

DERMATOZELE BULOASE

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

Clasificare

În raport cu topografia intracutanată bulele pot fi clasificate în :

- *Intraepidermice*, patognomonic pentru pemfigusuri, ele fiind consecința alterării coeziunii interkeratinocitare.
- *Joncționale*, 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 și epidermoliza buloasă dobândită, porfirie 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 afecțiuni buloase autoimune care rezultă din alterarea și dispariția coeziunii interkeratinocitare în urma acțiunii autoanticorpilor asupra desmozomilor. Desmozomii fac parte din structurile de coeziune keratinocitară, ei fiind formațiuni multimoleculare. În structura lor au fost izolate două grupe de proteine (însușind 15 proteine diferite), glicoproteinele transmembranare și proteinele plăcii desmozomale:

Glicoproteinele transmembranare fac parte din moleculele de adeziune (factor esențial în menținerea integrității epidermice). Ele sunt structurile țintă pe care le vizează autoanticorpii în pemfigus și sunt reprezentate de *desmocolină* și *desmogleină* (din familia caderinelor).

Proteinele plăcii desmozomale constituie partea citoplasmatică a desmozomului (inclusiv *plakoglobina* și *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 și în cel vegetant, bulele se dezvoltă în porțiunea 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 și este întâlnit mai ales între 50-70 ani, putând, însă, debuta la orice vârstă. La copil, este rar și apare de regulă după prima decadă de viață.

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

Etiopatogenie

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

Sunt acceptați astăzi ca factori declanșatori:

- expunerea prelungită la soare (ultraviolete)
- expunerea la radiații 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 și 1 an postarsură)
- infecțiile.

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 și la peste jumătate din adulții afectați (iar la copii până la 80% din cazuri) are loc pe *mucoase* cel mai adesea în cavitatea bucală. La acest nivel apar flicte cu viață scurtă (neluate în seamă de pacienți) care în scurt timp devin, prin rupere, eroziuni trenante și dureroase pentru care bolnavii ajung de obicei în serviciile de stomatologie sau ORL. Aceste eroziuni de forme și dimensiuni variate, cu gulerăș epidermic periferic și baza roșu intens contrastează cu restul mucoasei. Se localizează mai frecvent pe palat, gingii și mucoasa jugală.

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.

Erupția 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 însoțite de simptomatologie subiectivă supărătoare. Aspectul la debut este monomorf, bulele confluează, conținutul lor devine repede tulbure și ulterior se sparg lăsând 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 cașexia, tulburări digestive, febră și chiar exitusul într-o perioadă de timp mai scurtă de un an.

Menționăm 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 investigații paraclinice:

- *Citodiagnosticul Tzanck*, evidențiază 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 indemnat sau din marginea unei flictene arată prezența unui rețea fluorescente strălucitoare, formată din depozite de IgG (uneori și IgA) asociate sau nu cu fracțiunea C3 a complementului.
- *Imunofluorescența indirectă* evidențiază prezența anticorpilor anti-substanță intercelulară (anti-SIC) reprezentați de IgG circulante din serul pacientului.
- *Reacția ELISA* este mult mai sensibilă și specifică în comparație cu tehnicile de imunofluorescență, identifică anticorpi anti-desmogleină.
- *Tehnicile de imunoprecipitare și imunotransfer* au permis identificarea desmogleinei 3 asociată cu desmogleina 1, ce constituie așa numitul “antigen al pemfigusului vulgar

Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial se face cu celalalte dermatoze buloase (autoimune, infecțioase, 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:

Tratament general

- corticoterapia generală - începută prin doze de atac (Prednison), 2-3 săptămâni, cu scădere lentă, în funcție de evoluția clinică, urmată de o doză de întreținere, sau puls-terapia cu Metilprednisolon în perfuzie intravenoasă, urmată de o doză mai mică de Prednison pe cale orală
- imunosupresoare: Azatioprină, Ciclofosamidă, 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 erupție extinsă sau cu evoluție gravă se asociază corticoterapia cu una dintre celelalte terapii menționate.

