

**Pemfigoidin komorbiditeetit, kliininen kuva ja lääkehoito:
retrospektiivinen tutkimus HYKS:issä**

Anna Pankakoski LK

Helsinki 29.1.2016

Tutkielma

anna.pankakoski@helsinki.fi

Ohjaaja: LT Nicolas Kluger

HYKS Iho- ja allergiasairaala

HELSINGIN YLIOPISTO - HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty		Laitos – Institution – Department	
Lääketieteellinen tiedekunta		Clinicum	
Tekijä – Författare – Author			
Anna Pankakoski			
Työn nimi – Arbetets titel – Title			
Pemfigoidin komorbiditeetit, kliininen kuva ja lääkehoito: retrospektiivinen tutkimus HYKS:issä			
Oppiaine – Läroämne – Subject			
Lääketiede			
Työn laji – Arbetets art – Level		Aika – Datum – Month and year	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages
Tutkielma		1/2016	27+1
Tiivistelmä – Referat – Abstract			
<p>Tutkimuksen tavoitteena oli kartoittaa pemfigoidiin liittyviä edeltäviä sairauksia ja lääkityksiä suomalaisessa potilasotoksessa. Pohjoiseurooppalaisia tutkimuksia aiheesta ei ole tehty. Aineistoon kuului 79 potilasta, joilla oli HYKS:in Iho- ja allergiasairaalassa vuosina 2012–2013 ihon suoralla immunofluoresenssitutkimuksella varmennettu pemfigoidi. Potilaiden hoitokertomuksia tarkasteltiin tutkimuksessa retrospektiivisesti. Noin puolet aineiston potilaista oli miehiä. Keski-ikä sairastuessa oli 76,4 vuotta. Yleisimmät diagnoosit olivat verenpainetauti, tyypin 2 diabetes ja sepelvaltimotauti. Neurologinen sairaus todettiin 45,7 prosentilla ja 24,3 prosentilla oli taustalla syöpätauti. Käytetyimpiä lääkkeitä olivat statiinit, beetasalpaajat ja diureetit. Lähes kaikilla potilailla oli pemfigoidin yleistynyt tautimuoto. Potilailla esiintyi rakkuloita (94,3 %), kutinaa (82,8 %), ihottumaleesioita (54,3 %), limakalvo-oireita (14,3 %) ja urtikarialesioita (7,1 %). Yleisin ensilinjan hoito oli paikallisen ja systeemisen kortikosteroidin yhdistelmä. Kortikosteroideja käytettiin myös monoterapiana sekä systeemisesti että paikallisesti annosteltuna. Hoito oli pääasiallisesti tehokasta, mutta usein vaadittiin toinenkin hoitolinja. Neurologisten sairauksien ja syöpätautien korkea esiintyvyys aineistossa vastaa kirjallisuudessa kuvailtuja havaintoja. Tulevaisuudessa verrokkitutkimus on välttämätön tarkemmin kuvaamaan taudin komorbiditeetteja.</p> <p>(150 sanaa)</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords			
Bullous pemphigoid; Comorbidity; Neurological disease; Dementia; Malignancy			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Sisällysluettelo

1	Johdanto	1
2	Kirjallisuuskatsaus	2
2.1	Neurologisten sairauksien assosiaatio pemfigoidiin	2
2.2	Psykiatriset diagnoosit	4
2.3	Syöpäsairaudet	4
2.4	Dermatologiset diagnoosit	4
2.5	Lääkeaineen laukaisema pemfigoidi	5
2.6	Muut iatrogeeniset riskitekijät	5
2.7	Lasten pemfigoidi	6
2.8	Lääkehoito	7
3	Tutkimuksen tavoitteet	8
4	Aineisto ja menetelmät	8
5	Tulokset	10
5.1	Epidemiologia ja diagnoosia edeltävät kliiniset tiedot	10
5.2	Muut sairaudet ennen pemfigoididiagnoosia	10
5.3	Edeltävät lääkitykset	14
5.4	Muut edeltävät lääketieteelliset hoidot	15
5.5	Oireet ja kliininen kuva diagnoosivaiheessa	15
5.6	Hoito ja kliininen vaste	16
5.7	Lapsipotilas	19
6	Pohdinta	19
	Lähteet	23

1 Johdanto

Pemfigoidi on yleisin autoimmuunirakkulatauti. Se on krooninen ja tyypillisesti iäkkäiden henkilöiden sairaus. Taudille tunnusomaista ovat raajojen fleksoripinnoille ja vatsan alueelle ilmaantuvat kireät bullat eli rakkulat. Iho-oireisiin kuuluu lisäksi ja usein rakkulavaihetta edeltäen punoittavat makulaariset ihottumaläiskät, urtikaria-tyyppiset leesiot sekä voimakas kutina, jota ilmenee lähes kaikilla potilailla. Noin kymmenellä prosentilla potilaista tautiin liittyy myös limakalvojen rakkulointia: yleisimmin suussa, harvemmin sukuelimissä tai silmissä. ¹ Limakalvopemfigoidi on erillinen sairaus, jossa oireet ilmenevät pääasiallisesti limakalvoilla ². Erotusdiagnostiikassa huomioidaan epidermolysis bullosa acquisita, bulloottinen lupus erythematosus, dematitis herpetiformis, raskauspemfigoidi, lineaarinen IgA-tauti, erythema multiforme ³ ja lääkeainehottumat ². Tässä tutkielmassa käsitellään ainoastaan tavallista bulloottista pemfigoidia.

Tutkielmassa tarkasteltiin retrospektiivisesti potilaita, joilla todettiin pemfigoidi vuosina 2012 ja 2013 Helsingin yliopistollisen keskussairaalan (HYKS) Iho- ja allergiasairaalassa. Potilaita oli yhteensä 79 kahden vuoden ajanjaksolta. Tämän tutkielman tavoitteena on kartoittaa potilaiden pemfigoididiagnoosia edeltäviä muita diagnosoituja sairauksia, hoitoja ja lääkehoitoja, jotka mahdollisesti liittyivät taudin puhkeamiseen. Lisäksi tutkittiin potilaiden kliinistä taudinkuvaa diagnoosin aikaan, vasta-ainemääriä sekä lääkehoitoa ja sen tehoa. Ajankohtaisen tiedon mukaan vastaavia aineistoja ei ole aiemmin tutkittu Suomessa.

Riskitekijöitä on kartoitettu aiemmissä tutkimuksissa, joissa kroonisen lääkkeiden käytön sekä psykiatristen ja neurologisten sairauksien on todettu liittyvän pemfigoidin sairastuvuuteen. ⁴ Muita tutkittuja tekijöitä ovat diabetes, kilpirauhasen toimintahäiriöt, muut ihotaudit (muun muassa psoriasis, lichen planus, krooniset haavat ja syyhy) sekä maligniteetit ja riippuvuus muista päivittäisessä toiminnassa.

Pemfigoidin patofysiologiaa selittää osin epidermis-dermisliitoksen hemidesmosomien BP180- ja BP230-autoantigeenit, joita vastaan potilas tuottaa IgG- (sekä pienemmissä määrin IgA- ja IgE-) luokan vasta-aineita. BP180 on keratinosyytien hemidesmosomien transmembraaninen glykoproteiini, joka liittää epidermisen keratinosyytit tyvikalvoon. BP180-vasta-aineet sitoutuvat yleisimmin glykoproteiinin NC16A-osaan. Vasta-aineen sitoutuminen BP180-glykoproteiniin katsotaan aiheuttavan

IL-6 ja IL-8 vapautumisen, mikä johtaa komplementtikaskadin aktivoitumiseen. Myös komplementtiaktivaatiolla on siis tärkeä merkitys taudin synnyssä. Komplementin stimuloimana paikalliset syöttösolut vapauttavat granuloitaan, mikä houkuttelee lisää immunologisia soluja ylädermikseen. Tämä johtaa proteaasien ja vapaiden happiradikaalien vapautumiseen dermis-epidermis-liitoksessa ja lopulta epidermis-dermis-kerrosten eriytymiseen ja rakkuloiden muodostumiseen. ¹

BP-230 on hemidesmosomin solunsisäinen autoantigeeni, joka on yksi dystoniini-geenin koodittamista proteiineista. BP-230:n isoformeja esiintyy muun muassa poikkijuovaisissa lihasoluissa ja keskushermoston hermosoluissa. ⁵

Diagnoosi asetetaan ihon suoran immunofluoresenssitutkimuksen avulla. Suorassa immunofluoresenssitutkimuksessa todetaan tyvikalvotasolla lineaarista IgG-tyypin vasta-aine-esiintymää 70–90 prosentissa ja komplementin C3-esiintymää 90–100 prosentissa tapauksista. Epäsuorassa immunofluoresenssitutkimuksessa (HUSLAB:issa tutkimuksen nimi on IhoAb) autovasta-aineita todetaan 60–80 prosentissa tapauksista. ⁶ Leesion viereisestä ihobiopsiasta histopatologinen löydös subepidermaalinen bulla sekä epidermiksen ja dermiksen eosinofiili-infiltraatio tukee diagnoosia ⁷. Myös serologinen BP180-vasta-ainelöydös tukee diagnoosia: 80–90 prosentilla löydös on positiivinen. Seerumin BP-180-vasta-ainetasoja voidaan käyttää taudin seurannassa. Korkeat vasta-ainetasot lääkityksen lopettamisen yhteydessä liittyy korkeampaan taudin uusiutumiseriskin, kun taas BP-230-vasta-ainetasot eivät korreloi uusiutumiseriskin kanssa. ¹

Taudin ilmaantuvuus on 6-13 uutta tapausta miljoonaa henkilöä kohden ⁶. Koska pemfigoidi on iäkkäillä yleisempi tauti, on ilmaantuvuus korkeampi vanhemmissa ikäryhmissä. Aineistoon kuului lisäksi yksi lapsipotilas. Koska lasten pemfigoidi on harvinainen ihosairaus, tätä potilasta ei sisällytetty analyysiin vaan käsitellään tässä tutkielmassa erikseen.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Neurologisten sairauksien assosiaatio pemfigoidiin

Pemfigoidi on tyypillisesti ikääntyneiden, yli 70-vuotiaiden, autoimmuunirakkulatauti. Useissa eri tutkimuksissa on varsin vahvaa näyttöä neurologisten sairauksien yhteydestä

pemfigoidiin. Vuonna 2015 julkaistussa brasilialaisessa tutkimuksessa tutkittiin 25 histologisesti todettua pemfigoidipotilasta, joista 36 prosentilla oli neurologinen diagnoosi. Näistä aivoinfarkti oli yleisin diagnoosi, seuraavaksi dementia ja epilepsia.⁸ Espanjalaisessa tutkimuksessa vuodelta 2013 pemfigoidipotilailla todettiin seitsemän kertaa enemmän neurologisia sairauksia kuin verrokeilla. Diagnoosia edeltävä aivoverenkiertohäiriö, dementia ja Parkinsonin tauti olivat tutkimuksessa yleisempiä pemfigoidia sairastavilla.⁹ Lisäksi MS-tautia¹⁰ ja amyotrofista lateraaliskleroosia¹¹ on todettu enemmän pemfigoidia sairastavilla kuin verrokkiryhmissä.

