



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII A REPUBLICII MOLDOVA

Pemfigusuri autoimune (profunde și superficiale)

Protocol clinic național

PCN-239

Chișinău 2015

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății din 24.09.2015,
proces verbal nr.2**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății nr. 766 din 30.09.2015
Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Pemfigusuri autoimune (profunde și superficiale)”**

Elaborat de colectivul de autori:

Mircea Bețiu	conferențiar universitar, d.ș.m., USMF „Nicolae Testemițanu”
Vasile Sturza	conferențiar universitar, d.ș.m., USMF „Nicolae Testemițanu”
Gheorghe Mușet	profesor universitar, d.h.ș.m., USMF „Nicolae Testemițanu”
Vladislav Gogu	conferențiar universitar, d.ș.m., USMF „Nicolae Testemițanu”
Grigore Morcov	conferențiar universitar, d.ș.m., USMF „Nicolae Testemițanu”
Leonid Gugulan	conferențiar universitar, d.ș.m., USMF „Nicolae Testemițanu”
Boris Nedelciuc	conferențiar universitar, d.ș.m., USMF „Nicolae Testemițanu”
Iulian Oltu	director IMSP SD și MC
Viorel Calistru	medic dermatovenerolog, IMSP SD și MC
Nina Fiodorov	asistent universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”
Valeriu Caproș	asistent universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”
Vasile Țăbârână	asistent universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți oficiali:

Victor Ghicavii	Comisia de specialitate a MS în farmacologie clinică
Valentin Gudumac	Comisia de specialitate a MS în medicina de laborator
Ghenadie Curocichin	Comisia de specialitate a MS în medicina de familie
Oleg Barbă	Centrul Național de Management în Sănătate
Vladislav Zara	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Iurie Osoianu	Compania Națională de Asigurări în Medicină
Maria Cumpănă	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate

CUPRINS

Abrevierile folosite în document	4
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	4
A.1. Diagnosticul	4
A.2. Codul bolii L 10.0.....	3
A.3.Utilizatorii.....	3
A.4. Scopurile protocolului	4
A.5. Data elaborării protocolului.....	4
A.6. Data revizuirii următoare	4
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului.	5
A.8. Definițiile folosite în document.....	5
A.9. Informație epidemiologică.....	6
B. PARTEA GENERALĂ	
B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară	7
B.2. Nivelul consultativ specializat (dermatolog - nivel raional și municipal/dermatolog - republican)	8
B.3. Nivelul de staționar.....	9
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	10
C 1.1. Algoritmul diagnostic în pemfigus	Ошибка! Залка не определена.
C 1.2. Algoritmul de tratament al pemfigusului.....	114
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	12
C.2.1. Clasificarea	12
C.2.2. Factorii de risc	12
C.2.3. Profilaxia.....	12
C.2.3.1. Profilaxia primară.....	12
C.2.3.2. Profilaxia secundară	12
C.2.4. Screening-ul	13
C.2.5. Conduita pacientului cu pemfigus	13
C.2.5.1. Anamneza	14
C.2.5.2.Examenul fizic (datele obiective).....	14
C.2.5.3. Investigații paraclinice.....	15
C.2.5.4. Diagnosticul diferențial	16
C.2.5.5. Criterii de spitalizare	18
C.2.5.6. Tratamentul.....	18
C.2.5.7. Evoluția și prognosticul	282
C.2.5.8. Supravegherea pacienților.....	282
C.2.6. Stările de urgență	293
C.2.7. Complicațiile în pemfigus	293
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	294
D.1. Instituțiile de AMP	Ошибка! Залка не определена.
D.2. Secțiile și instituțiile consultativ-diagnostice	Ошибка! Залка не определена.
D.3. Secțiile de profil general ale spitalelor raionale, municipale	315
D.4. Clinica dermatologică, IMSP SD ȘI MC.....	316
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	327
ANEXE	38
Anexa 1 Ghidul pentru pacientul cu pemfigus	338
Anexa 2. Recomandări pentru implementare în conduita pacienților cu P.....	41
BIBLIOGRAFIE	42

Abrevierile folosite în document

P.	Pemfigus
P.F.	Pemfigusul foliaceu
IFD	Imunofluorescența directă
IFID	Imunofluorescența indirectă
PDAI	Indicele de activitate a pemfigusului

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al RM, constituit din reprezentanții Catedrei Dermatovenerologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind pemfigusul și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale, în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MS pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A 1. Diagnosticul: Pemfigus

Exemple de diagnostic clinic:

1. Pemfigus vulgar
2. Pemfigus vegetant
3. Pemfigus foliaceu
4. Pemfigus seboreic

A 2. Codul bolii (Codul după CIM: L10-L10.9)

A 3. Utilizatorii:

- Oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie)
- Centrele de sănătate (medici de familie și asistentele medicilor de familie)
- Centrele consultative raionale (medici dermatologi, medici interniști, stomatologi)
- Asociațiile medicale teritoriale (medici dermatologi, medici de familie, medici interniști, stomatologi)
- Secțiile de dermatologie ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici dermatologi, medici interniști)

!Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști (interniști, gastrologi, endocrinologi, oncologi etc.).

A 4. Scopurile protocolului:

1. A spori proporția persoanelor din grupul de risc care pot dezvolta Pemfigus.
2. A îmbunătăți diagnosticul Pemfigusului.
3. A optimiza tratamentul Pemfigusului.
4. A preveni recidivele Pemfigusului, prin efectuarea tratamentului de întreținere.



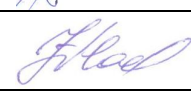
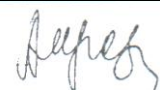
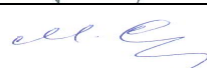

A 5. Data elaborării protocolului: 2015

A 6. Data revizuirii următoare: 2017

A 7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția
Mircea Bețiu	d.ș.m., conferențiar universitar, șef catedră Dermatovenerologie USMF „Nicolae Testemițanu”, Președintele Comisiei MS în Dermatovenerologie, Președintele Societății de Dermatologie din RM
Vasile Sturza	d.ș.m., conferențiar universitar, catedra Dermatovenerologie USMF „Nicolae Testemițanu”
Gheorghe Mușet	d.h.ș.m., profesor universitar, catedra Dermatovenerologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Vladislav Gogu	d.ș.m., conferențiar universitar, catedra Dermatovenerologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Grigore Morcov	d.ș.m., conferențiar universitar, catedra Dermatovenerologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Leonid Gugulan	d.ș.m., conferențiar universitar, catedra Dermatovenerologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Boris Nedelciuc	conferențiar universitar, catedra Dermatovenerologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Iulian Oltu	director IMSP SD și MC, membru al Comisiei de specialitate a MS în dermatovenerologie
Viorel Calistru	medic dermatovenerolog, șef secție monitoring și evaluare a IMSP SD și MC
Nina Fiodorov	asistent universitar, catedra Dermatovenerologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Valeriu Caproș	asistent universitar, catedra Dermatovenerologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Vasile Țăbârâ	asistent universitar, catedra Dermatovenerologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

Denumirea instituției	Persoana responsabilă - semnătura
Catedra Dermatovenerologie, USMF „Nicolae Testemițanu”	
Comisia republicană științifico-metodică de profil „Medicină generală”	
Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A 8. Definițiile folosite în document

Pemfigusul acantolitic este o afecțiune buloasă a pielii și mucoaselor de origine autoimună și cauză necunoscută, cu evoluție gravă, caracterizată histopatologic prin vezicule intraepidermice acantolitice, iar imunopatologic prin prezența în tegumente și/sau serul bolnavilor de autoanticorpi de tip IgG, direcționați împotriva unor structuri de pe suprafața keratinocitelor (desmozomi și/sau molecule de adeziune keratinocitară). La sfârșitul sec.19 Hebra și Kaposi au izolat pemfigusul de celelalte afecțiuni buloase, iar Besnier a descris maladia cu toate aspectele clinice caracteristice.

1. Pemfigusul vulgar - forma cea mai gravă și mai frecvent întâlnită dintre toate varietățile de Pemfigus.

În faza inițială erupția este monomorfă: se prezintă sub forma de bule, cu dimensiuni de la un bob de mazăre pînă la o nucă, dezvoltate pe tegument aparent sănătos. La debut bulele sunt tensionate, ulterior apar flasce, pline cu lichid sero-citrin, care poate deveni destul de repede sero-purulent. În jurul bulelor suprainfectate apare o areolă eritematoasă. Evolutiv erupția cutanată devine polimorfă, constituită din: bule; eroziuni care se acoperă cu cruste seroase, sero-hemoragice sau sero-purulente; macule reziduale pigmentate.

2. Pemfigusul vegetant este o varietate a P. acantolitic: debutează ca un P. vulgar, cu leziuni bucale sau cutanate, prin bule, care sunt urmate de apariția unor formațiuni vegetante.

Au fost descrise 2 forme clinice:

1. forma Hallopeau
2. forma Neumann

3. Pemfigusul foliaceu este o varietate a pemfigusului acantolitic ce formează bule flasce foarte superficiale, care se rup în timp scurt, lăsînd eroziuni ce se acoperă cu cruste și scuame.

Există mai multe tipuri de Pemfigus foliaceu:

A) *P.F. primitiv* - nu dispune de bule tipice, scuamele se formează de la început, cu o evoluție mai bună.

B) *P.F. secundar* - în acest tip inițial apar bule tipice, iar scuamele foliacee se formează mai târziu. Este o formă mai gravă ca cea precedentă.

C) *P.F. brazilian* - fiind endemică atît în Brazilia, cît și în alte zone ale Americii de Sud, este de 100 de ori mai frecvent decît P. vulgar. Prezintă forme fruste (20% din cazuri), dar și forme grave, forme cronice (avînd evoluție de 20-30 ani), cu mortalitate mare (50 % în 3 ani), dar cu răspuns favorabil la medicația contemporană (unii savanți constată că ar fi o formă particulară a P. vulgar).

4. Pemfigusul seboreic (Pemfigusul eritematos sau sindromul Senear-Usher) descris în 1926 de Senear-Usher, include clinic leziuni ale Pemfigusului vulgar, Dermatitei seboreice și Lupusului eritematos.

Debutează fie cu leziuni buloase, fie prin plăci eritemato-scuamoase, de tipul - dermatitei seboreice. Chiar dacă bula este prima manifestare a bolii, curînd este înlocuită de eritem și scuame. Leziunile eritemato-scuamoase se localizează pe zonele seboreice, cu un depozit de cruste grase, gălbui, ușor detașabile, lăsînd local pete roze, congestive, zemuinde. La periferia plăcilor uneori apar bule flasce, abea vizibile, ce se rup ușor și astfel placa se extinde.

A 9. Informație epidemiologică

Incidența pemfigusului variază între 0,4 și 1,6 la 100 000 de locuitori, în funcție de populația studiată. Boala afectează egal ambele sexe, vîrsta medie de debut este 50-60 ani, cu variații foarte mari (s-au descris cazuri la sugari, copii mici și vîrstnici).

Pemfigusul este o boală rară, constituind aproximativ 1% din cazurile internate în serviciile dermatologice. Înainte de epoca corticoterapiei, majoritatea cazurilor erau mortale, durata de supraviețuire fiind de pînă la doi ani. În prezent este considerată o boală autoimună, iar tratamentele moderne au redus substanțial mortalitatea (mortalitatea semnificativă fiind 8-10% în 10 ani), existînd și cazuri de vindecări.

Apare pe un anumit teren: prezența antigenelor de histocompatibilitate HLA-A10, HLA-BM13, HLA-B55, HLA-DPW4, HLA-DRW6, HLADQ1.

La nivel național morbiditatea totală prin Pemfigusuri acantolitice în R.Moldova la 100 000 populație este următoarea:

2010 – 1,8; 2011 – 1,9; 2012 – 1,9; 2013 – 2,3; 2014 – 2,2

Aceste date ne arată că morbiditatea prin Pemfigusuri acantolitice în ultimii 5 ani este într-o ascendență nesemnificativă, dar evidentă. Această creștere a indicelui morbidității prin Pemfigusuri acantolitice este și rezultatul aderenței bune a bolnavilor la tratamentul cu corticosteroizi, care destul de semnificativ sporește speranța și calitatea vieții lor. La pacienții care abandonează tratamentul cu corticosteroizi speranța de viață se reduce evident, terminînd cu sfîrșit letal.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară

Descriere	Motivele	Pașii
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	Nu există.	
1.2. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> • Pentru depistarea precoce a Pemfigusului este util controlul profilactic al grupurilor de risc: <ul style="list-style-type: none"> - Pacienți cu leziuni erozivo-buloase, având vârsta peste 50-60 ani. - Pacienții cu afecțiuni autoimune. - Pacienții cu dereglări metabolice (diabet zaharat, tireotoxicoză). - Pacienții cu diverse tumori. - Persoanele supuse tratamentelor cu medicamente, cu droguri sensibilizante sau toxice, cât și alte substanțe chimice. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Control medical periodic în grupul de risc (casetele 2, 5)
1.3. Screening-ul	<ul style="list-style-type: none"> • Depistarea precoce a cazurilor noi permite preîntâmpinarea avansării maladii, apariția complicațiilor, cât și a recidivelor acesteia. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultul medicului dermatolog, internistului, endocrinologului; <i>la necesitate</i> a stomatologului și ginecologului (în caz de localizare bucală și genitală a erupției), (casetele 5, 11) • Spitalizarea tuturor pacienților cu forme clinice sau recidive pentru tratamentul staționar (caseta 14) • Continuarea tratamentului inițiat în spital (dermatologul și alți specialiști) (caseta 18) • Supravegherea permanentă a bolnavului de către medicul de familie (de comun cu dermatologul) pentru eventuale efecte adverse ale medicației, în special pentru corticoterapia și citostaticele sistemice (caseta 25)
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de Pemfigus		<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se efectuează de medicul specialist dermatolog în instituțiile specializate.
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării		<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultul tuturor pacienților de către dermatolog pentru stabilirea diagnosticului. • Deciderea spitalizării îi revine medicului dermatolog (caseta 14)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos		<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se indică de medicul dermatolog
4. Supravegherea		
4.1. Supravegherea cu evaluarea riscului complicațiilor		<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supravegherea permanentă a bolnavilor cu Pemfigus • Controlul medical periodic în grupul de risc (casetele 2, 5).

