

INTRODUCERE

Maladiile buloase, deși nu foarte frecvent întâlnite, impresionează prin aspectul clinic uneori dramatic al leziunilor, în special al celor buloase .

Marea categorie a acestor boli, se definește printr-un mare polimorfism etiologic, patogenetic, clinic și terapeutic.

În linii mari, se divid în maladii buloase moștenite genetic și dobândite, acestea din urmă la rândul lor subîmpărțite în funcție de mecanismul metabolic sau imunologic.

În funcție de nivelul de producere al impactului imunologic, maladiile buloase cu mecanism autoimun se clasifică în intraepidermice și subepidermice.

În maladiile buloase subepidermice conflictul imunologic se petrece la nivelul joncțiunii dermo-epidermice, împotriva unor antigene implicate în adeziunea dermo-epidermică.

Complexitatea mecanismelor bolilor respective, intricarea lor pe diferite segmente le face deosebit de interesant de studiat.

De asemenea, noile tehnici de imunologie (din păcate pentru noi încă deloc sau greu accesibile) par a promite noi descoperiri. Tehnicile de imunoblotting și imunomicroscopie electronică au relevat că antigenele țintă pot fi comune uneia sau mai multor entități clinice.

Foarte interesant este de făcut corelația între aspectul clinic și rezultatele investigațiilor paraclinice complexe, din coroborarea cărora pot apărea entități noi, variante ale celor deja descrise.

Probabil va fi necesară o reclasificare a acestor maladii după criterii mult mai riguroase, chiar de ordin molecular. Cadrul gnoseologic al MBSEA cuprinde 3 entități distincte:

- Dermatita herpetiforma Duhring-Brocq, cu varianta dermatozei Ig A lineare
- Pemfigoidul bulos cu subtipurile sale propriu-zis, cicatricial și herpes gestationes
- Epidermoliza buloasă dobândită (aquisita)

CLASIFICAREA MALADIILOR BULOASE SUBEPIDERMICE AUTOIMUNE

Pemfigoid bulos
Pemfigoid cicatricial
Herpes gestationis
Dermatoza IgA lineară
Epidermoliza buloasă dobândită
Dermatita herpetiformă

STRUCTURA JONCTIUNII DERMO-EPIDERMICE

Pentru înțelegerea mecanismelor patogenice ale maladiilor buloase subepidermice este necesară cunoașterea locului unde se produce impactul imunologic dintre auto-anticorpi și antigen, adică joncțiunea dermo-epidermică (JDE).

Joncțiunea dermo-epidermică formează interfața dintre epiderm și derm, fiind una dintre cele mai extinse joncțiuni ale organismului.

Datorită localizării anatomice și compoziției foarte complexe, joncțiunea dermoepidermică și principala ei componentă membrana bazală, au un rol foarte important în ancorarea celulelor epidermice în adeziunea, migrația și diferențierea celulară.

Este, de asemenea, implicată în comunicarea dintre celulele bazale și matricea extracelulară și servește ca o barieră și un filtru.

ULTRASTRUCTURA JONCTIUNII DERMO-EPIDERMICE

Joncțiunea dermo-epidermică este formată din mai multe planuri, la rândul lor cu o structură complexă, stratificată, aderente unele la altele, prin componente și mecanisme de coeziune complexe.

1. extremitatea bazală a membranei plasmatică a keratinocitelor, melanocitelor și celulelor Merkel.
2. membrana bazală localizată imediat sub membrana plasmatică a celulelor bazale

Keratinocitele bazale se leagă de membrana bazală prin hemidesmozomi (componente ale complexului de adeziune – hemidesmozomi - filamente de ancorare – fibrile de ancorare).

HEMIDESMOZOMII sunt structuri specializate în adeziunea dintre epiderm și derm, dar și în comunicarea dintre mediile intra și extracelular. Numărul lor este relativ același la toți indivizii, nefiind influențat de vârstă, sex sau regiune anatomică. La magnificații mici par a fi îngroșări ale membranei keratinocitelor, la magnificații mai mari, se văd a fi formați din:

- placa internă (intracelulară, citoplasmatică)
- placa externă (extracelulară, membranară)
- zona extracelulară subbazală densă

Placa internă conține atg PB1 (230 kDa) și plectină (500 kDa). Aceasta din urmă localizată nu doar în piele, formează legături cu citoscheletul celulei (proteine din filamentele intermediare, microtubuli, microfilamente).

Antigenul PB1 (230 kDa) este o proteină citoplasmatică intracelulară din familia plakinelor, localizată în placa densă hemidesmozomală, care leagă filamentele de keratină ale citoscheletului de hemidesmozomi. Porțiunea țintă pentru autoanticorpi (epitopul imunodominant) este cea NH₂ și COOH terminală.

De asemenea, placa internă conține proteinele HD1 și IFAP 300 (similare cu plectina).

Placa externă conține alfa6beta4 integrina și atg PB2 (180 kDa).

Componenta beta4 se extinde până la placa internă și se poate lega de filamentele de keratină și de plectină. alfa6beta4 integrina este receptor pentru laminina 5 și prin această interacțiune pare a avea un rol major în adeziune și transmiterea semnalelor.

Integrinele sunt o familie de glicoproteine de suprafață cu rol de receptori, care mediază interacțiunea celulă-celulă sau celulă-substrat. Fiecare integrină este un heterodimer cu o subunitate alfa(95-130 kDa) și una beta(130-210 kDa) Sunt proteine transmembranare care interacționează prin domeniul intracelular cu actina din structura citoscheletului, iar domeniul extracelular are situsuri de legare pentru liganzi specifici. În piele se găsesc în special alfa2beta1, alfa3beta1, alfa6beta4.