Ranskalaisessa vuonna 2010 julkaistussa prospektiivisessä tapaus-verrokkitutkimuksessa todettiin, että yksittäisiä pemfigoidiin liittyviä riskitekijöitä ovat joutuminen vuodepotilaaksi pitkäksi aikaa, kognitiivinen häiriö (MMSE-pisteet korkeintaan 17), aivoverenkiertohäiriö ja Parkinsonin tauti. Kyseisessä tutkimuksessa aivoinfarktilla ei todettu monimuuttuja-analyysissä yhteyttä pemfigoidiin.¹²

Katsausartikkelissa vuodelta 2015 esitettiin teoria, että keskushermoston sairauksiin liittyvän pemfigoidin taustalla olisi keskushermostossa ja ihossa esiintyvien BP230-autoantigeenien eri isoformeja kohtaan muodostuvien vasta-aineiden ristireaktio. Vasta-aineiden muodostus voisi selittyä neurologisen sairauden aiheuttaman heikentyneen veri-aivoesteen välityksellä, jolloin keskushermoston autoantigeenit ovat alttiimpia immuunijärjestelmän vaikutuksille. Koska BP230:n isoformeja esiintyy useassa kohdassa elimistöä, on autoantigeenin vaikutusta taudinaiheuttajana tutkittava vielä. Myös BP180-antigeenillä katsottiin olevan mahdollinen osuus neurologisten sairauksien laukaisemassa pemfigoidissa. Tätä ei kirjoittajien näkemyksen mukaan kuitenkaan tukenut seikka, ettei terveiden hiirien tai ihmisten aivoissa ole todettu esiintyvän BP180-antigeenia. Yhteyttä on vielä tutkittava tulevaisuudessa.⁵

Vuonna 2015 julkaistussa saksalaisessa tutkimuksessa todettiin, että neurologista tautia sairastavilla pemfigoidipotilailla oli korkeammat BP180-vasta-ainetitterit ja korkeampi seerumin eosinofilia. Kirjoittajat epäilivät korkeiden vasta-aine- ja eosinofiilipitoisuuksien neurologisten sairauksien yhteydessä liittyvän vakavampaan pemfigoidin taudinmuotoon.¹³

2.2 Psykiatriset diagnoosit

Pemfigoidia sairastavilla potilailla on raportoitu esiintyneen ennen diagnoosia paniikkihäiriötä ja masennusta⁸. Masennuksen ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön on todettu olevan itsenäinen pemfigoidin riskitekijä¹².

2.3 Syöpäsairaudet

Syöpätautien osuudesta pemfigoidin laukaisijana on olemassa ristiriitaisia näkemyksiä. Usein diagnoosivaiheessa potilailta seulotaan syöpätauteja tekemällä ylävatsan ultraäänitutkimus sekä naisilla mammografia ja miehiltä mitataan seerumin prostataspesifinen antigeeni. On esitetty kolme mekanismia, jotka mahdollisesti selittäisivät syöpätautien yhteyden pemfigoidiin: tuumorin autovasta-aineiden välityksellä aiheutuva ristireaktio tyvikalvolla, tuumorin hormonituotannon laukaisema tyvikalvovaurio tai tuumorigeenisen viruksen aiheuttama samanaikainen tyvikalvovaurio ja syöpätauti. Japanilaisessa katsausartikkelissa havaittiin, että syöpään liittyvä pemfigoidi todettiin keskimäärin nuoremmilla (keski-ikä 69 vuotta) potilailla kuin idiopaattinen pemfigoidi. Muutoin kliininen kuva on samanlainen kuin taudin idiopaattisessa muodossa. Koska riski sairastua syöpään kasvaa iän myötä, on ymmärrettävää, että pemfigoidipotilailla esiintyy runsaasti pahanlaatuisia tauteja. Syöpäsairastavuus on kuitenkin korkeampi pemfigoidia sairastavilla kuin verrokeilla (ilmaantuvuus 5,8–19 %).¹⁴

Myös vuonna 2002 tehdyssä kiinalaisessa tapaus-verrokki-tutkimuksessa todettiin syöpäsairaus seitsemällä prosentilla pemfigoidipotilaista, mikä oli selvästi enemmän kuin verrokeilla¹⁵.

2.4 Dermatologiset diagnoosit

On julkaistu useita tapauselostuksia, joissa psoriaasia epäillään pemfigoidin riskitekijäksi. Taustalla saattaa olla ristireaktio alfa-6-intergiinin ja BP-180-antigeenin välillä, mikä aiheuttaisi häiriön hemidesmosomin toiminnassa. Usein itse psoriaasin sijasta pemfigoidin aiheuttajaksi epäillään tautiin käytettyjä hoitoja.¹⁶ Syyhyn yhteydestä pemfigoidiin on näyttöä. Taiwanilaisessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin 6739 syyhypotilasta ja 33965 verrokkia, todettiin riskin sairastua pemfigoidiin kolmen vuoden sisällä syyhydiagnoosin jälkeen olevan selvästi suurentunut (Hazard Ratio 5,94)¹⁷.

2.5 Lääkeaineen laukaisema pemfigoidi

Lääkeaineiden yhteydestä pemfigoidiin on selvää näyttöä. Joidenkin lähteiden mukaan lääkeaineiden aiheuttamaa pemfigoidia voi tarkastella omana entiteettinään.

Lääkeainepemfigoidissa potilaat ovat nuorempia ja Nikolskyn merkki voi olla positiivinen (kun se idiopaattisessa pemfigoidissa on tyypillisesti negatiivinen). Oireet helpottavat nopeasti aiheuttajalääkkeen lopettamisen jälkeen, jolloin tauti uusiutuu harvemmin kuin idiopaattista pemfigoidia sairastavilla.¹⁸

Aiheuttajalääke voi olla systeemisesti tai paikallisesti annosteltava.

Lääkeainepemfigoidin on katsottu liittyvän perinnölliseen alttiuteen, jolloin lääkeaine voi toimia taudin laukaisevana tekijänä. Tästä johtuen vain harvat lääkeainetta käyttävistä sairastuvat tautiin. Kyseistä alttiusmekanismia ei tunneta, ja lääkeainepemfigoidin mekanismi on edelleen pitkälti tuntematon. Lääkkeiden vaikutus pemfigoidin aiheuttajana on kyseenalaista.¹⁹

Spironolaktonin sekä fentiatsiinien jatkuva käyttö on liitetty itsenäiseksi pemfigoidin riskitekijäksi. Myös parkinsonlääkkeiden käytöllä on yhteyttä pemfigoidiin, mutta kyseisten lääkkeiden käyttö liittyy vahvasti Parkinsonin tautiin ja assosiaation katsotaan aiheutuvan enemmän itse neurologisesta sairaudesta kuin lääkityksestä.¹²

Diabeteslääkkeistä sitagliptiinin ja vildagliptiinin laukaisemasta pemfigoidista on julkaistu tapauselostuksia. Useimmissa tapauksissa potilailla oli samanaikainen metformiinilääkitys, mutta oireet helpottuivat gliptiinin lopettamisen jälkeen kun metformiini vielä jatkui. Pemfigoidin oireet saattoivat ilmaantua myöhään aiheuttajalääkeaineen aloittamisen jälkeen, jopa 13 kuukautta.²⁰

Pemfigoidia aiheuttavia lääkeaineita on raportoitu kymmeniä, ja suuri osa kuuluu johonkin seuraavista ryhmistä: penisilliinit ja penisilliinijohdannaiset, kefalosporiinit, angiotensiinikonvertaasin estäjät, angiotensiinireseptorin salpaajat, beetasalpaajat, kalsiumkanavan salpaajat, tulehduskipulääkkeet, diureetit, salisylaatit, gliptiinit, neuroleptit, rokotteet ja TNF-salpaajat. Sairastuneilla on yleensä useita lääkityksiä, ja yksittäisen aiheuttajan löytäminen on vaikeaa.¹⁸

2.6 Muut iatrogeeniset riskitekijät

Lääketieteellisten hoitojen (kuten sädehoito, UV-valohoito ja leikkaus) aiheuttama ulkoisen tekijän laukaisema pemfigoidi on harvinainen, mutta kirjallisuudessa kuvailtu

ilmiö. Monet sädehoidon jälkeen sairastuneet pemfigoidipotilaat ovat rintasyöpää sairastaneita naisia. Sädehoidon katsotaan käynnistävän epäadekvaatin immunologisen reaktion aiheuttamalla suoran tyvikalvovaurion kautta BP180-vasta-aineiden muodostumista ja komplementtikaskadin paikallista aktivaatiota. Sädehoidon toimiessa pemfigoidin laukaisevana tekijänä taustalla on usein tilanne, jossa potilaalla on ennestään matalia pitoisuuksia BP180-vasta-aineita, joiden vaikutusta tyvikalvolla sädehoito stimuloi lisääntyneen verisuonipermeabiliteetin kautta. Myös UV-säteily on kirjallisuudessa kuvailtu pemfigoidin riskitekijä. UV-säteily aiheuttaa interleukiini-1:n kautta B-solujen aktivaation, mikä on taudin synnyssä välttämätön. Kuten ionisoiva säteily, myös UV-säteily käynnistää BP180-vasta-aineiden tuotannon.¹⁹ Usein UV-säteilyn lähde on psoriasiksen hoidossa käytetty valohoito, jonka mekanismina pemfigoidin laukaisevana tekijänä saattaa lisäksi olla autoantigeenin lisääntynyt herkkyys UV-säteilylle¹⁶.

