivo



Slika 2. Stanje kože trupa ob prvem pregledu.



Slika 3. Keratinizirani plaki na koži hrbta, podobni seboroični keratozi.



Slika 4. Luske na obrazu. Vidna delna alopecija.

večine referenčnih besedil in strokovne literature prikazuje bolnike s svetlo kožo, kožne spremembe pri mnogih boleznih pa se na temni koži kažejo drugače kot na svetli. Med odpravo smo se npr. pogosto srečevali z garjami, ki jih na beli koži prepoznamo po srbečem, papularnem izpuščaju, značilnih linearnih vzorcih rogov in obkrožujočem eritemu (1). Ugotovili smo, da pri garjah na temni koži niti eritem niti rovi večinoma niso vidni. Močno omejeni smo bili tudi v naboru diagnostičnih orodij, zato je bila večina dermatoloških diagnoz postavljenih klinično.

Znak Nikolskega

Pri obravnavanju bolnika so v telesnem pregledu izstopali mehurji, kar je v kombinaciji s pozitivnim posrednim (marginalnim) znakom Nikolskega nakazovalo na eno od avtoimunih buloznih dermatoz ali okužbo, ki povzroča bulozne spremembe. Znak Nikolskega in njegove številne

različice so klinični znak, ki nakazuje na proces akantolize – izgube strukturne integritete medceličnih mostičkov med keratinociti povrhnjice (lat. *epidermis*), kar povzroči dermoepidermalno ločitev plasti kože in posledično nastanek mehurjev (2). Ta je lahko posledica delovanja avtoprotiteles, usmerjenih proti molekularnim elementom dezmosomov, kot npr. pri pemfigusih, lahko pa je posledica delovanja bakterijskih toksinov, ki encimsko cepijo elemente dezmosomov, pri boleznih, kot so stafilokokni eksfoliativni dermatitis (angl. *staphylococcal scalded skin syndrome*, SSSS) ali bulozni impetigo (3–5).

Klinično izzovemo znak Nikolskega z drgnjenjem kože bolnika. Pri posrednem (marginalnem) znaku Nikolskega drgnemo kožo, ki obkroža obstoječe bulozne spremembe, znak pa je pozitiven, če se bula raztrga in/ali razširi v smeri klinično nepričakovane kože, nad katero smo izvajali drgnjenje. Pri neposrednem znaku Nikolskega

drgnemo klinično neprizadeto kožo in je pozitiven, če pride do akantolize in nastanka bulozne spremembe na mestu drgnjenja (2). Znak Nikolskega je značilen, vendar ni patognomoničen za bulozne dermatoze, pri katerih je zaradi avtoimunega procesa oslabiljena arhitektura dezmosomov. Pozitiven je tudi pri buloznem impetigo, SSSS, SJS, toksični epidermalni nekrolizi in v sklopu nekaterih drugih redkih avtoimunih in genetskih bolezni. SSSS, SJS in toksična epidermalna nekroliza običajno nastanejo akutno, s hitrim slabšanjem kožne simptomatike in sistemsko prizadetostjo (6). Zaradi klinične slike in kronično napredujoče narave bolezni smo v diferencialno diagnozo obravnavanega bolnika uvrstili predvsem pemfiguse in bulozni impetigo.

PEMFIGUSI

V literaturi prevladuje razdelitev pemfigusov v pet oblik: vulgarni pemfigus (lat. *pemphigus vulgaris*, PV), *pemphigus foliaceus* (PF), paraneoplastični pemfigus (PP), pemfigus, povzročen z imunoglobulini A (IgAP), in herpetiformni pemfigus (lat. *pemphigus herpetiformis*, PH) (7, 8). PV je najpogostejša oblika in predstavlja 65–90 % primerov pemfigusa v Evropi in Severni Ameriki, z globalno letno incidenco 2,83 na milijon prebivalcev, ki pa se izrazito razlikuje med državami in etničnimi skupinami (9, 10). Tako je npr. incidenca PV na Finskem 0,72 na milijon prebivalcev, incidenca med judovsko populacijo v ZDA pa 32 na milijon prebivalcev (10). To podpira teorijo, da je razvoj bolezni povezan s specifičnimi lokusi humanih levkocitnih antigenov (HLA), ki se v nekaterih populacijah pojavljajo pogostejše (7, 11). Značilno se pred pojavom kožnih sprememb PV začne z razjedami sluznic, največkrat oralno. Patofiziološko gre za tvorbo avtoprotiteles imunoglobulinov G (IgG) proti dezmozogleinu 3 (angl. *desmoglein 3*, Dsg3) in dezmozogleinu 1 (angl. *desmoglein 1*, Dsg1) – adhezijskima molekulama iz družine kadherinov, ki sta

del dezmosomov. Protitelesa se zbirajo v trnasti plasti (lat. *stratum spinosum*) povrhnjice (12–14).

