

المرشد العلاجي للفقاعاني الفقاعي

Bullous Pemphigoid (B P)

العميد الطبيب قاسم حبيب

2018

مقدمة :

يعتمد الخيار العلاجي للفقاعاني الفقاعي على شدة المرض، وعلى المراضات المرافقة. في الماضي، واستجابةً للأهداف العلاجية (حصر إنتاج الأجسام الضدّية الذاتية، وتثبيط تحرُّر الوسائط قبيل الالتهابية)، كانت المعالجة بالكورتيكوستيروئيدات الجهازية هي المعالجة الهجومية الأكثر استخداماً في الأشكال المنتشرة من الفقاعاني الفقاعي.

في السنوات الأخيرة، ومع تغيُّر الأهداف العلاجية (ضبط بسيط للالتهاب الجلدي بالمعالجة الموضعية) فقد حلَّت المعالجة بالكورتيكوستيروئيدات الموضعية محلَّ المعالجة الجهازية بهدف الحدِّ من الآثار الجانبية، والتي تكون غالباً خطيرة عند المسنين الذين يشكِّلون الأرضية الانتقائية للفقاعاني الفقاعي (نسبة الوفيات مع المعالجة الموضعية 24 % مقارنةً بـ 41 % في حالة العلاج الجهازية بالكورتيكوستيروئيدات).

إنَّ معالجة الفقاعاني الفقاعي بالكورتيكوستيروئيدات الموضعية القوية (كالـ Clobetasol 0.5 % propionate cream) بجرعة 20 – 40 غرام / يوم كعلاج هجومي هي معالجة فعّالة، مع آثار جانبية أقلَّ ومعدَّل بقيا أعلى مقارنةً بالمعالجة الجهازية بالكورتيكوستيروئيدات بجرعة 1 ملغ / كغ / يوم.

بشكل عام، عند مرضى الفقاعاني الفقاعي، يُوصى كخطِّ علاجي أول بالاستخدام طويل الأمد للكورتيكوستيروئيدات الموضعية القوية عند كل المرضى (خاصةً عند المسنين و / أو سوء الحالة العامة)، ويمكن مشاركتها بعلاج جهازية؛ والفترة الوسطية للمعالجة بالكورتيكوستيروئيدات الموضعية (عندما تُستعمل لوحدها) هي 12 شهراً.

وسواء كانت المعالجة بالكورتيكوستيروئيدات موضعية أو جهازية فالنكس شائع، وتقدر نسبته بـ 40 – 50 % خلال السنة الأولى.

المعالجة في حالة الإصابة الخفيفة و / أو الداء الموضَّع (إصابة أقل من 10 % من سطح الجسم، و أقل من 10 نفاطات جديدة / يوم) :

معظم الأطباء يفضّلون معالجة هذه الحالات بالكورتيكوستيروئيدات الموضعية القوية جداً (كالـ 0.5 % Clobetasol propionate cream) والتي تُطبَّق مرتين / يوم على كامل سطح الجسم [10 – 20 غرام / يوم]، وبعد تندُّب الآفات الجلدية، يتمّ إنقاص الجرعة تدريجياً على مدى عدة أشهر.

وبهذه الجرعات هناك عبورٌ جلديٌّ للكورتيكوستيروئيدات إلى الدوران، وبالتالي هناك آثارٌ جانبية موضعية وعامةٌ لهذه المعالجة الموضعية، لكنّها أقلّ من الآثار الجانبية للعلاج بالكورتيكوستيروئيدات الجهازية.

المعالجة في حالة الداء المعتدل (إصابة بين 10- 30 % من سطح الجسم، مع أقلّ من عشر نفاطات جديدة / يوم) :

خطّ أول :

✓ كورتيكوستيرويد موضعي قوي جداً (كالـ 0.5 % Clobetasol propionate cream) يُطبَّق على كامل الجسم مرتين / يوم [20 – 30 غرام / يوم]، وفيما بعد، بعد تندُّب الآفات الجلدية، يتمّ إنقاص الجرعة تدريجياً على مدى عدة أشهر.

