Mirja Kaimio ja Leena Saijonmaa-Koulumies

Pemfigus koiralla ja kissalla – kirjallisuuskatsaus ja tapausselostus

Pemphigus in dog and cat – literature review and a case report

YHTEENVETO

Pemfigus-taudit ovat ryhmä harvinaisia ja usein vakavia autoimmuunisairauksia, joissa muodostuu vasta-aineita ihon epiteelisolujen eli keratinosyyttien rakenteita vastaan. Sairauksille on tyypillistä akantolyysi eli keratinosyyttien irtoaminen toisistaan ja rakkuloiden muodostuminen ihon orvaskeden eli epidermiksen sisällä. Pemfigus-tautien diagnoosi perustuu kliinisiin oireisiin ja histopatologisiin löydöksiin. Hoitona käytetään yleensä sairauden vaikeusasteesta riippuen paikallisesti tai yleisesti vaikuttavia glukokortikoideja, joko yksin tai yhdistettynä muuhun immunosuppressiiviseen lääkitykseen. Hoito on useimmiten elinikäinen. Yleistyneessä sairaudessa potilaan hoito voi osoittautua hankalaksi ja immunosuppressiivisen lääkityksen aiheuttamat haittavaikutukset voivat johtaa potilaan eutanasiaan.

SUMMARY

Pepmhigus diseases are a group of rare and often severe autoimmune diseases, in which autoantibodies against keratinocyte structures are formed. The diseases are characterized by acantholysis or loss of cohesion between keratinocytes and formation of vesicles or pustules inside the epidermis. The diagnosis of pemphigus is based on clinical signs and histopathological findings. The treatment is usually, according to the severity of the disease, based on topical or systemic glucocorticoids, either alone or in combination with other immunosuppressive therapy. Most often lifelong therapy is needed. In generalized disease, the treatment can be challenging, and adverse effects of the immunosupressive treatment can lead to euthanasia of the patient.

KIRJALLISUUSKATSAUS

Johdanto

Pemfigus-taudit ovat ryhmä harvinaisia iho-oireisia autoimmuunisairauksia, joissa muodostuu vasta-aineita ihon epiteelisolujen eli keratinosyyttien rakenteita vastaan. Sairauksille on tyypillistä keratinosyyttien välisen kiinnityksen hajoaminen ja solujen irtaantuminen toisistaan eli akantolyysi.[1,2] Akantolyysiin johtavat mekanismit eivät ole täysin selvillä.[2-4] Keratinosyyttejä sitovat toisiinsa desmosomeiksi kutsutut rakenteet. Desmosomit rakentuvat solukalvon läpäisevistä proteiineista, kuten desmogleiineistä, desmokolliineista ja desmoplakiineista sekä solunsisäisistä tukiproteiineista.[4] Potilaassa muodostuvat autovasta-aineet sitoutuvat näihin soluja toisiinsa kiinnittäviin molekyyleihin ja aiheuttavat solunsisäisiä muutoksia. Tämä johtaa solunvälisten sidosten hajoamiseen[1,2] ja rakkuloiden muodostumiseen ihon orvaskeden eli epidermiksen sisällä.[1,2]

Pemfiguksen etiologia on useimmiten tuntematon. Arvellaan, että poikkeava immuunivasteen säätely tai antigeenien stimulaatio voi johtaa autovasta-aineiden muodostumiseen.[2,5] Sekä ihmisellä että koiralla on todettu voimakas perinnöllinen alttius taudin puhkeamiselle.[1,3,5,6] Jotkut lääkeaineet, esimerkiksi sulfonamidit, ampisil-

YDINKOHDAT:

- Pemfigus-taudeissa muodostu vasta-aineita ihon keratinosyyttien rakenteita vastaan.
- Sairauksille on tyypillistä keratinosyyttien välisen kiinnityksen hajoaminen ja solujen irtaantuminen toisistaan eli akantolyysi.
- Sairauden oireina eläimellä havaitaan yleensä symmetrisesti esiintyviä rakkulamaisia tai rupisia iho- tai limakalvomuutoksia.
- Hoitona käytetään immunosuppressiivista lääkitystä.

liini ja kefaleksiini, voivat aiheuttaa sairauden puhkeamisen.[1-3,7,8] Kroonisen ihosairauden on myös epäilty voivan johtaa pemfiguksen syntymiseen, mutta tästä ei ole varmaa näyttöä.[3,5,9] Harvinaisessa tapauksessa sairauteen voi liittyä läheisesti pahanlaatuinen kasvaintauti.[1-3,10,11]

Oireet

Koiralla ja kissalla pemfigukseen liittyy tavallisesti märkärakkuloiden, joskus vesikellojen muodostuminen epidermiksen sisällä.[1] Rakkulat tai vesikellot puhkeavat nopeasti aiheuttaen rupia ja haavaumia, myöhemmin hilseilyä ja karvattomuutta.[1,9] Oireita esiintyy usein naaman ja korvien alueella ja sairaudesta riippuen myös jaloissa, polkuanturoissa, suun limakalvolla tai yleistyneenä koko kehon alueella.[1-3,6,9,12,13] Ihomuutokset esiintyvät yleensä symmetrisesti,[1-3,6,9] ja taudinkulku on usein krooninen ja aaltoileva.[3,6,12] Yleisoireet, kuten kuume ja väsymys, ovat tavallisia taudin vakavammissa muodoissa, etenkin jos iho-oireet ovat levinneet kaikkialle kehoon. Iho-oireisiin voi liittyä kutinaa.[1,3,5,6,9]