B.2. Nivelul consultativ specializat
(dermatolog - nivel raional, municipal, republican)

Descriere	Motivele	Pașii
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	Nu există	
1.2. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> • Pentru depistarea precoce a Pemfigusului este indicat controlul profilactic a grupurilor de risc: <ul style="list-style-type: none"> - Pacienți cu leziuni erozivo-buloase, având vârsta peste 50-60 ani. - Pacienții cu afecțiuni autoimune. - Pacienții cu dereglări metabolice (diabet zaharat, tireotoxicoză). - Pacienții cu diverse tumori. - Persoanele supuse tratamentelor cu medicamente, droguri sensibilizante sau toxice și alte substanțe chimice. • Continuarea tratamentului inițiat în staționar pentru remiterea completă a leziunilor cutaneo-mucoase și monitorizarea complicațiilor aparente. 	<p>Obligativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Control medical periodic în grupul de risc (casetele 2,4,5) • Evidența pacienților cu Pemfigus și monitorizarea acestora (casetă 25)
1.3. Screening-ul	<ul style="list-style-type: none"> • Depistarea precoce a pacienților cu Pemfigus permite preîntâmpinarea dezvoltării complicațiilor (destul de severe) și instalarea recidivelor. • Statutul dermatologic al Pemfigusului ne permite depistarea precoce și confirmarea diagnosticului. 	<p>Obligativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Control medical regulat al pacienților cu Pemfigus, 1-2 ori pe lună (casetă 25). • Tratament permanent cu corticosteroizi, citostatice etc. (casetele 18, 19, 20, 21). • Tratamentul complicațiilor iatrogene și ale bolii. (casetele 18, 22, 23).
2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de Pemfigus		<p>Obligativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetele 8, 9) • Examenul fizic (casetă 10) • Investigațiile paraclinice (casetele 7, 11) <ul style="list-style-type: none"> - Examenul histopatologic; - Analiza generală a sîngelui, VSH; - Ionograma; - Proteinograma; - Probele hepatice; - Glicemia statică și dinamică; - Testul HIV, VDRL; - Analiza generală a urinei, uroporfirine, ureea; - Dozarea complementului; - Examenul citologic din bulă; - Examenul bacteriologic și antibiograma din leziunile pustuloase; - Citodiagnosticul Tzank; - Imunofluorescența directă (IFD) și indirectă (IFID); - USG; - Radiografia cutiei toracice și a oaselor tubulare. <p>Recomandat:</p>

		Examene endocrinologice, radioscopii, ecografii, examinări micologice (casetele 7, 11).
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării		<ul style="list-style-type: none"> • Consultul dermatologului pentru aprecierea rezultatelor paraclinice, confirmarea diagnosticului și decidența spitalizării (casetele 11, 14) • Consultația altor specialiști la necesitate (casete 11)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul P. este în dependență de severitatea maladiei și complicațiile frecvente posibile. • Terapia depinde de gradul de avansare a bolii și de complicațiile apărute pe parcurs. • Scopul tratamentului constă în inducerea remisiunii manifestărilor clinice. • Este importantă investigarea și corecția eventuală a patologiei induse și asociate. 	<p>Obigator</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratament sistemic: <ul style="list-style-type: none"> - Corticoizi: Prednisolonum, (Methylprednisolonum). - Citostatice: Cyclophosphanum*, Azathioprinum, Methotrexatum. • Tratament simptomatic (casetele 18,19,20,21,22) • Topic: Tratamentul topic nu are valoare semnificativă pentru pemfigus, se aplică doar ca medicație adjuvantă în dependență de spectrul evolutiv al erupției: <ul style="list-style-type: none"> - dezinfectante - epitelizante - antiinflamatoare - antibacteriene - analgezice topice (casete 23)

B.3. Nivelul asistenței medicale spitalicești

Descriere	Motivele	Pași
1. Spitalizarea	Suspectarea diagnosticului de Pemfigus	<p>Criterii de spitalizare în secții cu profil dermatologic (raional, municipal):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu toate formele clinice de Pemfigus • Pacienții cu Pemfigus în faza de recidivă • Pacienții cu Pemfigus și patologie asociată sau indusă. (casete 14) <p>Dermatologie (nivel republican)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Se spitalizează toți pacienții suspecți la Pemfigus pentru investigații, stabilirea diagnosticului și inițierea tratamentului medicamentos. 2. Pacienții cu Pemfigus în faza de recidivă sau cu complicații iatrogene, la care nu este posibil tratamentul la nivel raional/municipal. 3. Pacienții cu Pemfigus și patologii concomitente asociate, la care nu este posibil tratamentul la nivel raional/municipal (casete 14)

2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de Pemfigus		<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetă 8, 9) • Examenul obiectiv (casetă 10) • Investigațiile paraclinice (casetă 7;11): <ul style="list-style-type: none"> - Citodiagnosticul Tzank - Examenul histopatologic - Analiza generală a sîngelui, VSH - Probele hepatice -Glicemia statică și dinamică -Coagulograma -Testul HIV, VDRL -IFD -IFID -Numărătoare trombocite -Protrombina -Proteinograma -Ionograma (Cl, K, Na, Ca) -USG organelor interne -Investigațiile pentru determinarea factorilor predispozanți la apariția Pemfigusului (împreună cu medicii specialiști: stomatolog, internist, endocrinolog, oncolog, imagist etc.) <p>Recomandat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigații suplimentare speciale recomandate de medicul dermatolog și de alți specialiști, la necesitate (casetă 11) • Diagnosticul diferențial (casetele 12, 13)
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul medicamentos		<p>Sistemic:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroizi: Prednisolonum (Methylprednisolonum) - inițial puls-terapie sau în doze mari, ulterior dozele acestora se reduc gradual lent (după remiterea erupției), pînă se ajunge la doza de întreținere. • Citostatice: Cyclophosphanum*, Azathioprinum, Methotrexatum (se pot utiliza fie în asociere cu corticosteroizii, fie ca singură medicație. • Medicația simptomatică. (casetele 17, 19, 20, 21, 22) <p>Topic:</p> <p>Tratamentul topic nu are valoare semnificativă pentru pemfigus, se aplică doar ca medicație adjuvantă în dependență de spectrul evolutiv al erupției:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dezinfectante • epitelizante • antiinflamatoare • antibacteriene • analgezice topice (casetă 23)

C.1.1 Algoritm de conduită în tratamentul Pemfigusului

I etapă

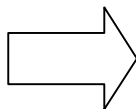
Scopul (staționar):

2. maximal:

- vindecarea clinică a bolii și suprimarea complicațiilor iatrogene.

3. minimal:

- controlul manifestărilor clinice



Metoda de tratament:

1. sistemic:

- corticosteroizi (puls-terapie sau în doze mari);
- citostatice, alte imunosupresoare;
- medicație simptomatică

2. topic:

- dezinfectante
- epitelizante
- antiinflamatoare
- antibacteriene
- analgezice topice

II etapă

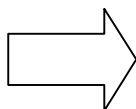
Scopul (ambulator – după staționar):

1. maximal:

- vindecarea clinică și monitorizarea complicațiilor postterapeutice.

2. minimal:

- monitorizarea complicațiilor postmedicamentoase



Metoda de tratament:

1. sistemic:

- corticoterapie (doze terapeutice sau de întreținere);
- citostatice, alte imunosupresoare;
- medicație simptomatică

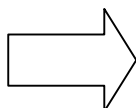
2. topic:

- dezinfectante
- epitelizante
- antiinflamatoare
- antibacteriene
- analgezice topice

III etapă

Scopul:

- Diminuarea (posibilă) a factorilor de risc



Profilaxia secundară:

- Tratamentul maladiilor asociate P. sau induse de tratamentul imunosupresor, în cooperare cu alți medici - specialiști.

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. Clasificarea Pemfigusului

Pemfigusuri autoimune:

1. Profunde: pemfigusul vulgar și pemfigusul vegetant
2. Superficiale: pemfigusul foliaceu și pemfigusul eritematos.
3. Forme particulare de pemfigus: pemfigusul paraneoplazic, pemfigus cu IgA, pemfigusul indus medicamentos, pemfigusul herpetiform, spongioza cu eozinofile, pemfigusul endemic brazilian.

Pemfigusuri non-imune:

1. Pemfigus benign familial Hailey-Hailey
2. Dermatoza acantolitică tranzitorie Grover

C.2.2. Factori de risc

Caseta 2. Factorii de risc

- afecțiuni ale mucoaselor (bucale, genitale);
- afecțiuni metabolice (diabet zaharat, tireotoxicoza);
- tumori diverse;
- maladii autoimune;
- maladii limfoproliferative;
- afecțiuni neurologice, ale aparatului respirator, digestiv, renal, cardiovascular;
- intoxicații cu medicamente și alte substanțe chimice;
- traumatisme;
- tulburări psihice;
- radiații solare;
- stres-ul.

C.2.3. Profilaxia

C.2.3.1. Profilaxia primară

- Nu există

C.2.3.2. Profilaxia secundară

Caseta 4

Pentru depistarea precoce a Pemfigusului se recomandă controlul profilactic al grupelor de risc:

- Pacienți cu afecțiuni ale mucoaselor (bucale, genitale), cu maladii limfoproliferative, maladii autoimune + patologii incluse în **caseta 2**.

C.2.4. Screening-ul

Caseta 5. Grupul de risc de dezvoltare al Pemfigusului

Pacienții cu următoarele stări morbide:

- afecțiuni ale mucoaselor (bucale, genitale);
- afecțiuni metabolice (diabet zaharat, tireotoxicoza);
- tumori diverse;
- maladii autoimune;
- maladii limfoproliferative;
- afecțiuni neurologice, ale aparatului respirator, digestiv, renal, cardiovascular;
- intoxicații cu medicamente și alte substanțe chimice;
- traumatisme;
- tulburări psihice;
- radiații solare;
- stres-ul.

!Notă: Se va face controlul medical periodic al grupului de risc în 6-12 luni

C.2.5. Conduita pacientului cu Pemfigus

Caseta 6. Obiectivele procedurilor de diagnostic în Pemfigus

- Suspectarea Pemfigusului
- Confirmarea Pemfigusului
- Determinarea factorilor predispozanți (de risc) a Pemfigusului

Caseta 7. Procedurile de diagnostic în Pemfigus

- Anamneza
- Examenul clinic (statutul dermatologic)
- Investigațiile paraclinice:
 1. Examenul morfopatologic;
 2. Citodiagnosticul Tzank;
 3. Analiza generală a sîngelui, VSH;
 4. Probele hepatice;
 5. USG organelor interne;
 6. Glicemia statică și dinamică;
 7. R-grafia cutiei toracice și a oaselor tubulare;
 8. Proteinograma;
 9. Ionograma;
 10. Test HIV, VDRL;
 11. Analiza generală a urinei, uroporfirinele;
 12. Dozarea complementului;
 13. Examenul bacteriologic și antibiograma din leziunile postbuloase suprainfectate;
 14. Imunofluorescența directă (IFD);
 15. Imunofluorescența indirectă (IFID);
 16. Testul imunoezimatic (ELISA);
 17. Imunoprecipitarea și imunoblotingul;
 18. Investigații pentru determinarea factorilor predispozanți P. (în cooperare cu medicii specialiști: stomatolog, internist, oncolog, endocrinolog etc.).

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 8. Întrebările ce trebuie examinate la suspecția Pemfigusului

- Depistarea semnelor clinice (leziuni cutaneo-mucoase, usturime).
- Data debutului și modalitatea de debut (bule pe o piele aparent sănătoasă).
- Circumstanțele de debut (cauze – factori de risc).
- Circumstanțele de recurențe (cauze - factori de risc, suspendarea tratamentului imunosupresor).
- Maladiile suportate și/sau asociate.
- Anamneza ereditară.
- Anamneza alergologică și imunologică (la cazuri particulare).
- Terapia medicamentoasă suportată anterior.

Caseta 9. Recomandări pentru evaluarea cauzei Pemfigusului

- Determinarea și corecția tulburărilor imune
- Determinarea și corecția (excluderea) dereglărilor metabolice
- Determinarea și corecția (excluderea) dereglărilor hidroelectrolitice
- Determinarea și corecția (excluderea) dereglărilor proteice
- Determinarea și corecția (excluderea) patologiei mucoasei bucale
- Determinarea și corecția (excluderea) tulburărilor ale sistemului nervos
- Determinarea și corecția (excluderea) dereglărilor aparatului respirator
- Determinarea și corecția (excluderea) dereglărilor aparatului ocular
- Determinarea și corecția (excluderea) dereglărilor aparatului digestiv
- Determinarea și corecția (excluderea) dereglărilor sistemului ganglionar
- Determinarea și corecția (excluderea) dereglărilor aparatului osteo-muscular
- Determinarea unor neoplazii
- Determinarea și excluderea unor intoxicații cu medicamente și alte substanțe chimice
- Determinarea și excluderea unor traumatisme, radiații solare etc.

C.2.5.2. Examenul clinic (semnele obiective)

Caseta 10. Datele obiective în Pemfigusului

- Semnele clinice tipice ale Pemfigusului sunt prezentate de leziuni cutaneo-mucoase de tip bulos.
- **Pemfigusul vulgar.** În faza inițială erupția este monomorfă: se prezintă sub forma de bule cu dimensiuni de la un bob de mazăre până la o nucă, dezvoltate pe tegument aparent sănătos, fiind inițial tensionate, evolutiv devenind flasce, pline cu lichid sero-citrin, care poate deveni destul de repede sero-purulent. În jurul bulelor suprainfectate apare o areolă eritematoasă. Evolutiv erupția cutanată devine polimorfă, constituită din: bule; eroziuni care se acoperă cu cruste seroase, sero-hemoragice sau sero-purulente; macule reziduale pigmentate.
- **Pemfigusul foliaceu.** Este o varietate a pemfigusului acantolitic ce formează bule flasce foarte superficiale, care se rup în timp scurt, lăsând eroziuni ce se acoperă cu cruste și scuame. Astfel tabloul clinic primește un aspect asemănător cu eritrodermia exfoliativă: procesul cutanat se caracterizează printr-o descuamație intensă; scuamele au un caracter umed și se formează pe fondul unui eritem cu exudație, degajând un miros fetid. Semnul Nicolsky este intens pozitiv. Pe părțile intens afectate uneori se pot forma verucozități.
- **Pemfigusul vegetant.** Primar apar bule urmate de eroziuni, asociate de leziuni papilomatoase, tip vegetativ, care la compresie pot emana puroi. Uneori vegetațiile pot apărea primar, fără a fi precedate de erupții buloase. Au fost descrise 2 forme clinice:
 1. **Forma Hallopeau:** are localizare numai în pliuri, nu formează bule, iar vegetațiile sunt singura manifestare a bolii. Are un pronostic bun și se supune mai ușor tratamentului.
 2. **Forma Neumann:** în această formă leziunile vegetante se asociază cu bule și eroziuni. Dispune de un pronostic mai rezervat, transformându-se până la urmă în P. vulgar.

