C.7. Dermatoze buloase autoimune: pemfigusuri, pemfigoid bulos. Dermatita herpetiformă Duhring-Brocq

 **DERMATOZELE BULOASE**

 Sunt afecţiuni cutanate care au ca lezi­une elementară reprezentativă bula (flicte­na). Cercetările de microscopie electronică, imunohistopatologie şi biologie moleculară efectuate în ultimul deceniu au făcut po­sibilă cunoaşterea mai exactă a mecanis­melor de producere şi a localizării cât mai exacte a flictenelor permiţând o încadrare şi o departajare cât mai exactă a dermatozelor buloase.

 ***Clasificare***

 În raport cu topografia intracutanată bulele pot fi clasificate în :

* *Intraepidermice,* patognomonice pen­tru pemfigusuri, ele fiind consecinţa alterării coeziunii interkeratinocitare.
* *Joncţionale,* provenind prin disocierea laminei lucida, reprezentative pentru pemfigoidul bulos, pemfigoidul cica­tricial etc.
* *Subepidermice*, în care dislocarea se produce sub lamina densa a zonei baza­le subepidermice. Acest tip de flictenă caracterizează dermatita herpetiformă Dühring-Brocq, epidermoliza buloa­să distrofică şi epidermoliza buloasă dobândită, porfiria cutanată tardivă a adultului, eritemul polimorf bulos (ti­pul dermic), erizipelul bulos.

 Dermatozele buloase cu mecanism autoimun, după localizarea flictenei, cuprind:

* dermatoze buloase autoimune *intraepidermice*:
* pemfigusurile
* dermatozele buloase autoimune *subepidermice*:
* pemfigoidul bulos
* pemfigoidul cicatricial
* pemfigoidul gestationes
* dermatita herpetiformă Dühring-Brocq
* dermatita cu IgA liniară
* epidermoliza buloasă dobândită

 **Pemfigusurile**

 Pemfigusurile sunt afecţiuni buloase autoimune care rezultă din alterarea şi dis­pariţia coeziunii interkeratinocitare în urma acţiunii autoanticorpilor asupra desmo­zomilor. Desmozomii fac parte din struc­turile de coeziune keratinocitară, ei fiind formaţiuni multimoleculare. În structura lor au fost izolate două grupe de proteine (însumând 15 proteine diferite), glicoprote­inele transmembranare şi proteinele plăcii desmozomale:

1. *Glicoproteinele transmembranare* fac parte din moleculele de adeziune (factor esenţial în menţinerea integrităţii epider­mice). Ele sunt structurile ţintă pe care le vizează autoanticorpii în pemfigus şi sunt reprezentate de *desmocolină* şi *desmoglei­nă* (din familia caderinelor).
2. *Proteinele plăcii desmozomale* consti­tuie partea citoplasmatică a desmozomului (includ *plakoglobina* şi *desmoplakina*).

 *Clasificare*

 Pemfigusurile se împart în :

* Pemfigusul vulgar, cu următoarele va­riante clinice:
* Pemfigusul vegetant
* Pemfigusul neonatal
* Pemfigusul herpetiform
* Pemfigusul foliaceu (PF)
* Forma sporadică (europeană)
* Forma endemică (braziliană)
* Forma localizată de PF sau Pemfigusul eritematos (seboreic)
* PF indus medicamentos
* Pemfigusul cu IgA
* Pemfigusul iatrogen
* Pemfigusul paraneoplazic

 În raport cu localizarea bulei în epiderm, atât în pemfigusul vulgar cât şi în cel vege­tant, bulele se dezvoltă în porţiunea inferi­oară a stratului malpighian, motiv pentru care aceste forme clinice sunt considerate de unii autori drept *pemfigusuri profunde*, spre deosebire de alte forme de pemfigus (foliaceu, seboreic, iatrogen) în care bulele sunt situate în stratul granulos sau în partea superioară a malpighianului, motiv pentru care acestea poartă denumirea de *pemfigu­suri superficiale*.

 **Pemfigusul vulgar**

 Este cea mai frecventă și mai gravă for­mă de pemfigus.

 ***Epidemiologie***

 Afectează în egală măsură ambele sexe şi este întâlnit mai ales între 50-70 ani, putând, însă, debuta la orice vârstă. La copil, este rar şi apare de regulă după prima decadă de viaţă.

 Interesează mai frecvent unele grupări etnice, de exemplu, evreii, predispoziţia genetică fiind datorată grupelor HLA-B38, HLA-DR4 mai frecvent întâlnite la această categorie de populație.

 *Etiopatogenie*

 Etiopatogenia pemfigusului este un pro­ces complicat şi încă, în studiu. **Acantoliza** (formarea bulei fără lezarea majoră a celu­lelor) este rezultatul acţiunii autoanticor­pilor, a proteazelor, plasminelor şi a unor celule sanguine (polimorfonucleare, limfo­cite, plachete), fără însă a fi precizat cine iniţiază procesul.

 Sunt acceptaţi astăzi ca factori declanşatori:

* expunerea prelungită la soare (ultraviolete)
* expunerea la radiaţii ionizante (pemfigu­sul apare la locul iradierii în interval de o lună până la un an de la expunere)
* arsurile (debutul pemfigusului fiind între 3 luni şi 1 an postarsură)
* infecţiile.

 Antigenele țintă din pemfigusul vulgar sunt *desmogleina 1* de 160 kDa cu predo­minanță la nivelul leziunilor cutanate și *desmogleina 3* de 130 kDa cu predominan­ță la nivelul mucoaselor. Când există mani­festări cutaneo-mucoase se găsesc ambele tipuri de antigene.

 ***Tablou clinic***

 Manifestările clinice ale pemfigusului vulgar se pot localiza numai pe tegumente, numai la nivelul mucoaselor sau simultan pe ambele structuri.

 Debutul este insidios şi la peste jumătate din adulţii afectaţi (iar la copii până la 80% din cazuri) are loc pe *mucoase* cel mai ade­sea în cavitatea bucală. La acest nivel apar flictene cu viaţă scurtă (neluate în seamă de pacienţi) care în scurt timp devin, prin ru­pere, eroziuni trenante şi dureroase pentru care bolnavii ajung de obicei în serviciile de stomatologie sau ORL. Aceste eroziuni de forme şi dimensiuni va­riate, cu guleraş epidermic periferic şi baza roşu intens contrastează cu restul mucoasei. Se localizează mai frecvent pe palat, gingii şi mucoasa jugală.