Koiralla ja kissalla tunnetaan viisi eri pemfigus-taudin muotoa, joiden kliiniset oireet ja ihomuutosten sijainti ovat hieman toisistaan poikkeavia: pemphigus foliaceus, pemphigus erythematosus, pemphigus vulgaris, panepidermaalinen pustulaarinen pemphigus ja paraneoplastinen pemphigus (taulukko 1).[2,5]

Pemphigus foliaceus on sairauden yleisin muoto sekä koiralla että kissalla. Koiralla sen esiintyvyyden on arvioitu olevan noin 1 % ihosairauksista.[1,2,5,14] Akita- ja chow chow -rotuisilla koirilla tavataan pemphigus foliaceusta muita useammin.[1,3,5] Myös monilla muilla koiraroduilla on epäilty perinnöllistä alttiutta.[1,3,6] Ihmisellä pemphigus foliaceuksessa muodostuu autovasta-aineita etenkin desmogleiini-1 (dsg-1) -molekyyliä vastaan. Koiran pemfigus foliaceuksessa sairauden pääautoantigeenista ei ole vielä täyttä varmuutta,[4,15] ja on mahdollista, että dsg-1 on koiralla vain vähäinen autoantigeeni.[15] Pemphigus foliaceus on koiralla todennäköisesti heterogeeninen immunologinen sairaus.[3]

Pemphigus erythematosusta pidetään pemphigus foliaceuksen hyvänlaatuisena muunnoksena.[1-3,5,16] On myös esitetty, että pemphigus erythematosus olisi pemfigus foliaceuksen ja lupus erythematosuksen yhdistelmä.[1,3,5,16] Collieilla ja saksanpaimenkoirilla on mahdollisesti alttius sairastua tähän tautiin.[1,3,5]

Pemphigus vulgaris on hyvin harvinainen ja vakava pemfigus-taudin muoto eläimillä.[1-3,5] Pemphigus vulgariksen tärkein autoantigeeni on desmogleiini-3 sekä koiralla että ihmisellä.[4,17] Desmogleiini-3-proteiinia esiintyy erityisesti suun limakalvolla.[4]

Paraneoplastinen pemphigus on erittäin harvinainen pemfigus-taudin muoto, joka liittyy kasvainsairauksiin.[3,10,11] Paraneoplastisessa pemphiguksessa autovasta-aineita muodostuu muun muassa plakiiniryhmän molekyylejä vastaan.[3,10,18]

Diagnoosi

Pemfigusta on syytä epäillä, jos eläimellä havaitaan symmetrisesti esiintyviä rakkulamaisia, rupisia tai haavaisia iho- tai limakalvomuutoksia, etenkin jos potilas ei vastaa antibioottihoitoon. Diagnoosin varmistamiseksi ihosta otetaan sytologisia näytteitä sekä koepaloja. Diagnoosi perustuu ihon koepaloista löytyviin histo- ja immunopatologisiin muutoksiin.[1,3,5,19]

Sytologinen näyte voidaan ottaa puhkeamattoman rakkulan sisällöstä tai puhjenneesta rakkulasta ruven alta.[1] Pemfigus-näytteessä nähdään tyypillisesti runsaasti neutrofiilisia granulosyyttejä, joskus lukuisia eosinofiilisia granulosyyttejä ja akantolyyttisiä keratinosyyttejä. Akantolyyttiset keratinosyytit ovat pyöreitä irrallisia keratinosyyttejä, joilla on morfologisesti normaali tuma ja usein voimakkaan eosinofiilinen sytoplasma.[1,3]

Ihon koepalat tulisi ottaa puhkeamattomista rakkuloista. Näiden löytäminen on usein vaikeaa, sillä rakkulat puhkeavat nopeasti.[1,3,6,9] Useiden koepalojen ottaminen (vähintään viisi kappaletta) mahdollisimman tuoreista muutoksista lisää diagnostisten löydösten mahdollisuutta.[1,3,6,9]

Histologisesti pemfigus-tautien tunnusmerkki on akantolyysi. Pemphigus foliaceuksessa solujen irtoamista havaitaan yleensä ihon sarveiskerroksen alla eli subkorneaalisesti tai jyväsolukerroksessa eli intragranulaarisesti.[1-3,6,9,20] Pemphigus erythematosuksessa voidaan edellisten muutosten lisäksi usein havaita myös vaurioita tyvisolukerroksessa.[2,3,5]

Pemfigus vulgariksessa havaitaan akantolyysin aiheuttamia halkeamia ja vesikelloja tyvisolukerroksen pinnalla eli suprabasaalisesti.[2,3,5] Panepidermaalisessa pustulaarisessa pemphiguksessa epidermiksen sisäisiä märkärakkuloita havaitaan kaikissa solukerroksissa.[2,5] Paraneoplastisen pemphiguksen histopatologisissa muutoksissa on pemphigus vulgariksen, erythema multiformen ja pemphigus foliaceuksen piirteitä.[3]