Tratamentul local

- constă în toaleta leziunilor cu soluții antiseptice neiritante urmată de aplicații de topice antilevurice și antimicrobiene pentru prevenirea suprainfecției
- dermatocorticozii sunt utili în formele localizate sau asociați 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 și poate evolua sub două *aspecte clinice*, ambele fiind caracterizate de leziuni papilomatoase și vegetante cutaneo-mucoase care se dezvoltă în zonele pliurilor.

Forma Neumann, debutează prin flictene localizate în pliurile mari pe care ulterior se organizează formațiuni vegetante, pe când în *forma Hallopeau* vegetațiile nu succed unor bule, ele fiind secundare unor pustule și eroziuni din spațiile 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 obținându-se după doze mai mici de cortizon comparativ cu pemfigusul vulgar.

Local, pot fi folosite soluții antiseptice pentru toaleta leziunilor, topice cu antibiotice sau anticandidozice încorporate în dermatocorticoizi, pentru a preveni sau combate coloniile de candida și suprainfecțiile 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 dispoziția leziunilor din herpes. La debut, pacienții pot acuza senzații de usturime sau de arsură.

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

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

Evoluție

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, aplicații de topice cu dermatocorticoizi adaptați la momentul de evoluție 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.

Pemfigusul foliaceu sporadic (european), la debut, se caracterizează prin apariția unor bule flasce, localizate predominant în jumătatea superioară a corpului (față, 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 prezența bulei în malpighianul superior, cu celule acantolitice și pustule subcornose cu neutrofile.

Imunofluorescența indirectă evidențiază autoanticorpi anti desmogleina 1.

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

Tablou clinic

Simptomatologia clinică cutanată diferă de cea întâlnită în forma europeană fiind dominată de senzația 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.

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

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 afecțiune recent descrisă în literatură, rar întâlnită, care asociază simptomatologia cutanată reprezentată de leziuni pustulo-flictenulare pe fond eritematos, cu localizare pe trunchi și membre, cu gammapatii monoclonale (la aproximativ 30% din cazuri fiind asociată disglobulinemia monoclonală IgA, afecțiune cu evoluție 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 dispariția manifestărilor clinice. În alte cazuri, sunt declanșate de administrarea medicamentelor (Penicilină, Ampicilină, Rifampicină, Fenilbutazonă), evoluția ulterioară nefiind influențată 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 afecțiune limfoproliferativă (leucemii, limfoame, timoame etc.), cele mai frecvente asocieri fiind cu limfomul non-Hodgkin sau cu leucemia limfatică cronică.

Tablou clinic

Erupția este polimorfă, interesând atât mucoasele (bucală, conjunctiva bulbară) cât și tegumentul, leziunile îmbrăcând aspecte asociate de pemfigus vulgar, pemfigoid bulos, eritem polimorf și 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 ulceratii 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 vermillionului 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* evidențiază bula acantolitică intramalpighiană
- *Imunofluorescența directă* evidențiază depozitele fluorescente de IgG și C3
- *Imunofluorescența indirectă* relevă prezența anticorpilor anti- SIC asemănători cu cei din pemfigusul vulgar
- *Tehnicile de imunoprecipitare și imunotransfer* au evidențiat anticorpii IgG și antigenul țintă desmogleina 1 și 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 și bărbați. 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 creștere numerică a **limfocitelor B** (de cauză încă neprecizată) care secretă autoanticorpi de tip IgG. Ținta acestor anticorpi o reprezintă antigenele *Ag1 al PB (230 kDa, BP230)* situate intracelular, *Ag 2 al PB (180 kDa, BP180)* situat transmembranar, cât și moleculele de adeziune prezente în structura hemidesmozomilor, *laminina 5* și *integrina α6β4*.