Fotodynaamisen hoidon (PDT) aiheuttamasta pemfigoidista on julkaistu tapausselostus, jossa patofysiologista mekanismia epäillään samankaltaiseksi kuin sädehoidon aiheuttamassa pemfigoidissa.²¹

Leikkaushoidon aiheuttama suora tyvikalvovaurio ja paikallisesta ärsytyksestä johtuvan immunologisen reaktion on todettu olevan pemfigoidin riskitekijä. Tässä eri toimenpiteillä on kuitenkin eri merkittävyys taudin synnyssä: perkutaanisen endoskooppisen gastrostomian, urostomian ja hemodialyysifistelin aiheuttama ihoärsytys on riskitekijä, kun taas trakeostomiakanyyli ei aiheuta samanlaista riskiä pemfigoidiin sairastumiselle.¹⁹

2.7 Lasten pemfigoidi

Pemfigoidi on lapsilla harvinainen. Yleisimmin lapset sairastuvat kahdeksan ikävuoden jälkeen. Limakalvo-oireet ovat lapsilla yleisempiä kuin aikuisilla. Varsinkin alle vuoden ikäiset lapset oireilevat käsien ja jalkojen iholla, mikä ei aikuisille ole tyypillistä. Vaikka pemfigoidi on ikääntyneiden henkilöiden tauti, ei lasten pemfigoidia voi käsitellä itsenäisenä tautina. Kliiniset oireet, histopatologiset löydökset ja immunologiset ominaisuudet ovat aikuisten ja lasten tautimuodoissa hyvin samankaltaiset.²² Koepalan histologisessa tutkimuksessa todetaan kuten aikuisten tautimuodossa subepidermaalinen bulla ja mahdollinen eosinofiili-infiltraatio, suorassa IF:ssä tyvikalvolla löydöksenä on lineaarinen IgG-vasta-aine- ja/tai C3-esiintymä.

Lapsilla yleisin autoimmunirakkulatauti on lineaarinen IgA-tauti, josta lasten pemfigoidi tulee erottaa. Taudin ennuste on epäselvä, mutta useimmissa tapauselostuksissa remissio on saavutettu vuoden sisällä diagnoosista.²³ Mahdollisuus spontaaniin paranemiseen on hyvä.²²

2.8 Lääkehoito

Vuonna 2002 julkaistussa tutkimuksessa vertailtiin paikallisesti annostellun ja systeemisen glukokortikoidin tehoa ja hoidon vaikuttavuutta kuolleisuuteen. Lievempää tautia sairastavilla paikallisesti annosteltu klobetasolipropionaatti-voide oli kolmen hoitoviikon jälkeen yhtä tehokas kuin systeemisesti annosteltu prednisoni. Ryhmien välillä ei ollut eroa kuolleisuudessa. Vakavampaa tautia sairastavilla hoidon teho oli parempi paikallishoidolla kuin systeemisellä, ja systeemistä hoitoa saaneiden ryhmässä kuolleisuus oli korkeampi. Taudin uusiutuminen oli yleisempää systeemistä hoitoa saaneilla, sekä lievempää että vakavampaa tautimuotoa sairastavilla. Kaikilla paikallista kortikosteroidihoitoa saaneilla kuolleisuus oli sama taudin vakavuudesta riippumatta, kun taas kuolleisuus systeemistä hoitoa saaneilla oli suurempi. Kirjoittajien tulkinnan mukaan tämä kuvaa pemfigoidin kuolleisuuden liittyvän enemmän saatuun taudin hoitoon kuin itse tautiin.²⁴

European Dermatology Forum (EDF) on julkaissut pemfigoidin hoitosuosituksen. Suosituksen mukaan yleistyneen taudin hoidon alkuvaiheessa tulee käyttää päivittäin 30–40 grammaa paikallisesti annosteltavaa klobetasolipropionaattia koko vartalon iholle, kasvojen ihoa välttämällä. Annosta tulee vähentää 15 päivää sen jälkeen, kun oireilu on saatu hallintaan. Annoslasku tapahtuu hitaasti. Jos tauti uusiutuu annoslaskun aikana, tulee palata annokseen, jolla oireilu pysyi hallinnassa. Myös systeemisestä kortikosteroidihoidosta on todistettu tehoa yleistyneen taudin hoidossa, mutta lääkitykseen liittyy haittavaikutuksia ja kohonnutta kuolleisuutta. Annoksen tulisi alkuvaiheessa olla 0,5-0,75mg/kg prednisonia vuorokaudessa, tätä pienempi annos on tehoton. Myös kortikosteroidien systeemihoidolla annosta tulisi vähentää 15 vuorokautta taudinhallinnan saavuttamisesta. Jos potilaalla on vasta-aiheita systeemiselle kortikosteroidilääkitykselle, voidaan hoidossa käyttää immunosuppressantteja. Näiden käyttö ensilinjan hoidossa ei kuitenkaan ole validoitu. Paikallisessa taudinmuodon hoidossa klobetasolipropionaatin päivittäinen annos on pienempi, ja sitä annostellaan ainoastaan leesioalueille. Systeemisistä kortikosteroidista

on tehoa myös paikallisen taudin hoidossa, ja hoitoannos on samanlainen kuin yleistyneen taudin hoidossa ²⁵.

Systeemistä kortikosteroidiannosta tulisi vähentää hitaasti, mutta yleensä lääkkeen lopetus on mahdollista noin puolen vuoden hoidon jälkeen. Pemfigoidin hoitoon paljon käytettyjä immunosuppressiivisia lääkeaineita ovat antimetaboliitit metotreksaatti ja atsatiopriini sekä mykofenolaatti ja syklofosfamidi. Plasmafereesin, suonensisäisen immunoglobuliinihoidon, dapsonin ja tetrasykliinien käytöstä on myös raportoitu positiivisia tuloksia. ²⁶

3 Tutkimuksen tavoitteet

Tutkielman tavoitteena oli selvittää suomalaisten pemfigoidipotilaiden edeltäviä diagnooseja ja lääkityksiä, kliinistä taudinkuvaa diagnoosin aikaan, toteutettua hoitoa ja sen tehoa. Kansainvälisesti on tehty useita tutkimuksia, joissa pemfigoidin riskitekijöitä on kartoitettu. Suomessa tai Pohjois-Euroopassa vastaavaa tutkimusta ei ole aiemmin tehty. Pemfigoidin synnyssä on vielä monta epäselvää tekijää, joita tässä tutkimuksessa tarkastellaan. Varsinkin neurologisten komorbiditeettien tarkastelu suomalaisessa potilasaineistossa on tärkeää, koska ulkomaisissa tutkimuksissa selvä yhteys on löydetty.

Tutkielman tavoitteena on myös vertailla aineistossa esiintyviä komorbiditeetteja aiemmin julkaistuihin tutkimustuloksiin. Riskitekijöiden kartoitus on haastavaa, koska tyypillisesti pemfigoidia sairastavavilla potilailla on runsaasti lääkityksiä ja edeltäviä diagnooseja. Pemfigoidipotilaiden potilasmerkintöjen retrospektiivisessä tarkastelussa on mielenkiintoista myös tarkastella hoitomuodon valintaa ja hoidon tehoa, kuten tässä tutkielmassa tehtiin.

4 Aineisto ja menetelmät

Tässä tutkimuksessa aineistona oli vuonna 2012 ja 2013 HYKS:issä ihokoepalan suoralla immunofluoresenssilla (IF) diagnosoidut pemfigoidipotilaat. EDF:n hoitosuosituksessa todetaan, että pemfigoidille tyypillinen löydös on välttämätön pemfigoidin diagnostiikassa ²⁵. Aineistossa oli 79 potilasta, ja näistä analyysiin

sisällytettiin 70 potilasta. Tutkimuksessa käytiin retrospektiivisesti läpi aineiston potilaiden erikoissairaanhoidon hoitokertomuksia. Tulovaiheessa kirjattu teksti Iho- ja allergiasairaalassa oli tutkimuksen kannalta tärkein, ja tarpeen mukaan käytiin läpi myös muiden erikoisalojen merkintöjä. Jokaisesta potilaasta kirjattiin seuraavat yksityiskohdat: sukupuoli, ikä oireiden alkuvaiheessa sekä diagnoosin aikaan, syntyperä, vuodenaika oireiden alkaessa, vuodenaika diagnoosihetkellä (IF-koepalan ottopäivämäärän mukaan), aika oireista diagnoosiin, pituus, paino, edeltävät diagnoosit, edeltävät lääkitykset ja lääketieteelliset hoidot (leikkaus, sädehoito, UVB- tai UBA-valohoito).

Jokaisen potilaan kliinisestä kuvasta diagnoosin aikaan kirjattiin seuraavat seikat: mikäli potilaalla oli levinnyt vai paikallinen tautimuoto, esiintyikö kutinaa, rakkuloita, ihottumaleesioita, urtikarialeesioita, prurigoa, pompholyxiä, isoitua kutinaa tai limakalvo-oireita, sekä seerumin IhoAb- ja BP180-vasta-ainetasot. Hoidosta kirjattiin ensimmäisen ja mahdollisen toisen linjan hoitomuoto (paikallinen tai systeeminen kortikosteroidihoito, muu immunosuppressiivinen lääkehoito tai näiden eri yhdistelmät), saiko potilas kliinisen tehon ja vasta-aine-titterit hoidon jälkeen.