✓ مع أو بدون كورتيكوستيروئيدات فموية : Prednisolone بجرعة 0.5 ملغ / كغ / يوم

خطّ ثاني :

يمكن أن يُشارك النظام العلاجي السابق بـ : (وهذه العلاجات يمكن أن تُستخدم لوحدها في حالة وجود مضادّ استطباب لاستخدام الكورتيكوستيروئيدات)

❖ المثبِّطات المناعية :

(a) خاصةً Azathioprine (Imuran®) :

0.5 – 2.5 ملغ / كغ / يوم (50 – 150 ملغ / يوم)

(b) Mycophenolates :

✓ Mofetil (Cellcept®) : 2 غرام / يوم

✓ Mycophenolic acid (myofortic®) : بجرعة 1.44 غرام / يوم

(c) Methotrexate : 7.5 – 20 ملغ / الأسبوع

❖ Dapsone :

بجرعة 0.5 – 1.5 ملغ / كغ / يوم (وسطياً 100 ملغ / يوم)، وهو قد يكون مفيداً في المعالجة الهجومية للفقاعاني الفقاعي، خاصةً بوجود إصابة مخاطية (مع الانتباه لإمكانية وجود عوز في خميرة G6PD).

❖ الـ Cyclines :

Tetracycline (بجرعة 2 غرام / يوم)، أو Minocycline ، أو Doxycycline (بجرعة 200 ملغ / يوم)، لوحدها أو الأفضل بالمشاركة مع الـ Nicotinamide (بجرعة 500 – 2000 ملغ / يوم) تعطي بعض النجاح في المعالجة الهجومية للفقاعاني الفقاعي، وقد تخدم كعلاج بديل عند وجود مضاة استطباب واضح للكورتيكوستيروئيدات الجهازية، كما يمكن أن تُستخدم هذه المركبات بالمشاركة مع الكورتيكوستيروئيدات الموضعية والاستنتاجات السابقة تتطلبُ توثيقاً إضافياً).

❖ Erythromycin, Penicillins

❖ Sulfonamides

❖ معدّلات مناعية " Immunomodulators " موضعية كالـ Tacrolimus (وفائدتها بحاجة إلى توثيق إضافي).

المعالجة في حالة الداء الجلدي المنتشر التطوّري (الشديد) :

يُعرّف الداء الشديد بأنه ظهور أكثر من عشر نفاطات جديدة في اليوم و/ أو وجود آفات تصيب مساحات واسعة من الجسم (إصابة أكثر من 30 % من سطح الجسم)، وفي هذه الحالة تكون المعالجة كالتالي :

الخطّ الأول كمعالجة بدئية : الكورتيكوستيروئيدات :

❖ كورتيكوستيروئيدات موضعية قوية جداً (Clobetasol propionate cream 0.5 %)

بجرعة عالية، تُطبّق على كامل سطح الجسم مرتين / يوم [40 غرام / يوم]، وفيما بعد، بعد تندّب الآفات الجلدية، يتمّ إنقاص الجرعة تدريجياً على مدى عدة أشهر.

ويمكن لهذه المعالجة أن تُعطي أفضلَ ضبطٍ للفقاعاني الفقاعي (97 – 100 %)، مع تحسين معدّل البقيا عند المرضى بإنقاص التأثيرات الجانبية الخطيرة للمعالجة الجهازية بالكورتيكوستيروئيدات الجهازية، وهذه المعالجة الموضعية يتمّ تجربتها أولاً في الغالب.