1. Mai rar, debutul leziunilor de pemfigus are sediul pe mucoasa genitală unde se ma­nifestă, cel mai frecvent, cu eroziuni. Pot fi afectate mucoasa vulvo-vaginală sau cer­vico-vaginală, iar jumătate dintre paciente sunt asimptomatice. Mai pot fi afectate mucoasele nazală, laringiană și conjunctivală. Manifestările de la nivelul mucoaselor pot preceda cu luni (în medie 5 luni) sau chiar ani de zile fenomenele cutanate.

 *Erupţia tegumentară clasică* constă din prezența unor flictene de dimensiuni mari, flasce, conținând un lichid serocitrin, dispuse pe piele aparent sănătoasă, fără a fi precedate sau însoţite de simptomatologie subiectivă su­părătoare. Aspectul la debut este monomorf, bulele confluează, conţinutul lor devine repe­de tulbure și ulterior se sparg lasând zone mari denudate. Ulterior, aspectul erupției devine polimorf, deoarece bulele se află în momente de evoluție diferite, iar după vindecare apar leuco- sau melanodermii se­cundare postlezionale. În lipsa instituirii tratamentului, erupția cutanată are tendința la generalizare, starea generală a pacientului se alterează, asoci­indu-se slăbirea rapidă în greutate, chiar caşexia, tulburări digestive, febră şi chiar exitusul într-o perioadă de timp mai scurtă de un an.

 Menţionăm un test clinic care constă din apariția unei noi bule apărută din cauza cli­vajului epidermic rezultat prin presarea te­gumentului cu degetul pe o zonă cu substrat osos, *semnul Nikolsky.*

 ***Diagnosticul pozitiv***

 Diagnosticul pozitiv al pemfigusului se face pe baza examenului clinic și prin in­vestigaţii paraclinice:

* *Citodiagnosticul Tzanck*, evidenţiază celulele epidermice acantolitice pe un fro­tiu colorat May-Grünwald-Giemsa. Acesta se obține prin realizarea unei amprente de la baza bulei după eliminarea lichidului.
* *Examenul histopatologic* evidențiază bula intraepidermică suprabazală, în care plutesc celulele acantolitice, izolate sau grupate în plaje. Aceste celule au aspect monstruos, dar nu de tip neoplazic**.**
* *Imunofluorescența directă* efectuată pe tegument indemn sau din marginea unei flictene arată prezenţa unui reţele fluorescente strălucitoare, formată din depozite de IgG (uneori şi IgA) asociate sau nu cu fracţiunea C3 a complementului.
* *Imunofluorescenţa indirectă* evidenţiază prezenţa anticorpilor anti-substanţă interce­lulară (anti-SIC) reprezentaţi de IgG circu­lante din serul pacientului.
* *Reacţia ELISA* este mult mai sensibi­lă și specifică în comparație cu tehnicile de imunofluorescenţă, identifică anticorpi anti-desmogleină.
* *Tehnicile de imunoprecipitare şi imu­notransfer* au permis identificarea desmo­gleinei 3 asociată cu desmogleina 1, ce constituie aşa numitul “antigen al pemfi­gusului vulgar

***Diagnostic diferenţial***

 Diagnosticul diferenţial se face cu cela­lalte dermatoze buloase (autoimune, infec­ţioase, imunoalergice, congenitale).

 ***Tratament***

 Tratamentul trebuie instituit cât mai precoce deoarece poate determina limitarea erupției și un prognostic mai bun.

 Tratamentul pemfigusului vulgar se poate face cu:

1. *Tratament general*
* corticoterapia generală - începută prin doze de atac (Prednison), 2-3 săptămâni, cu scădere lentă, în func­ţie de evoluţia clinică, urmată de o doză de întreţinere, sau puls-te­rapia cu Metilprednisolon în perfuzie in­travenoasă, urmată de o doză mai mică de Prednison pe cale orală
* imunosupresoare: Azatioprină, Ciclofosfamidă, Metotrexat, Ciclosporină, Micofenolat mofetil
* plasmafereza
* Dapsona în combinație cu alte imunosupresoare
* anticorpi monoclonali anti CD20 – Rituximab, eficient chiar în cazurile re­fractare la alte imunosupresoare
* imunoglobuline intravenos

 În formele cu erupţie extinsă sau cu evoluţie gravă se asociază corticoterapia cu una dintre celelalte terapii menţionate.

1. *Tratamentul local*
* constă în toaleta leziunilor cu soluţii an­tiseptice neiritante urmată de aplicaţii de topice antilevurice şi antimicrobiene pen­tru prevenirea suprainfecţiei
* dermatocorticozii sunt utili în formele localizate sau asociaţi corticoterapiei sis­temice; pentru leziunile pe mucoase se folosesc geluri sau orabase cu corticoizi.

 **Forme clinice de pemfigus vulgar:**

 **1. Pemfigusul vegetant** reprezintă până la 2% din totalul cazurilor de pemfigus şi poate evolua sub două *aspecte clinice*, am­bele fiind caracterizate de leziuni papilo­matoase şi vegetante cutaneo-mucoase care se dezvoltă în zonele pliurilor.

 *Forma Neumann*, debutează prin flicte­ne localizate în pliurile mari pe care ulteri­or se organizează formaţiuni vegetante, pe când în *forma Hallopeau* vegetaţiile nu suc­ced unor bule, ele fiind secundare unor pus­tule şi eroziuni din spaţiile intertriginoase.

 *Histologic,* este prezentă acantoliza suprabazală și papilomatoza cu inclava­rea epidermului în derm, cu hiperkerato­ză și formarea de scuamo-cruste.

 ***Tratamentul pemfigusului vegetant***

 Tratamentul constă din administrarea corticoterapiei pe cale generală, răspun­sul favorabil obţinându-se după doze mai mici de cortizon comparativ cu pemfigusul vulgar.