PF v Evropi in ZDA predstavlja 10–20 % primerov pemfigusa in se pojavlja brez prizadetosti sluznic (7, 11, 15). Poleg tega običajno najdemo le protitelesa, usmerjena proti Dsg1, ki se zbirajo subkornealno, v zrnati plasti (lat. *stratum granulosum*) povrhnjice, zaradi česar so erozije plitkejše, mehurji pa veliko manj stabilni (12). Ob prvem pregledu tako pogosto ne najdemo buloznih sprememb, temveč le plitke erozije, ki jih za sabo puščajo odluščeni pokrovi mehurjev (8). PP je zelo redek in ga običajno zaznamuje obsežen stomatitis, predvsem jezika in ustnic, bulozne spremembe kože pa so podobne PV. Najdemo IgG proti Dsg3 in plakinom. Običajno se pojavlja v sklopu paraneoplastičnega sindroma pri limfoproliferativnih boleznih in ga spremlja visoka smrtnost (7). IgAP zaznamujejo pustule, erozije in plaki, nakoščeni na trupu. Značilni so depoziti protiteles imunoglobulinov A (IgA), usmerjenih proti dezmosomom in drugim antigenom v povrhnjici. Je izredno redek, z manj kot 70 primeri v strokovni literaturi (11). PH je zelo redka oblika pemfigusa, pri kateri so kožne spremembe podobne spremembam pri herpetiformnem dermatitisu, povzročajo pa ga IgG, usmerjeni proti Dsg (16).

Pemphigus foliaceus

Glede na klinični videz kožnih sprememb našega bolnika in odsotnost mukoznih lezij smo ocenili, da je najverjetnejša diagnoza PF.

Epidemiološko je sporadična oblika PF zelo redka, z globalno incidenco pod 1 na milijon prebivalcev, hkrati pa se najpogostejše pojavlja med 40. in 60. letom starosti, med mladostniki in mladimi odraslimi pa je izredno redka (9, 11). Obstajajo endemične oblike PF, npr. oblika *Fogo Selvagem* v Braziliji, kjer je prevalenca PF na nekaterih podeželskih območjih čez 3 % (17). Poleg

tega je bila ugotovljena visoka incidenca PF med mlajšimi osebami v južni Tuniziji, zaradi česar avtorji ocenjujejo, da gre za še eno obliko endemičnega PF (18). Endemične oblike PF običajno prizadenejo otroke in mlajše odrasle na omejenih geografskih območjih (19, 20). V primeru *Fogo Selvagem* v Braziliji je bila ugotovljena povezava med incidenco PF in prisotnostjo določenih vrst hematofagnih žuželk (črne muhe, peščene muhe in triatomine) ter specifičnih HLA-genotipov (17, 19). Poleg tega je incidenca PF v primerjavi s PV v nekaterih državah podsaharske Afrike, za katere obstaja statistika, veliko višja kot v večini drugih svetovnih držav. Tak vzorec se pojavlja med drugim v Maliju, Tanzaniji in Južnoafriški republiki (7, 21–23). Zaradi slabe zdravstvene infrastrukture in pomanjkanja statistike bolnikov v večini držav podsaharske Afrike je možno, da je prevalenca avtoimunih pemfigusov v resnici višja od ocenjene.

Poleg tega so avtorji v raziskavi primerov PF v Maliju ugotovili prisotnost sprememb, podobnih seboročni keratozi, po zdravljenju pri več kot polovici obravnavanih bolnikov s PF, ki jih avtorji na drugih geografskih področjih redko opisujejo (21). Veliko takih kožnih sprememb smo našli tudi sami pri našem 18-letnem bolniku.