❖ يُضاف لهذه المعالجة الموضعية بالكورتيكوستيروئيدات :

✓ كورتيكوستيروئيدات فموية (Prednisolone : 0.5 – 1 ملغ / كغ / يوم) : وهي ضرورية لضبط الداء المنتشر (لكن مع زيادة خطر التأثيرات الجانبية الهامة، خاصةً عند المسنين)، حيث يتمّ ضبط المرض عادةً خلال 1 – 2 أسبوع (نسبة ضبط المرض مع هذا النظام العلاجي 70 - 80 %)، بعدئذٍ يتمّ تخفيف الجرعة تدريجياً خلال 6 – 9 أشهر وأحياناً أكثر (بعض الأطباء يبدؤون بتخفيف جرعة ال Prednisolone حالما يتوقف ظهور آفات جديدة أو بعد غياب الحكمة بأسبوعين)

✓ العلاج النبضي بال Methylprednisolone وريدياً : قد يكون متطلباً للضبط السريع للمرض، ويُعطى بجرعة 1 غرام / يوم لمدة 3 – 5 أيام متعاقبة تسريباً وريدياً خلال 2 – 3 ساعات، مع مراقبة مستمرة بالمونيتور القلبي، يُستكمل العلاج بعد ذلك بال Prednisolone فموياً.

الخطّ الثاني : علاجات إضافية :

يمكن أن تضاف العلاجات التالية للعلاج الكورتيكوستيروئيدي، أو تُستخدم منفردة إذا كان هناك مضادّ استطباب للعلاج بالكورتيكوستيروئيدات :

❖ **المركّبات المثبّطة للمناعة** : وتفيد في تخفيف جرعة الكورتيكوستيروئيدات المستخدمة، وهي تُستخدم عندما تفشل الكورتيكوستيروئيدات لوحدها في ضبط المرض، وجود مضادّ استطباب للكورتيكوستيروئيدات و / أو وجود أمراضات مرافقة توجب تحديد جرعة الكورتيكوستيروئيدات المستخدمة (داء سكري، هشاشة عظام، دُهان "Psychosis").

إنّ اختيار المثبّط المناعي يعتمد على نمط آثاره الجانبية، الحالة العامة للمريض، وخبرة الطبيب.

A. **Azathioprine (Imuran®)** : هو المثبّط المناعي الأكثر استخداماً في الفقاعاني الفقاعي، ونتائجه العلاجية متباينة (عند استخدامه كمعالجة إضافية للعلاج بالكورتيكوستيروئيدات).

الجرعة : 0.5 – 2.5 ملغ / كغ / يوم (50 - 150 ملغ / يوم)، وهذه الجرعة يجب أن تُضبط وفق معدل ال Thiopurine methyl transferase "TPMT"، فعند وجود مستوى منخفض لل TPMT تُعدّل الجرعة بهدف زيادة الفاعلية وإنقاص التثبيط النقوي.

B. Mycophenolates : فائدتها غير موثقة جيداً في علاج الفقاعاني الفقاعي

✓ Mofetil (Cellcept®) : 1 - 3 غرام / يوم

✓ Mycophenolic acid (myofortic®) : 1.44 غرام / يوم

C. Methotrexate : بجرعة 7.5 – 20 ملغ / الأسبوع.

عند استخدامه كمعالجة إضافية مع الكورتيكوستيروئيدات أعطى نتائج علاجية واعدة، وهو بحاجة إلى تقييم إضافي.

عند الكهول، تتطلب جرعة الـ Methotrexate ضبطاً دقيقاً حيث أنّ الوظيفة الكلوية تكون منخفضة غالباً، وإن جرعة 2.5 – 12.5 ملغ / الأسبوع تكون كافية عند هؤلاء المرضى.

D. Chlorambucil : 2 – 4 ملغ / يوم (جرعة وحيدة على الريق).

وهو يُسبب تثبيطاً نقوياً، ويزيد على المدى الطويل من خطر تطوير ابيضاض دم؛ لكن ليس له سمية على المثانة .