 Local, pot fi folosite soluţii antiseptice pentru toaleta leziunilor, topice cu antibio­tice sau anticandidozice încorporate în der­matocorticoizi, pentru a preveni sau com­bate coloniile de candida şi suprainfecţiile bacteriene.

 **2. Pemfigusul neonatal**

 Copiii născuți din mame cu pemfigus vulgar pot prezenta clinic, histologic și imunopatologic semne clinice de boală. Gravitatea variază de la nulă la foarte seve­ră. Dacă fătul supraviețuiește, boala tinde să se remită pe măsură ce anticorpii mamei sunt catabolizați.

 **3. Pemfigusul herpetiform** este o for­mă clinică foarte rar întâlnită, caracterizată prin aspectul grupat în buchete al bulelor care imită dispoziţia leziunilor din herpes. La debut, pacienţii pot acuza senzaţii de us­turime sau de arsură.

 *Diagnosticul pozitiv* se stabilește pe baza examenului clinic și a explorărilor paraclinice:

* *Examenul histopatologic* relevă prezen­ţa unei bule cu caracter spongiotic şi existenţa de eozinofile sau chiar o bulă tipică acantolitică situată însă superficial, subcornos sau chiar suprabazal.
* *Imunofluorescenţa directă* are aspectul clasic al pemfigusului iar cea indirectă este pozitivă numai în 30% din cazuri.

 ***Evoluţie***

 În timp, pemfigusul herpetiform se poate transforma într-o formă de pemfigus vulgar.

 ***Tratament***

 Tratamentul general se face cu diamino­difenilsulfone (Disulone, Dapsonă 50-100 mg/zi) asociat sau nu corticoterapiei siste­mice iar local, aplicaţii de topice cu derma­tocorticoizi adaptaţi la momentul de evolu­ţie al bulelor.

 **Pemfigusul foliaceu**

 Este o formă de pemfigus foarte rar în­tâlnită la caucazieni, în timp ce în America Latină (Brazilia) s-au citat forme endemice.

1. ***Pemfigusul foliaceu sporadic (eu­ropean)***, la debut, se caracterizează prin apariția unor bule flasce, localizate predo­minant în jumătatea superioară a corpului (faţă, scalp, torace) care se erodează rapid și confluează, lăsând arii zemuinde care în scurt timp sunt acoperite cu scuamo-cruste stratificate cu aspect particular “de foi de carte”.

 *Histopatologia* confirmă prezenţa bulei în malpighianul superior, cu celule acanto­litice și pustule subcornoase cu neutrofile.

 *Imunofluorescenţa indirectă* evidenţia­ză autoanticorpi anti desmogleina 1.

1. ***Pemfigusul foliaceu endemic (brazi­lian)*** afectează mai frecvent persoanele cu grupa HLA-DR1, HLA-DW20. Un sfert din totalul celor afectaţi îl reprezintă cazurile familiale.

 ***Tablou clinic***

 Simptomatologia clinică cutanată diferă de cea întâlnită în forma europeană fiind dominată de senzaţia subiectivă de arsură pe care o acuză marea majoritate a bolna­vilor, motiv pentru care localnicii au denu­mit boala “fogo selvagem” (foc sălbatic). Acesta formă nu afectează mucoasele nici în cazul unei erupții extinse.

 *Tratamentul* general și local este similar celorlalte forme de pemfigus.

1. ***Pemfigusul seboreic sau eritematos*** *(Senear-Usher),* este considerat actual o variantă localizată de pemfigus foliaceu cu evoluţie mai puţin gravă. Afectează adul­ţii de vârstă medie şi este caracterizat prin localizarea leziunilor pe zonele seborei­ce (mediofacial, pe scalp, interscapular şi presternal). La debut, sunt prezente leziuni flictenulare minime care în scurt timp de­vin erozive şi scuamo-crustoase. Semnul Nicolsky este pozitiv. Boala nu se însoţeşte de leziuni la nivelul mucoaselor.
2. ***Pemfigusul foliaceu postmedicamentos***

 PF poate fi indus medicamentos, în li­teratură fiind descrise cazuri apărute după administrarea unor medicamente, cum ar fi: penicilamina, rifampicina, inhibitorii de enzimei de conversie (Captopril, Enalapril sau Lisinopril) sau blocanții receptorilor de angiotensină II (Candesartanul).

 **Pemfigusul cu IgA (pustuloza IgA intraepidermică)**

 Este o afecţiune recent descrisă în lite­ratură, rar întâlnită, care asociază simpto­matologia cutanată reprezentată de leziuni pustulo-flictenulare pe fond eritematos, cu localizare pe trunchi şi membre, cu gam­mapatii monoclonale (la aproximativ 30% din cazuri fiind asociată disglobulinemia monoclonală IgA, afecţiune cu evoluţie în general favorabilă).

 **Pemfigusul iatrogen**

 Poate fi produs de administrarea D-penicilaminei (cea mai importantă), Captoprilului, Piroxicamului, Penicilinei, Ampicilinei, Fenilbutazonei, Sinerdolului, b-blocantelor etc.

 În legătură cu aceste forme de pemfigus se admite, astăzi, că unele sunt induse de medicamente, iar întreruperea administrării acestora duce la dispariţia manifestărilor clinice. În alte cazuri, sunt declanşate de administrarea medicamentelor (Penicilină, Ampicilină, Rifampicină, Fenilbutazonă), evoluţia ulterioară nefiind influenţată de sistarea administrării medicamentului. Această ultimă categorie răspunde greu la tratament.

 *Tabloul clinic* este identic cu cel întâlnit în pemfigusul vulgar.

 *Diagnosticul pozitiv* se stabilește pe baza anamnezei (identificarea unui posibil medicament), aspectului clinic și explorări­lor paraclinice.

 *Tratamentul* este identic ca în celelalte forme de pemfigus.

 **Pemfigusul paraneoplazic**

 A fost descris pentru prima dată în 1991 ca o boală autoimună legată de o afecţiu­ne limfoproliferativă (leucemii, limfoame, timoame etc.), cele mai frecvente asocieri fiind cu limfomul non-Hodgkin sau cu leu­cemia limfatică cronică.