• **Pemfigusul seboreic.** Debutează fie cu o leziune buloasă, fie prin plăci eritemato-scuamoase de tipul - dermatitei seboreice. Chiar dacă bula este prima manifestare a bolii, curînd este înlocuită de eritem și scuame. Leziunile eritemato-scuamoase se localizează pe zonele seboreice, cu un depozit de cruste grase, gălbui, ușor detașabile, lăsînd local pete roze, congestive, zemuinde. La periferia plăcilor uneori apar bule flasce, abea vizibile, ce se rup ușor și astfel placa se extinde. Pe față pot fi prezente leziuni asemănătoare lupusului eritematos: avînd dispoziția tipică, dar caracterul grăsos al depozitului scuamo-crustos evocă P. seboreic. Uneori scuamele au caracterul celor din lupus: uscate, dure, aderente.

• Alte forme rare de Pemfigus:

1. Pemfigus paraneoplazic: caracterizat prin eroziuni orale severe, erupție cutanată polimorfă, care se asociază la un proces tumoral;
2. Pemfigus endemic brazilian;
3. Pemfigus postmedicamentos;
4. Pemfigus herpetiform – leziuni veziculoase, în buchete;
5. Pemfigus familial (Hailey-Hailey) – caracterizat prin apariția de vezicule în zonele de fricțiune. Conținutul este clar sau turbure, pe suprafața lor sunt fisuri și scuame, pot căpăta aspect circinat și sunt localizate în zonele intertriginoase.
6. Dermatoză acantolitică tranzitorie (boala Grover) – caracterizată prin papule sau papulo-vezicule cu suprafața keratozică sau crustoasă, cu tendință la grupare.

C.2.5.3. Investigațiile paraclinice

Caseta 11. Investigațiile în Pemfigus

• **Investigații pentru confirmarea Pemfigusului (investigații obligatorii)**

1. Examenul histopatologic: bula intraepidermică este amplasată în grosimea stratului spinos la o înălțime variabilă a acestuia. Fundul bulei este constituit dintr-un lambou epitelial care aderă la nivelul membranei bazale. Plafonul reprezintă restul corpului spinos, cu o margine festonată. Marginile bulei evidențiază disociația celulelor malpighiene și conturul neregulat. Conținutul bulei - celule acantolitice.
2. Citodiagnosticul Tzanck poate evidenția keratinocite segregate și distrofice (celule acantolitice), ce se prezintă ca celule rotunjite, cu nucleii intens bazofili, înconjurați de o zonă perinucleară care contrastează cu restul citoplasmei bazofile. Celulele sunt neaderente și plutesc în lichidul din bulă.

• **Investigații suplimentare speciale**

Testul imunoezimatic/ELISA: anticorpi anti-desmogleina I și III.

• **Investigații de perspectivă**

- a) Imunofluorescența directă (IFD): depistarea intraepidermică a depozitelor de IgG (subcornos, stratul malpighian).
- b) Imunofluorescența indirectă (IFID): atestă prezența de autoanticorpi circulanți tip IgG, direcționați împotriva unor structuri membranare keratinocitare.

c) Imunoprecipitarea

d) Imunoblotingul

• **Investigații pentru determinarea factorilor trigger în Pemfigus (investigații obligatorii)**

a) Hemoleucograma, VSH

b) Analiza sumară a urinei, uroporfirinele

c) Probele funcționale hepatice

d) Ecografia organelor interne

e) Glicemia statică și dinamică

f) Test HIV, VDRL

g) Ionograma

h) Proteinograma

i) R-grafia cutiei toracice și a oaselor tubulare

j) Examenul bacteriologic și antibiograma din leziunile postbuloase suprainfectate.

• **Investigații recomandate** de alți medici specialiști

a) internist

- b) endocrinolog
- c) imunolog
- d) oftalmolog
- e) stomatolog
- f) oncolog
- g) etc.

!Notă: Examenul histopatologic, IFD, IFID și citodiagnosticul Tzanck permit confirmarea Pemfigusului.

C.2.5.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 12. Diagnosticul diferențial al Pemfigusului

Diagnosticul diferențial pentru localizările cutanate

1. Dermatita herpetiformă
2. Pemfigoidul bulos
3. Dermatita IgA liniară
4. Herpes gestationes
5. Epidermoliza buloasă dobândită (pemfigoidul epidermolitic)
6. Porfirie cutanată tardivă
7. Reacții postmedicamentoase buloase
8. Lupus eritematos bulos
9. Dermatoze ocazional buloase
10. Dermatoze buloase determinate de agenți fizici și chimici

Diagnosticul diferențial pentru localizările pe mucoase:

1. eroziunile din herpes;
2. eroziunile din lichenul plan;
3. eroziunile din eritemul polimorf bulos;
4. eroziunile din sifilisul secundar;
5. eroziunile și ulcerațiile tuberculoase;
6. eroziunile postmedicamentoase;
7. afte gigante bipolare (Behçet);
8. ulcerațiile traumatice (dentare);
9. ulcerațiile din sifilisul terțiar;
10. ulcerațiile din neoplazii.

Caseta 13. Momente cheie în diagnosticul diferențial al Pemfigusului

Vizează celelalte maladii buloase.

a) Dermatita herpetiformă:

- leziuni papulo-urticariene și papulovizicule dispuse în buchet;
- distribuția simetrică a leziunilor în zone de extensie;
- evoluția în pusee, cronică;
- intensitatea fenomenelor subiective;
- afectează decada 2-4 de viață;
- asocierea frecventă cu o enteropatie de sensibilizare la gluten;
- testul Jadassohn pozitiv;
- histopatologie: microabcese cu PMN cu bule subepiteliale, multiloculare: infiltrat inflamator în derm;
- imunofluorescența directă (IFD): depozite de IgA (IgAI) în vârful papilelor dermice atât în pielea lezată cât și în pielea normală;
- imunofluorescența indirectă (IFID): autoanticorpi tip IgA împotriva structurilor endomisiumului firelor netede.

b) Dermatita IgA liniară:

- Depozite liniare de IgA;
- IgA sunt dispuse „în oglindă” în lamina lucidă, sub lamina densă împotriva fibrelor de colagen tip VII.

c) Pemfigoidul bulos:

- afectează persoane peste 60 ani;
clinic: bule mari sub tensiune pe un fond eritematos sau normal, localizarea erupției pe abdomenul inferior, coapse, antebrațe; conținut hemoragic cu tendință spontană la epitelizare;
- citodiagnosticul Tzanck – prezența eozinofilelor îndreaptă diagnosticul spre pemfigoid;
- imunofluorescența directă (IFD) arată depozite liniare de IgG și C₃ în regiunea membranei bazale;
- imunomicroscopia electronică: antigenul pemfigoid la nivelul laminei lucida;
- imunofluorescența indirectă (IFID) – în 75% cazuri IgG conjugate de structuri ale membranei bazale;

d) Herpes gestationes (pemfigoid gestationes) este similar pemfigoidului bulos în sarcină;

e) Epidermoliza buloasă dobândită (pemfigoidul epidermolitic):

- fragilitate cutanată, bule + eroziuni postbuloase;
- cicatrici, milium, distrofii unghiale;
- istoric familial negativ;
- debut tardiv la vârsta adultă;
- prezența de IgG + C₃ la joncțiunea dermoepidermică;
- bule sub lamina bazală (la imunomicroscopie electronică);
anticorpi circulanți IgG care se fixează la nivelul zonei membranei bazale (ținta = antigen proteic de 145-200 kDa situat sub lamina densă).

f) Porfirie cutanată tardivă:

- bule, ulcerocruste, cicatrici atrofice, milium;
- localizare pe părțile descoperite și expuse la soare;
- hiperpigmentare a pielii și hipertricoză a feței;
- urini hiperchrome; la lampa Wood o lumină fluorescentă cu o nuanță roșu-coral;
- valori crescute ale eliminărilor de uroporfirine și coproporfirine (valori normale – corpoporfirinele = 50-150 mg/24 ore și uroporfirinele sub 25 mg/24 ore).

g) Reacții postmedicamentoase buloase:

- antecedente: ingestie de medicamente;
- bule pe un tegument de aspect roșu-violaceu;
- coexistența cu leziuni papuloase simple sau în cocardă;
- absența markerilor imunologici pentru penfigus.

h) Lupusul eritematos bulos:

- aspect clinic;
- modificările imunologice.

i) Dermatoze ocazional buloase:

- urticaria buloasă;
- prurigoul bulos;
- lichenul bulos;
- mastocitozele buloase;
- leucemii cutanate (proliferări ale ganglionilor limfatici, semne de laborator);
- lepra lazarină (penfigus lepros – bule apărute pe leproame);
- maladia Darier (aspect clinic și histopatologic).

j) Dermatoze buloase determinate de agenți fizici și chimici

- anamneză: suspectarea factorului fizic sau chimic implicat
- durată scurtă de manifestare de la contact
- aspectul leziunilor,.

k) Diagnosticul diferențial pentru localizările pe mucoase:

11. eroziunile din herpes;
12. eroziunile din lichenul plan;
13. eroziunile din eritemul polimorf bulos;
14. eroziunile din luesul secundar;
15. eroziunile și ulcerațiile tuberculoase;
16. eroziunile postmedicamentoase;
17. afte gigante bipolare (Behçet);

- 18. ulcerațiile traumatice (dentare);
- 19. ulcerațiile din sifilis (primar, terțiar);
- 20. ulcerațiile din neoplazii.

C.2.5.5. Criterii de spitalizare

Caseta 14. Criteriile de spitalizare a pacienților cu Pemfigus

- **Formele clinice:**
 - Pemfigus vulgar
 - Pemfigus foliaceu
 - Pemfigus vegetant
 - Pemfigus seboreic
 - Pacienții cu recurențe de pemfigus
 - Pacienții cu complicații induse de boală
 - Pacienții cu erupție cutaneo-mucoasă rebelă la tratament
 - Pacienți cu complicații postmedicamentoase
 - Alte forme clinice rare de pemfigus
 - Pacienții cu patologii concomitente asociate la Pemfigus
 - Pacienții cu dificultăți în stabilirea diagnosticului de Pemfigus

C.2.5.6. Tratamentul

Caseta 15. Principiile de conduită terapeutică a pacienților cu Pemfigus

Modularea tratamentului se va face în funcție de:

- Tipul de pemfigus (varietatea clinică)
- Extinderea leziunilor cutaneo-mucoase
- Gradul de avansare a bolii
- Răspunsul la tratamentul inițiat
- Titrul anticorpilor circulanți
- Complicațiile iatrogene
- Maladiile asociate
- Statusul general al pacientului

Caseta 16. Obiectivele terapeutice la pacienții cu Pemfigus

- Remisiunea manifestărilor clinice sau ameliorare.
- Prevenirea recidivelor.
- Prevenirea și tratamentul complicațiilor (supraînfecțarea leziunilor, tulburările hidro-electrolitice).
- Monitorizarea și anihilarea efectelor secundare ale terapiei.

C.2.5.6.1 Principiile de tratament medicamentos în Pemfigus

Caseta 17. Principiile de tratament medicamentos ale Pemfigus în staționar

- **Sistemic:**
 - Corticosteroizi (inițial puls-terapie sau în doze mari, ulterior dozele acestora se reduc gradual lent, pînă se ajunge la doza de întreținere):
 - Prednisolonum (Methylprednisolonum)
 - Citostatice și imunosupresive:
 - Cyclophosphanum*, Azathioprinum, Methotrexatum
- **Tratament simptomatic:**
 - Preparate de potasiu: kalii orotas, kalii aspartas+magnesii aspartas
 - Preparate de calciu: calcii gluconas, calcii glycerophosphas etc.
 - Anabolice: nandrolonum (Retabolil)

- Tratament de detoxifiere: natrii chloridum (soluție isotonă, NaCl), plasmafereza etc.
- Imunoglobuline: immunoglobulinum humanum etc.
- Vitamine: B1, B6, B12, C
- Antimicotice: fluconazolum
- Gastroprotectoare: aluminii hydroxidum + magnezii hydroxidum (Almagel)
- Antibacteriene etc.

- Tratament biologic = tratament de perspectivă

• **Topic:**

- dezinfectante (Mehytileni coeruleum sol. 1-2%, Citralum* sol. 1%)
- epitelizante (Dexpanthenolum /combinație/ spray; Solcoseryl gel, ung.; Methyluracilum ung. 10%)
- antiinflamatoare (Hydrocortisonum ung. 1% sau emulsie; Hydrocortisonum+Oxytetracyclinum spray /Oxycort-spray/; Tetracyclinum+Triamcinolonum /Polcortolon-spray)
- antibacteriene (Bacitracinum+Neomycinum /Baneocin/ ung.; Hydrocortisonum+Oxytetracyclinum /Hioxison/ ung.)
- analgezice topice (Lidocaini hydrochloridum spray 10%, Benzocainum /combinație/)

**Varietăți terapeutice ale tratamentului sistemic:*

Tratamentul sistemic cu corticosteroizi și citostatice este imunosupresor și se desfășoară în trei etape:

1. tratament de atac: permite controlul activității bolii, avînd ca scop inducerea rapidă a remisiunii manifestărilor clinice;
2. tratament de consolidare: permite controlul puseelor și se menține pînă la vindecarea leziunilor;
3. tratament de întreținere: are drept scop utilizarea celei mai mici doze de corticoizi și/sau citostatice, care să mențină boala în remisiune stabilă; în care doza de corticoid este redusă pînă la un nivel minim posibil.