Aineiston potilaista kahdeksan jouduttiin poistamaan analyysistä. Viidellä näistä oli pitkä anamneesi iho-oireilusta ja eri dermatologisista hoidoista, joten oireiden alkamisajankohtaa ja diagnoosia edeltävää aikaa oli potilasasiakirjoista vaikea tulkita. Yhdellä potilaalla oli akuutti myeloinen leukemia, johon oli saanut runsaasti hoitoja. Myös tässä tapauksessa potilas poistettiin analyysistä, koska potilasasiakirjoista oli vaikea päätellä mitkä oireet johtuivat pemfigoidista ja diagnoosi jäikin epäselväksi. Ennen analyysiä aineistosta poistettiin kaksi todennäköistä limakalvopemfigoidia sairastavaa potilasta, joilla oireet painottuivat limakalvo-alueille.

Kolme aineiston potilaista oli aiemmin saanut rakkulatauti-diagnoosin, ja uusi oireilu seuranta-ajan sisällä johti uuden IF-biopsian ottamiseen, jolloin pemfigoididiagnoosi viimeistään varmistui. Kahdella näistä kolmesta IF oli alkuoireiden aikaan jäänyt negatiiviseksi, yhdellä uusi oireilu tutkimuksen aikana haluttiin vielä varmistaa. Aineiston ainoa lapsipotilas käsitellään tutkielmassa erikseen.

Yksi potilas kuoli pian diagnoosin jälkeen, eikä hoitoa ehditty aloittaa.

5 Tulokset

5.1 Epidemiologia ja diagnoosia edeltävät kliiniset tiedot

Aineiston analysoiduista 70 potilaasta 36 oli miehiä (51 %). Potilaiden iän keski-arvo oireiden ilmaantuessa oli 76,4 vuotta ($\pm 10,2$ vuotta). Mediaani-ikä sekä oireiden alkaessa että diagnoosin aikaan oli 78 vuotta. Diagnoosin aikaan iän keski-arvo oli 77,1 vuotta (keskihajonta 10,3 vuotta). Alle 70-vuotiaita oli 12 (17,1 %). Aineiston iäkkäin potilas oli 92 vuotta ja nuorin 45-vuotias. Nimistä päätellen aineiston potilaat olivat pohjoismaalaista, todennäköisimmin suomalaista syntyperää. Kansallisuutta ei ollut erikseen kirjattu.

Aineistossa kymmenellä potilaalla aika alkuoireista diagnoosiin oli 12 kuukautta tai enemmän, pisimmillään yli kuusi vuotta. Useaa näistä potilaista hoidettiin pemfigoidina ennen positiivista IF-vastausta, mikä hankaloittaa aineiston analysointia.

Keskimääräinen aika oireista diagnoosiin oli 7 kuukautta, mutta 22 potilasta sai diagnoosin kuukauden sisällä oireiden alkamisajankohdasta tai kuukauden sisällä hakeuduttuaan ensimmäistä kertaa terveydenhuoltoon pemfigoidista aiheutuvien oireiden johdosta.

Potilaista kirjattiin, mihin vuodenaikaan oireiden alkua ja diagnoosin asettaminen sijoittuivat. Erot olivat vähäisiä.

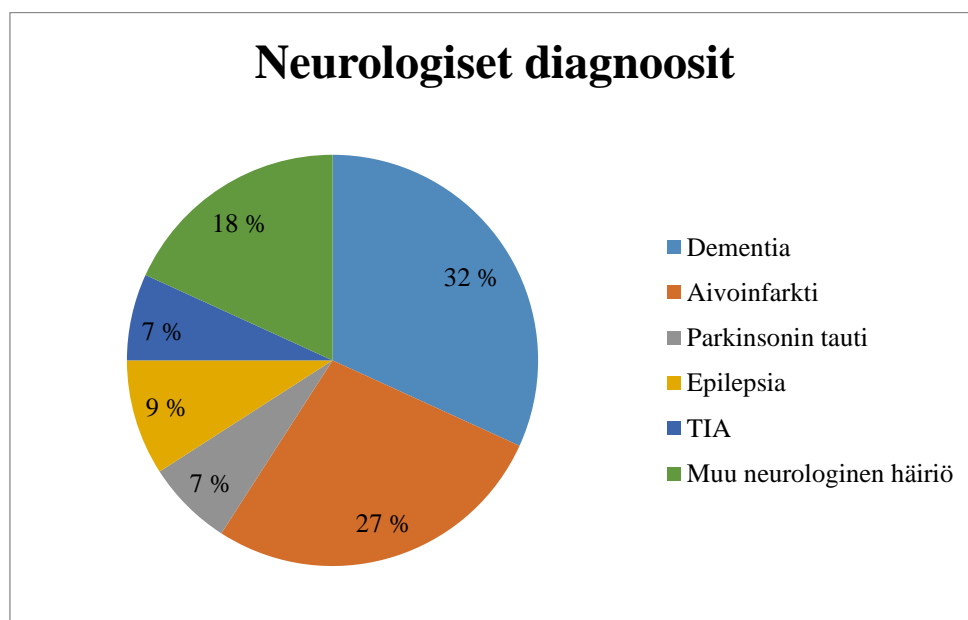
Potilastietojärjestelmään oli kirjattu 33 potilaan paino ja 14 potilaan pituus. Jälkikäteen pystyttiin siis laskemaan ainoastaan 14 potilaan painoindeksi, joka oli keskimäärin 27kg/m^2 . Koska paino oli ilmoitettu alle puolella potilaista, hoidossa käytetyn sisäisen kortikosteroidi-annoksen määrittäminen painokiloa kohti oli mahdotonta ja sen sijaan käytettiin absoluuttista annosmäärää.

5.2 Muut sairaudet ennen pemfigoididiagnoosia

Endokrinopatioista tyypin 2 diabetes oli yleisin, jota sairasti 24 aineiston potilaista (34,3 %). Tyypin 1 diabetesta pernisiioosia anemiaa tai hypertyreoosia aineistossa ei esiintynyt. Kilpirauhasen vajaatoimintaa oli 5 potilaalla (7,1 %). Yhdellä potilaalla oli sekundaarinen hyperparatyreoosi.

Neurologisia diagnooseja oli yhteensä 44. Koska yhdellä potilaalla oli usein enemmän kuin yksi neurologinen diagnoosi, oli 32 potilaalla vähintään yksi neurologinen diagnoosi (45,7 %). Yleisin oli dementia, jota oli 14 potilaalla (20 %). Näistä suurin osa

sairasti Alzheimerin tautia. Lisäksi yhdeksällä potilaalla oli asiakirjoissa maininta muistamattomuudesta tai muistihäiriöstä, mutta varsinaista dementia-diagnoosia näillä ei ollut. Seuraavaksi yleisin neurologinen diagnoosi oli aivoinfarktin jälkitila, joka oli 12 potilaalla (17,7 %). Epilepsiaa esiintyi neljällä potilaalla. Parkinsonin taudin diagnoosi oli kahdella potilaalla ja yhdellä Parkinson plus-oireyhtymä, joka sisällytettiin Parkinsonin taudin diagnoosin alle. Ohimenevä iskeeminen kohtaus (TIA) oli ollut kolmella potilaalla. Kahdeksan potilaan seuraavat diagnoosit laitettiin ryhmään ”muut edeltävät neurologiset häiriöt”: subduraalihakematooma (2), epilepsiakirurgian jälkitila (1), aivoaneurysma (1), subaraknoidaalivuoto (1), aivoabskessi (1), meningeooma (1), selkäydintulehdus (1). (Kuva 1.)



Kuva 1. Neurologisten diagnoosien jakauma aineistossa.

Psykiatrinen diagnoosi oli aineistossa 10 potilaalla (14,4 %). Yhdeksällä oli depressio (12,9 %), joista kolmella myös ahdistuneisuushäiriö. Skitsofreniaa esiintyi yhdellä potilaalla. Aineistossa ei esiintynyt kaksisuuntaista mielialahäiriötä.

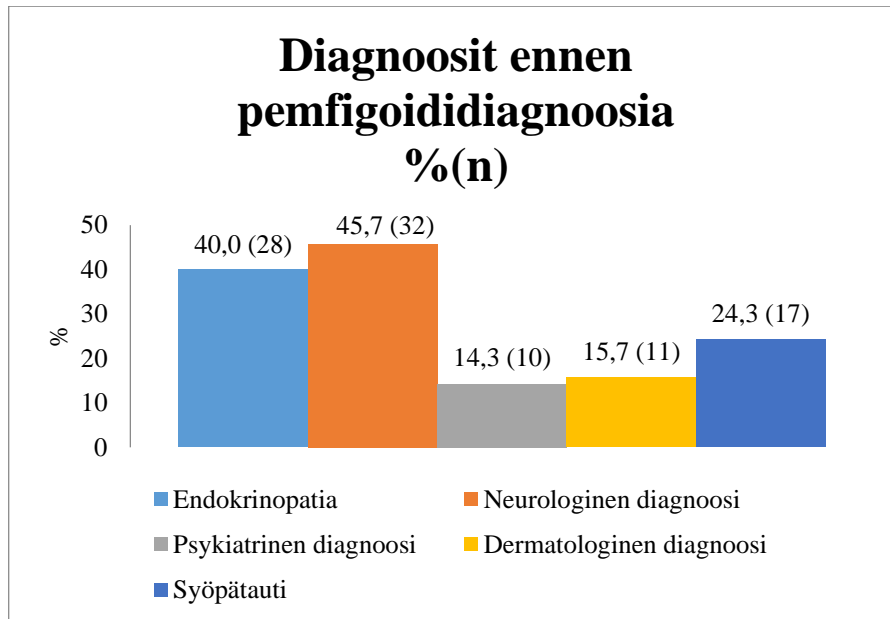
Potilasteksteissä mainittiin yhdellätoista potilaalla olleen ihosairaus ennen pemfigoididiagnoosia (15,7 %). Diagnoosit olivat: krooniset haavaumat (2), psoriasis (1), sekä psoriasis että DLE (1), maitorupi lapsuudessa (1), lichen planus (1), ihon herpesinfektio (1), fytofotodermatiitti (1), vyöruusu (1) ja atypia epithelialis, jolla lopullinen diagnoosi jäi epäselväksi (1).