 ***Tablou clinic***

 Erupţia este polimorfă, interesând atât mucoasele (bucală, conjunctiva bulbară) cât şi tegumentul, leziunile îmbrăcând as­pecte asociate de pemfigus vulgar, pemfi­goid bulos, eritem polimorf şi chiar lupus eritematos. Pe toracele superior, leziunile pot conflua și seamănă cu cele din necro­liza epidermică toxică. Erupțiile cutanate lichenoide sunt foarte frecvente, putând fi singure sau asociate flictenelor.

 Cea mai constantă trăsătură clinică a debutului pemfigusului paraneoplazic, pa­tognomonică de altfel pentru stabilirea di­agnosticului, este *stomatita* reprezentată de prezența unor eroziuni și ulcerații care pot afecta întreaga suprafață a orofaringe­lui. Leziunile diferă de cele din pemfigus deoarece sunt mai necrotice și lichenoide. Când leziunile interesează limba (*glosita*) se localizează preferențial la marginile la­terale ale acesteia și se extind, în mod tipic, la nivelul vermilionului buzelor.

 În 30-40% din cazuri în pemfigusul pa­raneoplazic poate să apară afectarea pul­monară, de obicei, cu evoluție fatală.

 *Diagnosticul pozitiv* se face pe baza as­pectului clinic, fiind necesară efectuarea ur­mătoarelor investigații pentru autentificare:

* *Examenul histopatologic* evidenţiază bula acantolitică intramalpighiană
* *Imunofluorescenţa directă* evidenţiază depozitele fluorescente de IgG și C3
* *Imunofluorescenţa indirectă* relevă pre­zenţa anticorpilor anti- SIC asemănători cu cei din pemfigusul vulgar
* *Tehnicile de imunoprecipitare şi imu­notransfer* au evidențiat anticorpii IgG și antigenul ţintă desmogleina 1 şi 3.

 *Tratamentul* de primă linie se face cu Prednison sau puls-terapie cu Metilprednisolon sau cu anticorpi monoclo­nali (Rituximab, Daclizumab, Basiliximab).

 Linia a doua de tratament constă în ad­ministrarea Ciclofosfamidei, Micofenolatului-mofetil, imunoglobulinelor intravenoase și plasmaferezei.

 **Dermatoze buloase autoimune subepidermice**

 **Pemfigoidul bulos (PB)**

 Este o maladie buloasă autoimună care afectează persoanele trecute de 60 ani, în egală măsură, femei şi bărbaţi. Vârful de incidență este la 70 de ani.

 ***Etiopatogenie***

 Poate fi declanșat de ultraviolete, radio­terapie, unele medicamente (Penicilamina, Efalizumab, Etanercept, Furosemid etc).

 În patogeneza pemfigoidului bulos, pro­cesul începe cu o creştere numerică a ***lim­focitelor B*** (de cauză încă neprecizată) care secretă autoanticorpi de tip IgG. Ţinta aces­tor anticorpi o reprezintă antigenele *Ag1 al PB (230 kDa, BP230)* situate intracelular, *Ag 2 al PB (180 kDa, BP180)* situat trans­membranar, cât şi moleculele de adeziune prezente în structura hemidesmozomilor, *laminina 5* și *integrina α6B4*.

 Este recunoscută participarea în acest proces şi a ***limfocitelor T*** specifice faţă de antigenele pemfigoidului bulos, cât şi a ci­tokinelor (interleukina 1 şi 2) deşi rolul lor este, încă, insuficient precizat.

 ***Tablou clinic***

 Clinic, boala debutează cu prurit, aso­ciat cu pete eritematoase, urticariene sau chiar eczematiforme. Leziunile non-buloa­se sunt prima manifestare a bolii la apro­ximativ 50% din cazuri. După un interval variabil de timp, apar flictenele de dimen­siuni mari sau medii, în tensiune, pline cu lichid clar, situate pe o bază eritematoasă. Se localizează, de regulă, simetric pe părţi­le de flexie ale membrelor dar şi pe torace sau abdomen. În evoluţie, flictenele se rup lăsând eroziuni care se acoperă cu cruste şi se vindecă lăsând melano- sau leucoder­mii secundare postlezionale.

 Până la 30% din cazuri pot asocia şi in­teresarea cavităţii bucale, unde flictenele se rup rapid rezultând eroziuni dureroase.

 În evoluţie, bulele au tendinţă spontană la epitelizare iar starea generală este bună.

 Pemfigoidul bulos poate coexista cu alte boli cutanate sau generale, precum: lichen plan pemfigoid sau chiar cu pemfigusul, boli neurologice, malignități și rar cu he­mofilia.

 Anumite medicamente pot declanșa pemfigoidul bulos, cele mai frecvente fi­ind: diureticele (Spironolactona, Amilorid), antiaritmicele (Cordarone), neurolepticele. Poate apare după expunerea terapeutică la UVA sau UVB.

 ***Diagnostic pozitiv***

 Diagnosticul clinic, deşi uşor de stabilit (vârsta, aspectul erupției cutanate sunt su­gestive), necesită confirmarea histopatolo­gică şi imunologică.

 Aproape jumătate dintre pacienți pre­zintă un nivel seric total crescut de IgE care adesea se corelează cu IgG și prurit. Cam 50% din cazuri pot să aibă eozinofilie.

1. *Examenul histopatologic* evidenţiază prezenţa flictenei subepidermice şi existen­ţa în dermul papilar a unui infiltrat celular bogat în eozinofile, neutrofile și monocite/ macrofage.
2. *Microscopia electronică* arată forma­rea bulelor care apar în lamina lucida între membrana bazală și lamina densa.
3. *Imunofluorescenţa directă* evidenţiază depozite liniare de IgG cu sau fără asocie­rea fracţiunii C3 a complementului şi a IgE dispuse la nivelul zonei bazale subepider­mice atât la nivelul leziunilor, cât şi în tegu­mentul nelezat.
4. *Imunofluorescenţa indirectă* evidenţi­ază prezenţa anticorpilor serici de tip IgG anti-zonă bazală subepidermică la până la 90% din pacienţi, titrul acestora neavând valoare prognostică.