Akantolyysi ei aina viittaa autoimmuunisairauksiin, sillä myös muissa sairauksissa esiintyy keratinosyyttien irtoamista.[2,3] Pinnalliseen karvatupentulehdukseen voi liittyä jonkin verran akantolyysiä.[3,19,20] Yksittäisiä akantosyyttejä voi esiintyä missä tahansa märkivässä ihottumassa, mutta akantosyyttien runsas esiintyminen viittaa vahvasti pemfigukseen.[1,5,6] Myös ihon sienitulehdukset voivat aiheuttaa samanlaisia kliinisiä oireita ja histopatologisia muutoksia kuin pemphigus foliaceus ja erythematosus.[2,3,21] Iho- ja karvanäytteiden

bakteeri- ja sieniviljelyt sekä histologisten näytteiden erikoisvärjäykset voivat olla tarpeen näiden sairauksien erottelemiseksi.[1,3,21]

Histologisen tutkimuksen perusteella ei voi varmuudella erottaa pemphigus foliaceusta ja erythematososta tai pemphigus vulgaristа ja paraneoplasista pemphigusta toisistaan.[3] Suoralla ja epäsuoralla immunofluoresenssitekniikalla voidaan keratinosyytteihin kohdistuvat vasta-aineet usein osoittaa ja tarkka diagnoosi varmistaa.[1-3,5,19,22,23] On mahdollista, että vasta-ainetasojen määrittämistä voidaan tulevaisuudessa käyttää myös hoidon seurantaan.[23] Toistaiseksi näiden menetelmien sensitiivisyys ja spesifisyys kuitenkin vaihtelevat ja käytännön työssä immunopatologisia testejä ei tavallisesti tehdä, vaan diagnoosi perustuu kliinisiin ja histopatologisiin muutoksiin sekä hoitovasteeseen.[1,24]

Verinäytteen hematologiset ja seerumin biokemialliset muutokset eivät ole spesifisiä pemfigukselle.[1,5,6,9] Verinäytteessä pemfiguksessa havaitaan usein kohtalainen tai voimakas neutrofilia, lievä ei-regeneratiivinen anemia, lievä hypoalbuminemia ja lievä globuliinien nousu.[1,5,6,9] Pemphigus erythematosuksessa tumavasta-ainetesti voi olla positiivinen.[3,5,24]

Hoito

Pemfiguksen hoidossa käytetään sekä systeemistä että paikallista immunosuppressiivista tai immunomodulatorista lääkitystä.[1,5,6,9,2]

Systeeminen hoito

Systeemisesti vaikuttava glukokortikoidihoito on pemfiguksen yleisin hoitomuoto.[1,5,6,9,12,24] Tavallisimmin käytetään prednisonia, prednisolonia tai metyyliprednisolonia immunosuppressiivisella annoksella (taulukko 2).[1,5] Hoitoon vastaamattomissa tapauksissa voidaan vaihtoehtoisesti käyttää triamsinolonia tai deksametasonia.[5] Kissalla hoitovasteen on havaittu olevan selvästi parempi triamsinolonilla hoidettaessa kuin prednisonilla hoidettaessa.[9]

Kun hoitovaste on saavutettu, annosta aletaan vähentää hyvin varovaisesti. Liian nopea vähentäminen johtaa helposti sairauden uusimiseen.[24] Lääkkeen ylläpitoannokseksi valitaan pienin annos, joka pitää oireet hallinnassa. Ylläpitoannos on yksilöllinen ja hoito on usein elinikäinen.[1,6]

Glukokortikoidihoidon tavallisimpia haittavaikutuksia ovat runsas juominen ja virtsaaminen, lihominen, lihaskato, heikkous ja toistuvat infektiot.[12] Yli puolella potilaista vakavat haittavaikutukset ja kykenemättömyys saavuttaa turvallista ylläpitoannosta tekevät pelkästä glukokortikoidihoidosta mahdottoman.[1,12] Jos kortikosteroidihoito ei yksin tehoa tai sovi tai annosta ei pystytä pienentämään hyväksyttävälle tasolle, siirrytään kokonaan toiseen hoitoon tai käytetään hoitojen yhdistelmää.[1,24]

Atsatiopriini on koiralla tavallisin glukokortikoidien ohella käytetty lääkeaine pemfiguksen hoidossa, ja sitä voidaan käyttää joko glukokortikoidihoitoa täydentävänä tai säästävänä lääkityksenä.[1,5,14,25] Kissalla atsatiopriinia ei tule käyttää, koska se voi aiheuttaa vakavan valkosolu- tai verihiutalekadon jo pienellä annoksella.[1,9,25] Lääkkeen vaikutus alkaa hitaasti 3–8 viikon kuluessa.[5,25] Luuydinsuppression ja muiden mahdollisten sivuvaikutusten vuoksi verinäytteitä tulee ottaa aluksi 2–3 viikon välein. Lääkitystä muutetaan verinäytetulosten ja hoitovasteen perusteella.[5,25]

Kissalla klorambusiili on ensisijainen vaihtoehto silloin, kun kortikosteroidihoito ei sovi tai tehoa.[1,5,9] Klorambusiilia voidaan käyttää yksin tai yhdessä glukokortikoidien ja tarvittaessa myös muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa.[5,14] Verinäytteitä tulisi ottaa muutaman viikon välein mahdollisen luuydinsuppression havaitsemiseksi.[5]