Za dokončno diagnozo avtoimunih buloznih dermatoz potrebujemo histološki dokaz značilnih strukturnih sprememb v biopsijskem preparatu kože in dokaz depozitov IgG z neposredno imunofluorescenco (angl. *direct immunofluorescence*, DIF) (24). Kot dopolnilna diagnostična metoda se uporablja neposreden dokaz protiteles proti Dsg1 in Dsg3 z encimskim imunskim testom (angl. *enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), kar poleg imunohistokemične opredelitve lokacije depozitov v povrhnjici pomaga pri razločevanju med PV in PF (25). Te preiskave v regiji, kjer smo delali, niso bile dostopne, zato smo se pri diagnostiki zanašali izključno na podatke, pridobljene s kliničnim pregledom in anamnezo.

BULOZNI IMPETIGO

Ob delu na kliniki smo se pogosto srečevali z impetigom, še posebej v pediatrični populaciji in pri mladostnikih. Večinoma je šlo za spontano nastali impetigo, impetigizacijo mehaničnih poškodb kože ali kožnih sprememb ob okužbi z garjami. Nekateri bolniki so imeli obsežen impetigo na več telesnih regijah, s sistemskimi znaki okužbe. Kljub temu da so spremembe pri obravnavanem bolniku vizualno bolj spominjale na eno od avtoimunih buloznih dermatoz, je bila statistična verjetnost okužbe večja. Poleg tega je imel bolnik ob prvem pregledu povišano telesno temperaturo, kar dodatno opravičuje vključitev razširjene bakterijske okužbe kože v diferencialno diagnozo. Bolniki v podeželskih območjih podsaharske Afrike so pogosto podhranjeni, na kar je nakazoval tudi ITM obravnavanega bolnika, to pa običajno pomeni sočasno pomanjkanje različnih mikrohranil in posledično imunokompromitiranost, ki lahko povzroči hujši klinični potek okužb (26).

Impetigo je najpogostejša bakterijska okužba kože. Povzročitelji so običajno stafilokoki ali streptokoki, delimo pa ga na nebulozni (lat. *impetigo contagiosa*) in bulozni impetigo (lat. *impetigo bullosa*) (27). Zaradi prisotnosti bul pri obravnavanem bolniku smo pomislili na razširjen bulozni impetigo, ki ga povzročajo izključno sevi *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) z izločanjem eksfoliativnih toksinov A in/ali B – serinski proteazi, ki cepita Dsg 1 v zgornjih plasteh povrhnjice (3). Histološko so mehurji pri buloznem impetigu in SSSS nerazločljivi od mehurjev pri PF (28). Pri SSSS lokalizirana okužba z opisanimi sevi *S. aureus* izloča toksin v krvni obtok in povzroča generalizirano toksično akantolizo (4, 5). Za obe stanji sta značilna pojav s prozorno tekočino napolnjenih mehurjev, ki spontano počijo, in tvorba lusk in krust na mestih počenih mehurjev (27). Naravni potek obeh bolezni je navadno hiter, kar ni bilo popolnoma skladno s kliničnim potekom bolezni

pri našem bolniku, hkrati pa ne bi pojasnilo prejšnje epizode kožnih sprememb, ki so izginile po zdravljenju s prednizolonom.

Sekundarna okužba

Mnogi avtorji omenjajo visoko tveganje za sekundarne okužbe (superokužbe) kože pri bolnikih z avtoimunimi buloznimi dermatozami (29). V anamnezi nas je skrbelo predvsem nedavno poslabšanje splošnega stanja obravnavanega bolnika, sploh generalizirana šibkost, povišana telesna temperatura in poslabšanje bolečinske simptomatike. Žal je bilo nemogoče oceniti, ali je poslabšanje posledica avtoimunega dogajanja ali okužbe. Poleg tega nismo imeli na voljo diagnostičnih preiskav, s katerimi bi potrdili ali ovrgli okužbo. Ocenili smo, da gre najverjetneje za bakterijsko ali glivno superokužbo, kar je v napredovalih oblikah buloznih dermatoz zaradi izgube mehanične zaščitne vloge kože pred vdorom mikroorganizmov relativno pogosto in lahko ogroža življenje (30). Sepsa zaradi sekundarne bakterijske okužbe kože je eden od najpogostejših vzrokov smrti pri bolnikih s pemfigusom; pred odkritjem zdravljenja s kortikosteroidi je bila smrtnost zaradi PF okoli 60 % (30, 31). Zaradi obsežnosti kožne prizadetosti sicer klinično nismo uspeli najti jasnega kožnega fokusa okužbe, vendar smo se glede na nevarnost, ki bi jo taka okužba predstavljala ob zdravljenju z visokimi odmerki kortikosteroidov, odločili za uvedbo protimikrobnega zdravljenja.