E. Cyclophosphamide (Endoxan®) : هذا المركب مضاد قوي للمفاويات B،

وله تأثير ملحوظ في علاج الأمراض المناعية الذاتية، وما يحد من استخدامه هو آثاره الجانبية الهامة (تثبيط نقي العظم، عقم، التهاب مثانة نزفي، زيادة خطر حدوث سرطان مثانة على المدى الطويل، ..)، ويُحتفظ به للمرضى الذين فشلوا في الاستجابة للمعالجة التقليدية المثبطة للمناعة بالـ Azathioprine أو الـ Mycophenolate mofetil ؛ علماً أنّ فائده كمعالجة إضافية للعلاج بالكورتيكوستيروئيدات الجهازية لم تُوثق جيداً حتى اليوم في المعالجة الهجومية للفقاعاني الفقاعي.

الجرعة :

○ 1 – 3 ملغ / كغ / يوم (عادةً 50 – 200 ملغ / يوم)

○ أو 500 – 1000 ملغ / م² من سطح الجسم وريدياً مرة كل أربعة

أسابيع لمدة شهرين، مع جرعة فموية يومية منخفضة منه.

❖ **Dapsone** : 0.5 – 1.5 ملغ / كغ / يوم (وسطياً 100 ملغ / يوم)

❖ **Doxycycline** : لوحده (200 ملغ / يوم)، أو بالمشاركة مع الـ Nicotinamide بجرعة (

500 – 2000 ملغ / يوم) تمّ تجربته مع بعض النجاح، وهو قد يخدم كعلاج بديل عند

وجود مضاد استطباب واضح للكورتيكوستيروئيدات الجهازية.

الخط الثالث :

• Anti-TNF α :

✓ Rituximab :

يتكوّن من أجسام ضديّة وحيدة النسيلة مضادّة لـ CD²⁰ موجّهة ضدّ اللمفاويات B (الـ CD²⁰ هو غليكوبروتين عبرغشائي يتظاهر نوعياً على اللمفاويات B).

يُستخدم في الحالات المعنّدة على العلاجات التقليدية، وجود مضادّ استطبّاب لاستخدام مثبّطات المناعة التقليدية، أو فشل المشاركة العلاجية بين الستيروئيدات الجهازية والمثبّط المناعي لمدة أكثر من ثلاثة أشهر.

يمكن أن يُستخدم لوحده أو بالمشاركة مع الكورتيكوستيروئيدات الجهازية.

الجرعة : هناك طريقتان علاجيتان :

○ 375 ملغ / م² من سطح الجسم أسبوعياً لمدة أربعة أسابيع.

○ وحديتاً : حقنتان لـ 1 غرام من الـ Rituximab بفاصل أسبوعين.

وكلا النظامين العلاجيين ربّما نحتاج إلى إعادتهما كل 3 - 6 أشهر.

يبدأ التأثير العلاجي للـ Rituximab عادةً بعد 8 - 16 أسبوعاً من أول حقنة، وربّما

أطول، وقد يستمر التحسن لمدة 12 - 18 شهراً.

✓ Omalizumab : يستخدم في الحالات المعنّدة على العلاجات التقليدية، وإنّ

استخدام هذا المركّب يعتمد على وجود الأجسام الضدية الذاتية Ig E المضادّة للـ

BP 180 في مرضى الفقعاعاني الفقاعي (BP) التي ربّما تساهم في الأذى النسيجي.

• الامتزاز المناعي "Immunoabsorption" :

يُستطبّ عند وجود مضادّ استطبّاب لمثبّطات المناعة التقليدية، أو في حالة استمرار

المرض \leq ثلاثة أشهر مع فشل العلاجات التشاركية بين الكورتيكوستيروئيدات الجهازية

والمثبّطات المناعية.

طريقة العلاج : 3 - 4 معالجات في أيام متعاقبة كطور هجومي، أمّا تواتر العلاجات

التالية فيعتمد على فعالية المرض : مثلاً 3 - 4 معالجات كل شهر ثمّ بفواصل أطول

بعد ذلك.