Tetrasykliiniä ja niasiiniamidia on käytetty koiralla pemfigustautien hoidossa vaihtelevalla menestyksellä.[1,5,26] Tetrasykliini ja niasiiniamidi saattavat olla avuksi etenkin pemphigus erythematosuksessa sekä lievässä, hyvin rajoittuneessa pemphigus foliaceuksessa, ja hoito voidaan yhdistää muuhun hoitoon.[1,5,26] Hoitovaste nähdään viimeistään kahdeksan viikon kuluessa lääkityksen aloittamisesta.[26] Mahdollisia lääkkeiden haittavaikutuksia ovat oksentelu, ripuli, syömättömyys ja maksaentsyymien aktiivisuuden kasvu.[5,26]

Siklosporiini on immunomodulatorinen lääkeaine, jota on käytetty koiralla ja kissalla pemfiguksen hoidossa hyvin vaihtelevin tuloksin.[5,25,27,28] Yksin käytettynä sen teho ei alustavissa tutkimuksissa ole ollut hyvä.[27] Siklosporiini on yhdistetty myös glukokortikoidihoitoon.[5] Yleisimpiä sivuvaikutuksia ovat ripuli ja oksentelu.[25,27] Lääkkeen tarjoaminen ruoan kanssa ja annoksen pienentäminen saattavat vähentää haittoja.[25,27] Muita haittavaikutuksia ovat liiallinen karvankasvu, ikenien liikakasvu ja sekundaariset tulehdukset.[27]

Muita pemfiguksen hoidossa harvemmin käytettyjä lääkeaineita ovat muun muassa syklofosfamidi, kultasuolat erityisesti kissalla, dapsoni ja sulfasalatsiini sekä suonensisäisesti annettava ihmisen immunoglobuliini.[1,5,9,14,25]

Paikallishoito

Paikallisesti vaikuttavia glukokortikoideja voidaan käyttää pemphigus erythematosuksessa ja foliaceuksessa, jos muutokset rajoittuvat pienelle alueelle.[1,5] Paikallishoidossa käytetään aluksi voimakkaita kortikosteroideja, kuten beetametasonia tai deksametasonia, ja kun hoitovaste on saavutettu, siirrytään miedompiin valmisteisiin, esimer-



KUVA 1 PICTURE

Punoitusta, haavaumia ja visvaista eritettä pään ja korvien alueella.

Face and ears are covered with erythema, ulcers and exudation.



KUVA 2 PICTURE

Märkänäppylöitä ja rupia takaraajan sisäpinnalla.

Pustules and crusts on the medial thigh.

kiksi 1–2 prosenttiseen hydrokortisoniin.[5]

Takrolimuusi on siklosporiinin kaltainen immunomodulatorinen lääkeaine, mutta arviolta 10–100 kertaa tehokkaampi.[16,25] Takrolimuusia on käytetty paikallisesti 0,1 prosenttisena pemphigus erythematosuksen hoidossa hyvin tuloksin.[16] Takrolimuusilla ei ole paikallisten glukokortikoidien sivuvaikutuksia. Lääkitys voidaan yhdistää muihin hoitoihin.[16] Voidetta levitetään ohuelti ihottuma-alueelle kaksi kertaa vuorokaudessa.[16] Lääkitys saattaa joskus aiheuttaa paikallista ärsytystä.[25] Ihmisellä lääkkeen pitkäaikaiskäyttöön on liitetty ihokasvainten lisääntyminen.[29]

Immunosupressiivinen hoito, ihon immuunivasteen heikkeneminen ja sarveiskerroksen puolustusmekanismien pettäminen voivat johtaa sekundaarisiin tulehduksiin.[12,30] Jos viljelyssä tai sytologisessa tai histologisissa tutkimuksessa havaitaan bakteereita, käytetään antibiootteja sekundaaristen bakteeritulehdusten hoidossa.[12] Tuoreessa retrospektiivisessä tutkimuksessa potilaan ennuste oli parempi, jos potilasta lääkitään antibiooteilla muun lääkityksen ohessa.[12]

Ennuste

Pemfigusten hoitovaste vaihtelee. Pemphigus erythematosus ja panepidermaalinen pustulaarinen pemphigus vastaavat hoitoon yleensä hyvin.[5,24] Pemphigus eythematosus on melko hyvänlaatuinen sairaus, jonka hoidossa on huolehdittava, ettei hoito ole potilaalle haitallisempaa kuin itse sairaus.[24]

Pemphigus vulgariksen hoito voi olla vaikeaa. Hoidosta huolimatta potilas saattaa menehtyä.[1,5,24]

Pemphigus foliaceuksen ennuste on kohtalainen. Suurin osa potilaista vastaa hoitoon, mutta lääkityksen haittavaikutusten vuoksi päädytään usein eutanasiaan jo ensimmäisen hoitovuoden aikana.[6,12] Ennuste paranee, jos potilas on hengissä vielä kymmenen kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.[12] Useimmiten lääkityksen aiheuttamat haittavaikutukset liittyvät kortikosteroideihin. Yleistyneen taudin hoidossa saattaakin olla eduksi aloittaa yhdistelmäterapialla, jolloin kortikosteroidien annosta voidaan laskea nopeammin.[12] Kissalla hoidon aiheuttamia ongelmia esiintyy vähemmän kuin koiralla.[9]