Caseta 18. Principiile de tratament ale Pemfigusului în condiții de ambulator (după tratamentul staționar)

• **Sistemic:**

- Corticoterapie (doze terapeutice sau de întreținere):
Prednisolonum (Methylprednisolonum)
- Citostatice și imunosupresive (doze terapeutice sau de întreținere):
Cyclophosphanum*, Azathioprinum, Methotrexatum
- Tratament simptomatic:
Preparate de potasiu: kalii orotas, kalii aspartas+magnesii aspartas
Preparate de calciu: calcii gluconas, calcii glycerophosphas etc.
Anabolice: nandrolonum (Retabolil)
Tratament de detoxifiere: natrii chloridum (soluție isotonă, NaCl), plasmafereza etc.
Imunoglobuline: immunoglobulinum humanum etc.
Vitamine: B1, B6, B12, C
Antimicotice: fluconazolum
Gastroprotectoare: aluminii hydroxidum + magnezii hydroxidum (Almagel)
Antibacteriene etc.

- Tratament biologic = tratament de perspectivă

• **Topic:**

- dezinfectante (Mehytileni coeruleum sol. 1-2%, Citralum* sol. 1%)
- epitelizante (Dexpanthenolum /combinație/ spray; Solcoseryl gel, ung.; Methyluracilum ung. 10%)
- antiinflamatoare (Hydrocortisonum ung. 1%, emulsie 0,1%; Hydrocortisonum+Oxytetracyclinum spray /Oxycort-spray/; Tetracyclinum+Triamcinolonum /Polcortolon-spray)
- antibacteriene (Bacitracinum+Neomycinum /Baneocin/ ung.; Hydrocortisonum+Oxytetracyclinum /Hioxison/ ung.)
- analgezice topice (Lidocaini hydrochloridum spray 10%, Benzocainum /combinație/)

C.2.5.6.2. Tratamentul sistemic

Caseta 19. Tratamentul sistemic cu corticosteroizi în Pemfigus

- **Corticosteroizii:** reprezintă tratamentul de elecție în P.

Prednisolonum: comprimate - 5 mg; soluție injectabilă în fiole 30mg/1ml.

- Analog sintetic al cortisolului.
- Are efect antiinflamator, antialergic și antiexudativ.
- Manifestă efecte metabolice variate și profunde, modifică răspunsul imun al organismului la diverși stimuli.
- Puls-terapie: 10-20 mg/kg/corp/zi (până la 1g/zi) în perfuzii i/v 3-5 zile consecutive (se administrează p/u o remisiune mai rapidă).
- Doza de atac: se administrează 1,5-2,0-3,0 mg/kg corp/zi, per os.
- Se merge cu această cantitate 2-3 săptămâni. Dacă nu se observă o ameliorare în evoluție sau apare o agravare în această perioadă doza se dublează. Dacă nici acum nu apar modificări, după 3 săptămâni se mai dublează o dată, ajungând la doze "mamut" de până la 1g/zi.
- Doza inițială de atac se administrează până la ștergerea leziunilor cutaneo-mucoase.
- Odată cu stagnarea bolii și regresivitatea leziunilor clinice doza zilnică de corticoizi se reduce, utilizând variate scheme: la început reducerea este mai radicală (20-30% din doză); apoi este cu mult mai lentă - 1mg la 3-8 zile; ajungându-se la o doză de întreținere capabilă să mențină reparația de noi leziuni și o stare generală satisfăcătoare.
- Doză de întreținere variază între 10-40 mg/zi, pe care bolnavul trebuie s-o administreze timp îndelungat, practic toată viața.
- Există și alte scheme de reducere a corticoizilor: metoda alternativă - o zi se reduce, alta nu, până când doza de întreținere va fi primită de pacient peste o zi.
- Contraindicațiile: boala ulceroasă, diabetul zaharat, insuficiența renală sau cardiacă, hipertensiunea arterială, sarcina și alăptarea, osteoporoza, psihozele, tuberculoza, infecțiile virale, predispoziția la tromboembolii, boala Cushing.
- Efectele adverse sistemice: imunodeficiență secundară, hipertensiunea arterială, glucozemie, hipokalemie, atrofia corticosuprarenalelor, echilibru azotat negativ, osteoporoza, hiperaciditate gastrică, boala ulceroasă, cataractă, glaucom etc.
- Efectele adverse cutanate: la administrarea îndelungată a unguentului poate apare atrofia pielii, hiperemie cu teleangiectazii, edeme, prurit, hipertrichoză, suprainfecții asociate (bacteriene, micotice, virale) etc.
- Precauții: pe parcursul tratamentului se recomandă un regim alimentar sărac în glucide și grăsimi, dar bogat în proteine, să fie hipo- sau desodat, cu administrarea unui gastroprotector, să nu fie brusc întrerupt tratamentul fiindcă pot apărea fenomene de insuficiență corticosuprarenală (febră, mialgii, artralgie etc.).
- Interacțiuni: efectele preparatului cresc la administrarea salicilaților și pirazolinelor, dar scad la asocierea cu barbiturice, sedative, hipnotice, fenitoină și rifampicină. Glucocorticosteroizii scad efectele preparatelor antidiabetice, antihipertensive, vaccinurilor, dar cresc efectele anticoagulantelor.
- *Monitorizare:* T/A, glicemia.

! Cele mai favorabile rezultate se obțin prin asocierea de corticoizi + ciclofosfamidă.

Caseta 20. Tratamentul sistemic cu preparate citostatice și imunosupresive în Pemfigus

- **Cyclophosphanum***: pulbere p/u soluție injectabilă în fiole de 200 mg.
 - Are proprietăți citotoxice, antineoplazice și imunosupresive (inhibă proliferarea T limfocitelor).
 - Doza este 100-200 mg/zi sau 1-2 mg/kg corp/zi, i/m.
 - Dozele mari provoacă toxicitate asupra organelor și sistemelor.
 - Efecte adverse posibile: anemie, greață, astenie, anorexie, fototoxicitate, diaree, ulcerații la nivelul mucoaselor, alopecie etc.
 - Contraindicații: hipersensibilitatea, sarcina, mielodepresia, insuficiența hepatică sau renală, infecțiile acute, imunodeficiențe semnificative.
 - Concomitent se indică 15 mg/zi de acid folic pentru anihilarea reacțiilor adverse.
 - *Monitorizare*: hemoleucogramă, funcția hepatică și renală.
- **Azathioprinum** (Imuran): comprimate de 50 mg N-100
 - Este un antimetabolit imunosupresiv.
 - Inhibă proliferarea celulelor imunocompetente și răspunsul imun al celulelor-T.
 - Doza variază între 1 și 5 mg/kg/zi, în mediu 100-150 mg/zi, 30-40 zile la o cură de tratament.
 - Contraindicații: hipersensibilitatea, sarcina, pacienților cu afecțiuni hepatice sau renale active, cu infecții acute sau cu imunodeficiențe semnificative.
 - Efecte adverse posibile: anemie, greață, astenie, anorexie, fototoxicitate, diaree, ulcerații la nivelul mucoaselor, cefalee, febră, frisoane etc.
 - Concomitent se indică 15 mg/zi de acidum folicum pentru anihilarea reacțiilor adverse.
 - *Monitorizare*: hemoleucograma, funcția hepatică și renală.
- **Methotrexatum**: compr. - 2,5 mg, 10 mg; soluție injectabilă în fiole 10 mg/1 ml, 50 mg/5 ml.
 - Afectează sinteza ADN și multiplicarea celulelor.
 - Methotrexatum acționează specific în faza S a ciclului celular.
 - Poate fi indicat: oral 15-17,5 mg /săptămânal, subdivizat în trei prize cu interval de 8 ore (4-6 cure); sau intramuscular 15-30 mg/săptămânal (4-6 cure).
 - Doza maximă cumulativă este de 1,5 g.
 - Contraindicații: hipersensibilitatea, sarcina, pacienților cu insuficiență hepatică sau renală, cu infecții acute, cu ulcer gastric-intestinal, mielodepresia, imunodeficiențe semnificative, expunerea la razele solare.
 - Dozele mari provoacă toxicitate asupra organelor și sistemelor.
 - Efecte adverse posibile: anemie, leucopenie, greață, astenie, anorexie, fototoxicitate, diaree, ulcerații la nivelul mucoaselor, insuficiență hepatică sau renală, afecțiuni nervoase, alopecie etc.
 - Concomitent se indică 15 mg/zi de acidum folicum pentru anihilarea reacțiilor adverse
 - *Monitorizare*: hemoleucogramă, funcția hepatică și renală.

! Cele mai favorabile rezultate se obțin prin asocierea de corticoizi + cyclophosphanum.

Caseta 21 . Alte scheme de tratament sistemic în Pemfigus

- ❖ **Corticoizii + sulfonele** (Prednisolonum+Diaphenylsulfonum*/Dapsone*):
 - Diaphenylsulfonum*: comprimate de 100 mg.
 - Se administrează 100-200 mg/zi până la ștergerea leziunilor cutaneo-mucoase.
 - Odată cu stagnarea bolii și regresivitatea leziunilor clinice doza zilnică de sulfone se reduce, ajungându-se la o doză de întreținere capabilă să mențină reparația de noi leziuni și o stare generală satisfăcătoare.
 - Diaphenylsulfonum * se administrează în serii succesive a câte 5-7 zile, cu întreruperi de 2-3 zile, până la vindecarea tuturor manifestărilor clinice, apoi se trece la doza de întreținere timp de mai multe luni.
 - Doza de întreținere cu Disulon este de 50-100 mg/săptămână, pentru prevenirea recidivei.
 - Reacții adverse: anemie hemolitică, methemoglobinemie, tulburări digestive banale.
 - Rareori manifestări neurologice, alergice, cardiovasculare, hipoalbuminemie, hepatită toxică, necroza papilară renală, sterilitate masculină.
 - Contraindicații: hipersensibilitatea, sarcina, pacienții cu insuficiență hepato-renală, bolile hematologice.

- Prin această combinație (Prednisolonum+Dapsone*) se obțin vindecări clinice în Pemfigusul eritematos și Pemfigusul foliaceu.
- ❖ **Corticoizii + antimalaricele** (Prednisolonum + Hydroxychloroquinum /Plaquenil):
 - Hydroxychloroquinum: comprimate de 200 mg, numai pentru administrare orală.
 - Se administrează câte 400 mg/zi timp de până la 1 lună, apoi 200 mg/zi ca doză de întreținere.
 - Fiecare doză trebuie luată cu mâncare sau cu un pahar cu lapte.
 - Hidroxiclorochina are mai multe proprietăți farmacologice, care pot determina efectele ei terapeutice. Acestea includ: interacțiuni cu grupări sulfhidril; modularea activității unor enzime (între care fosfolipaza, NADH-citocrom-C-reductaza, colinesteraze, proteaze și hidrolaze); legarea de AND; stabilizarea membranelor lizozomale; inhibarea formării prostaglandinelor, a funcției chemotactice și fagocitice a polimorfonuclearelor și altele. Dar mecanismul de acțiune este încă neclar.
 - Contraindicații: maculopatie a ochiului preexistentă; hipersensibilitate (alergie) cunoscută la derivați ai 4-aminochinolinei; sarcina și alăptarea.
 - Precauții generale: riscul de retinopati; se va manifesta precauție la pacienții cu deficiențe hepatice sau renale; de asemenea, la pacienții cu tulburări gastrointestinale, neurologice sau sanguine; la cei cu sensibilitate la chinină, sau cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază etc.
 - Efecte adverse: rar poate apărea retinopatie cu modificări de pigmentare și defecte ale câmpului visual, acomodare. Au fost, de asemenea, semnalate modificări pigmentare ale pielii și membranelor mucoase, albirea părului și alopecie; rash-ul cutanat apare uneori. Alte efecte adverse includ tulburările gastrointestinale. Rar au fost semnalate: depresie medulară, cardiomiopatie, neuromiopatie, psihoză, convulsii etc.
 - Se indică în Pemfigus eritematos și P. foliaceu.
- ❖ **Corticoizii + retinoizii aromatici** (Prednisolonum + Acitretin*/Neotigason*):
 - Acitretin*/Neotigason*: caps. 10 mg și 25 mg.
 - Proprietăți farmacologice: normalizează keratinogeneza; controlează inflamația, influențând producerea de interferoni; inhibă migrarea celulelor inflamatorii; este imunomodulator.
 - Se administrează: doza inițială este de 20-25 mg/zi într-o priză; doza terapeutică poate ajunge la 0,5 mg/kg/corp zilnic într-o priză, 2-4 săptămâni; doza de întreținere 20-30 mg/zi într-o priză.
 - Efectele adverse includ: uscăciunea pielii, fisurarea buzelor, uscăciunea ochilor și a mucoasei nazale, fotosensibilitate, subțierea firelor de păr, anomalii ale oaselor lungi sau ale vertebrelor etc.
 - Contraindicații: femeile gravide sau cele care planifică graviditatea; datorită riscului înalt de anomalii congenitale la făt, o eventuală sarcină poate fi planificată doar peste cel puțin 3 ani după suspendarea tratamentului cu retinoizi.
 - Este interzis consumul de alcool în timpul tratamentului și timp de 2 luni după intreruperea acestuia.
 - Se indică în P.vegetant.
- **Corticoizii + tetraciclina + nicotinamidum*** (Prednisolonum + Tetracyclinum + Nicotinamidum*):
 - Tetracyclinum: o capsula contine 250 mg (500 mg) clorhidrat de tetraciclina și excipienți.
 - Proprietăți farmacologice: antibacterian, cu un spectru larg de acțiune; mecanismul acțiunii tetraciclinei constă în complexarea cu proteinele subunităților 30S ribozomiale și inhibiția sintezei proteinelor.
 - Se administrează: 2 gr/zi (250 mg x 4 ori/zi).
 - Contraindicații: hipersensibilitate la tetraciclina sau la oricare dintre excipienții produsului; copii sub 8 ani, mai ales la nou-nascuți și sugari; sarcina și alăptarea (mai ales în a doua jumătate a sarcinii) și mame care alăptează; insuficiența renală: risc mare de acumulare și de afectare toxică a rinichilor și a ficatului; miastenia gravis.
 - Precauții: se acumulează în țesuturile calcificate unde se formează chelați de tetraciclina cu ortofosfatul de calciu; se poate produce colorarea în brun a dinților cu hipoplazia smalțului dentar.
 - Efectele adverse: discromie dentară sau hipoplazia smalțului dentar în caz de administrare la copii sub 8 ani; tulburări digestive; disbacterioza intestinală este frecventă, deoarece cantități mari de antibiotic activ ajung în colon; sunt frecvente suprainfecții cu Candida; reacții alergice; reacții de fotosensibilizare; modificări hematologice; hepatotoxicitate; hiperazotemie majoră la asocierea cu diuretice; ocazional se produc reacții ototoxice.