• "Plasma Exchange" تبادل البلازما :

استخدم منذ عام 1980 في علاج الأمراض الفقاعية المناعية الذاتية، ومنها الفقاعاني الفقاعي، بهدف تخفيض جرعة الكورتيكوستيروئيدات المستخدمة. لقد بيّنت الدراسات زيادة ضبط الفقاعاني الفقاعي عند مشاركة الـ Prednisolone مع تبديل البلازما.

ونظراً لتأثيرات تبديل البلازما، خاصةً عند المسنين، ولكلفتها، ولفائدها العابرة فيجب اعتبارها كعلاج استثنائية في الفقاعاني الفقاعي.

• الغلوبولينات المناعية الوريدية "IV Ig" بجرعات عالية :

إنّ الغلوبولينات المناعية المعطاة وريدياً بجرعات عالية لها تأثيرات مُعدّلة مناعية، وقد تمّ اقتراحها في الحالات المعنّدة على العلاج التقليدي، لكنّ استخدامها في الفقاعاني الفقاعي أقلّ ممّا هو في الفقاعاني التندّبي أو الفقاع الشائع.

الجرعة :

تُعطى الغلوبولينات المناعية بجرعة شهرية كليّة مقدارها 2 غرام / كغ خلال 2 – 5 أيام متعاقبة / الشهر، إذ تُعطى خلال 2 - 3 أيام إذا كانت الوظيفة الكلوية طبيعية، وخلال 5 أيام عند المرضى ذوي الخطر [مرضى القصور الكلوي، المسنين، البدينين، والمتناولين لأدوية سامّة للكبد الكلوية]، وقد تتطلّب المعالجة أن تُتّابع شهرياً لفترة طويلة.

الآثار الجانبية : الـ IV Ig جيدة التحمّل، لكن قد تسبّب :

☒ صداعاً

☒ أعراضاً تشبه الانفلونزا

☒ هبوط ضغط

☒ وقد تحدث صدمة تأقية عند المرضى الذين لديهم غياب تامّ للـ Ig A ، وهذا

يجب أن يتمّ تحرّيه قبل المعالجة.

النتائج العلاجية للـ IV Ig غير ثابتة في الفقاعاني الفقاعي، إضافةً لكلفتها العالية.

العناية والمعالجة الموضعية لمريض الفقاعاني الفقاعي :

العناية والمعالجة للأفات الجلدية :

تُطبَّق بشكل يومي عند كلِّ المرضى، حتى يتمَّ تندُّب الانتكالات بعد الفقاعية، والهدف هو الوقاية من الإنتان الموضعي، وحتى الجهازي :

○ معقِّمات جلدية : مغاطس بانيو تحتوي موادَّ معقِّمة كال Chlorhexidine، مع أو بدون نشاء القمح، مع تعقيم الفقاعات والانتكالات الجلدية (وخاصةً الثنيات) بال Chlorhexidine .

○ منتجات مجفِّفة: تطبيق سلفاديازين الفضة أونترات الفضة الممدَّدة في محلول مائي (0.5 %) على النفاطات لتجفيفها.

○ الكورتيكوستيروئيدات الموضعية الجلدية القوية أو القوية جداً : تُطبَّق على كامل الجسم.

○ كورتيكوستيروئيدات للحقن الموضعي لبعض الآفات النوعية الجلدية

○ معدِّلات مناعية " Immunomodulators " موضعية كال Tacrolimus : فائدها بحاجة إلى توثيق إضافي.

○ استخدام كريمات مرطِّبة مطرِّبة، أو استخدام رفاذات دهنية معقِّمة عند الحاجة

○ الاستشفاء في الحالات التي تكون فيها الآفات منتشرة واثتكالية، وعندما تكون هناك مراضات مر افقة.

العناية والمعالجة للآفات الفموية :

✓ حمَّامات لجوف الفم باستخدام المعقِّمات كبيكربونات الصوديوم الممدَّدة، أو مرَّكبات أخرى.