Hoito on usein elinikäinen, mutta pitkäaikainen parantuminen on myös mahdollista. Tällöin oireet eivät palaa immunosuppressiivisen lääkityksen lopettamisen jälkeen.[9,12,14]

TAPAUSSELOSTUS

Yliopistolliseen eläinsairaalaan tuotiin lähetteellä 18 kuukautta vanha landseeruros. Potilaalla oli räjähdysmäisesti, noin kymmenessä vuorokaudessa levinnyt paha ihotulehdus. Oireet olivat alkaneet rupisilla muutoksilla takajalkojen sisäpinnalta ja märkäisellä korvatulehduksella. Näihin eläinlääkäri oli määrännyt amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmää (Synulox® vet 400 mg, Pfizer Oy Animal Health). Seuraavana päivänä oireet olivat pahentuneet ja koiran omis-

TAULUKKO 1 TABLE

Eri pemfigus-tautien oireita.

Clinical symptoms of different pemphigus diseases.

Sairaus Disease	Yleisimmät iho-oireet Most common skin lesions	Iho-oireiden sijainti Location of skin lesions	Muita oireita Other possible signs
PF	Märkärakkulat, ruvet, eroosiot Pustules, crusts, erosions	Naama, korvalehdet, jalat, polkuanturat, kynsivallit. Voi yleistyä Face, pinnae, feet, footpads, nail beds. May generalize	Kuume, väsymys, syömättömyys Fever, lethargy, anorexia
PE	Ruvet, märkäerite, kirsun vaaleneminen Crusts, exudations, depigmentation of nose	Naama, korvat. Face, ears	—
PV	Vesikellot, rakkulat, haavaumat Vesicles, bullae, ulcers	Suuontelo, iho-limakalvoliitosalueet, kainalot, nivustaipeet, kynsivallit Oral cavity, mucocutaneous junctions, axilla, groin, nail beds	Paha haju hengityksessä, kuolaaminen, syömättömyys, väsymys, kuume Halitosis and salivation, anorexia, depression, fever
PPP	Märkärakkulat, ruvet, näppylät Pustules, crusts, papules	Naama, voi yleistyä. Voi olla PF-variaatio Face, may generalize. May be a variation of PF	—
PNP	Haavaumat, PV:n kaltaiset muutokset Ulcers, lesions resemble those of PV	Iho, limakalvot Skin, mucosa	Kasvaintaudin oireet Neoplasia

PF = Pemphigus foliaceus, PE = pemphigus erythematosus, PV = pemphigus vulgaris, PPP = panepidermaalinen pustulaarinen pemfigus, panepidermal pustular pemphigus, PNP = paraneoplastinen pemfigus, paraneoplastic pemphigus

taja otti yhteyttä toiseen eläinlääkäriin. Tässä vaiheessa potilas oli kuumeinen (T = 39,9 °C). Reisien sisäsivut, kirsu ja kuononselkä sekä suupielet olivat rupiset ja karstaiset, korvalehdet märkäiset ja haavaiset. Limakalvoilla ei havaittu muutoksia. Eläinlääkäri epäili pemfigusta, otti ihosta koepaloja ja antoi potilaalle deksametasonia nahanalaisesti 0,25 mg/kg (Dexa-Kel® injektio, Kela Laboratoria n.v.) ja jatkoon prednisonia 1,5 mg/kg/vrk (Prednison® 40 mg, Orion Pharma) suun kautta. Antibioottikuuria jatkettiin. Kuuden päivän kuluttua potilaan oireet olivat pahentuneet, ja omistaja otti uudelleen yhteyttä koepalat ottaneeseen eläinlääkäriin. Potilas lähetettiin jatkohoitoon Yliopistolliseen eläinsairaalaan.

Potilas tuotiin eläinsairaalaan päivystysaikaan. Koiralla oli laajoja märkiviä vereslihalla olevia ihottuma-alueita ympäri kehoa ja se oli kuumeinen, kivulias ja kutiseva. Potilas otettiin tehohoitoyksikköön, ja sille annettiin nesteitä suonensisäisesti (Ringersteril infuusio, Baxter), kipuun levometadonia 0,2 mg/kg nahanalaisesti (L-Polamivet® injektio, Intervet International B.V.) ja antibiootteja suun kautta: kefaleksiinia 25 mg/kg 2 kertaa päivässä (Kefalex vet

TAULUKKO 2 TABLE

Pemfigus-tautien hoidossa käytettävien lääkkeiden aloitusannoksia.