Zdravljenje

Bulozne dermatoze so avtoimunega izvora in se v akutni fazi bolezni zdravijo imunosupresivno z visokimi odmerki kortikosteroidov, kar bi pojasnilo normalizacijo stanja po bolnišnični obravnavi pred tremi leti. Ob sumu na sekundarno okužbo kože smo se odločili počakati z uvedbo zdravljenja s kortikosteroidi zaradi posledične imunosupresije in najprej zdraviti okužbo. Poleg tega je bil v diferencialno diagnozo vključen

razširjen bulozni impetigo, ki se zdravi s protimikrobnimi zdravili. Začeli smo zdravljenje s protistafilokoknim antibiotikom (flukloksacilin, 500 mg/6 h) *per os* z načrtovanim trajanjem zdravljenja 14 dni. Poleg tega smo uvedli protibolečinsko zdravljenje s tramadolom in paracetamolom ter rehidracijske praške zaradi povečane izgube tekočine skozi kompromitirano kožno bariero (29).

Pet dni po prvem obisku je bolnik opisal rahlo zmanjšanje bolečine, izboljšanje splošnega počutja, izboljšanje tek in odsotnost občutka vročine. Njegova telesna temperatura je bila 37,3 °C. Do izboljšanja kožne simptomatike ni prišlo; pojavili so se novi mehurji na podlakti. Ob istem pregledu smo dodali antimikotik (flukonazol, 100 mg/dan) *per os* zaradi možnosti sekundarne okužbe z glivami ali možnega glivnega izvora primarne bolezni. Načrtovano trajanje zdravljenja z antimikotiki je bilo 28 dni. Nadaljevali smo z enakim protibolečinskim zdravljenjem.

Na pregledu po desetih dneh od prvega obiska je bilo stanje kože podobno, opazili smo nekaj novih mehurjev na lateralnih površinah prstov in volarni strani zapestja, telesna temperatura je bila 37,1 °C. Zaradi nespremenjenega stanja kožnih lezij in izboljšanja splošnega stanja po zdravljenju z antibiotiki smo se odločili za uvedbo zdravljenja s kortikosteroidom (metilprednizolon) in nadaljevali z antibiotikom in antimikotikom po prvotnem načrtu. V literaturi so predvideni začetni odmerki prednizolona *per os* 0,5–1,5 mg/kg/dan ali drugega kortikosteroida *per os* v ekvivalentnem odmerku (30). Fantova telesna masa je bila 50 kg, zato smo uvedli 32 mg metilprednizolona na dan, kar znaša v ekvivalentu prednizolona 0,8 mg/kg/dan. Poleg metilprednizolona smo mu profilaktično predpisali preparat s kalcijem in vitaminom D ter zaviralec protonske črpalke (omeprazol) za zaščito pred osteoporozo in gastritisom/gastričnimi razjedami – pogostimi neželenimi

učinki ob dolgotrajnem zdravljenju s kortikosteroidi (32).

V 14 dneh od uvedbe metilprednizolona so se kožne spremembe znatno izboljšale, novih mehurjev ni bilo, obstoječi so bili v fazi celjenja. Tudi luske in plaki na trupu so bili manj številčni, na obrazu je prišlo do popolne klinične normalizacije kože, področja alopecije so izginila (slika 5). Bolnik je ocenil, da protibolečinsko zdravljenje ni več potrebno. Posreden znak Nikolskega je bil tokrat negativen. Ob istem pregledu je vrednost hemoglobina narasla na 11,2 g/dl z začetnih 10,2 g/dl. Poleg tega je pridobil 1,5 kg telesne mase. Z začetnim odmerkom smo nadaljevali še 14 dni, nato smo začeli s postopnim zniževanjem. Nižanje odmerka naj bi se začelo, ko vsaj dva tedna ni nastanka novih mehurjev, vse obstoječe bulozne spremembe pa so v fazi celjenja (33).