 ***Diagnostic diferenţial***

 Diagnosticul diferenţial se face cu pem­figusurile, eritemul polimorf bulos, derma­tita Duhring, toxidermiile flictenulare, epi­dermoliza buloasă dobândită, boala cu IgA liniare.

 ***Complicaţii***

 Complicațiile fără tratament constau în infecții, deshidratare, dezechilibre electro­litice și chiar deces prin sepsis.

 ***Prognostic***

 Pemfigoidul bulos se poate remite spon­tan, mai ales în formele localizate. Titrul mare de anticorpi depistat prin reacţia ELISA se însoțeste de risc mare de recădere în perioada următoare opririi terapiei.

 ***Tratament***

1. Tratamentul general constă în:
* corticoterapie (40-50 mg/zi) scăzându-se ulterior doza la un minimum tolerat de pacient ca doză de întreţinere, asociată sau nu cu imunosupresoare
* imunosupresoare (Ciclofosfamidă, Imuran 50-100 mg/zi, Metotrexat, Azatioprină, Micofenilat mofetil).
* plasmafereza este o metodă alternativă, care dă rezultate încurajatoare.
* s-au obţinut unele rezultate sporadice prin asocierea diaminodifenisulfone­lor (Disulone, Dapsonă), a antibioti­celor (Eritromicină, Tetraciclină) şi a gamma-globulinelor.
* la pacienţii cu pierderi plasmatice este necesară compensarea dezechilibrului hi­droelectrolitic şi proteic.

 Tratamentul local:

* vizează prevenirea dezvoltării infecţiilor asociate prin folosirea antisepticelor nei­ritante, dermatocorticoizi asociați cu anti­levurice şi antibacteriene.
* Studiile recente arată că tratamentul cu Clobetasol aplicat de 2 ori pe zi poate avea aceleași rezultate ca și administrarea de Prednisolon atât în cazurile ușoare cât și în cele severe, dar cu mai puține efecte adverse.

 **Pemfigoidul cicatricial (dermatita muco-sinechiantă)**

 Este o dermatoză buloasă rară, carac­terizată de prezența unor leziuni erozive la nivelul mucoaselor urmate de formarea cicatricilor atrofice. Manifestările cutanate lipsesc sau sunt foarte puţine.

 ***Tablou clinic***

 Simptomatologia clinică constă din *afectarea mucoasei bucale* (în proporţie de până la 90% din cazuri) cu dezvoltarea unei gingivite erozive, rezultată din rupe­rea flictenelor. La debut, se pot observa pe palat, gingii sau chiar pe limbă bule mici, în tensiune care se rup foarte uşor lăsând eroziuni dureroase cu evoluţie trenantă şi slabă tendinţă la vindecare, însă, fără final sinechiant. O manifestare frecventă este gingivita descumativă.

 La trei sferturi dintre subiecţii afectaţi, debutul se face printr-o *conjunctivită erite­matoasă*, ulterior erozivă care evoluează spre sinechii conjunctivo-palpebrale, în lipsa tra­tamentului soldându-se cu cecitate. Boala de­butează unuilateral și pe parcursul anilor de­vine bilaterală. Pacienții se plâng de senzație de arsură, uscăciune, senzație de corp străin dar bulele sunt rar observate în practică.

 Până la 20% din bolnavi pot dezvol­ta simultan şi *atingeri faringo-laringiene sau esofagiene* care se finalizează prin si­nechii, care pot merge până la cicatrici sau chiar până la stenoze esofagiene. Afectarea nazo-faringiană poate consta în epista­xis, secreții, formarea de cruste în exces. Afectarea laringiană duce la disfonie sau pierderea fonației. Se ajunge, în final, la eroziuni laringiene cronice, edem și ci­catrici care duc la stenoză supraglotică și compromiterea căilor aeriene.

 *Atingerile mucoasei genitale*, repre­zentate la bărbaţi de balanite erozive sine­chiante iar la femei de vulvite buloase sau erozive cu evoluţie spre sinechii retractile şi cicatrici sunt întâlnite la un număr redus de pacienţi (până la 15% din cazuri).

 *Leziunile tegumentare* semnalate la aproximativ un sfert din totalul pacienţilor sunt localizate pe scalp (unde după vinde­care lasă alopecii cicatriciale), gât şi mai rar pe toracele superior. Erupția este formată din vezicule sau bule de dimensiuni mici localizate pe fond eritematos și/sau urtica­rian. Leziunile se rup rapid lăsând eroziuni trenante ce se vindecă prin cicatrici depri­mate. Leziunile au tendință să reapară pe aceleași zone.

 Acest timp de pemfigoid se asociază cu risc crescut de malignități în special în pri­mii ani de la debut.

 *Pemfigoidul Brunsting-Perry* predo­mină la bărbați și se caracterizează prin prezența unor leziuni buloase cicatriciale, recurente localizate la nivelul capului şi gâ­tului. Lipseşte afectarea mucoasă.

 ***Diagnostic pozitiv***

 Diagnosticul pozitiv se face pe baza ur­mătoarelor investigații:

1. *Examenul histopatologic* evidenţiază prezenţa bulei subepidermice şi existenţa în dermul papilar a unui infiltrat celular asemănător celui din pemfigoidul bulos, cu eozinofile, limfocite, histiocite şi rare mastocite.
2. *Microscopia electronică* este cea care evidențiază prezenţa clivajului laminei lu­cida şi constituirea flictenei cu distrugerea completă sau parțială a laminei bazale în le­ziunile vechi.
3. *Imunofluorescenţa directă* arată prezen­ţa depozitelor liniare de IgG, IgA, IgM şi C3 la nivelul zonei bazale subepidermice.
4. *Imunofluorescenţa indirectă* este poziti­vă la aproximativ 20% din bolnavi și arată titruri scăzute de autoaticorpi de tip IgG și/ sau IgA anti- membrană bazală.

 ***Diagnostic diferenţial***

 Se face cu celelalte dermatoze buloase: pemfigusul vulgar și paraneoplazic, pemfi­goidul bulos, eritemul polimorf, epidermo­liza buloasă dobândită, dermatoza liniară cu IgA, lupusul eritematos bulos, lichenul plan bulos şi alte conjunctivite, stomatite sau balanite erozive.