Induction dosages of drugs used to treat pemphigus diseases

Lääke Drug	Aloitusannos koiralla/vuorokausi Induction dose, dog/day	Aloitusannos kissalla/vrk Induction dose, cat/day
Prednisoni, prednisoloni Prednisone, prednisolone	2–4 mg/kg x 1 [kirjoita auki annosohje, esim. 2-4 mg/kg x 2]	4–8 mg/kg x 1
Deksametasoni Dexamethasone	0,2–0,4 mg/kg x 1	0,2–0,4 mg/kg x 1
Triamsinoloni Triamcinolone	0,2-0,6 mg/kg x 1	0,6–2 mg/kg x 1
Atsatiopriini Azathioprine	1,5–2,5 mg/kg 24-48 t välein, every 24-48 h	Ei kissalle Contraindicated in cats
Klorambusiili Chlorambucil	0,1–0,2 mg/kg 24–48 t välein, every 24–48 h	0,1–0,2 mg/kg 24–48 t välein, every 24-48 h
Tetrasykliini ja niasiiniamidi Tetracycline and niacinamide	>10 kg painavalle koiralle 500 mg kumpaakin lääkettä x 3 <10 kg painavalle koiralle 250 mg kumpaakin lääkettä x 3 Dogs weighing >10 kg : 500 mg of each drug x 3 Dogs weighing <10 kg: 250 mg of each drug x 3	—
Siklosporiini Cyclosporine	5–10 mg/kg x 1	5-15 mg/kg x 1

500 mg, Merckle GmbH), metronidatsolia 10 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa (Flagyl 200 mg, Sanofi Aventis). Potilaalle asetettiin myös fentanyyliä sisältävä kipulaastari (Durogesic 100 µg/h, Janssen-Cilag).

Päivystyksessä otetussa verinäytteessä todettiin lievä hypoproteinemia (P-prot 54 g/l, viitearvot 58–77 g/l) ja hypoalbuminemia (P-alb 26 g/l, viitearvot 30–41g/l). Alkaalinen fosfataasi oli hieman normaalia aktiivisempi (P-afos 363 U/l, viitearvot 33–215U/l). Urea-, kreatiniini-, alaniiniaminotransferaasi-, glukoosi-, natrium- ja kalium-arvot olivat normaalit.

Seuraavana päivänä koira rauhoitettiin ihon tarkempaa tutkimista ja karvojen ajoa varten. Koko pään alue, korvat ja silmäluomet sekä peräaukon ympäristö olivat visvaisen ja verensekaisen eritteen peitossa (kuva 1). Ympäri kehoa havaittiin punoittavia haavaisia ihottuma-alueita, joissa oli ruven peittämiä näppylöitä (kuva 2). Polkuanturoita ympäröivä iho oli punoittava ja kuoriutui irti. Suussa ei havaittu muutoksia. Iholta otetuissa sytologisissa näytteissä havaittiin erittäin runsaasti neutrofiilisia granulosyyttejä sekä jonkin verran eosinofiilisia granulosyyttejä ja akantosyyttejä. Märkäisiltä alueilta ja korvista otetuissa levitteissä todettiin lisäksi kokki- ja sauvabakteereita sekä joitakin hiivasoluja (*Malassezia* spp.). Koiralta otettiin lisäksi täydellinen pieni verenkuva ja virtsanäyte.



KUVA 3 PICTURE

Viiden vuorokauden kortikosteroidihoidon jälkeen kuivuneita rupia kuonon selällä, silmien ympärillä ja korvalehdissä.

Crusts on the dorsal muzzle, around the eyes and on the pinnae five days after beginning of the treatment with corticosteroids.



KUVA 4 PICTURE

Kolmen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta märkänäppylät ovat hävinneet. Karvapeite on ohut ja lihakset ovat surkastuneet.

Three months after beginning the treatment pustules have disappeared. The fur coat is thin and musclar atrophy is evident.

Pienessä verenkuvassa havaittiin leukosytoosi, neutrofilia ja vasemmalle siirtyminen, monosytoosi sekä lievä ei-regeneratiivinen anemia. Virtsanäytteen pH oli 8, ominaispaino 1,025, liuskatestissä oli hieman proteiineja (1 +).

Löydösten perusteella differentiaalidiagnooseina olivat toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, pemfigus-taudit, systeeminen lupus erythematosus, lääkeainereaktiot ja syvä pyoderma. Koiran esitiedot ja kliiniset oireet ja löydökset sekä sytologisessa tutkimuksessa havaitut akantosyytit viittasivat pemfigukseen. Veri- ja virtsanäytteissä ei ollut viitteitä systeemisairaudesta. Vaikka koepalojen vastaukset eivät olleet vielä tulleet, päätettiin aloittaa immunosuppressiivinen kortikosteroidilääkitys, sillä koiran tila tuntui huononevan koko ajan antibiootilääkityksestä huolimatta.

Koiralle annettiin prednisonia 1,5 mg/kg kaksi, kefaleksiinia 25 mg/kg kaksi ja enrofloksasiinia 5 mg/kg kerran vuorokaudessa (Baytril® vet 150 mg, Bayer HealthCare AG). Ihoa pestiin päivittäin mikonatsolia ja klooriheksidiiniä sisältävällä sampoolla (Malaseb®, Leo Animal Health). Lisäksi potilaalle annettiin marbofloksasiinia, klotrimatsolia ja deksametasonia sisältäviä korvatippoja (Aurizon®, Vetoquinol S.A). Koiran omistaja epäili, että koiralla saattaisi olla myös syyhypunkkitartunta, joten potilaalle annettiin selamektiiniä niskaan (Stronghold® 240 mg, Pfizer Ltd.). Tukihoitona potilaalle annettiin Hill's a/d -toipilasruokaa ja koira siirrettiin tehohoitoyksikösta sairaalaosastolle toipumaan.