Odmerek smo nižali za 4 mg metilprednizolona na 10 dni, do odmerka 24 mg/dan, ko smo končali z delom na kliniki v Majiwi,

zamenjala pa nas je nova ekipa iz Slovenije. Stanje kože bolnika je bilo ob vsakem pregledu boljše; en mesec po začetku imunosupresivnega zdravljenja so ostali še posamični keratinizirani plaki na področju trebuha in hiper- ter hipopigmentirane lise na mestih izginulih mehurjev in plakov, ki so tudi same počasi izginjale (slika 6, slika 7, slika 8). Ob odhodu smo z jasnimi navodili o načrtu zdravljenja in podrobnim opisom anamneze, kliničnega telesnega pregleda in napredka bolnika prepustili novi ekipi. Naš načrt zdravljenja je predvideval zniževanje odmerka metilprednizolona za 4 mg na 10 dni do odmerka 16 mg/dan. Po tem smo predvidevali počasnejše zniževanje za 4 mg na tri tedne, nato naj bi prejemal 8 mg/dan en do dva meseca, nato izmenično 4 mg in 8 mg dnevno, čez mesec dni pa naj bi, ob odsotnosti ponovnega pojava kožnih sprememb, odmerek znižali na 4 mg/dan, kar bi bilo ob odsotnosti neželenih učinkov kronično vzdrževalno zdravljenje. Načelo zniže-



Slika 5. Stanje kože trupa 14 dni po začetku zdravljenja z metilprednizolonom.



Slika 6. Stanje kože trupa en mesec po začetku zdravljenja z metilprednizolonom.

vanja odmerkov kortikosteroidov pri zdravljenju avtoimunih buloznih dermatoz temelji na relativno hitrem nižanju odmerka pri visokih odmerkih in vedno počasnejšem zmanjševanju pri nižjih odmerkih (33).

V zahodnem svetu se danes PV in PF pogosto zdravi z nesteroidnimi imunosupresivnimi zdravili ali s kombiniranim zdravljenjem z nesteroidnim zdravilom in nižjim odmerkom kortikosteroida, z namenom preprečevanja neželenih učinkov ob dolgotrajnem zdravljenju s kortikosteroidi. Uporabljajo se predvsem nesteroidna imunosupresivna zdravila, kot so azatioprin, mofetilmikofenolat, ciklofosfamid, in imunomodulatorna monoklonska protitelesa, kot je rituksimab (33, 34). Večine teh zdravil na širšem geografskem področju naše dela ni bilo mogoče dobiti. Težave smo imeli že z dosegljivostjo kortikosteroidov. Na zahodnem delu Kenije so običajno komercialno dobavljive le tablete s 5 mg prednizolona, a smo iz Slovenije prinesli

dovolj metilprednizolona, da pomanjkanje ni oviralo zdravljenja. V primeru potrebe po zamenjavi imunosupresivnega zdravljenja je v mestu, oddaljenem dve uri vožnje od klinike, lekarna, ki ponuja azatioprin, kar smo ugotovili ob iskanju tega zdravila za eno izmed naših pediatričnih bolnic s sistemskim eritematoznim lupusom.

RAZPRAVA

Zaradi pomanjkanja diagnostičnih modalnosti ne moremo s popolno gotovostjo trditi, da je bil PF pravilna diagnoza, sploh glede na redkost bolezni. Kljub temu pa sta bila klinični pregled kože (predvsem pozitiven posreden znak Nikolskega) in anamneza najbolj skladna s to diagnozo. Prav tako je bilo zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi kot zdravljenje izbora pri PF uspešno. V takem kliničnem okolju diagnostika pogosto, sploh v primeru zapletenih in redkih sistemskih bolezni, temelji na določeni stopnji negotovosti in tehtanju statističnih



Slika 7. Stanje kože hrbta en mesec po začetku zdravljenja z metilprednizolonom.



Slika 8. Stanje kože dlani in podlakti en mesec po začetku zdravljenja z metilprednizolonom.

verjetnosti. Prav zaradi statistično večje verjetnosti okužbe (bulozni impetigo) in suma na superokužbo smo se najprej odločili za antibiotično zdravljenje. V našem primeru je bila negotovost glede izvora primarne bolezni razlog za previdnost pri uvedbi zdravljenja z imunosupresivi, ki bi okužbo lahko znatno poslabšala.