 ***Evoluție și complicații***

 Pemfigoidul cicatricial este o boală cro­nică și progresivă care, rareori, intră în re­misiune spontană. Cicatricile pot fi preve­nite dar nu sunt reversibile odată formate.

 ***Tratament***

 Tratamentul variază în funcție de locali­zare și de zonele afectate.

1. Tratamentul general constă în:
* administrarea de diaminodifenilsulfone (Disulone 50-200 mg/zi) cu sau fără cure discontinue de corticoterapie generală în doze moderate (Prednison 40-50 mg/zi).
* în cazurile cu atingeri oculare seve­re (sau alte mucoase grav afectate) este indicată asocierea imunosupresoare­lor (Ciclofosfamidă 1-2 mg/kgc/zi, Azatioprină 2-2,5 mg/kgc/zi, Micofenolat mofetil 1-2,5 mg/kgc/zi) și uneori imuno­globuline iv., Rituximab.
* pentru sinechiile avansate se practică co­rectarea acestora prin metode chirugicale.
1. Tratamentul local:
* pentru atingerile tegumentare, genitale, nazale sau bucale se folosesc corticoizi (gel, ungvente, spray, inhalator, intralezi­onal) sau inhibitori de calcineurină de 2-4 ori pe zi.

 **Pemfigoidul gravidic (herpes gestationes)**

 Este o dermatoză autoimună rară, foarte pruriginoasă, caracterizată de apariția unei erupţii cutanate veziculo-flictenulară, care apare în timpul sarcinii (trimestrul II sau III, cel mai frecvent) şi dispare într-un in­terval de până la 90 zile după naştere. Poate să reapară la sarcinile ulterioare cu același partener.

 ***Tablou clinic***

 Simptomatologia clinică se poate de­clanşa în cursul oricărei sarcini (nu obli­gatoriu la prima), recidivează la sarcinile următoare şi se exacerbează la trei sferturi dintre bolnave după naştere putând dispă­rea chiar spontan după 1-3 luni.

 Debutul are loc, de obicei, la femei ti­nere prin simptomatologie generală nespe­cifică: febră, frisoane, vărsături, cefalee şi instalarea bruscă a pruritului supărător în­soţit, de obicei, de senzaţie de arsură.

Ulterior, pe zonele interesate apar plăci eritemato-edematoase cu aspect urticarian pe care se constituie vezicule grupate her­petiform sau mici flictene în tensiune. În faza de stare, aspectul este polimorf, exis­tând simultan zone eritematoase, vezicule, flictene, pustule, cruste, hiper şi hipopig­mentări secundare. Leziunile debutează, de obicei, la nivelul abdomenului (peri­ombilical) extinzându-se, ulterior, pe zona lombară, torace, respectând fața, mucoa­sele, palmele și plantele. Starea generală este bună.

 ***Diagnostic pozitiv***

 Diagnosticul de pemfigoid gravidic se stabilește, atât pe criterii anamnestice, cli­nice, cât și pe criterii paraclinice:

1. *Explorările biologice* sunt, de obicei, normale.
2. *Examenul histopatologic* arată prezenţa flictenei sau veziculei la nivel subepider­mic alături de un infiltrat perivascular for­mat din limfocite și eozinofile; eozinofilele sunt, de obicei, de-a lungul joncţiunii der­mo-epidermice și umplu spaţiul vezicular, fiind elementele celulare caracteristice.
3. *Imunofluorescenţa directă* evidenţiază depozitele fluorescente de IgG și fracţiunea C3 a complementului la nivelul zonei baza­le subepidermice.
4. *Imunofluorescența indirectă* cu com­plement adăugat arată IgG anti-membrană bazală aproape la toate pacientele. Titrul acestora se corelează cu severitatea bolii.

 O incidență crescută a anticorpilor an­titiroidieni a fost depistată la pacientele cu istoric de pemfigoid gestationes.

 ***Diagnosticul diferenţial***

 Diferențierea pemfigusului gravidic tre­buie făcută de dermatita Dühring-Brocq şi celelalte dermatoze buloase, precum și alte dermatoze pruriginoase ale sarcinii (erupția polimorfă a sarcinii, urticaria), dermatita de contact și erupţiile postmedicamentoase.

 ***Evoluție***

 Manifestările clinice și evoluția bolii pot fi extrem de variabile:

* remisiune spontană în timpul ultimei părți a gestației, care poate fi urmată de o reci­divă, adesea dramatică, în timpul nașterii;
* alte gravide prezintă o formă ușoară de pemfigoid gestationes ca apoi să facă o formă buloasă la o sarcină ulterioară;
* în alte situații, este prezent aspectul clasic al erupției cutanate în timpul unei sarcini, iar gravida nu mai dezvoltă boala în cur­sul sarcinilor ulterioare.

 Majoritatea episoadelor se remit spon­tan în săptămâni și luni după naștere.

 Recurențele asociate menstrelor sunt comune mai ales în timpul primelor luni după naştere.

  ***Complicații***

 Subliniem că boala poate duce la naşteri premature, iar nou-născuţii pot prezenta la naştere leziuni urticariene sau vezicu­lo-buloase cu caracter pasager. Erupția este ușoară și autolimitată.

 ***Tratament***

1. Tratamentul general constă din:
* administrări de doze mici de Prednison (până la 0,5 mg/kgcorp/zi) asociat cu vi­tamine din complexul B.
* antihistaminice de generaţia I
* plasmafereza, imunoglobuline i.v. (cazuri care nu răspund la corticoterapia sistemi­că sau au contraindicaţii)
1. Tratament local:
* dermatocorticoizi sau mixturi calmante.

 **Dermatita herpetiformă**

 Dermatita herpetiformă este o derma­toză buloasă autoimună rar întâlnită, ce afectează, ambele sexe, bărbaţii rasei albe cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 de ani par mai frecvent afectaţi (B:F este 1,1-1,5:1). Se asociază frecvent cu o enteropatie prin sensibilizare la gluten care este, de obicei, asimptomatică.