- Se indică în formele mai puțin severe de Pemfigus vulgar și în Pemfigus eritematos.
- Nicotinamidum*: praf, compr. 15 mg; 25 mg; sol. 1%; 2,5% 1-2 ml.
- Proprietăți farmacologice: asemănătoare acidului nicotinic, dar spre deosebire de acesta nu dilată vasele și nu provoacă reacții vasculare.
- Se administrează: 20-50 mg de 2-3 ori/zi; parenteral câte 1-2 ml/zi.
- Contraindicații: hipertensiunea arterială severă, angina pectorală severă, hipersensibilitatea.
- Efectele adverse: reacții alergice, fenomene dispeptice, colestază, tahicardie.

Se indică în formele mai puțin severe de Pemfigus vulgar și în Pemfigus eritematos.

Caseta 22. Tratamentul sistemic simptomatic în P.

- ✓ Se administrează în dependență de apariția complicațiilor ca rezultat al tratamentului imunosupresor: a corticoterapiei și citostaticelor.
- **Tratament de detoxifiere în P.**
 - **Detoxifiere intracorporală**
 - **Natrii chloridum** (soluție izotonă, NaCl): soluție perfuzabilă 0,9%/250-500 ml în flacoane
 - În perfuzie i/v 250-500 ml, cu viteza 40-80 picături/minut; 5-7 perfuzii peste o zi.
 - Efecte adverse: febră, dureri locale, abcese, necroză tisulară, tromboză sau flebită. la administrarea rapidă hipotensiune arterială, tahicardie, dificultăți respiratorii.
 - Contraindicații: insuficiența cardiacă congestivă, insuficiența circulatorie sau renală, hipoproteinemia.
 - Precauții: la apariția hipotensiunii arteriale sau tahicardiei perfuzia trebuie suspendată
 - **Neopolividonum***: soluție perfuzabilă 200 ml și 400 ml în flacoane
 - În perfuzie intravenoasă, adulți 200-400 ml, copii 5-10 ml/kg, cu viteza 40-80 picături/minut; 5-7 perfuzii peste o zi.
 - Efecte adverse: la administrarea rapidă hipotensiune arterială, tahicardie, dificultăți respiratorii.
 - Contraindicații: hipersensibilitatea la neopolividon.
 - Precauții: la apariția hipotensiunii arteriale sau tahicardiei perfuzia trebuie suspendată.
 - **Detoxifiere extracorporală**
- **Plasmafereza:**
 - Se recomandă pentru formele rezistente la tratamentele uzuale, cu contraindicații sau cu efecte adverse.
 - Este un tratament utilizat din ce în ce mai frecvent, în rezolvarea cazurilor clinice dificile, care conduce la scăderea titrului de Ac serici.
 - Plasmafereza este utilizată pentru micșorarea rapidă a anticorpilor circulanți.
 - În plus, plasmafereza este cunoscută pentru eliminarea altor componente decât imunoglobuline, inclusiv factorii trombotici, mediatorii toxici sau mediatorii inflamatori.
 - Plasmafereza este adesea aplicată în cazurile de pemfigus-steroid refractar.
 - Efectele adverse sunt ușoare: trombocitopenie, hipocalcemie, urticarie, febră, hipotensiune, greață și amețeli.
 - Contraindicațiile plasmaferezei: insuficiența renală, insuficiența hepatică, sindroamele hemoragice.
- **Imunoabsorbția IgG-specifică** /tratament de perspectivă/
 - A fost recent introdusă pentru tratamentul pemfigusului.
 - Tratamentul cu imunoabsorbție duce la un control rapid al bolii prin scăderea semnificativă a autoanticorpi în pemfigus.
- **Hemosorbție**
 - **Preparate de potasiu**
 - **Kalii orotas**: comprimate 500 mg N-10
 - Stimulează sinteza proteinelor și procesele metabolice ale organismului.
 - Se administrează câte 250-500 mg x 2-3 ori/zi, timp de 20-40 zile.
 - Efecte adverse: se atestă rar manifestări alergice și dispeptice.
 - Contraindicații: hipersensibilitate, hepatite acute și cronice.

- **Precauții:** alimentația săracă în proteine duce la distrofie hepatică.
- **Kalii aspartas+Magnesii aspartas** (Asparkam, Panangin): comprimate ce conțin aspartat de potasiu 175 mg + aspartat de magneziu 175 mg N-10.
 - Corijează dezechilibrul electrolitic și stimulează procesele metabolice ale organismului.
 - Se administrează câte 1-2 compr. x 3 ori/zi 1 lună.
 - Efecte adverse: semne hipermagnezemie, hipotensiune arterială, bloc neuromuscular, inhibiție respiratorie, aritmii, convulsii.
 - Contraindicații: dereglări de ritm, insuficiența renală acută sau cronică, hiperkalemia.
 - **Precauții:** nu se ecomandă în dereglările de ritm asociate cu bloc atrioventricular.
 - **Preparate de calciu:**
- **Calcii gluconas:** soluție injectabilă în fiole 10% - 5 ml, 10 ml; comprimate 500 mg.
 - Pentru infuzii intravenoase: 10 ml/zi, 10-15 infuzii.
 - Pentru administrare intramusculară 5ml/zi, 10-15 injecții.
 - Intern 500mg de 3 ori/zi, 10-15 zile.
 - Efecte adverse: greță, vomă, diaree, bradicardie.
 - Contraindicații: hipercalcemia, hiper calciuria severă, insuficiența renală severă, predispoziția la tromboze, hipersensibilitate la preparat.
 - **Precauții:** pacienții care se tratează cu glicozizi cardiaci; pacienților cu hiper calciurie moderată, insuficiență renală moderată sau calculoză renală în antecedente li se va controla nivelul excreției calciului cu urina; în predispoziția la calculoză renală se recomandă consum sporit de lichide.
- **Calcii chloridum:** soluție injectabilă în fiole 10%/10 ml; soluție buvabilă 10%.
 - Pentru infuzii intravenoase: 10 ml/zi, 10-15 infuzii.
 - Intern 15 ml de 3 ori în zi 10-15 zile.
 - Efecte adverse: la administrarea rapidă i.v. - bufeuri de căldură, tahicardie, hipotensiune arterială.
 - Contraindicații: predispoziția la tromboze, ateroscleroza avansată, fibrilația ventriculară, intoxicație cu digitalia, hiper calciemia, nu se administrează sub cutan și intramuscular.
 - **Precauții:** pacienții care se tratează cu glicozizi cardiaci. În caz de extravazare a soluției injectabile se administrează soluție 1% de procaină și hialuronidază pentru a proteja vena și țesuturile adiacente de necroză.
- **Calcii glycerophosphas:** comprimate 200 mg N-10.
 - Glicerofosfat de calciu stimulează procesele anabolice, are acțiune tonizantă.
 - Se utilizează intern câte 200-500 mg de 2-3 ori/zi.
 - Efecte adverse: reacții alergice.
 - Contraindicații: hipercalcemia, hipersensibilitatea.
 - **Precauții:** calculoza renală.
- **Calciu + Vitamina D3**
- **Calciu + Vitamina C**
- **Calciu + Vitamina C + Vitamina D3**
 - **Anabolice**
- **Nandrolonum (Retabolil):** soluție injectabilă uleioasă 50 mg/1 ml în fiole N-1.
 - Derivat al testosteronului cu acțiune anabolizantă crescută.
 - Stimulează metabolismul proteic.
 - Se administrează câte 50-100 mg i.m. profund, la fiecare 2-4 săptămâni.
 - Contraindicații: cancerul de prostată și mamar la bărbați, sarcina.
 - Efecte adverse: inhibă funcția ovariană, dereglări ale ciclului menstrual etc.
 - **Precauții:** supresia factorilor de coagulare, creșterea indecelui protrombinic, lipidemia, colesterolemia etc.
 - **Imunoglobuline**
- Imunoglobulina intravenoasă, la o doză de 400 mg/kg/zi timp de 5 zile consecutive este protocolul standard.

- Imunoglobulina intravenoasă este singurul tratament pentru pemfigus, care nu are efecte imunosupresoare.
- **Immunoglobulinum humanum** /Centrul Republican de Transfuzie a sîngelui din R.M./: soluție injectabilă în fiole 1,5 ml N-10.
 - Imunoglobulinele conțin anticorpi de diversă specificitate.
 - Perioada de semieliminare a anticorpilor din organism este de 4-5 săptămîni.
 - Se utilizează în cazurile rezistente la tratament, ca imunomodulator.
 - Mărește rezistența nespecifică a organismului.
 - Se administrează numai i/m, cîte 0,15-0,2 mg/kg/corp/zi, la intervale de 2-3 zile, N-4.
 - Efecte adverse: rar reacții alergice locale (hiperemie), sau generale (febră), foarte rar - șoc anafilactic.
 - Contraindicații: reacții alergice severe la imunoglobulină în ntededente.
 - Precauții: după administrarea preparatului pacientul se va afla sub observație medicală 30 min. (risc de șoc anafilactic).
- **Albuminum** /Centrul Republican de Transfuzie a sîngelui din R.M./
 - **Vitamine:**
- **Pyridoxinum** (vitamina B₆): soluție injectabilă 5%-1 ml.
 - Se administrează intramuscular 2 ml/zi 15-20 zile.
 - Efecte adverse: paretezii, somnolență, scăderea nivelului seric al acidului folic.
 - Contraindicații: hipersensibilitatea la preparat.
- **Thiamini hydrochloridum** (vitamina B₁): soluție injectabilă 5%-1 ml.
 - Se administrează intramuscular 1-2 ml/zi 15-20 zile.
 - Efecte adverse: reacții alergice, paretezii, urticarie, angioedem, edem pulmonar, greață, cianoză, hemoragii gastrointestinale, colaps, cazuri mortale.
 - Contraindicații: hipersensibilitatea la preparat.
- **Cyancobalaminum** (vitamina B₁₂): soluție injectabilă 0,05%-1 ml.
 - Este necesară în reproducerea celulelor, hematopoieză, sinteza nucleoproteinelor etc.
 - Se administrează intramuscular peste o zi, 1 ml (500 mkg)/zi 10-15 injecții.
 - Efecte adverse: șoc anafilactic, edem pulmonar, insuficiență cardiacă, tromboză vasculară periferică, polycythemia vera, prurit, exanteme tranzitorii.
 - Contraindicații: hipersensibilitatea la vitamina B₁₂ sau cobalt.
- **Acidum ascorbicum** (vitamina C): soluție injectabilă 5%-2 ml, comprimate 25-50-75 mg N-10, sau comprimate efervescente 500-1000 mg.
 - Joacă un rol important în metabolismul glucidic, coagulabilitatea sîngelui, regenerarea țesuturilor, permeabilitatea capilarelor, are proprietăți antioxidative și de stimulare a sistemului imun.
 - Se indică intramuscular 2 ml/zi 15-20 zile, sau oral 50-100 mg x 3 ori/zi, în unele cazuri cîte 0,5-1gr x 1-2 ori/zi, 7-10 zile.
 - Efecte adverse: reacții alergice cutanate, dozele mari inhibă funcția aparatului insular pancreatic, provoacă hiperuricemie, hiperoxalaturie. În unele cazuri poate provoca greață, vomă, cefalee, diaree, poliurie.
 - Contraindicații: dozele mari sunt contraindicate în hipercoagulabilitatea sîngelui, tromboflebite, predispoziție la tromboze, diabet zaharat, diateză urică, unele forme de anemii hemolitice (sideroblastică, drepanocitară, talasemie) .
 - **Antimicotice:**
- **Fluconazolom**: comprimate, capsule - 50; 100; 150; 200 mg sau soluție perfuzabilă 2 mg/ml – 50; 100; 200ml.
 - Preparat antifungic cu spectru larg de acțiune.
 - Se administrează per os 50-400 mg/zi, sau i/v aceleași doze, durata fiind în dependență de semnele clinice.
 - Efecte adverse: afecțiuni hepatice și renale, tuburări gastro-intestinale, trombocitopenie, sindrom Stevens-Johnson.
 - Contraindicații: hipersensibilitatea la preparat, afecțiunile hepatice și renale, lactația, copiii sub 2

ani.

- Interacțiuni: Fluconazolum crește efectul antidiabeticelor orae, anticoagulantelor indirecte, ciclosporinei și teofilinei. Rifampicina și cimetidina grăbesc metabolismul fluconazolului, scăzându-i eficiența.
- Precauții: sarcina (se va administra doar în cazuri excepționale), pot avea loc și reacții anafilactice.

○ **Gastroprotectoare:**

- **Aluminii hydroxidum + Magnezii hydroxidum (Almagel):** suspensie orală în flacoane de 170 ml.
 - Preparat cu efect antiacid și protector gastric.
 - Se administrează per os câte 15ml x 3 ori/zi cu 30 min. înainte de mese.
 - Efecte adverse: rar constipație, somnolență, osteomalacie, edeme ale membrelor, demență, hipermagneziemie.
 - Contraindicații: insuficiența renală severă, pînă la 1 an, boala Alzheimer.
 - Interacțiuni: nu se va administra în același moment cu indometacina, salicilați, H2-antihistaminice, beta-blocante etc.
 - Precauții: insuficiența renală, a nu se administra timp îndelungat și în doze depășite.
- **Tratament biologic** /tratament de perspectivă/:

● **Rituximabum**

- Rituximabum este un anticorp monoclonal himeric împotriva CD20 exprimat în primul rând pe celulele B, utilizat în tratamentul bolilor autoimune.
- Rituximabum induce apoptoza limfocitelor B normale și maligne prin țintirea antigenului CD20.
- Se administrează: doza standard este de 375 mg/ m²/săptămână timp de patru săptămîni.
- Această abordare este extrem de eficientă pentru cazurile de pemfigus refractare.
- Efecte adverse: greață, vărsături, edem facial, frisoane și tuse, sepsis prin infecții.
- Dar cea mai severă complicație este leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP), cauză din care unii pacienți decedează timp de 24 ore de la prima doză.

Notă: În conduita terapeutică a instituțiilor medicale se vor utiliza medicamente înregistrate în RM, incluse în standardele medico-economice și prezente pe piața farmaceutică.

C.2.5.6.3. Tratamentul topic

Caseta 23. Tratamentul topic în P.