Yhteensä 17 potilaalla (24,3 %) oli syöpätauti anamneesissa, aktiivinen syöpätauti tai pemfigoididiagnoosin aikaan todettu syöpätauti, joka havaittiin Iho- ja allergiasairaalassa tehtyjen syöpäseulontatutkimusten yhteydessä. Syöpäpotilaiden keski-ikä pemfigoididiagnoosin aikaan oli 81,4 vuotta, eli korkeampi kuin aineistossa yleensä. Kaikista maligniteeteista yksi oli hematologinen syöpätauti, loput kiinteitä kasvaimia (taulukko 1). Ihon kasvaimet pois lukien syvä tai hematologinen syöpä oli 11 potilaalla (15,7 %).

Maligniteetti	Tapauksia (N)
Basaliooma	4
Eturauhassyöpä	4
Rintasyöpä	2
Virtsarakon syöpä	2
Krooninen lymfaattinen leukemia	1
Melanooma	1
Okasolusyöpä ja basaliooma	1
Mahdollinen kolangiokarsinooma	1
Malignisuspekti munuaistuumori	1

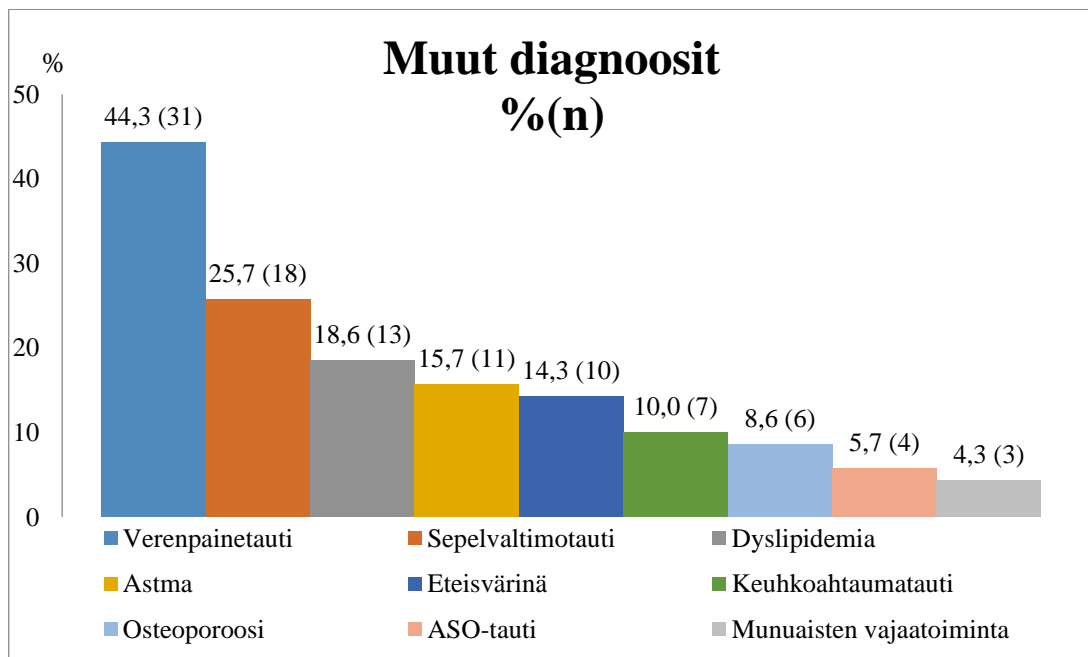
Taulukko 1. Eri maligniteettien esiintyvyys aineistossa.

Yllä käsiteltiin pemfigoidia edeltäviä diagnooseja tautiryhmittäin: endokrinopatiat, neurologiset, psykiatriset, dermatologiset ja pahanlaatuiset taudit. Näistä neurologiset diagnoosit olivat yleisimpiä (kuva 2). 57 potilaalla (81,4 %) oli vähintään yksi diagnoosi yllämainituista ryhmistä.



Kuva 2. Edeltävät diagnoosit tautiryhmittäin tarkasteltuna.

Yllämainittujen tautiryhmien lisäksi potilailla esiintyi muun muassa verenpainetauti, sepelvaltimotautia, dyslipidemiaa, astmaa ja eteisvärinää (kuva 3). Kahdella potilaalla ei ollut yhtäkään aiemmin mainittuihin tautiryhmiin kuuluvaa tai kuvassa 3 mainittua diagnoosia.



Kuva 3. Muut potilailla esiintyneet diagnoosit. Suluissa kyseistä diagnoosia sairastavien potilaiden lukumäärä.

5.3 Edeltävät lääkitykset

Aineiston eniten käytettyjä lääkkeitä olivat statiinit, beetasalpaajat, diabeteslääkkeet (metformiini, gliptiinit, glitasonit, sulfonyyliureat ja inkretiinimimeetit) sekä diureetit (tiatsididiureetit, spironolaktoni ja furosemidi) (taulukko 2). 4 potilasta (5,7 %) ei käyttänyt säännöllisesti yhtään lääkettä diagnoosin aikaan.

Lääkeaine	Tapaukset (N=70)	Tapaukset (%)
Statiinit	33	47,1
Beetasalpaajat	32	45,7
Diureetit	25	35,7
Asetyyllisalisyylihapo	24	34,3
ACE:n estäjät	21	30,0
Diabeteslääkkeet	20	28,6
Kalsiumkanavan salpaajat	16	22,9
AT-reseptorin salpaajat	12	17,1
Bentsodiatsepiinit	8	11,4
Antipsykootit	5	7,1
Antibiootit	4	5,7
Rytmihäiriölääkkeet	2	2,9
Tulehduskipulääkkeet	2	2,9
TNF-alfan estäjät	1	1,4

Taulukko 2. Potilaiden säännöllisesti käytetyt lääkkeet.

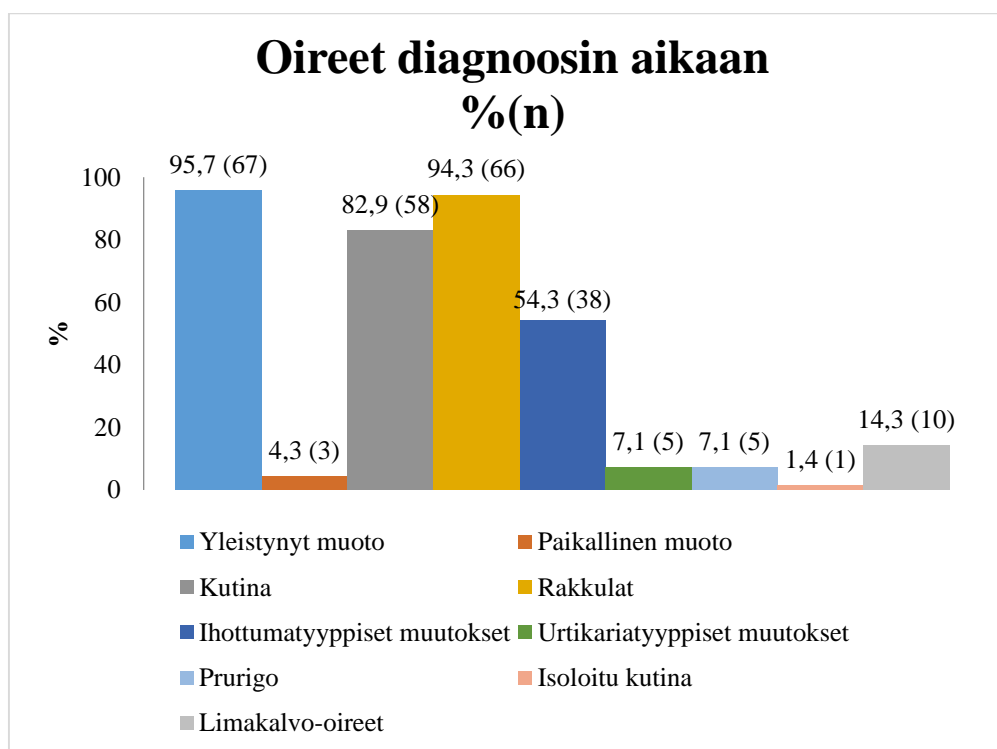
Kolmen potilaan asiakirjamerkinnoissä oli epäily lääkaineen aiheuttamasta pemfigoidista. Ensimmäisellä potilaalla kaksi päivää rivaroksabaanin aloituksen jälkeen alkoi ihon kutina, jonka jälkeen iholle nousivat ihottumaläiskät ja lopulta rakkulat. Toisella potilaalla oli ollut monen vuoden aikana kynsisienen hoitoon toistuvia itrakonatsoli- ja terbinafiinihoitoja. Muutama viikko viimeisen terbinafiinikuurin jälkeen vartalolle nousi kutiseva ihottuma ja rakkulat. Kolmannen potilaan virtsatieinfektiota hoidettiin nitrofurantoiinilla, kefaleksiinilla ja metenamiinilla, ja hoidon aikana potilaalle ilmaantui kutinaa, ihottumaa ja yleistynyttä ihon rakkulointia. Pemfigoidin laukaisijaksi epäiltiin nitrofurantoiinia. Mainittakoon, että sama potilas oli vuosia aiemmin saanut sädehoidon eturauhassyövän takia.

5.4 Muut edeltävät lääketieteelliset hoidot

Ei-farmakologisia hoitoja olivat aiemmassa vaiheessa saaneet 24 potilasta (34,3 %). Näistä 18 potilaalla oli asiakirjamerkinnöissä maininta edeltävästä leikkaushoidosta. Kaksi potilasta oli saanut sädehoitoa (rintasyövän ja eturauhassyövän hoitoon), kolme valohoitoa (UVB 1, UVA 1 ja SUP 1) ja yksi PDT:n. PDT:tä saaneen potilaan posken ihon Morbus Bowenia hoidettiin, kun todettiin että biopsiakohdan haava parantui huonosti. Rakkulointia ja ihottumaa esiintyi poskessa ja selässä, kutinasta ei ollut mainintaa.