 ***Tablou clinic***

 Clinic, erupția cutanată tipică este pre­cedată şi însoţită de senzaţia marcată de arsură şi usturime, uneori prurit. Aspectul este polimorf, asociind macule eritematoa­se cu leziuni urticariene, papuloase şi ve­ziculo-bule grupate în buchete sau izolate. Topografia este sugestivă fiind interesate, în mod sime­tric, feţele de extensie ale membrelor, coa­tele, genunchii, ceafa, faţa, umerii, fesele și zona sacrală cu tendinţă la generalizare. Cu toate că aceste zone sunt cel mai des afecta­te, multi pacienți prezintă leziuni la nivelul scalpului și mai rar la nivel palmo-plantar.

 Cu valoare orientativă a rămas, astăzi, *testul Jadassohn* care constă din provoca­rea unor leziuni izomorfe cu cele din erup­ţia spontană prin aplicarea pe zone de tegu­ment aparent sănătos a unui topic cu iodură de potasiu.

 Afectarea cavităţii bucale este foarte rar întâlnită, manifestându-se ca o stomatită erozivă, dureroasă.

 Enteropatia la gluten, prezentă la 75% din cazuri, este de obicei asimptomatică, ea manifestându-se nespecific prin scădere în greutate, dureri sporadice abdominale şi scaune diareice.

 Paraclinic, se observă steatoree (20- 30%), absorbție anormală la D-xiloza și oca­zional anemie secundară deficitului de fier sau folat. În plus, există o incidență crescu­tă de aclorhidrie și gastrită atrofică însoțită, uneori, de anemie pernicioasă și prezența anticorpilor anticelule parietale gastrice.

 Există un risc crescut de asociere a der­matitei herpetiforme cu diferite neoplazii, mai frecvent cu limfoamele gastrointesti­nale și limfoamele non Hodgkin. Acest risc poate fi redus prin dieta fără gluten.

 De asemenea, dermatita herpetiformă se asociază mai frecvent cu boli autoimu­ne precum afecțiunile tiroidiene, diabetul insulino-depedent, lupusul eritematos, sin­dromul Sjögren și vitiligo.

 Regimul alimentar bogat în gluten, în animale marine (crustacee) sau administră­rile de medicamente care conţin halogeni (iod) stimulează recidivele şi agravează evoluţia bolii.

 ***Diagnostic pozitiv***

 Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza aspectului clinic și al următoarelor ex­plorări paraclinice:

1. C*itodiagnosticul Tzank* a rămas, astăzi, numai un test de orientare, el evidenţiind existenţa eozinofilelor în lichidul din bulă.

 *Examenul histopatologic cutanat* arată prezenţa bulei multiloculare subepidermi­ce, asociată cu microabcese cu neutrofile şi eozinofile localizate în vârful papilelor dermice.

1. *Examenul histopatologic* prelevat de la nivel *jejunal* prin puncţie bioptică en­doscopică a arătat existenţa infiltratelor limfo-plasmociatare masive la nivelul sub­mucoasei jejunale asociată cu zone de mu­coasă cu manifestări atrofice vilozitare în grade variate.
2. *Microscopia electronică* arată că de­pozitele de IgA sunt legate de componen­tele nonfibrilare ale pielii și altor țesuturi conjunctive.
3. *Imunofluorescenţa directă* este pozitivă atât în leziune, cât şi în tegumentul aparent sănătos şi evidenţiază prezenţa depozite­lor granulare fluorescente de IgA și C3 în vârful papilelor dermice.

 *Imunofluorescenţa indirectă* evidenția­ză prezența autoanticorpilor antireticulină de tip IgA și IgG, a autoanticorpilor antien­domisium şi anti-fibră musculară netedă la aproximativ 70% din pacienţi.

1. *Anticorpii antitiroidieni microzomali* și *anticorpii antinucleari* au fost găsiți în pro­cent ridicat, iar *complexele imune circulan­te* în 25-40% din cazuri.

 ***Diagnostic diferențial***

 Diagnosticul diferențial al dermatitei herpetiforme se face cu: eczema, dermatita atopică, urticaria papuloasă, pemfigoidul bulos, pemfigoidul gestationes, dermatoza liniară cu IgA, excoriațiile nevrotice.

 ***Evoluţie***

 Dermatita herpetiformă este o boală cronică, rareori cu remisiuni spontane.

 ***Tratament***

1. Tratamentul general:
* administrări pe perioade lungi a diami­nodifenilsulfonelor (Disulone, Dapsonă 100-150mg/zi) cu rezultate satisfăcătoare,
* în cazuri rare de intoleranţă la sulfone se ob­ţin remisiuni cu Salazopirină (3-6 g/zi) sau Sulfapiridină (1-1,5 g/zi la vârstnici sau la cei cu afecțiuni cardio-pulmonare asociate).
1. Tratamentul local:
* aplicarea unor soluţii antiseptice, neiritante;
* dermatocorticoizi.
1. Regim igieno-dietetic
2. Antiinflamatoarele nesteroidiene agra­vează dermatita herpetiformă.
3. Deşi greu de respectat, eliminarea glute­nului din alimentație are un efect favora­bil de necontestat şi această indicaţie ar trebui respectată pe tot parcursul vieţii.

 **Dermatoza buloasă cu IgA liniară**

 Dermatoza buloasă cu IgA liniară este o afecțiune rară mediată autoimun, carateriza­tă de prezența depozitelor liniare, omogene, de tip IgA, de-a lungul membranei bazale. Se întâlnește atât la copii, cât și la adulți.

 **Dermatoza buloasă cronică a copilăriei**

 Afectarea copiilor se face, în general, sub vârsta de 5 ani, fie sub forma unor ma­nifestări clinice veziculo-buloase, fie ca vezicule grupate în buchete sau rozete pe fond eritematos sau pe tegument aparent sănătos. Uneori pot fi prezente flictene de dimensiuni moderate, în tensiune, pline cu lichid clar. Localizarea este cel mai des pe jumătatea inferioară a toracelui, abdomenu­lui, fese, perineu şi coapse. Leziunile apar frecvent în zona perineală și periorală.

Afectarea mucoaselor este inconstantă, interesând până la 20-30% dintre bolnavi.

Evoluţia simptomelor clinice se poate face spontan spre vindecare după 2-3 ani.