PF se običajno začne z lezijami na zgornjem delu trupa in hrbtu, kar je bilo skladno z bolnikovo anamnezo (25). Poleg tega je povedal, da so mehurji po nastanku kmalu spontano počili, kar sovпада z nestabilnostjo buloznih sprememb pri PF (7). Mnogo avtorjev navaja suhe, lusaste spremembe, podobne seboroičnemu dermatitisu, na vratu in skalpu, kar smo ugotovili tudi pri našem bolniku (25). Izboljšanje splošnega stanja z vztrajanjem kožne simptomatike po uvedbi protistafilokoknega antibiotika in izrazito izboljšanje po uvedbi metilprednizolona utrjujeta diagnozo avtoimune bulozne dermatoze s sekundarno okužbo. Diagnoza SJS, ki jo je prejel v bolnišnici pred tremi leti, je bila najverjetneje napačna in je takrat šlo za prvo epizodo PF. SJS je namreč akutno stanje z izrazito hitro razvijajočo se kožno simptomatiko, medtem ko je naš bolnik pred hospitalizacijo navajal več mesecev trajajoče napredujoče slabšanje stanja kože (35). Poleg tega pri SJS običajno pride do razjed in prizadetosti mukoznih membran, največkrat v ustih, kar je bolnik zanikal (36). SJS v veliki večini primerov nastane kot avtoimuna reakcija na določena zdravila, medtem ko bolnik pred pojavom sprememb ni prejemal nobenih zdravil (37). Tudi PF se lahko razvije kot avtoimuna reakcija na določena zdravila, npr. zaviralce angiotenzin-konvertaze, penicilamin, sartane in rifampicin (38).

Anemija, izmerjena ob prvem pregledu, je bila najverjetneje anemija kroničnega vnetja zaradi dolgotrajnega avtoimunega procesa, ki jo v literaturi sicer pogosteje najdemo v povezavi s PV, vendar je glede na

obsežnost in dolgotrajnost vnetnega procesa primerna razlaga tudi za anemijo pri našem bolniku (8, 29). Zvišanje vrednosti hemoglobina po začetku imunosupresivnega zdravljenja je nakazovalo na umirjanje sistemskega vnetnega odziva. Poleg tega je bil bolnik glede na ITM podhranjen, vendar zaradi pomanjkanja zdravstvene dokumentacije o telesni masi v preteklosti ni bilo mogoče objektivno oceniti, ali gre za kaheksijo ob primarni bolezni ali za podhranjenost, nepovezano s kožno boleznijo. Bolnik je sicer navajal, da opaža izgubo telesne mase in teka v zadnjih šestih mesecih, vendar se ni tehtal. Poleg tega je po začetku zdravljenja s kortikosteroidi pridobil 1,5 kg telesne mase v desetih dneh in navajal izboljšanje teka po uvedbi metilprednizolona, kar je nakazovalo, da so v podhranjenost vodile presnovne spremembe, povezane s kožno boleznijo.

HIV-status je eden od najpomembnejših podatkov pri diagnostiki sistemskih bolezni neznanega izvora v regiji, kjer smo delovali. Prevalenca okužbe s HIV na tem območju (regija Nyanza) presega 15 % in je najvišja med vsemi regijami Kenije ter med višjimi na svetu (39). Večina znanih bolnikov sicer prejema zdravljenje s protiretrovirusnimi zdravili, ki ga zadnja leta v celoti financira država, hkrati pa je prebivalcem na voljo tudi brezplačno testiranje in svetovanje o okužbi s HIV (40). Kljub temu se po naših izkušnjah veliko prebivalcev ne testira redno in se zato ne zaveda okužbe, dokler se ne pojavijo znaki okvare imunskega odziva, kot so oportunistične okužbe. Okužba s HIV lahko povzroča atipično in hujšo klinično sliko mnogih bolezni, hkrati pa znatno poveča verjetnost zapletov in smrti ob okužbah (41). Negativen HIV-status je bil pri obravnavanju bolnika pomemben, saj smo tako lahko izključili s HIV povezane oportunistične okužbe kože.

ZAKLJUČEK

V humanitarno-medicinskih odpravah v tropskih predelih je nabor diagnostičnih orodij običajno zelo omejen, kar pogosto otežuje diagnostični proces. Bolnik, opisan v tem članku, je prišel na kliniko z raznolikimi spremembami kože, s splošno prizadetostjo in z zgodovino podobne epizode kožnih sprememb. V članku smo želeli predstaviti pomembnost poglobljene anamneze in kliničnega pregleda, upoštevanja verjetnosti (incidence) bolezni, lokalne epidemiologije in pregleda literature pri obravnavi bolnikov z zapleteno klinično sliko in nejasno diagnozo. Upoštevajoč vse navedene dejavnike smo pri bolniku postavili klinični sum na PF s sekundarno okužbo in ga, glede na klinično izboljšanje stanja, ustrezno zdravili.