5.5 Oireet ja kliininen kuva diagnoosivaiheessa

Valtaosa (95,7 %) oireili vähintään kahdella anatomisella alueella, ainoastaan kolmella potilaalla oli kyse taudin paikallisesta muodosta. Kutinaa esiintyi 58 potilaalla (82,8 %), rakkuloita 66 (94,3 %), ihottumatyyppisiä muutoksia 38 (54,3 %), urtikariatyypisiä muutoksia 5 (7,1 %), prurigoa 5 (7,1 %), isoiloitua kutinaa yhdellä (1,4 %) ja limakalvo-oireita kymmenellä (14,3 %). Näistä kuusi oireili suun limakalvoilla, kolme sukuelinten alueella ja yksi sekä suun että sukuelinten alueella. (Kuva 4.)



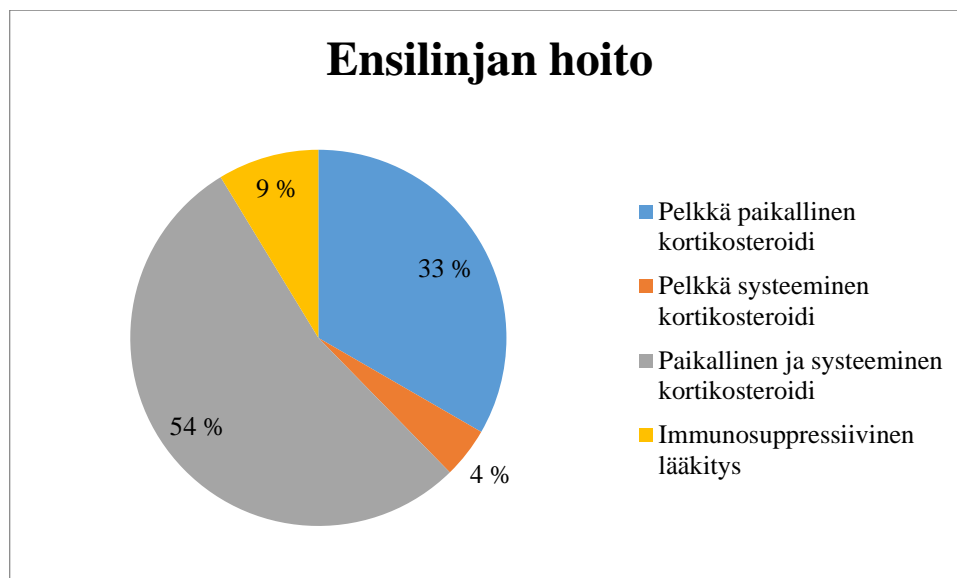
Kuva 4. Potilaiden kliininen kuva diagnoosivaiheessa.

Diagnoosin aikaan 68 potilaalta tutkittiin seerumista ihon tyvikalvovasta-aineet (HUSLAB:issa tutkimuksen S-IhoAb osatutkimus S-IhotAb eli ihon ”tyvikalvo” vasta-aineet²⁷), joka oli 26 potilaalla (38,2 %) positiivinen, titteri vähintään 10. Kymmenellä potilaalla titteri oli vähintään 1280. Vasta-ainepitoisuuksia ei seurattu systemaattisesti, vaan mitattiin seurannassa taudin uusimisen tutkimiseksi. Ensimmäisen hoitolinjan jälkeen kaikilta ei tutkittu IhotAb, mutta tutkituista kolmella vasta-ainemäärät oli edelleen positiiviset. Toisen hoitolinjan jälkeen oli vielä vähemmän tutkittu vasta-aineita, ja kahdella potilaalla ne olivat edelleen positiiviset.

Diagnoosin aikaan 69 potilaalta tutkittiin seerumin BP180 (tyypin XVII kollageeni) -vasta-aineet (PemfiAb). Positiivinen vasta-ainelöydös (titteri vähintään 9) oli 53 potilaalla (67,8 %). Korkeat titterit (vähintään 100) oli 15 potilaalla (21,7 %). Ensimmäisen hoitolinjan jälkeen vasta-ainelöydös oli positiivinen 19 potilaalla. Toisen hoitolinjan jälkeen 12 potilaalla vasta-ainelöydös oli positiivinen.

5.6 Hoito ja kliininen vaste

Hoitoa sai 69 potilasta, koska analyysin 70 potilaasta yksi kuoli pian diagnoosin jälkeen, eikä hoitoa aloitettu. Paikallisella kortikosteroidivoiteella hoidettiin 66 potilasta (95,6 prosenttia hoitoa saaneista). Näistä 23 potilasta (33,3 %) ei saanut muuta hoitoa. 37 potilasta (53,6 %) saivat sekä paikallista että systeemistä kortikosteroidihoitoa. Vain 3 potilasta (4,3 %) saivat systeemistä kortikosteroidihoitoa monoterapiana. Kuusi potilasta (8,7 %) saivat lisäksi muuta immunosuppressiivista hoitoa, joista neljä metotreksaattia ja kaksi atsatiopriinia. (Kuva 5.)



Kuva 5. Ensilinjan hoitomuodon valinta. Kaikki paitsi pelkkää systeemistä kortikosteroidihoitoa saaneet potilaat saivat paikallista kortikosteroidihoitoa.

Paikallista kortikosteroidia saaneet potilaat saivat eri ryhmien lääkettä.

Ensimmäisen ryhmän kortikosteroidivoiteella ei hoidettu yhtäkään potilasta. Toisen ryhmän voiteella hoidettiin viisi, kolmannen ryhmän lääkettä 35 ja neljännen ryhmän lääkettä 26. Jokaisen potilaan kohdalla arvioitiin asiakirjamerkintöjen perusteella, saavutettiinkö kliininen teho. Hoidon katsottiin tehonneen, kun oireet olivat potilastekstin mukaan rauhoittuneet eikä uusia rakkuloita ilmaantunut. EDF:n hoitosuosituksessa lääkeshoidon optimaalista kestoa ei ole määritelty²⁵. Tässä tutkielmassa hoitoaika vaihteli potilaiden välillä. Kun tauti uusiutui tai ensimmäisestä hoitolinjasta ei saatu riittävää tehoa, ja hoitoon lisättiin toinen lääke, katsottiin toisen hoitolinjan alkaneen.

Kliinisen tehon lääkeshoidosta saivat 57 potilasta (82,6 %). Pelkkää paikallishoitoa saaneista kliinisen tehon saivat 23 potilaasta 16 (69,6 %). Sekä paikallista että systeemistä kortikosteroidihoitoa saaneista 37 potilaasta 33 sai kliinisen tehon (89,2 %). Kaikki systeemistä kortikosteroidia saaneet potilaat saivat Prednisolonia. Koska tietoa kaikkien potilaiden painosta ei ollut saatavilla, lääkeshoidon vertailu painokiloa kohti potilaiden välillä ei ollut mahdollista. Yleisin aloitusannos oli kuitenkin 40 mg vuorokaudessa, jota 18 (39 %) Prednisolonia saaneista potilaista saivat hoidon alussa. Monilla potilailla pieniannoksinen (noin 5 mg vuorokaudessa) Prednisolon jatkui

diagnoosin jälkeen vielä pitkään, usein myös toisen hoitolinjan alkaessa. Prednisolonin annosnoston ei katsottu olevan toisen linjan hoito. Kun pelkästään systeemistä kortikosteroidia saaville potilaille hoitoon myöhemmässä vaiheessa lisättiin paikallinen steroidi, katsottiin toisen hoitolinjan alkaneen. Pelkkää systeemistä Prednisolonia saaneista kaikki kolme saivat kliinisen tehon, mutta näistä kaikki saivat myös toisen linjan hoidon.

Immunosuppressiivista ensilinjan hoitoa saivat kuusi potilasta. Neljä hoidettiin metotreksaatilla ja kaksi atsatiopriinilla. Näistä kuudesta potilaasta kaikki saivat lisäksi paikallista ja systeemistä kortikosteroidia. Viisi kuudesta potilaasta sai kliinisen vasteen.

Kahta limakalvoilla oireilevaa potilasta hoidettiin lisäksi triamsinolonilla.

Toisen linjan hoitoa saivat 43 potilasta (62,3 %). Näistä kliinisen tehon saivat 37 potilasta (86 %). Paikallisin kortikosteroidivoitein hoidettiin 38 potilasta, systeemisellä Prednisolonilla 29 potilasta, metotreksaatilla 8 ja atsatiopriinilla 4 (taulukko 3).

Ensimmäinen hoitolinja	Lukumäärä (N)	Kliininen vaste (N)	Hoidon teho (%)
Paikallinen kortikosteroidi	23	16	69,6
Systeeminen kortikosteroidi	3	3	100
Paikallinen ja systeeminen kortikosteroidi	37	33	89,2
Immunosuppressantti sekä paikallinen ja systeeminen kortikosteroidi	6	5	83,3
Toinen hoitolinja	Lukumäärä (N)	Kliininen vaste (N)	Hoidon teho (%)
Paikallinen kortikosteroidi	13	11	84,6
Systeeminen kortikosteroidi	2	2	100
Paikallinen ja systeeminen kortikosteroidi	17	15	88,2
Immunosuppressantti sekä paikallinen ja systeeminen kortikosteroidi	6	5	83,3
Immunosuppressantti ja systeeminen kortikosteroidi	4	2	50
Immunosuppressantti ja paikallinen kortikosteroidi	2	2	100

Taulukko 3. Hoitolinjan valinta ja hoidon teho.