✓ كورتيكوستيروئيدات موضعية للاستخدام داخل جوف الفم كال :

○ Clobetasol in orabase : يُطبَّق مباشرةً على الآفات

○ Clobetsol oral gel : يُطبَّق مباشرةً على الآفات

✓ كورتيكوستيروئيدات للحقن الموضعي لبعض الآفات النوعية داخل الفم

✓ مضادات فطرية فموية : للوقاية ولعلاج الفطور الفموية (كالمبيضات البيض)

عناية عينية : عند الحاجة لذلك

إجراءات علاجية عامَّة :

لعلاج الاضطرابات المرضية الناجمة عن المرض أو المضاعفات العلاجية : Calcium ، Vit D ،

مسكِّنات، و اقيات معدة، لقاحات (ما عدا الحيَّة المُضعِّفة)، ...

المتابعة ومراقبة النتائج العلاجية :

إنّ تقييم الفعالية العلاجية يكون سريراً قبل كلّ شيء، مع متابعة أسبوعية حتى الضبط السريري للمرض، ثمّ شهرياً لمدة ثلاثة أشهر، ثمّ نصف سنوياً حتى وقف العلاج.

عند استخدام الـ Prednisolone فمويّاً بجرعة 0.5 – 1 ملغ / كغ / يوم (حسب شدة المرض) يتمّ الوصول إلى ضبط المرض (أي غياب أو وجود عدد قليل من الفقاعات الجديدة يومياً) خلال 10 – 20 يوماً وسطياً، وبعد ضبط المرض يكون تندّب الفقاعات والانتكالات سريعاً.

تالياً، يتمّ تخفيض بطيء لجرعة الكورتيكوستيروئيدات الجهازية خلال 4 – 6 أشهر حسب التقييمات السريرية المنتظمة، حتى الوصول إلى جرعة صيانة بحدود 0.1 ملغ / كغ / يوم من الـ Prednisolone أو ما يكافئه.

النكس : معدّل النكس هو 39 – 46 % (حسب شدة الإصابة) في نهاية السنة الأولى من المعالجة بالـ Prednisolone، ويحدث النكس خاصةً في الأشهر الثلاثة التالية لوقف العلاج بالكورتيكوستيروئيدات (الجهازية أو الموضعية).

العوامل الإنذارية للنكس :

- بقاء ايجابية اختبار الـ DIF
- معدّل مرتفع للأجسام الضدّية Anti-BP 180 أكثر من 27 UI باختبار الـ ELISA لحظة وقف المعالجة.

وفي حالة النكس تُزاد جرعة الكورتيكوستيروئيدات المستخدمة ثانيةً، ويمكن أن يُضاف مثبّط مناعي عند الحاجة، أو تُستخدم طرائق علاجية أخرى.

مدة المعالجة في الفقاعاني الفقاعي :

لم تُوثق المدة المثالية للمعالجة، لكن يتطلّب مرضى الفقاعاني الفقاعي عادةً 6 – 12 شهراً من العلاج، اعتماداً على شدة المرض والاستجابة العلاجية؛ وتتضمّن هذه الفترة طور معالجة صيانية نستمرّ فيه بإعطاء جرعة فموية منخفضة من الـ Prednisolone (أقلّ من 10 ملغ / يوم)، أو علاجاً موضعياً بالـ 0.5 % Clobetasol propionate cream بمقدار 10 غرام / الأسبوع، حيث نستمرّ بإعطائه لمدة 1 – 6 أشهر بعد انتهاء فعالية المرض.

من المهمّ : تخفيف المضاعفات إلى الحدّ الأدنى (بالنسبة للآفات الجلدية ومضاعفات المعالجة الجهازية).

.....

المراجع :

1 – Dermatology (Fourth Edition - 2018) : Jean L BOLOGNIA

2 – Rook's Textbook of Dermatology : Ninth Edition – 2016

3 – Dermatologie (5^e Edition) : Jean-Hilaire SAURAT

4 – Protocole national de diagnostic et de soins pour les Maladies bulleuses auto-immunes - France

5 – Pemphigoide Bulleuse : Revue De La Litterature

.....