Este recunoscută participarea în acest proces și a **limfocitelor T** specifice față de antigenele pemfigoidului bulos, cât și a citokinelor (interleukina 1 și 2) deși 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 părțile de flexie ale membrilor dar și pe torace sau abdomen. În evoluție, flictenele se rup lăsând eroziuni care se acoperă cu cruste și se vindecă lăsând melano- sau leucodermii secundare postlezionale.

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

În evoluție, bulele au tendință 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, deși ușor de stabilit (vârsta, aspectul erupției cutanate sunt sugestive), necesită confirmarea histopatologică și 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.

Examenul histopatologic evidențiază prezența flictenei subepidermice și existența în dermul papilar a unui infiltrat celular bogat în eozinofile, neutrofile și monocite/ macrofage.

Microscopia electronică arată formarea bulelor care apar în lamina lucida între membrana bazală și lamina densa.

Imunofluorescența directă evidențiază depozite liniare de IgG cu sau fără asocierea fracțiunii C3 a complementului și a IgE dispuse la nivelul zonei bazale subepidermice atât la nivelul leziunilor, cât și în tegumentul nelezat.

Imunofluorescența indirectă evidențiază prezența anticorpilor serici de tip IgG anti-zonă bazală subepidermică la până la 90% din pacienți, titrul acestora neavând valoare prognostică.

Diagnostic diferențial

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

Complicații

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 reacția ELISA se însoțește de risc mare de recădere în perioada următoare opririi terapiei.

Tratament

Tratamentul general constă în:

- corticoterapie (40-50 mg/zi) scăzându-se ulterior doza la un minimum tolerat de pacient ca doză de întreținere, asociată sau nu cu imunosupresoare
- imunosupresoare (Ciclofosamidă, Imuran 50-100 mg/zi, Metotrexat, Azatioprină, Micofenilat mofetil).
- plasmafereza este o metodă alternativă, care dă rezultate încurajatoare.
- s-au obținut unele rezultate sporadice prin asocierea diaminodifenisulfonelor (Disulone, Dapsonă), a antibioticelor (Eritromicină, Tetraciclină) și a gamma-globulinelor.

- la pacienții cu pierderi plasmatice este necesară compensarea dezechilibrului hidroelectrolitic și proteic.

Tratamentul local:

- vizează prevenirea dezvoltării infecțiilor asociate prin folosirea antisepticelor neiritante, dermatocorticoizi asociați cu antilevurice și 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 puține.

Tablou clinic

Simptomatologia clinică constă din *afectarea mucoasei bucale* (în proporție 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 ușor lăsând eroziuni dureroase cu evoluție trenantă și slabă tendință la vindecare, însă, fără final sinechiant. O manifestare frecventă este gingivita descumativă.

La trei sferturi dintre subiecții afectați, debutul se face printr-o *conjunctivită eritematoasă*, ulterior erozivă care evoluează spre sinechii conjunctivo-palpebrale, în lipsa tratamentului soldându-se cu cecitate. Boala debutează unilateral 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 și *atingeri faringo-laringiene sau esofagiene* care se finalizează prin sinechii, care pot merge până la cicatrici sau chiar până la stenoze esofagiene. Afectarea nazofaringiană 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 bărbați de balanite erozive sinechiante iar la femei de vulvite buloase sau erozive cu evoluție spre sinechii retractile și cicatrici sunt întâlnite la un număr redus de pacienți (până la 15% din cazuri).

Leziunile tegumentare semnalate la aproximativ un sfert din totalul pacienților sunt localizate pe scalp (unde după vindecare lasă alopecii cicatriciale), gât și 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 deprimite. Leziunile au tendință să reapară pe aceleași zone.

Acest timp de pemfigoid se asociază cu risc crescut de malignitate 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 și gâtului. Lipsește afectarea mucoasă.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv se face pe baza următoarelor investigații:

Examenul histopatologic evidențiază prezența bulei subepidermice și existența în dermul papilar a unui infiltrat celular asemănător celui din pemfigoidul bulos, cu eozinofile, limfocite, histiocite și rare mastocite.

Microscopia electronică este cea care evidențiază prezența clivajului laminei lucida și constituirea flictenei cu distrugerea completă sau parțială a laminei bazale în leziunile vechi.