SOGLASJA

Bolnik v tem kliničnem primeru je ustno privolil v anonimizirano uporabo zdravstvene dokumentacije, kliničnih podatkov in slikovnega gradiva njegovega primera za strokovne in/ali izobraževalne namene.

ZAHVALA

Za nepozabne tri mesece, odlično družbo, kvalitetne šale in sodelovanje pri pomembnih kliničnih odločitvah (tudi pri zgornjem bolniku) se zahvaljujem Taji, Jani, Klari in Valentinu. Za topel sprejem, prijateljstvo, mentorstvo, zaupanje in lekcijo, da se je stvari najboljše lotiti brez stresa in hitenja, se zahvaljujem Marvinu. Zahvaljujem se tudi Petru in Anji Radšel, ki sta kliniko ustanovila, se podala v neznano in ustvarila projekt, ki še danes pomaga številnim ljudem, mladim zdravnikom pa nudi priložnost za človekoljubno delo in pridobivanje neprecenljivih izkušenj. Zahvala gre tudi Tadeji Kotar in Sekciji za tropsko in potovalno medicino, ki skrbi, da se tradicija in vrednote dobrodelne dejavnosti v medicini prenašajo na mlajše generacije zdravnic in zdravnikov. Nazadnje bi se rad zahvalil prof. dr. Mateji Dolenc-Voljč za strokovno svetovanje pri opisanem primeru, ki nam je olajšalo odločanje o poteku zdravljenja, ter seveda našemu bolniku za njegovo potrpežljivost, zaupanje in pripravljenost deliti svojo zgodbo s strokovno javnostjo.

LITERATURA

1. Sunderkötter C, Wohlrab J, Hamm H. Scabies: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2021; 118 (41): 695–704. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0296
2. Maity S, Banerjee I, Sinha R, et al. Nikolsky's sign: A pathognomic boon. *J Family Med Prim Care.* 2020; 9 (2): 526–30. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_889_19
3. Brazel M, Desai A, Are A, et al. Staphylococcal scalded skin syndrome and bullous impetigo. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57 (11): 1157. doi: 10.3390/medicina57111157
4. Stanley JR, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med.* 2006; 355 (17): 1800–10. doi: 10.1056/NEJMra061111
5. Amagai M, Matsuyoshi N, Wang ZH, et al. Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein 1. *Nat Med.* 2000; 6 (11): 1275–7. doi: 10.1038/81385
6. Dutt J, Sapra A, Sheth-Dutt P, et al. Stevens-Johnson syndrome: A perplexing diagnosis. *Cureus.* 2020; 12 (3): e7374. doi: 10.7759/cureus.7374
7. Kridin K. Pemphigus group: Overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res.* 2018; 66 (2): 255–70. doi: 10.1007/s12026-018-8986-7
8. Kilic A. Pemphigus: Subtypes, clinical features, diagnosis, and treatment. In: Çakmak S, Gönül M, eds. *Autoimmune Bullous Diseases.* London: IntechOpen Limited; 2018. p. 23–42.
9. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *The Lancet.* 2019; 394 (10201): 882–94. doi: 10.1016/s0140-6736(19)31778-7
10. Zhao L, Chen Y, Wang M. The global incidence rate of pemphigus vulgaris: A systematic review and meta-analysis. *Dermatology.* 2023; 239 (4): 514–22. doi: 10.1159/000530121
11. Kridin K, Schmidt E. Epidemiology of pemphigus. *JID Innov.* 2021; 1 (1): 100004. doi: 10.1016/j.xjidi.2021.100004
12. Stumpf N, Huang S, Hall LD, et al. Differentiating pemphigus foliaceus from pemphigus vulgaris in clinical practice. *Cureus.* 2021; 13 (9): e17889. doi: 10.7759/cureus.17889
13. Amagai M, Stanley JR. Desmoglein as a target in skin disease and beyond. *J Invest Dermatol.* 2012; 132 (3 Pt 2): 776–84. doi: 10.1038/jid.2011.390
14. Egami S, Yamagami J, Amagai M. Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (4): 1031–47. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.013
15. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: Differences in epidemiology and mortality. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97 (9): 1095–9. doi: 10.2340/00015555-2706
16. Karray M, Badri T. Pemphigus herpetiformis [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2023 [citrano 2023 Nov 22]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482415/>
17. Hans-Filho G, Aoki V, Bittner NRH, Bittner GC. Fogo selvagem: Endemic pemphigus foliaceus. *An Bras Dermatol.* 2018; 93 (5): 638–50. doi: 10.1590/abd1806-4841.20188235
18. Morini JP, Jomaa B, Gorgi Y, et al. Pemphigus foliaceus in young women. An endemic focus in the Sousse area of Tunisia. *Arch Dermatol.* 1993; 129 (1): 69–73. doi: 10.1001/archderm.129.1.69
19. Aoki V, Rivitti EA, Diaz LA. Update on fogo selvagem, an endemic form of pemphigus foliaceus. *J Dermatol.* 2015; 42 (1): 18–26. doi: 10.1111/1346-8138.12675
20. Aoki V, Sousa JX, Diaz LA. Pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin.* 2011; 29 (3): 413–8. doi: 10.1016/j.det.2011.03.014
21. Mahé A, Flageul B, Cissé I, et al. Pemphigus in Mali: A study of 30 cases. *Br J Dermatol.* 1996; 134 (1): 114–9.
22. Beltraminelli H, Kiprono S, Zuriel D, et al. Dermatopathology in sub-Saharan Africa: A systematic 5-year analysis of all histopathological diagnoses from the Regional Dermatology Training Centre (RDTC) in Moshi, Tanzania. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29 (7): 1370–5. doi: 10.1111/jdv.12877
23. Aboobaker J, Morar N, Ramdial PK, et al. Pemphigus in South Africa. *Int J Dermatol.* 2001; 40 (2): 115–9. doi: 10.1046/j.1365-4362.2001.01124.x
24. van Beek N, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018; 16 (9): 1077–91. doi: 10.1111/ddg.13637
25. Melchionda V, Harman KE. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: An overview of the clinical presentation, investigations and management. *Clin Exp Dermatol.* 2019; 44 (7): 740–6. doi: 10.1111/ced.14041
26. França T, Ishikawa L, Zorzella-Pezavento S, et al. Impact of malnutrition on immunity and infection. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2009; 15 (3): 374–90. doi: 10.1590/s1678-91992009000300003