 **Dermatoza buloasă cu IgA a adultului**

 Îmbracă, clinic, un aspect asemănător cu cel al dermatitei herpetiforme cu lezi­uni polimorfe, fără o topografie specială a acestora.

 Subiectiv, senzaţia de prurit se întâlneș­te la aproape jumătate din cazuri. Afectarea mucoasă variază de la ulcerații și eroziuni orale asimptomatice până la leziuni severe orale și/sau conjunctivale tipice, asemănă­toare cu cele din pemfigoidul cicatricial. Pacienții cu dermatoză liniară cu IgA pre­zintă afectare severă laringiană și faringia­nă înainte de afectarea cutanată. Dermatoza liniară cu IgA se poate uneori asocia cu boala Crohn și, rareori, cu boli limfoproli­ferative sau neoplazii viscerale.

 ***Diagnostic pozitiv***

 Diagnosticul se stabileşte prin corelarea următoarelor investigații:

1. *Examenul histopatologic* evidenţiază prezenţa bulei subepidermice și colecții de neutrofile de-a lungul membranei bazale uneori cu acumulare în vârfurile papile­lor dermice.

 *Imunofluorescenţa directă* permite vizu­alizarea depozitelor de IgA cu aspect liniar, uneori asociate cu IgG şi complement, la nivelul laminei lucida sau sublamina densa.

 *Microscopia electronică* evidenţiază prezenţa unui aspect patognomonic “în oglindă“ a dispoziţiei IgA (localizată atât la nivelul laminei lucida cât şi sub lamina densa).

 ***Tratament***

 Tratamentul general constă din adminis­trarea sulfonelor (Disulone 50-100 mg/zi) în cure lungi, (boala având evoluţie între 2 şi 10 ani) iar în caz de rezistenţă la acestea, corticoterapie generală cu doze moderate de Prednison.

 O alternativă terapeutică o constituie, mai ales la copii, Sulfapiridina 3-5 g/zi, imunosupresoarele ca Micofenolat mofetil şi antibioticele (Eritromicină).

 Local, se folosesc dermatocorticoizi adaptați etapelor evolutive ale leziunilor.

 **Epidermoliza buloasă dobândită**

 Epidermoliza buloasă dobândită este o maladie buloasă subepidermică, autoimu­nă, de cauză necunoscută, în care conflictul imunologic are loc între autoanticorpii de tip IgG şi colagenul de tip VII din structura fibrilelor de ancorare ale laminei densa.

 ***Tablou clinic***

 Manifestările clinice clasice constau în apariţia, după traumatisme minime, pe locurile traumatizate (localizate pe de­gete, dosul mâinilor şi picioarelor, coate, genunchi, zona sacrală) a unor flictene de dimensiuni medii, în tensiune care se sparg rezultând cicatrici atrofice sau chisturi epi­dermice de tip milia. Pruritul este prezent. Semnul Nicolsky este pozitiv.

 La nivelul degetelor se asociază frec­vent distrofii unghiale. Interesarea mucoa­selor este foarte rară.

 Epidermoliza buloasă dobândită se poa­te asocia cu boli inflamatorii intestinale, lu­pus eritematos sistemic, amiloidoza, tiroi­dita, sindromul endocrinopatiilor multiple, artrita reumatoidă, fibroza pulmonară, leucemii limfatice, diabet zaharat, mielom multiplu etc.

 *Forme clinice*

 Există mai multe forme clinice:

* forma clasică
* forma de tip pemfigoid bulos
* forma de tip pemfigoid cicatricial
* forma de tip pemfigoid Brunsting Perry cu cicatrici predominant la nive­lul capului și gâtului
* forma similară dermatozei liniare cu IgA sau boala buloasă cronică a copilăriei.

 ***Diagnostic pozitiv***

 Diagnosticul clinic este sugerat de ase­mănarea cu simptomatologia epidermolizei buloase distrofice, însă confirmarea se face numai prin explorări paraclinice.

1. *Examenul histopatologic* pune în eviden­ţă prezenţa flictenelor subepidermice cu se­pararea clară a epidermului de derm; în derm este prezent un infiltrat inflamator limfocitar minim cu rare neutrofile şi eozinofile.
2. *Microscopia electronică* confirmă pre­zenţa dislocării buloase, cu localizare sub lamina densa a complexelor imune și re­prezintă standardul de aur pentru stabilirea diagnosticului.
3. *Imunofluorescenţa directă* evidențiază depozitele cu aspect liniar de IgG și frac­ţiunea C3 a complementului la nivelul zonei subepidermice atât în leziune cât şi în tegumentul aparent sănătos.

 *Imunofluorescenţa indirectă* este poziti­vă numai la 40% din cazuri şi pune în va­loare prezenţa autoanticorpilor de tip IgG-antiantigene proteice din structura procola­genului de tip VII.

1. *Testul ELISA,* identifică anticorpii an­ti-colagen tip VII din serul pacienţilor.

 ***Diagnosticul diferenţial***

 Se face, în primul rând, cu epidermoli­zele buloase congenitale care debutează la vârste mult mai fragede.

 Diferenţierea de celelalte dermatoze bu­loase autoimune este obligatorie şi se face prin examenele de imunofluorescenţă.

 ***Tratament***

 Tratamentul constă, în primul rând, din evitarea la minimum a tuturor traumatismelor.

1. Tratament general:

 Toate medicaţiile generale folosite au dat rezultate nesatisfăcătoare. Se pot folosi:

* corticoterapia generală în doze moderate (1-1,5 mg/kgc/zi)
* imunosupresoare (Ciclosporina 6 mg/ kgc/zi)
* sulfonele (Disulone 100-300mg/zi)
* Fenitoina, Salazopirina
* imunoglobuline i.v.
* Colchicina 0,6-3 mg/zi
* fotoforeza, plasmafereza
* terapie biologică cu Rituximab sau Infliximab 5mg/kg la 0, 2, 4, 6 săptă­mâni, în formele severe, refractare la alte tratamente.
1. Tratament local
* este vizată prevenirea suprainfecţiilor prin folosirea de pomezi cu antibiotice.
* creme fotoprotectoare.