5.7 Lapsipotilas

Aineiston lapsipotilas oli kolmevuotias poika. Potilaalla oli anamneesissa juveniili polyartriitti, jota hoidettiin infliksimabilla ja metotreksaatilla. Ennen pemfigoidioireilua potilas oli saanut vesirokkorokotteen. Potilaalla oli yleistynyt tautimuoto, kutinaa ja rakkuloita. PemfiAb-löydös oli positiivinen, mutta IhotAb negatiivinen. Ensilinjan hoitoon sisältyi ensimmäisen ja toisen ryhmän kortikosteroidivoide, systeeminen kortikosteroidi, dapsoni 25mg vuorokaudessa sekä edeltävästi toisella indikaatiolla aloitettu infliksimabi ja metotreksaatti. Hoidon katsottiin tehonneen hyvin.

6 Pohdinta

Pemfigoidiin sairastuvat potilaat ovat usein iäkkäitä ja monisairaita. Tauti voi olla hyvinkin kiusallinen ja aiheuttaa elämänlaadun heikkenemistä. Monilla iäkkäillä potilailla systeeminen kortikosteroidilääkitys on ongelmallinen. Potilaat olisi siis tärkeä diagnosoida ilman turhia viiveitä ja hoitaa tutkitusti tehokkailla hoidoilla. Myös laukaisevia tekijöitä tulisi osata välttää riskipotilailla.

Noin puolet aineiston potilaista oli miehiä, mikä sopii yhteen aiempien tutkimustulosten kanssa, kun sukupuolijakauman on raportoitu olevan noin 1:1¹³. Potilaiden keski-ikä oli 77 vuotta, mikä on yhtäpitävä aiempien tutkimustulosten kanssa¹.

Aika oireista diagnoosiin vaihteli. Alkuoireiden ollessa voimakkaat ja kliininen kuva tyypillinen, monet saivat diagnoosin pian oireiden alkamisen jälkeen. Kun potilailla oli anamneesissa runsaasti aiempaa iho-oireilua, oli vaikea erottaa pemfigoidista johtuvat oireet. Myös IF-löydöksissä oli ongelmansa. Yhdellä potilaalla hoidettiin vuosia tuntematonta rakkulatautia, kunnes tämän tutkielman tutkimusajanjakson sisällä tehtiin uusi IF-tutkimus, joka oli positiivinen pemfigoidille tyypilliseen tapaan. Tästä syystä seuranta-aika venyi yli kuusivuotiseksi.

Yleisimmät diagnoosit olivat verenpainetauti, tyypin 2 diabetes ja sepelvaltimotauti. Tästä johtuen käytetyimmät lääkeaineet olivat näiden hoitoon käytettyjä lääkkeitä. Diureettien käytön on todettu olevan yleisempää pemfigoidia sairastavilla, ja aineistossa tämä oli kolmanneksi käytetyin lääkeryhmä. TNF-alfa estäjien on ilmoitettu olevan riskitekijä pemfigoidille. Näitä käytti aineistossa vain kaksi potilasta, joista toinen oli lapsipotilas. Tässä tapauksessa lääkeaineen laukaisema pemfigoidi vaikuttaa

todennäköiseltä. Antipsykootteja käytti viisi potilasta. Vaikka fentiatsiineilla on todettu olevan selvä assosiaatio pemfigoidin syntyyn, ei saatavilla olevilla tiedoilla ole mahdollista arvioida antipsykoottien osuutta pemfigoidin laukaisijana tässä aineistossa.
1,12

Neurologinen diagnoosi oli 45,7 prosentilla potilaista. Portugalilaisessa tutkimuksessa neurologisten sairauksien esiintyvyys pemfigoidipotilailla oli 55,8 %⁴ ja saksalaisessa tutkimuksessa vastaava luku oli 52,8 %¹³. Kuten näissä kahdessa tutkimuksessa, dementia ja aivoinfarktin jälkitila olivat aineiston yleisimmät neurologiset diagnoosit. On huomioitava, että aineistossa lisäksi 12,8 prosentilla oli muistamattomuutta ilman varsinaista diagnoosia. Neurologisten diagnoosien esiintyvyys on siis todennäköisesti todellisuudessa suurempi.

Aineistossa esiintyi kolme eri psykiatrista diagnoosia, yhteensä kymmenellä potilaalla. Näistä skitsofrenian on todettu monimuuttuja-analysissä olevan itsenäinen riskitekijä pemfigoidille²⁸. Koska vain yksi sairasti skitsofreniaa, eikä tutkimusasetelmaan kuulunut verrokkiryhmää, johtopäätöksiä tämän vaikutuksesta sairastumisriskiin ei pystytä tekemään.

Ihotautilien diagnooseista oli raportoitu kahdella kroonisella haavoilla ja kahdella psoriasista (2,8 %). Psoriasiksen on todettu olevan itsenäinen pemfigoidin riskitekijä²⁸. Tutkielman tulokset eivät kuitenkaan osoita korkeampaa psoriasiksen esiintyvyyttä pemfigoidipotilailla. Ihotautilien diagnoosit olivat todennäköisesti aliraportoituja ja psoriasista esiintyi todennäköisesti laajemmin.

Aineistossa esiintyi enemmän maligniteetteja aiempiin tutkimuksiin verrattuna. Maligniteeteiksi sisällytettiin paitsi aiemmin hoidetut ja aktiiviset taudit myös pian pemfigoidin toteamisen jälkeen diagnosoidut maligniteetit. Lisäksi maligniteeteiksi katsottiin kuuluvan myös mahdollinen kolangiokarsinooma ja malignisuuspekti munuaistuumori, koska hoitokertomusten mukaan epäily oli vahva. Tarkempia tietoja diagnooseista myöhäisemmässä vaiheessa ei myöskään ollut saatavilla koska molemmat potilaat menehtyivät lyhyen ajan sisällä pemfigoidin toteamisen jälkeen. Ruumiinavausraportteja ei ollut käytössä.

Lääkeaineen aiheuttamassa pemfigoidissa tärkeä osa hoitoa on aiheuttajalääkkeen lopetus¹⁸. Usein lääkehoidon lopettaminen onnistuu, kuten esimerkiksi gliptiinien tai neuroleptien aiheuttamassa taudinmuodossa, kun lääkehoidossa on muitakin hyviä

vaihtoehtoja tai lääkehoidosta on mahdollista kokonaan luopua. Kun lääkeaine on käytetty kardiologisen sairauden hoidossa, lääkkeen lopettaminen on ongelmallisempaa.

Ei-farmakologisista hoidosta ennen pemfigoidin toteamista yleisin oli leikkaus. Edeltävien leikkausten raportoinnissa oli todennäköisesti puutteita. PDT:tä posken Morbus Bowenin hoitoon saaneen potilaan pemfigoidi epäiltiin aiheutuneen annetusta hoidosta.

Oireiden kuvaaminen ei kaikkien potilaiden kohdalla ollut yksityiskohtaista. Potilaiden kuvia ei ollut käytössä. On varsin todennäköistä, että todellisuudessa potilaiden oirekuva eroaa hieman tutkielman tuloksista. Varsinkin urtikariatyypisiä muutoksia esiintyi potilailla todennäköisesti runsaammin kuin tulos 7,1 % osoittaa. Odotetusti rakkulat ja kutina olivat yleisimmät oireet.

BP180-vasta-aineet olivat positiiviset 67,8 prosentilla, mikä on matalampi kuin kirjallisuudessa kuvattu 80–90%¹. 15 potilaalla titteri oli yli 100, näistä seitsemällä potilaalla oli myös neurologinen diagnoosi. Valitettavasti veren eosinofiilimääritystä ei ollut käytössä, joten vertailua merkittävän eosinofilian ja neurologisten sairauksien olemassaolosta ei voitu tehdä.

Yleisin ensilinjan hoitomuoto oli paikallisen ja systeemisen kortikosteroidin yhdistelmä, jolloin kliininen teho saavutettiin suuressa osassa tapauksista (89,2 %). Vaikka kliininen teho oli parempi pelkkää systeemistä kortikosteroidia saavien ryhmässä (100 %), potilaita oli vain kolme ja kaikki tarvitsivat toisen linjan hoidon. Lisäksi systeemiseen kortikosteroidilääkitykseen liittyy iäkkäiden potilaiden hoidossa riskejä, kuten sekavuus, osteoporoosi ja verensokerikontrollin ongelmat. Vielä tärkeämpää on, että kuolleisuus systeemisillä kortikosteroideilla hoidetuilla potilailla on korkea, jopa 40 prosenttia²⁴. Immunosuppressantin, paikallisen ja systeemisen kortikosteroidin yhdistelmän kliininen teho oli melko hyvä (83,3 %). Pelkkää paikallista kortikosteroidia saaneiden ryhmän kliininen teho oli 69,6 %. Asiaan vaikuttavat, kuten ihotautien paikallishoidossa yleensä, muun muassa ongelmat hoitomyöntyvyydessä. Vaikka tauti saatiin monessa tapauksessa osastohoitojakson aikana hallintaan, tauti oli jälleen pahentunut seurantakäynnillä. Nämä seikat huomioiden tulisi hoidossa kuitenkin suosia paikallisesti annosteltavia kortikosteroideja.

Myös toisen hoitolinjan lääkemuodon valinnassa yleisin oli paikallisen ja systeemisen kortikosteroidin yhdistelmä. Teho ei ollut samanveroinen kuin pelkkää systeemistä

kortikosteroidia saaneilla, mutta parempi kuin pelkkää paikallista kortikosteroidia saaneilla. Immunosuppressantia saaneilla huonoin teho oli immunosuppressantin ja systeemisen kortikosteroidin yhdistelmällä (50 %). Paikallinen tai sekä paikallinen että systeeminen kortikosteroidi immunosuppressantin lisäksi lisäsi hoidon tehoa.

Aineiston potilaat edustivat vuosina 2012 ja 2013 diagnosoituja potilaita. Tämän jälkeen EDF on julkaissut pemfigoidin hoitosuosituksen, jonka johdosta pemfigoidia sairastavien potilaiden hoito Iho- ja allergiasairaalassa lienee muuttunut enemmän hoitosuositusten mukaiseksi.