- ✓ Tratamentul topic nu are valoare curativă semnificativă pentru pemfigus.
- ✓ Se aplică doar ca medicație adjuvantă, în dependență de spectrul evolutiv al erupției.
- ✓ Acesta urmărește:
 - împiedicarea suprainfectării erupției;
 - reducerea pierderii de lichide;
 - grăbirea epitelizării.

Preparate dezinfectante:

- Coloranți anilinici:

Methyleni coeruleum, sol. apoasă 1-2% 10; 25; 50 ml de uz extern.

Se utilizează topic ca antiseptic în leziunile piococice sau suprainfectate.

- Citralum*, soluție apoasă 1%.

Se utilizează topic ca antiseptic pentru leziunile pe mucoase.

Preparate epitelizante:

- Dexpanthenolum /combinație/ 4,63g) - spray, spumă cutanată 130 g; unguent 5% - 30g.

Are acțiune de formare și regenerare a pielii și mucoaselor.

Se utilizează topic sub formă de spumă de 3-4 ori/zi; ung. de 1-3ori/zi.

- Solcoseryl gel și unguent p/u uz dermatologic.

Accelerează regenerarea țesuturilor lezate, sinteza de colagen și reepitelizarea rănilor.

Gelul se aplică pe leziunile zemuinde, iar unguentul pe toată suprafața rănilor ce nu mai zemuiesc, de 2-3 ori/zi, pînă la refacerea țesuturilor.

Efecte adverse: senzații de iritație și înțepături în locul aplicării.

Contraindicații: hipersensibilitatea la preparat.

- Methyluracilum pentru uz topic, ung. 10%-15g; 25g.

Are acțiune antiinflamatoare, fotoprotectoare, cicatrizantă, stimulează procesele regenerative celulare.

Unguentul se aplică cutanat de 2-3 ori/zi.

◆ **Preparate antiinflamatoare:**

- Hydrocortisonum: unguent - 1%, 10g; emulsie (Locoid crelo) - 0,1%, 30g.

Exercită acțiune antiinflamatoare, antiexudativă și antipruriginoasă.

Se utilizează topic de 1-3 ori/zi: unguentul pe piele, emulsia pe mucoase.

- Hydrocortisonum+Oxytetracyclinum /Oxycort/ (Oxytetracyclină 300mg + Hydrocortison 100mg) - spray pentru uz extern.

Are acțiune antiinflamatoare și antibacteriană, se aplică de 2-4 ori/zi.

- Tetracyclinum+Triamcinolonum /Polcortolon/ (Tetracyclină 400mg + Triamcinolon acetamid 10mg) - spray pentru uz extern.

Exercită acțiune antiinflamatoare și antibacteriană, se aplică de 2-4 ori/zi.

◆ **Preparate antibacteriene** (la suprainfectarea leziunilor):

- Bacitracinum+Neomycinum /Baneocin/ (Bacitracină 250 UI + Neomicină 5000 UI), ung. 20g, pulbere 10g.

Antibacterian de uz topic, aplicat cutanat de 2 ori/zi.

- Hydrocortisonum+Oxytetracyclinum /Hioxison/ (Oxytetracyclină 30 mg + Hydrocortison 10 mg), ung. 10g.

Antibacterian și antiinflamator de uz topic, aplicat cutanat de 2-3 ori/zi.

◆ **Preparate analgezice** (la necesitate):

- Lidocaini hydrochloridum spray 10%, se aplică topic pe mucoase de 3-4 ori/zi.
- Benzocainum /combinație/, topic pe mucoase.

C.2.5.7. Evoluția și pronosticul

Caseta 24. Evoluția și pronosticul în Pemfigusului

- Pemfigusul este o dermatoză cu evoluție cronică recidivantă, fără tendință la autovindecare.
- Atît evoluția cît și pronosticul pemfigusului vulgar rămîn a fi rezervate.
- Netratată afecțiunea evoluează în pusee succesive de gravitate crescândă, ducînd la exitus de la 6 luni la 2 ani, datorită complicațiilor infecțioase loco-sistemice, anemiei, dezechilibrelor hidroelectrolitice și proteice, cașexiei etc.
- Tratamentele moderne au schimbat substanțial evoluția bolii: prognosticul depinde în primul rînd de răspunsul bolnavului la corticoterapie și de complicațiile pe care aceasta le induce în timpul administrării îndelungate.
- Pronosticul este în dependență și de vârsta pacientului, de forma clinică a bolii, de calitatea tratamentului administrat, cît și de starea de gravitate indusă de statutul imun modificat.
- S-a ajuns la o mortalitate de 8-10% după 5 ani de evoluție, cu vindecarea relativ ușoară a leziunilor cutanate, cu numeroase vindecări clinice (vindecările definitive sunt discutabile) și suspendarea tratamentului de întreținere.
- La gravide pronosticul de evoluție a sarcinii este condiționat de forma evolutivă a pemfigusului, de momentul debutului sau a recidivei bolii, de diagnosticul și terapia cu corticoizi cît mai precoce.
- Pronosticul pentru copiii născuți de mame cu pemfigus:
 - se citează un mare număr de feți morți;
 - un mare număr de nou născuți prematuri sau normali, cu leziuni clinice și biologice de pemfigus (anticorpii traversează placentă);
 - exitusul fetal se datorează, se pare, modificărilor morfofuncționale placentare induse de pemfigus și de corticoterapia prelungită, precum și de tulburările hidroelectrolitice, infecțiile secundare asociate și tulburările metabolice generale induse atît de boală, cît și de tratamentul imunosupresor.

C.2.5.8. Supravegherea pacienților

Caseta 25. Supravegherea pacienților cu Pemfigus

- Bolnavii trebuie dispensarizați drept corticodependenți, fiind în evidența cabinetelor de specialitate (la dermatolog și medicul de familie) din policlinicile teritoriale.
- Pacienții se vor afla la supravegherea permanentă a medicului dermatolog, cu efectuarea controlului medical periodic (o dată în 2-4 săptămâni) pentru eventuale efecte adverse ale medicației, în special pentru corticoterapia generală, sevraj cortizonic corect etc.
- Acestora ulterior li se recomandă a se afla în permanență în contact cu medicul dermatolog în vederea monitorizării terapiei și a complicațiilor posibile (minimum o dată/lună).
- Tratamentul va fi adaptat fiecărui caz în parte: se tratează bolnavul cu forma lui de boală, cu particularitățile bolii, starea generală, toleranța medicamentoasă, stadiul bolii, complicațiile bolii sau ale terapiei administrate.
- De asemenea, pentru efectuarea curei repetate (în caz de recidive) în condiții de staționar sau ambulator.
- În cazul maladiilor asociate se vor afla la supravegherea și tratamentul medicilor specialiști: internist, endocrinolog, oncolog, stomatolog, oftalmolog, cît și alți specialiști la necesitate (de 2 ori și mai frecvent în an).
- Controlul medical periodic al pacienților cu P. efectuat de medicul de familie (nu mai rar de o dată la 2 săptămâni).

Sarcinile medicului de familie:

- referirea pacientului la consultul medicului dermatolog;
- monitorizarea efectului cît și a reacțiilor adverse ale tratamentului administrat;
- măsuri pentru (re)încadrarea bolnavului în profesie, familie și societate;
- prescrierea rețetelor pentru preparatele compensate recomandate de dermatolog.

Monitorizare:

- ◆ controlul tensiunii arteriale (minimum o dată/săptămîină);
- ◆ hemoleucograma, VSH (o dată/lună);

- ◆ analiza sumară a urinii (o dată/lună);
- ◆ glicemia (minimum o dată/lună);
- ◆ probele funcționale hepatice (minimum o dată la 3 luni);
- ◆ ECG (minimum o dată la 3 luni);
- ◆ ionograma (minimum de 2 ori/an);
- ◆ proteinograma (minimum de 2 ori/an);
- ◆ coagulograma (minimum de 2 ori/an);
- ◆ protrombina (minimum de 2 ori/an);
- ◆ radiografii toracice, gastrice (de 2 ori/an);

C.2.6. Stările de urgență

Caseta 26. Stările de urgență în Pemfigusului pot apărea:

- în absența tratamentului;
- în rezultatul tratamentului medicamentos / corticoizi și citostatice, alte imunosupresoare.

C.2.7. Complicațiile în Pemfigus

Caseta 27. Complicațiile care pot apărea în Pemfigus

- tulburări hidroelectrolitice;
- modificări hematice;
- tulburări imune;
- suprainfecții micotice, piodermii secundare (infecții strepto-stafilococice);
- complicații ale tratamentului cu corticoizi și citostatice;
- tulburări psihice, agitație, insomnie;
- tulburări cardio-vasculare;
- tulburări endocrine (metabolice);
- modificări oculare;
- modificări pulmonare;
- modificări osteo-articulare;
- etc.

C.2.8. Scorul clinic

Caseta 28. Indicele de activitate a pemfigusului (PDAI)

- Diagnosticul se stabilește în baza tabloului clinic, histopatologic, imunofluorescenței directe și indirecte, precum și testelor serologice/ELISA.
- Severitatea bolii este evaluată conform indicelui de activitate a pemfigusului (PDAI).
- Conform PDAI, zonele afectate sunt pielea, scalpul și membranele mucoase.
- Acestea sunt în continuare grupate în 12 localizări pe piele, o singură localizare pe scalp și 12 localizări pe membrana mucoasă.
- Fiecărei locații i se atribuie 1, 2, 3, 5 sau 10 puncte corespunzător.
- PDAI este apreciat pentru gradarea detaliată a progresiei bolii, unde un punctaj mai mare semnifică o evoluție mai gravă a bolii.
- PDAI are un scor de la 0-250, permițând evaluarea detaliată a activității bolii.
- PDAI este un sistem de notare obiectiv pentru pemfigus.
- Totodată aceasta nu include analiza fenomenului Nykolski, imunofluorescența directă sau indirectă, sau ELISA.

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D. 1. Instituțiile de asistență medicală primară	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistenta medicului de familie • medic de laborator/laborant cu studii medii
	Aparate, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • laborator clinic/biochimic standard pentru determinarea: de celule acantolitice; analiza gnerală a sîngelui; VSH; analiza generală a urinei probelor hepatice, glicemiei (la necesitate)
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • corticoizi sistemici • preparate cu Ca, K • antimicotice • anabolice: nandrolonum/retabolil • gastroprotectoare • preparate topice: antiseptice
D. 2. Instituțiile/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic dermatolog • medic de laborator (laborant) clinic și biochimic • asistente medicale. • acces la consultații calificate: medic internist, oftalmolog, endocrinolog, stomatolog, neuropatolog, ginecolog (pentru femei) și alți spcialiști conform indicațiilor necesare
	Aparate, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • serviciu imagistică • serviciu medicină fizică • laborator clinic standard pentru determinare: de cellule acantolitice, hemoleucogramă, VSH, sumarul urinei, indici biochimici (proteinograma, glicemia, aspartataminotransferază, alanina-minotransferază, bilirubina totală și fracțiile ei), ionogramă (Na, K, Cl, Ca), teste serologice (VDRL, HIV), protrombina, fibrinogenul, timpul de sîngeară și alte investigații indicate de specialiști
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • corticoizi sistemici • citostatice • anabolice: retabolil • preparate cu Ca, K • detoxicante • vitamine • gastroprotectoare • anticandidozice • preparate topice cu antiseptice, epitelizante, antiinflamatoare, antibacteriene, analgezice topice

<p>D.3. Secțiile de profil general ale spitalelor raionale, municipale</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic dermatolog • medic de laborator (laborant) clinic și biochimic • asistente medicale • acces la consultații calificate: medic internist, oftalmolog, endocrinolog, stomatolog, neuropatolog, ginecolog (pentru femei) și alți specialiști conform indicațiilor necesare <p>Aparate, utilaj (aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor):</p> <ul style="list-style-type: none"> • este comun cu cel al secțiilor de asistență medicală specializată de ambulatoriu <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sunt comune celor expuse pentru secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu
<p>D.4. IMSP Spitalul Dermatovenerologie și Maladii Comunicabile</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dermatologi • medici de laborator (clinic, biochimic, serologic, imunologic, microbiologic, histopatologic) • medici specialiști în fizioterapie • medici specialiști în imagistică • asistente medicale • Acces la consultații calificate: medic internist, oftalmolog, endocrinolog, stomatolog, neuropatolog, ginecolog (pentru femei) și a altor specialiști conform indicațiilor clinice. <p>* Colaboratorii catedrei „Dermatovenerologie” – consultanți.</p> <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • secția imagistică • secția medicină fizică • laborator (clinic, biochimic, serologic, imunologic, microbiologic, histomorfologic) standard pentru determinare: de cellule acantolitice, hemoleucogramă, VSH, sumarul urinei, indici biochimici (proteinograma, glicemia, ALT, AST, bilirubina totală și fracțiile ei), ionogramă (Na, K, Cl, Ca), teste serologice (VDRL, HIV), protrombină, fibrinogen, timpul de sângere și alte investigații indicate de specialiști <p>* laboratorul histomorfologic – la etapa de organizare</p> <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • corticoizi (prednisolon, metilprednisolon); • citostatice: ciclofosfan, azatioprin, metotrexat; • anabolice: nandrolonum/retabolil; • preparate cu Ca, K; • detoxifiante; • imunoglobuline; • antimicotice; • antimalarice; • vitamine; • gastroprotectoare; • topice: dezinfectante, epitelizante, antiinflamatoare, antibacteriene, analgezice topice <p>* alte medicamente la necesitate, conform indicațiilor</p>

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A îmbunătăți diagnosticul de Pemfigus	1.1. Ponderea pacienților cu Pemfigus diagnosticați la 1 lună de la apariția primelor semne de boală (%)	Numărul pacienților cu diagnosticul de Pemfigus stabilit la 1 lună de la apariția primelor semne de boală X 100	Numărul pacienților cu diagnosticul de Pemfigus caz nou stabilit în perioada de referință
2.	A optimiza tratamentul Pemfigusului	2.1. Ponderea pacienților cu Pemfigus care au beneficiat de tratament permanent după rezorbția leziunilor (totală sau parțială) pe parcursul ultimului an (%)	Numărul pacienților cu Pemfigus care au beneficiat de tratament permanent după rezorbția leziunilor (totală sau parțială) pe parcursul ultimului an X 100	Numărul total de pacienți cu Pemfigus aflați la tratament standartizat în perioada de referință
3.	A preveni recidivele Pemfigusului, prin efectuarea tratamentului de întreținere.	3.1. Ponderea pacienților cu Pemfigus, la care s-au înregistrat recidive de leziuni clinice (%)	Numărul pacienților cu Pemfigus care au marcat recidive de leziuni clinice X 100	Numărul pacienților aflați sub supraveghere medicală pentru Pemfigus
4.	Sporirea aderenței la tratament standartizat a bolnavilor cu Pemfigus	4.1. Ponderea pacienților cu Pemfigus care au abandonat tratamentul standartizat prescris de medic (%)	Numărul pacienților care au abandonat tratamentul standartizat prescris de medic X 100	Numărul pacienților aflați în tratament standartizat în perioada de referință

ANEXE

Anexa 1. Ghidul pentru pacientul cu PEMFIGUS

Cuprins:

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați
Pemfigus
Diagnosticul pemfigusului
Tratamentul pemfigusului

Introducere

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu pemfigus în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. Aici se explică indicațiile, adresate persoanelor cu pemfigus, dar poate fi util și pentru familiile acestora și pentru cei care doresc să se documenteze despre această afecțiune.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de conduită și tratament care trebuie să fie disponibile în Serviciul de Sănătate.