Koiraa hoidettiin sairaalaosastolla viiden vuorokauden ajan. Tänä aikana ihottumamuutokset alkoivat kuivua, ja potilaan vointi koheni (kuva 3). Tulopäivän jälkeen se ei ollut enää kuumeinen ja kutina hävisi vähitellen. Kotiinlähtöpäivänä saatiin ihosta otettujen koepalojen vastaus laboratoriosta (Rest Associates, Englanti). Näytteissä oli subkorneaalinen märkärakkulainen ihotulehdus. Märkärakkuloissa oli rappeutuneita ja ei-rappeutuneita neutrofiilisia granulosyyttejä ja kohtalaisen runsaasti akantosyyttejä. Bakteereita, punkkeja tai ihosieniä ei näytteissä ollut havaittu. Diagnoosi oli vahvistamaton mutta todennäköinen pemphigus foliaceus.

Koiran hoitoon määrättiin prednisolonia 2 mg/kg/vrk (Prednisolon 40 mg, Leiras) jaettuna kahteen antokertaan ja sekundaarituletehdusten hoitoon enrofloksasiinia 5 mg/kg kerran vuorokaudessa. Lääkesampoopesuja ja korvatippojen käyttöä jatkettiin. Prednisolonin annos 2 mg/kg/vrk ei ollut riittävä, vaan iho-oireet pahenivat uudelleen nopeasti. Kolmen vuorokauden kuluttua kotiuttamisesta oireiden uudelleen pahentuessa omistaja harkitsi jo koiran eutanasiaa. Tällöin kortikosteroidin annosta lisättiin takaisin tasolle 3 mg/kg/vrk.

Kolmen viikon kuluttua useimmat ihottumamuutokset olivat kuivuneet ja hävinneet, mutta uusiakin pieniä muutosalueita

ilmaantui edelleen. Lääkityksiin lisättiin atsatiopriini (Imurel 25 mg, GlaxoSmithKline) 1,3 mg/kg kerran vuorokaudessa. Vaikka koira joi ja virtsasi häiritsevän runsaasti, prednisolonin annos säilytettiin ennallaan. Antibioottihoito lopetettiin. Vajaan kuukauden kuluttua omistaja kertoi puhelimitse, että koiran iho oli kokonaan parantunut. Päätettiin laskea joka toisen päivän kortisoniannosta hyvin varovaisesti.

Kolmen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta prednisolonin annos oli 3 mg/kg joka toinen vuorokausi ja 0,8 mg/kg välipäivinä. Atsatiopriinin anto oli muutettu joka toinen vuorokausi tapahtuvaksi lääkitykseksi noin kaksi viikkoa aiemmin. Koira joi ja virtsasi edelleen paljon ja lihakset olivat kuihtuneet. Iho oli kuiva ja hilseilevä, karvapeite hyvin ohut ja karkea, mutta ihomuutokset olivat parantuneet (kuva 4). Kortisonilääkityksen asteittaista vähentämistä päätettiin jatkaa ja mahdollisia jäljellä olevia ihottumamuutoksia hoitaa paikallisesti.

Viisi kuukautta sairauden puhkeamisen jälkeen prednisolonin annos oli 1 mg/kg 48 tunnin välein, atsatiopriinin annos 1,3 mg/kg 48 tunnin välein. Omistaja kertoi puhelimitse, että potilas on pirteä, karva on alkanut kasvaa takaisin ja lääkityksen aiheuttamat sivuvaikutukset ovat hallinnassa. Lääkitystä päätettiin vähentää edelleen, kunnes löytyisi pienin mahdollinen annos, joka pitää oireet hallinnassa.

Tämän jälkeen koiran tapahtumista ei kirjoittajilla ole tietoa.

KIRJALLISUUS

1. Scott DW, Miller WH, Criffin CE. Immune-Mediated Disorders. Kirjassa: Scott DW, Miller WH, Criffin CE. Muller & Kirk's Small Animal Dermatology. 6. painos. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001, 667–704.

2. Suter MM, de Bruin A, Wyder M, Wurm S, Credille K, Crameri FM ym. Autoimmune diseases of domestic animals: an update. Kirjassa: Kwochka KK, toim. Advances in veterinary dermatology volume 3. Boston: Butterworth-Heinemann; 1998, 321–37.

3. Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. Diseases of the epidermis. Kirjassa: Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ, Affolter VK. Skin diseases of the dog and cat. Clinical and histopathological diagnosis. 2. painos. Oxford: Blackwell Science; 2005, 3–74.

4. Iwasaki T. Update of canine autoimmune skin diseases. Konferenssiesitysten kokoelmassa: 29th WSAVA FECAVA HVMS World Congress 6-9.10.2004; Rhodos, Kreikka. 310–2.

5. Rosenkrantz WS. Pemphigus: Current therapy. Vet Dermatol. 2004;15:90–8.

6. Ihrke PJ, Stannard AA, Ardans AA, Griffin CE. Pemphigus foliaceus in dogs: A review of 37 cases. J Am Vet Med Assoc. 1985;186:59–66.

7. White SD, Carlotti DN, Pin D, Bonenberger T, Ihrke PJ, Monet E ym. Putative drug-related pemphigus foliaceus in four dogs. Vet Dermatol. 2002;13:195–202.