Imunofluorescența directă arată prezența depozitelor liniare de IgG, IgA, IgM și C3 la nivelul zonei bazale subepidermice.

Imunofluorescența indirectă este pozitivă la aproximativ 20% din bolnavi și arată titruri scăzute de autoanticorpi de tip IgG și/ sau IgA anti- membrană bazală.

Diagnostic diferențial

Se face cu celelalte dermatoze buloase: pemfigusul vulgar și paraneoplazic, pemfigoidul bulos, eritemul polimorf, epidermoliza buloasă dobândită, dermatoma liniară cu IgA, lupusul eritematos bulos, lichenul plan bulos și 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.

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 chirurgicale.

Tratamentul local:

- pentru atingerile tegumentare, genitale, nazale sau bucale se folosesc corticoizi (gel, unguente, 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 erupții cutanate veziculo-flictenulară, care apare în timpul sarcinii (trimestrul II sau III, cel mai frecvent) și dispare într-un interval de până la 90 zile după naștere. Poate să reapară la sarcinile ulterioare cu același partener.

Tablou clinic

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

Debutul are loc, de obicei, la femei tinere prin simptomatologie generală nespecifică: febră, frisoane, vărsături, cefalee și instalarea bruscă a pruritului supărător însoțit, de obicei, de senzație 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 și 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:

Explorările biologice sunt, de obicei, normale.

Examenul histopatologic arată prezența flictenei sau veziculei la nivel subepidermic alături de un infiltrat perivascular format din limfocite și eozinofile; eozinofilele sunt, de obicei, de-a lungul joncțiunii dermo-epidermice și umplu spațiul vezicular, fiind elementele celulare caracteristice.

Imunofluorescența directă evidențiază depozitele fluorescente de IgG și fracțiunea C3 a complementului la nivelul zonei bazale subepidermice.

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 antitirodieni a fost depistată la pacientele cu istoric de pemfigoid gestationes.

Diagnosticul diferențial

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

Complicații

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

Tratament

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 generația I
- plasmafereza, imunoglobuline i.v. (cazuri care nu răspund la corticoterapia sistemică sau au contraindicații)

Tratament local:

- dermatocorticoizi sau mixturi calmante.

Dermatita herpetiformă

Dermatita herpetiformă este o dermatoză buloasă autoimună rar întâlnită, ce afectează, ambele sexe, bărbații rasei albe cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 de ani par mai frecvent afectați (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 și însoțită de senzația marcată de arsură și usturime, uneori prurit. Aspectul este polimorf, asociind macule eritematoase cu leziuni urticariene, papuloase și veziculo-bule grupate în buchete sau izolate. Topografia este sugestivă fiind interesate, în mod simetric, fețele de extensie ale membrelor, coatele, genunchii, ceafa, fața, umerii, fesele și zona sacrală cu tendință la generalizare. Cu toate că aceste zone sunt cel mai des afectate, mulți 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 erupția spontană prin aplicarea pe zone de tegument aparent sănătos a unui topic cu iodură de potasiu.

Afectarea cavității 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 și 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 anticeleule 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 conțin halogeni (iod) stimulează recidivele și agravează evoluția bolii.

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza aspectului clinic și al următoarelor explorări paraclinice: *Citodiagnosticul Tzank* a rămas, astăzi, numai un test de orientare, el evidențiind existența eozinofilelor în lichidul din bulă.

Examenul histopatologic cutanat arată prezența bulei multiloculare subepidermice, asociată cu microabcese cu neutrofile și eozinofile localizate în vârful papilelor dermice.

Examenul histopatologic prelevat de la nivel *jejunal* prin puncție bioptică endoscopică a arătat existența infiltratelor limfo-plasmocitare masive la nivelul submucoasei jejunale asociată cu zone de mucoasă cu manifestări atroifice vilozitare în grade variate.

Microscopia electronică arată că depozitele de IgA sunt legate de componentele nonfibrilare ale pielii și altor țesuturi conjunctive.