Indicațiile din ghidul pentru pacient acoperă:

- ◆ modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană suferă de pemfigus
- ◆ modul în care factorii trigger pot să influențeze evoluția pemfigusului
- ◆ prescrierea medicamentelor pentru tratamentul pemfigusului
- ◆ modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu pemfigus

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Asistența medicală și tratamentul de care beneficiați trebuie să fie în deplin volum. Aveți dreptul să fiți informat și să luați decizii împreună cu cadrele medicale despre conduita terapeutică. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații pe care să le înțelegeți și care să fie relevante pentru starea Dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze cu respect, sensibilitate, înțelegere și să vă explice simplu și clar ce maladie este pemfigusul și care este conduita terapeutică pentru tot parcursul vieții.

PEMFIGUSUL

Pemfigusul – este o afecțiune buloasă de cauză necunoscută, cu evoluție cronic-recidivantă, de origine autoimună, al cărui substrat anatomic este bula intaepidermică produsă prin acantoliză.

Factorii trigger în dezvoltarea Pemfigusului:

- ◆ maladii autoimune (Dermatita hepetică Dühring-Brocq, Pemfigoid bulos Lever, Lupus eritematos);
- ◆ afecțiuni metabolice (diabet zaharat, tireotxicoza);
- ◆ tumori diverse;
- ◆ intoxicații cu medicamente și alte substanțe chimice;
- ◆ stress-ul;
- ◆ afecțiuni neurologice;
- ◆ traumatisme;
- ◆ radiații solare etc.

Cunoașterea factorilor trigger în declanșarea Pemfigusului are o mare importanță practică, fiindcă pot avea un anumit aport în scopul depistării cauzei în fiecare caz în parte. Minimalizarea factorilor declanșatori, concomitent cu tratamentul administrat, contribuie la suprimarea maladiei. Totodată pentru evitarea dezvoltării Pemfigusului în grupurile de risc este necesar de efectuat și în continuare cercetări imuno-biologice, cât și de alt gen.

Manifestările Pemfigusului

- Semnele clinice ale Pemfigusului tipic sunt prezentate de leziuni cutaneo-mucoase de tip bulos.

Pemfigus vulgar. În faza inițială erupția este monomorfă: se prezintă sub forma de bule de variată talie, de la un bob de mazăre la o nucă, dezvoltate pe tegument vizibil sănătos, fiind inițial tensionate, evolutiv devenind flasce, pline cu lichid sero-citrin, care poate devini destul de repede purulent. În acest caz bulele infectate prezintă o areolă eritematoasă. La majoritatea cazurilor debutul erupției este la nivelul mucoasei bucale. Semnele clinice patognomonice ale Pemfigusului (semnul Nicolsky; semnul Asboe-Hansen; semnul Şeklakov) sunt pozitive.

Pemfigus foliaceu. Este o varietate a pemfigusului acantolitic ce formează bule flasce foarte superficiale, care se rup în timp scurt, lăsînd eroziuni ce se acoperă cu cruste și scuame. Astfel tabloul clinic primește un aspect asemănător cu eritrodermia exfoliativă: procesul cutanat se caracterizează printr-o descuamație intensă; scuamele au un caracter umed și se formează pe fondul unui eritem cu exudație, degajând un miros fetid. Semnul Nicolsky este pozitiv.

Pe părțile intens afectate uneori se pot forma verucozități.

Pemfigus vegetant. Primar apar bule urmate de eroziuni, asociate de leziuni papilomatoase, tip vegetativ, care la compresie pot emana puroi. Uneori vegetațiile pot apărea primar, fără a fi precedate de erupții buloase. Au fost descrise 2 forme clinice:

1. **Forma Hallopeau:** are localizare numai în pliuri, nu formează bule, iar vegetațiile sunt singura manifestare a bolii. Are un pronostic bun și se supune mai ușor tratamentului.

2. **Forma Neumann:** în această formă leziunile vegetante se asociază cu bule și eroziuni. Dispune de un pronostic mai rezervat, transformându-se pînă la urmă în Pemfigusul vulgar.

Pemfigus seboreic. Debutează fie cu leziuni buloase, fie prin plăci eritemato-scuamoase, de tipul dermatitei seboreice. Chiar dacă bula este prima manifestare a bolii, curînd este înlocuită de eritem și scuame. Leziunile eritemato-scuamoase se localizează pe zonele seboreice, cu un depozit de cruste grase, gălbui, ușor detașabile, lăsînd local pete roze, congestive, zemuinde. La periferia plăcilor uneori apar bule flasce, abea vizibile, ce se rup ușor și astfel placa se extinde. Pe față pot fi prezente leziuni asemănătoare Lupusului eritematos: au dispoziția tipică, însă caracterul grăsos al depozitului scuamo-crustos evocă Pemfigusul seboreic. Alteori scuamele sunt caracteristice celor din lupus: uscate, dure, aderente.

Diagnosticul de Pemfigus se stabilește în baza:

- Anamnezei: permite suspectarea Pemfigusului la persoanele după 50 ani, care prezintă leziuni buloase, sau erozivo-buloase, la nivel cutanat și/sau pe mucoase.
- Examenului obiectiv: evidențiază prezența manifestărilor clinice caracteristice Pemfigusului (bule tensionate de diferite mărimi, localizate pe un tegument aparent intact) și a semnelor patognomonice (semnul Nicolsky; semnul Asboe-Hansen; semnul Şeklakov) - pozitive.
- Examenului patomorfologic: bula cu localizare intraepidermică confirmă diagnosticul clinic.
- Citodiagnosticului Tzanck: pune în evidență celule distrofice (acantolitice) ale stratului spinos.
- Imunofluorescenței directe (IFD): se evidențiază anticorpi fluorescenți în tegument (depozitele de IgG au localizare interkeratinocitară la nivelul stratului spinos).
- Imunofluorescenței indirecte (IFID): atestă prezența de autoanticorpi circulanți tip IgG, direcționați împotriva unor structuri membranare keratinocitare.
- Testul imunozimatic/ELISA: anticorpi anti-desmogleina I și III.

Se recomandă de inclus în planul de investigație și cercetările pentru evidențierea factorilor trigger în declanșarea Pemfigusului

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate medicul trebuie să discute rezultatele cu Dvs. și să vă comunice modalitatea tratamentului.

Tratamentul

1. Sistemic:

- Corticoizi (prednisolonum, methylprednisolonum): se administrează 15-20 mg/kg/corp/zi – i/v = 3 zile consecutiv în puls-terapie, sau în doze mari = 1,5-2,0-3,0 mg/kg/corp/zi per os. Doza acestora se reduce gradual lent, timp îndelungat, pînă se ajunge la o doză de întreținere de 10-30 mg/zi, care se recomandă a fi administrată toată viața.

- Citostatice (se pot utiliza fie în asociere cu corticosteroizi, fie ca singură medicație): Cyclophosphanum*, Azathioprinum (Imuran), Methotrexatum.
- Tratament simptomatic:
 - Preparate de potasiu: kalii orotas, kalii aspartas+magnesii aspartas
 - Preparate de calciu: calcii gluconas, calcii glycerophosphas etc.
 - Anabolice: nandrolonum (Retabolil)
 - Tratament de detoxifiere: natrii chloridum (soluție isotonă, NaCl), plasmafereza etc.
 - Immunoglobuline: immunoglobulinum humanum etc.
 - Vitamine: B1, B6, B12, C
 - Antimicotice: fluconazolum
 - Gastroprotectoare: aluminii hydroxidum + magnezii hydroxidum (Almagel)
 - Antibacteriene etc.

**Varietăți terapeutice ale tratamentului sistemic:*

Tratamentul sistemic cu corticosteroizi și citostatice este imunosupresor și se desfășoară în trei etape:

1. tratament de atac: permite controlul activității bolii, având ca scop inducerea rapidă a remisiunii manifestărilor clinice;
2. tratament de consolidare: permite controlul puseelor și se menține până la vindecarea leziunilor;
3. tratament de întreținere: are drept scop utilizarea celei mai mici doze de corticoizi și/sau citostatice, care să mențină boala în remisiune stabilă; în care doza de corticoid este redusă până la un nivel minim posibil.

2. Topic:

Tratamentul topic nu are valoare terapeutică semnificativă pentru pemfigus, se aplică doar ca medicație adjuvantă:

- dezinfectante (Methyleni coeruleum sol. 1-2%, Citralum* sol. 1%)
- epitelizante (Dexpanthenolum /combinație/ spray; Solcoseryl gel, ung.; Methyluracilum ung. 10%)
- antiinflamatoare (Hydrocortisonum ung. 1%, emulsie 0,1%; Hydrocortisonum+Oxytetracyclinum spray /Oxycort-spray/; Tetracyclinum+Triamcinolonum /Polcortolon-spray)
- antibacteriene (Bacitracinum+Neomycinum /Baneocin/ ung.; Hydrocortisonum+Oxytetracyclinum /Hioxison/ ung.)
- analgezice topice (Lidocaini hydrochloridum spray 10%, Benzocainum /combinație/).

*** Notă:**

Produsele medicamentoase (Cyclophosphanum*, Diaphenylsulfonum*/Dapsone*, Acitretin*/Neotigason*, Neopolividonum*, Nicotinamidum*, Citralum*) neînregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor din R.M. sunt utilizate pe larg în tratamentul pacienților cu pemfigus acantolitic și citate atât în protocoalele clinice naționale a mai multor țări, cât și în articole științifice (31; 34; 36; 37; 65; 68; 71; 72; 84).

Bibliografie

1. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, et al. "ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus"; *Arch Dermatol.* 2009;145:529–535.
2. Ahn J.H., Lee M.G., Kim S.C., Lee A.T.H. Monoclonal Antibody against the Paraneoplastic Pemphigus (PNP) Antigen, Envoplakin: cDNA Sequences Encoding the Variable Regions of Heavy and Light Chains; *Mol. Cells*, 2004, 18(2): 237-241.
3. Aho S., Mahoney M.G., Uitto J. Plectin serves as an autoantigen in paraneoplastic pemphigus; *J Invest. Dermatol.*, 1999, 113: 422-423.
4. Almugairen N, Hospital V, Bedane C, et al. "Assessment of the rate of long-term complete remission of therapy in patients with pemphigus treated with different regimens including medium and high dose corticosteroids"; *J Am Acad Dermatol.* Oct 2013;69(4):583-8.
5. Amit Aakash Shah, Kristina Seiffert-Sinha, David Sirois, Victoria P. Werth, Badri Rengarajan, William Zrncic, Kristopher Attwood and Animesh A. Sinha "Development of a Disease Registry for Autoimmune Bullous Diseases: Initial Analysis of the Pemphigus Vulgaris Subset"; *Acta Derm Venerol* 2015; 95: 86-90
6. Amrinder J Kanwar, Keshavamurthy Vinay,"Treatment of pemphigus: An Indian perspective"; *Indian Journal of Dermatology,Venerology and Leprology* , vol.80,2014,285-288.
7. Amrinder J Kanwar,Gitesh U Sawatkar,Takashi Hashimoto,"Childhood pemphigus vulgaris successfully treated with rituximab";*Indian Journal of Dermatology,Venerology and Leprology*,vol.78,2013,632-634.
8. Anhalt G. Paraneoplastic pemphigus - *J Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2004; 9:29-33.
9. Anupsinh Solanki, Killol Chokshi, Sandip Patel."Review article on treatment of pemphigus vulgaris"; *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, vol.4, Issue 4, 2012.
10. Basappa Karisetty," The prelude on conventional and advance treatment of pemphigus vulgaris; *International Journal Research Ayurveda Pharm.* (4)6 Nov- Dec 2013.
11. Baskan EB, Yilmaz M, Tunalı S, Saricaoglu H."Efficacy and safety of long-term mycophenolate sodium therapy in pemphigus vulgaris"; *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Mar 17 2009.
12. Bassam Z, Nicole Sakka, Sohail Mansoor, Abby S Van Voorhees, Richard PV, Jeffrey PC, Joel MG," Pemphigus Vulgaris"; *Medscape.* 2014(12).
13. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, et al. "Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial"; *J Invest Dermatol* 2010 Aug; 130(8) :2041-8.
14. Beuret Ph.P.R. Manifestations buccales du pemphigus paraneoplasique-these pour obtenir le grad de Docteur en Medecine dentaire, Geneva 2004.
15. Borradori L., Lombardi T., Samson J. et colab. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to CD20+ follicular lymphoma associated paraneoplastic pemphigus - *Arch. Dermatol.* 2001; 137: 269-72.
16. Bucur Gh., Dana Opriş – Boli dermatovenerologice Enciclopedie, Bucureşti, 2002
17. Caneppele S., Mazereeuw J., Bazex J. Actualites du pemphigus paraneoplasique - *Ann Dermatol.* 2003; 128: 561-6.
18. Chorzelski T., Hashimoto T., Maciejewska B., Amagai M., Anhalt G.J., Jablonska S. Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman tumor, myasthenia gravis and bronchiolitis obliterans; *J Am. Acad. Dermatol.*, 1999, 41: 393-400.
19. Christopher A. D'Angelis,"The pathology of pemphigus"; *North American Journal of Medicine and Science*, Jan. 2013 Vol 6 No.1.
20. Cianchini G, Diaz L, Fivenson D, Hall R, Harman KE, Hashimoto T, Hertl M, Hunzelmann N, Iranzo P, Joly P, Jonkman MF, Kitajima Y, Korman NJ, Martin LK, Mimouni D, Pandya AG, Payne AS, Rubenstein D, Shimizu H, Sinha AA, Sirois D,