8. Noli C, Koeman JP, Willemse T. A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats. Vet Q. 1995;17:123–8.

9. Preziosi DE, Goldschmidt MH, Greek JS, Jeffers JG, Shanley KS, Drobatz K ym. Feline pemphigus foliaceus: a retrospective analysis of 57 cases. Vet Dermatol. 2003;14:313–21.

10. Elmore SA, Basseches J, Anhalt GJ, Cullen JM, Olivry T. Paraneoplastic pemphigus in a dog with splenic sarcoma. Vet Pathol. 2005;42:88–91.

11. Turek MM. Cutaneous paraneoplastic syndromes in dogs and cats: a review of the literature. Vet Dermatol. 2003;14:279–96.

12. Gomez SM, Morris DO, Rosenbaum MR, Goldschmidt MH. Outcome and complications associated with treatment of pemphigus foliaceus in dogs: 43 cases (1994–2000). J Am Vet Med Assoc. 2004;224:1312–6.

13. Ihrke PJ, Stannard AA, Ardans AA, Griffin CE, Kallet AJ. Pemphigus foliaceus of the footpads in three dogs. J Am Vet Med Assoc. 1985;186:67–9.

14. Olivry T, Bergvall KE, Atlee BA. Prolonged remission after immunosupressive therapy in six dogs with pemphigus foliaceus. Vet Dermatol. 2004;15:245–52.

15. Olivry T, LaVoy A, Dunston SM, Brown RS, Lennon EM, Warren SJ ym. Desmoglein-1 is a minor autoantigen in dogs with pemphigus foliaceus. Vet Immunol Immunopathol. 2006;110:245–55.

16. Griffies JD, Mendelsohn CL, Rosenkrantz WS, Muse R, Boord MJ, Griffin CE. Topical 0,1% tacrolimus for the treatment of discoid lupus erythematosus and pemphigus erythematosus in dogs. J Am Anim Hosp Assoc. 2004;40:29–41.

17. Olivry T, Joubeh S, Dunston SM, Nishiyama T, Ghohestani RF. Desmoglein-3 is a target autoantigen in spontaneous canine pemphigus vulgaris. Exp Dermatol. 2003;12:198–203.

18. Olivry T, Alhaidari Z, Ghohestani RF. Anti-plakin and desmoglein autoantibodies in a dog with pemphigus vulgaris. Vet Pathol. 2000;37:496–9.

19. Steeves EB, Chelack BJ, Clark EG, Haines DM. Altered immunohistochemical staining for desmoglein in skin biopsies in canine pemphigus foliaceus. J Vet Diagn Invest. 2002;14:53–6.

20. Kuhl KA, Shofer FS, Goldschmidt MH. Comparative histopathology of pemphigus foliaceus and superficial folliculitis in the dog. Vet Pathol. 1994;31:19–27.

21. Parker WM, Yager JA. Trichophyton dermatophytosis – A disease easily confused with pemphigus erythematosus. Can Vet J. 1997;38:502–5.

22. Honda R, Nishifuji K, Olivry T, White SD, Momoi Y, Iwasaki T. Detection of circulating antibodies using living keratinocyte staining on MCA-B1 method in dogs with pemphigus foliaceus. Research in Veterinary Science 2004;77:105–13.

23. Nishifuji K, Yoshida-Yamakita K, Iwasaki T. A canine pemhigus foliaceus case showing parallel relationship of disease activity and titer of serum antikeratinocyte cell surface antibodies. J Vet Med Sci. 2005;67:943–5.

24. Colombini Osborn S. Autoimmune diseases in the dog. Konferenssiesitysten kokoelmassa: North American Veterinary Conference vol 20; 7.–11.1.2006; Orlando, Yhdysvallat. 368–9.

25. Griffin CE. Current use of immunomodulators. Konferenssiesitysten kokoelmassa: North American Veterinary Conference vol 20; 7.–11.1.2006; Orlando, Yhdysvallat. 371–3.

26. White SD, Rosychuk RA, Reinke SI, Paradis M. Use of tetracycline and niacinamide for treatment of autoimmune skin diseases in 31 dogs. J Am Vet Med Assoc. 1992;200:1497–500.

27. Robson DC, Burton GG. Cyclosporin: applications in small animal dermatology. Vet Dermatol. 2003;14:1–9.

28. Olivry T, Rivierre C, Murphy KM. Efficacy of cyclosporine for treatment induction of canine pemphigus foliaceus. Vet Rec. 2003;152:53–4.

29. Wooltorton E. Eczema drugs tacrolimus (Protopic) and pimecrolimus (Elidel): cancer concerns. J Can Med Assoc. 2005;172:1179-80.

30. Ordeix L, Lloret A, Fondevila D, Dubey JP, Ferrer L, Fondati A. Cutaneous neosporosis during treatment of pemfigus foliaceus in a dog. J Am Anim Hosp Assoc. 2002;38:415–9.

KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Mirja Kaimio, ELL
Vuosaaren eläinklinikka VuoVet,
Leikosaarentie 11, 00980 Helsinki
mirja.kaimio@vuovet.fi

Leena Saijonmaa-Koulumies, PhD, eläinlääketieteellisen dermatologian dosentti, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri
Helsingin yliopisto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, kliinisen eläinlääketieteen laitos, PL 57, 00014 Helsingin yliopisto