Lyhytaikainen hoito neljännen ryhmän paikallisella kortikosteroidilla yhdistettynä pitkäaikaiseen matala-annoksiseen metotreksaattihoitoon on kirjallisuudessa kuvailtu tehokas pemfigoidin hoitomuoto. Kyseisessä hoidossa paikallinen kortikosteroidihoito lopetetaan tautihallinnan saavuttamisen jälkeen, mutta metotreksaatti jatkuu kuukausia samalla annoksella (5-15mg viikossa). Ranskalaisessa retrospektiivisessä tutkimuksessa kyseisen hoidon teho oli sata prosenttia alkuhoidon jälkeen, eikä 76 prosentilla tauti tämän jälkeen uusiutunut. Potilailla, joilla tauti uusiutui, saatiin tauti jälleen hallintaan metotreksaatin annosnostolla tai lyhytaikaisella paikalliskortikosteroidin hoidolla. Pulmat paikallishoidossa (runsas hoitohenkilöresurssien kulutus, ikääntyneiden potilaiden ihon huono kortikosteroidien sietokyky ja kortikosteroidien systeemiset haittavaikutukset) pystyttiin tällä hoidolla kirjoittajien mukaan minimoimaan.²⁹ Aiemmassa prospektiivisessä tutkimuksessa hoidettiin 18 potilasta samanlaisella protokollalla. Kaikki potilaat saivat hyvän vasteen hoidolle.³⁰ On huomionarvoista, että tätä hoitoprotokollaa sovellettiin harvoin Iho- ja allergiasairaalassa seuranta-ajan aikana.

Seurantakäyntien merkinnöissä ei aina otettu suoraa kantaa tilan huononemiseen tai paranemiseen. Usein seurantakäynnin lääkäri oli toinen kuin diagnoosivaiheen lääkäri. Näistä seikoista johtuen kliinisen vasteen arviointi potilasasiakirjojen perusteella on ongelmallista. Taudin kroonisen luonteen vuoksi myös alkuvaiheessa kliinisen vasteen saaneet potilaat saivat usein myöhemmässä vaiheessa pahenemisvaiheen, jolloin hoitoa jälleen tehostettiin tai siirryttiin toiseen hoitomuotoon.

Hoidon tehon arviointiin vaikuttavat monet seikat. Potilaat olivat iäkkäitä, ja monille paikalliskortikosteroidien levittäminen koettiin hankalaksi. Potilaat saattoivat poistua seurannasta muiden syiden takia, kuten kuolemantapauksissa. Pemfigoidin jälkeen

pahentuessa mahdollisesti avohoidon lääkäri aloitti toisen hoitolinjan, eikä ihotautilääkärin arviota potilaan kokonaistilan vuoksi katsottu välttämättömäksi.

Retrospektiivisessä tutkimuksessa on rajoituksensa. Aineistoa tutkittaessa käytössä oli ainoastaan potilastietojärjestelmän hoitokertomusmerkinnät, suurin osa saneltuja. Pääasiallisesti merkinnöissä mainittiin olennaiset diagnoosit ja edeltävät lääkitykset, mutta esimerkiksi edeltävä tulehduskipulääkkeiden käyttö oli todennäköisesti todellisuudessa laajempaa. Hoitokertomusmerkintöjen mukaan kyseisiä lääkkeitä käytti säännöllisesti kaksi potilasta. Potilaiden käyttämiä käsikauppalääkkeitä tai lyhytaikaisia lääkehoitoja (esimerkiksi antibioottikuurit) oli todennäköisesti enemmän, mutta tutkimusasetelman vuoksi nämä eivät välttämättä tulleet esille.

Toinen ongelma tutkimusasetelmassa on verrokkiryhmän puuttuminen. Tästä syystä tämän tutkielman luonne on kuvaileva. Tulevaisuudessa olisi tärkeä verrata suomalaisia pemfigoidia sairastavia potilaita iältään ja sukupuoleltaan samankaltaistettuihin verrokkeihin, kuten monessa kansainvälisessä julkaisussa on tehty. Vastaavia tutkimuksia on tehty muun muassa etelä-Euroopassa ja Aasiassa, mutta pohjoismaalaisia potilaita ei ole vielä tutkittu verrokkitutkimuksessa. Hoidon tulisi olla tehokasta ja lääkkeiden haittavaikutuksilta olisi tärkeä välttyä.

Lähteet

1. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet*. 2013;381(9863):320-332. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61140-4 [doi].
2. Reunala T, Hasan T. Rakkulataudit. In: Hannuksela M, Peltonen S, Reunala T, Suhonen R, eds. *Ihotaudit*. 2. uud. p. ed. Duodecim; 2011:104.
3. Weller RB, Hunter HJA, Mann MW. Subepidermal immunobullous disorders. In: *Clinical dermatology*. 5th edition ed. Wiley Blackwell; 2015:117.

4. Teixeira VB, Cabral R, Brites MM, Vieira R, Figueiredo A. Bullous pemphigoid and comorbidities: A case-control study in portuguese patients. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):274-278. doi: S0365-05962014000200274 [pii].
5. Kunzli K, Favre B, Chofflon M, Borradori L. One gene but different proteins and diseases: The complexity of dystonin and bullous pemphigoid antigen 1. *Exp Dermatol*. 2016;25(1):10-16. doi: 10.1111/exd.12877 [doi].
6. Cozzani E, Gasparini G, Burlando M, Drago F, Parodi A. Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmun Rev*. 2015;14(5):438-445. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.006 [doi].
7. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(4-5):477 - 481. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.011.
8. Tarazona MJ, Mota AN, Gripp AC, Unterstell N, Bressan AL. Bullous pemphigoid and neurological disease: Statistics from a dermatology service. *An Bras Dermatol*. 2015;90(2):280-282. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153334 [doi].
9. Casas-de-la-Asunción E, Ruano-Ruiz J, Rodríguez-Martín AM, Vélez García-Nieto A, Moreno-Giménez JC. Association between bullous pemphigoid and neurologic diseases: A case-control study. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2014;105(9):860 <last_page> 865. doi: 10.1016/j.adengl.2014.09.010.
10. Stinco G, Codutti R, Scarbolo M, Valent F, Patrone P. A retrospective epidemiological study on the association of bullous pemphigoid and neurological

diseases. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(2):136 - 139. doi:

10.1080/00015550410024481.

11. Chosidow O, Doppler V, Bensimon G, et al. Bullous pemphigoid and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Dermatol.* 2000;136(4). doi: 10.1001/archderm.136.4.521.

12. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: A prospective case-control study. *J Invest Dermatol.* 2011;131(3):637-643. doi: 10.1038/jid.2010.301 [doi].

13. Gambichler T, Segert H, Hoxtermann S, Schmitz L, Altmeyer P, Teegen B. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid: Clinical and experimental investigations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(9):1758-1762. doi: 10.1111/jdv.12995 [doi].

14. Balestri R, Magnano M, La Placa M, et al. Malignancies in bullous pemphigoid: A controversial association. *J Dermatol.* 2015. doi: 10.1111/1346-8138.13079 [doi].

15. Li J, Zuo YG, Zheng HY, Qiu-Ning S. Association between bullous pemphigoid and internal diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(3):263-264. doi: 10.1111/ddg.12002 [doi].

16. Washio H, Hara H, Suzuki H, Yoshida M, Hashimoto T. Bullous pemphigoid on psoriasis lesions after UVA radiation. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(6):561-563. doi: Q051771443871465 [pii].

17. Chung SD, Lin HC, Wang KH. Increased risk of pemphigoid following scabies: A population-based matched-cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(5):558-564. doi: 10.1111/jdv.12132 [doi].

18. Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: A review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(9):1133-1140. doi: 10.1111/jdv.12366 [doi].
19. Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S, Ruocco V, Wolf R. Bullous pemphigoid: Etiology, pathogenesis, and inducing factors: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(4):391-399. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.006 [doi].
20. Bene J, Jacobsoone A, Coupe P, et al. Bullous pemphigoid induced by vildagliptin: A report of three cases. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29(1):112-114. doi: 10.1111/fcp.12083 [doi].
21. Rakvit P, Kerr AC, Ibbotson SH. Localized bullous pemphigoid induced by photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(5):251-253. doi: 10.1111/j.1600-0781.2011.00609.x [doi].
22. Gajic-Veljic M, Nikolic M, Medenica L. Juvenile bullous pemphigoid: The presentation and follow-up of six cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(1):69-72. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03264.x [doi].
23. Martinez-De Pablo MI, Gonzalez-Ensenat MA, Vicente A, Gilaberte M, Mascaro JM, Jr. Childhood bullous pemphigoid: Clinical and immunological findings in a series of 4 cases. *Arch Dermatol*. 2007;143(2):215-220. doi: 143/2/215 [pii].
24. Joly P, Roujeau J, Benichou J, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*. 2002;346(5):321-327. doi: 10.1056/NEJMoa011592.

25. Feliciani C, Joly P, Jonkman M F, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, Kowalewski C, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Mimouni D, Uzun S, Yayli S, Hertl M, Borradori L. Bullous pemphigoid. S2 guideline for diagnosis and treatment. . (European Dermatology Forum (EDF) in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venerology (EADV)).

<http://euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines>

26. Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: Pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(6):859-77; quiz 878-80. doi: S0190962204007285 [pii].

27. HUSLAB-tutkimusohjekirja. <http://huslab.fi/ohjekirja/>. Accessed on 29th Jan 2016

28. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: A nationwide population-based study. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):593-599. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10386.x [doi].

29. Du-Thanh A, Merlet S, Maillard H, et al. Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: An open, multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol*. 2011;165(6):1337-1343. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10531.x [doi].

30. Dereure O, Bessis D, Guillot B, Guilhou JJ. Treatment of bullous pemphigoid by low-dose methotrexate associated with short-term potent topical steroids: An open prospective study of 18 cases. *Arch Dermatol*. 2002;138(9):1255-1256. doi: dlt0902-5 [pii].