- Zillikens D, Werth VP, "Pemphigus Vulgaris: Defining Disease States And Treatment Outcomes"; *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jun;58(6):1043-6. doi: 10.1016/j.jaad.2008.01.012.
21. Colțoiu Al. – Dermatovenerologie, București, 1993;
 22. Cordel P., Joly P. Les pemphigus- Informations Dermatologiques et cosmetologiques - Le Cahier Pratique Suppl. No 28-29 mai-juin 1997, IV, VII-VIII.
 23. Cotran R.S., Kumar V., Collins T. Robbin's pathologic basis of disease, sixth edition, W.B. Saunders Company, USA, 1999.
 24. Daisuke Tsuruta, Norito Ishii, Takashi Hashimoto, "Diagnosis and Treatment of Pemphigus"; *Immunotherapy.* 2012;4(7):735-745.
 25. Daneshpazhooh M, Asgari M, Naraghi ZS et al. "A study on plucked hair as a substrate for direct immunofluorescence in pemphigus vulgaris"; *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 129-31.
 26. Daneshpazhooh M, Zahra S, Naraghi ZS et al. "Direct immunofluorescence of plucked hair for evaluation of immunologic remission in pemphigus vulgaris"; *J Am Acad Dermatol* 2011 June 21, ahead of print, doi:10.1016/j.jaad.2010.09.721.
 27. Dedee F. Murrell, Sarah Dick, A.R. Ahmed, Masayuki Amagai, Maria A. Barnadas, "Consensus statement on definitions of disease, end points and therapeutic response for pemphigus"; *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2008, vol. 58, nr. 6, p. 1043-1046.
 28. Diaconu D. I. și colab. – Dermato – venerologie, București, 1999, vol. I și II
 29. Eleonora Ruocco, Ronni Wolf, Vincenzo Ruocco, Giampiero Brunetti, Francesco Romano, "Pemphigus: Associations and management guidelines: Facts and controversies"; *Clinics in Dermatology, Volume 31, July-August 2013 (p.382-390).*
 30. Ettlin D.A. Pemphigus; *Dent. Clin. North Am.,* 2005, 49(1):107-125.
 31. Fernandes N. C., Menezes M. Pulse therapy in pemphigus: report of 11 cases. 2013; 88(4):672–675.
 32. Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, et al. *Dermatology in General Medicine.* Vol 1. 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1993:1134-44.
 33. Forsea Dan și colab. – Compendiu de dermatologie și venerologie. București, 1996
 34. Ghid de diagnostic și tratament pentru pemfîgus. București, 2010. ORDINUL NR. 1218/2010 privind aprobarea Ghidurilor de practică medicală pentru specialitatea dermatovenerologie. Anexa 24.
 35. Goldberg L.J., Nisar N. Paraneoplastic pemphigus, octombrie 2004, Boston [Medline].
 36. Guideline of diagnosis and treatment of autoimmune bullous diseases- Pemphigus. European Dermatology Forum. Chairman of EDF Guideline Committee: PD Dr. Alexander Nast, Berlin (Germany). September 13, 2013
 37. Harman K.E., Albert S. and Black M.M. "Guidelines for the management of pemphigus vulgaris", *British Journal of Dermatology* 2003; 149: 926–937. British Association of Dermatologists.
 38. Hashimoto T., Ogawa M.M., Konohana A., Nishikawa T. Detection of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus antigens by immunoblot analysis using different antigen source; *J Invest. Dermatol.,* 1999, 94: 327-331.
 39. Hayley Willacy, "Pemphigus"; *Patient Plus,* 2012, 2591 (v26).
 40. Hiroshi Saruta, MD, Norito Ishii, MD, Kwesi Teye, PhD, Fumitake Ono, MD, Bungo Ohyama, MD, PhD et al. "Two Cases of Pemphigus Vegetans With IgG Anti-Desmocollin 3 Antibodies"; *Jama Dermatology,* October, 2013, Volume 149, Number 10; 1209-1213.
 41. Horn T.D., Anhalt G.J., Ahn J.H. Histologic features of 241 para neoplastic pemphigus; *Arch. Dermatol.,* 1992, 128: 1.091-1.095.
 42. Țolea – Dermatovenerologie clinică, Craiova, 2002;
 43. Joly P. Pemphigus paraneoplasique - Objectif-Peau: *Le Journal Des Mises a Jour en Dermatologie - Maladies bulleuses auto-immunes,* jan.-fev. 1993, 24-26.

44. Joly P., Richard C., Gilbert D., Courville P., Chosidow O., Roujeau J.C., Beylot-Barry M., D'incan M., Martel P., Lauret P., Tron F. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus; *J Am. Acad. Dermatol.*, 2000, 43: 619-626.
45. JS Pasricha, Poonam, "Current regimen of pulse therapy for pemphigus: Minor modifications, improved results"; *Indian Journal of Dermatology, venerology and Leprology*, Volume 74, Issue:3, Page:217-221,2008.
46. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, et al, "Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17"; *J Am Acad Dermatol.* 2011 Sep;65(3):552-8.
47. Kim S.C., Kwon Y.D., Lee I.J., Chang S.N., Lee T.G. cDNA cloning of the 210-kDa paraneoplastic pemphigus antigen reveals that envoplakin is a component of the antigen complex; *J Invest. Dermatol.*, 1997, 109: 365-369.
48. Kumaresan M, Rai R, Sandhya V, "Immunofluorescence of the outer root sheath: an aid to diagnosis in pemphigus"; *Clin Exp Dermatol* 2011; 36(3): 298-301.
49. Leshem YA, Katzenelson V, Yosipovitch G, David M, Mimouni D, "Autoimmune diseases in patients with pemphigus and their first-degree relatives"; *Int J Dermatol.* Jul 2011;50(7):827-31.
50. Leung C.L., Green K.J., Lieum P.K.H. Plakins: a family of versatile cytolinker proteins; *Trends Cell Biol.*, 2002, 12: 37-45.
51. Linda K. Martin, Dédée F. Murrell, "Pemphigus: Directions for the future"; *Journal of the American Academy of Dermatology*, Vol. 64, Issue 5, p909–910, 2011.
52. Lo Schiavo, Puca RV, Romano F, "Pemphigus erythematosus relapse associated with atorvastatin intake"; *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, September 2014(p.1463-1465).
53. Lolis M, Toosi S, Czernik A, Bystryn JC, "Effect of intravenous immunoglobulin with or without cytotoxic drugs on pemphigus intercellular antibodies"; *J Am Acad Dermatol.* Mar 2011;64(3):484-9.
54. Luisa Lunardon, MD, Kathleen J. Tsai, Kathleen J. Propert, ScD, Nicole Fett, MD, John R. Stanley, MD, Victoria P. Werth, MD, Donald E. Tsai, MD, PhD, Aimee S. Payne, MD, PhD, "Adjuvant Rituximab Therapy of Pemphigus"; *Arch Dermatol.* 2012;148(9):1031-1036.
55. M. Saha, B. Bhogal, M.M. Black, D. Cooper, R.W. Vaughan, R.W. Groves, "Prognostic factors in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus"; *British Journal of Dermatology*; Volume 170, Issue 1, pages 116–122, January 2014.
56. Macovei O., Macovei I. – *Dermato-venerologie vademecum pentru examene și concursuri*, ed. II, Piatra Neamț, 2006
57. Mahoney M.G., Aho S., Uitto J., Stanley J.R. The members of the plakin family of proteins recognized by paraneoplastic pemphigus antibodies include periplakin; *J Invest. Dermatol.*, 1998, 111: 308-313.
58. Maier Nicolae și colab. – *Patologie cutanată*, Cluj-Napoca, 1999, 3 volume
59. Martel P., Loiseau P., Joly P., Busson M. et colab. Paraneoplastic pemphigus associated with the DRB1*03 allele - *J. Autoimmun* 2003; 20:91-5.
60. Matcovschi C., Safta V. – *Ghid Farmacoterapeutic (medicamente omologate Republica Moldova)*, Chișinău, 2010
61. Meyer N, Misery L, "Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus"; *Autoimmun Rev.* 2010;9:A379–A382.
62. Michael M., Allison J, "Pemphigus Vegetans Variant of Ig A Pemphigus and other Autoimmune Blistering Disorders"; *The American Journal of Dermatopathology*, May 2013, (p.e53-e56).
63. Moschella S.L., Hurley H.J. *Dermatology*, third edition, W.B. Saunders Company, USA, 1992.

64. Murrell DF, "Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris"; *Immunol Allergy Clin North Am.* May 2012;32(2):233-43.
65. Nagel A, Rothmund M., Michael Hertl M., Koreferent S. B. Charakterisierung der humoralen und zellulären Autoimmunantwort nach B-Zell-depletierender Therapie beim Pemphigus vulgaris. Marburg, 2009.
66. N.C.Fernandez, M.Menezes, "Pulse therapy in pemphigus: report of 11 cases"; *Anais Brasileiros de Dermatologia*, vol.2013,88(4):672-675.
67. Oktarina DA, Poot AM, Kramer D, Diercks GF, Jonkman MF, Pas HH. "The IgG "Lupus-Band" deposition pattern of pemphigus erythematosus: association with the desmoglein 1 ectodomain as revealed by 3 cases"; *Archives of Dermatology.* 2012;16:1-6.
68. Olszewska M1, Kolacinska-Strasz Z, Sulej J, Labecka H, Cwikla J, Natorska U, Blaszczyk M, "Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine and cyclosporine (ciclosporin) as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris"; *Am J Clin Dermatol.* 2007;8(2):85-92.
69. Ordin al MS al RM Nr.504 din 25.12.08. „Cu privire la examinarea medicală profilactică a populație”.
70. Ordin al MS CNAM Nr.1239/253A. „Cu privire la aprobarea Normelor metodologice de aplicare în an. 2013 a Programului unic al asigurării obligatorii de asistență medicală”.
71. Protocole National de diagnostic et de soins les maladies rares. Maladies bulleuses auto-immunes. Janvier, 2010
72. Protocole National de diagnostic et de soins les maladies rares. Maladies bulleuses auto-immunes-Pemphigus. Janvier, 2011
73. Quaresma M. V., Filho F. B., Hezel J., Peretti M. C. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris: adverse effects and its importance as a corticosteroid sparing agent. *An Bras Dermatol.* 2015;90(3):51-54.
74. Quatresooz P., Bourguignon R., Arrese J.E., Pierard G.E. Entre Dermatoses Et Enteropathies; *Rev. Med. Liege*, 2002; 57(8): 528-534.
75. Reguias Z, Tabary T, Maizières M, Bernard P, "Rituximab treatment of severe pemphigus: Long-term results including immunologic follow-up"; *J Am Acad Dermatol* 2012;67:623-9.
76. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, Brunetti G, Guerrera LP, Wolf R, "Pemphigus: etiology, pathogenesis and inducing or triggering factors: facts and controversies"; *Clin Dermatol.* 2013; 31(4):374-81 (ISSN: 1879-1131).
77. Sandhya Tamgadge, et al, "Pemphigus vulgaris"; *Contemporary Clinical Dentistry/April-June 2011/ vol .2;* 134-137.
78. Sandy Leger, MD, Damien Picard, MD, PhD, Saskia Ingen-Housz-Oro, MD, Jean-Philippe Arnault, MD, Francois Aubin, MD, PhD, "Prognostic Factors of Paraneoplastic Pemphigus"; *Arch Dermatol.* 2012;148(10):1165-1172.
79. Sanjiv Grover, "Scoring systems in pemphigus"; *Indian Journal of Dermatology*, 2011, Volume 56, Issue 2 page 145-149.
80. Scripkin I. și colab. – *Dermatologie și venerologie.* Moscova. 1997, vol. I – IV
81. Sergei A Grando, "Pemphigus autoimmunity: Hypotheses and realities"; *Autoimmunity*, 2011; 45(1): 7-35.
82. Setsuko Matsukura, MD, PhD, Sandra R. Knowles, BScPhm, Scott Walsh, MD, PhD, Neil H. Shear, MD, "Effect of a Single-Cycle Alternative Dosing Regimen for Rituximab for Recalcitrant Pemphigus"; *Arch Dermatol.* 2012;148(6):734-739.
83. Shamimul Hasan, "Pemphigus Vulgaris: An insight on conventional and emerging treatment modalities"; *International Research Journal of Pharmacy*, 2013.
84. Sharma VK, Khandpur S, "Evaluation of cyclophosphamide pulse therapy as an adjuvant to oral corticosteroid in the management of pemphigus vulgaris"; *Clin Exp Dermatol.* Aug 2013;38(6):659-64.

85. Strowd LC, Taylor SL, Jorizzo JL, Namazi MR, "Therapeutic ladder for pemphigus vulgaris: emphasis on achieving complete remission"; *J Am Acad Dermatol*. Mar 2011;64(3):490-4.
86. Subash Vijayakumar¹, Pabba Alekhya², Muniappan Sasikala, Ramchandra Dharak, "A Preliminary Study on Clinical Outcome of Corticosteroid Therapy in Pemphigus Patients"; *Our Dermatol Online*. 2014; 5(3): 245-250.
87. Venugopal SS, Murrell DF, "Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris"; *Immunol Allergy Clin North Am*. May 2012;32(2):233-43.
88. Williams J., Marks J., Billingsley E. Use of mycophenolate mofetil in the treatment of paraneoplastic pemphigus - *Br. J Dermatol*. 2000; 142: 506-8.
89. Wolf R, Landau M, Tur E. Early treatment of pemphigus does not improve the prognosis. *J European Academy Dermatol* 1995;4(2):131-6.
90. Матушевская Е. В. и соавт. Аутоантитела и аутоантигены при пузырчатке и пемфигоиде. *Вестн. дерматол.* 1995. № 5, с. 23-8.
91. Гайнулин Ш. М, Гребенюк В. Н, Резникова М. М, Цацаниди М.А, "Вульгарная пузырчатка (клиническое наблюдение атипичного случая)"; *Клиническая Дерматология и Венерология*, 2011, №2, стр. 40 – 44.
92. Гребенников В. А., Белявский А. Д., Каминский М. Ю. Изучение иммунокорригирующего и детоксицирующего действия гемосорбции, плазмафереза и энтеросорбции при пузырчатке. *Вестн. дерматол.* - 1990. - № 5. - С. 33-8.