Imunofluorescența directă este pozitivă atât în leziune, cât și în tegumentul aparent sănătos și evidențiază prezența depozitelor granulare fluorescente de IgA și C3 în vârful papilelor dermice.

Imunofluorescența indirectă evidențiază prezența autoanticorpilor antireticulină de tip IgA și IgG, a autoanticorpilor antiendomisiu și anti-fibră musculară netedă la aproximativ 70% din pacienți.

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.

Evoluție

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

Tratament

Tratamentul general:

- administrări pe perioade lungi a diaminodifenilsulfonelor (Disulone, Dapsonă 100-150mg/zi) cu rezultate satisfăcătoare,
- în cazuri rare de intoleranță la sulfone se obțin remisiuni cu Salazopirină (3-6 g/zi) sau Sulfapiridină (1-1,5 g/zi la vârstnici sau la cei cu afecțiuni cardio-pulmonare asociate).

Tratamentul local:

- aplicarea unor soluții antiseptice, neiritante;
- dermatocorticoizi.

Regim igienico-dietetic

Antiinflamatoarele nesteroidiene agravează dermatita herpetiformă.

Deși greu de respectat, eliminarea glutenului din alimentație are un efect favorabil de necontestat și această indicație ar trebui respectată pe tot parcursul vieții.

Dermatoza buloasă cu IgA liniară

Dermatoza buloasă cu IgA liniară este o afecțiune rară mediată autoimun, caracterizată 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 și coapse. Leziunile apar frecvent în zona perineală și periorală.

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

Evoluția 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, senzația de prurit se întâlnește la aproape jumătate din cazuri. Afectarea mucoasă variază de la ulceratii 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 stabilește prin corelarea următoarelor investigații:

Examenul histopatologic evidențiază prezența bulei subepidermice și colecții de neutrofile de-a lungul membranei bazale uneori cu acumulare în vârfurile papilelor dermice.

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

Microscopia electronică evidențiază prezența unui aspect patognomonic “în oglindă” a dispoziției IgA (localizată atât la nivelul laminei lucida cât și sub lamina densa).

Tratament

Tratamentul general constă din administrarea sulfonelor (Disulone 50-100 mg/zi) în cure lungi, (boala având evoluție între 2 și 10 ani) iar în caz de rezistență 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 și 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 și colagenul de tip VII din structura fibrilelor de ancorare ale laminei densa.

Tablou clinic

Manifestările clinice clasice constau în apariția, după traumatisme minime, pe locurile traumatizate (localizate pe degete, dosul mâinilor și picioarelor, coate, genunchi, zona sacrală) a unor flictene de dimensiuni medii, în tensiune care se sparg rezultând cicatrici atroifice 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.

Examenul histopatologic pune în evidență prezența flictenelor subepidermice cu separarea clară a epidermului de derm; în derm este prezent un infiltrat inflamator limfocitar minim cu rare neutrofile și eozinofile.

Microscopia electronică confirmă prezența dislocării buloase, cu localizare sub lamina densa a complexelor imune și reprezintă standardul de aur pentru stabilirea diagnosticului.

Imunofluorescența directă evidențiază depozitele cu aspect liniar de IgG și fracțiunea C3 a complementului la nivelul zonei subepidermice atât în leziune cât și în tegumentul aparent sănătos.

Imunofluorescența indirectă este pozitivă numai la 40% din cazuri și pune în valoare prezența autoanticorpilor de tip IgG-antiantigene proteice din structura procologenului de tip VII.

Testul ELISA, identifică anticorpii anti-coloagen tip VII din serul pacienților.

Diagnosticul diferențial

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

Diferențierea de celelalte dermatoze buloase autoimune este obligatorie și se face prin examenele de imunofluorescență.

Tratament

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

Tratament general:

Toate medicațiile 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.

Tratament local

- este vizată prevenirea suprainfecțiilor prin folosirea de pomezi cu antibiotice.
- creme fotoprotectoare.