27. Hartman-Adams H, Banvard C, Juckett G. Impetigo: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2014; 90 (4): 229–35.
28. Amagai M, Matsuyoshi N, Wang ZH, et al. Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein 1. *Nat Med*. 2000; 6 (11): 1275–7. doi: 10.1038/81385
29. Porro AM, Hans Filho G, Santi CG. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019; 94 (2 Suppl 1): 20–32. doi: 10.1590/abd1806-4841.2019940206
30. Lepe K, Yarrarapu SNS, Zito PM. Pemphigus foliaceus [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2023 [citirano 2023 Nov 22]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499829/>
31. Kiran KC, Madhukara J, Abraham A, et al. Cutaneous bacteriological profile in patients with pemphigus. *Indian J Dermatol*. 2018; 63 (4): 301–4. doi: 10.4103/ijd.IJD_152_17
32. Moghadam-Kia S, Werth VP. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. *Int J Dermatol*. 2010; 49 (3): 239–48. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04322.x
33. Zhao W, Wang J, Zhu H, et al. Comparison of guidelines for management of pemphigus: A review of systemic corticosteroids, rituximab, and other immunosuppressive therapies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021; 61 (3): 351–62. doi: 10.1007/s12016-021-08882-1
34. Herti M, Jedlickova H, Karpati S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29 (3): 405–14. doi: 10.1111/jdv.12772
35. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993; 129 (1): 92–6.
36. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 54 (1): 147–76. doi: 10.1007/s12016-017-8654-z
37. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 39. doi: 10.1186/1750-1172-5-39
38. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin*. 2011; 29 (3): 405–12. doi: 10.1016/j.det.2011.03.012
39. Kimanga DO, Ogola S, Umuro M, et al. Prevalence and incidence of HIV infection, trends, and risk factors among persons aged 15–64 years in Kenya: Results from a nationally representative study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 66 (Suppl 1): S13–26. doi: 10.1097/QAI.0000000000000124
40. Moyer E. Peer mentors, mobile phone and pills: collective monitoring and adherence in Kenyatta National Hospital's HIV treatment programme. *Anthropol Med*. 2014; 21 (2): 149–61. doi: 10.1080/13648470.2014.925083
41. Garman ME, Tying SK. The cutaneous manifestations of HIV infection. *Dermatol Clin*. 2002; 20 (2): 193–208. doi: 10.1016/s0733-8635(01)00011-0