Carter et al. a identificat un ligand extracelular glicoproteic pe care l-a numit epiligrină și care se asociază cu alfa6beta1 integrina hemidesmozomilor și cu alfa3beta1 integrina.

Acesta poate fi molecula de adeziune care leagă celulele epidermului de structurile subiacente ale membranei bazale.

Membrana bazală, localizată imediat sub membrana plasmatică a celulelor bazale, este formată din trei straturi:

- LAMINA LUCIDA
- LAMINA DENSA
- LAMINA FIBRORETICULARIS

Aceste structuri sunt traversate de filamentele de ancorare care se nasc pe hemidesmozomi, traversează lamina lucida și se inseră pe lamina densa.

Filamentele de ancorare conțin laminina 5 (cunoscută anterior ca epiligrină, niceină, kalinină), laminina 6, segmentul extracelular al antigenului PB2 (180 kDa), atg dermatozei IgA lineare și atg 19-DEJ-1.

LAMINA LUCIDA care apare ca o zonă clară a membranei bazale conține glicoproteine noncolagenice:

- laminine
- Entactina/Nidogen
- Fibronectina

Aceste proteine se leagă între ele (entactină/nidogen) și de alte molecule din matrice (laminină - entactină/nidogen, laminină/colagen IV, laminină/proteoglicani) contribuind astfel la adeziunea dintre celulele epidermice și lamina densa.

Componentele laminei lucida sunt, de fapt, componente ale plăcii extracelulare a hemidesmozomilor (atg PB2, alfa6beta4 integrină).

Lamina lucida pare a fi zona cea mai slabă a JDE. Ea se poate separa ușor prin căldură, suțiu sau cu tratamente cu soluții saline, enzime proteolitice, sau în diverse afecțiuni.

LAMINA DENSA este formată, în principal, din colagen de tip IV, sintetizat de keratinocite, colagen, care asigură suport și flexibilitate acestui strat. De asemenea, conține proteoglican-sulfat (Perlecan), laminină, atg epidermolizei buloase aacute, atg LH7.2, atg KF-1 și asialoglicoproteină.

Colagenul tip IV este principalul constituent al membranei bazale și a fost imunolocalizat în principal în lamina densa. Conține două polipeptide majore alfa1(IV) și beta2(IV) cu greutate moleculară de 180-200 kDa pentru alfa(IV) și 550-600 kDa pentru colagenul monomeric. Molecula de colagen IV are la un capăt un mare domeniu C-terminal și la celălalt capăt o regiune amino-terminală tripluhelicoidală prin care patru molecule se pot lega covalent și forma tetrameri (spiders). Punctul de intersecție este domeniul 7S.

Tetramerii se leagă prin legături covalente la nivelul domeniului C-terminal. Colagenul tip IV poate interacționa cu laminină, entactină, nidogen, heparan sulfat.

Lamina densa funcționează ca o barieră care restricționează pasajul moleculelor mai mari de 40 kDa, dar poate fi traversată de melanocite și celule Langerhans în perioada

de dezvoltare și de moleculele de collagen tip VII, celulele Merkel și de limfocite, după naștere.

LAMINA FIBRORETICULARIS este formată, în principal, din fibrilele de ancorare. Acestea sunt fibre late (lățime = 20-60 nm și lungime = 200-800 nm), încurbate, care se nasc pe lamina densa și se extind până în partea superioară a dermului, pe plăcile de ancorare sau se pot reîncurba, forma o buclă și reinsera pe lamina densa. Ele conțin collagen tip VII sintetizat de keratinocite.

Moleculele de collagen tip VII sunt homotrimeri formați din trei lanțuri identice pro α 1. Extracelular, două astfel de celule formează un dimer antiparalel printr-o interacțiune intermoleculară la nivelul C-terminal. Prin agregarea laterală a mai multor dimeri rezultă fibrilele de ancorare .

Fibrilele de ancorare pătrund până adânc în JDE, regiunea sublamina densa și în dermul reticular. În această regiune, componentele structurale sunt collagen I, III, V, VI și procollagen I și III. Aici apar și primele fibre elastice, contribuind și ele la ancorarea epidermului de derm. Fibrele de oxilatan pornesc din lamina densa și se inseră în fibrele de elaunină localizate între dermul papilar și reticular. Fibrele de oxilatan pot permite deformarea pielii fără compromiterea integrității structurale

ETIOPATOGENIA MALADIILOR BULOASE SUBEPIDERMICE AUTOIMUNE

Maladiile buloase subepidermice autoimune sunt, exceptând dermatita herpetiformă, maladii asociate cu autoanticorpi îndreptați împotriva unor componente ale complexului de adeziune dermo-epidermică.

Aceste componente – autoantigene -nu sunt în totalitate cunoscute, probabil multe autoantigene încă neidentificate sunt de fapt țintă pentru autoanticorpi.

Deocamdată, examenul histopatologic și imunofluorescența, nu întotdeauna distinctive, au arătat că există antigene comune mai multor maladii buloase subepidermice, pe de o parte, iar pe de altă parte există mai multe antigene țintă la același pacient, motiv pentru care se poate vorbi despre un over-lap al acestor afecțiuni.

PEMFIGOID BULOS

Boala a fost descrisă pentru prima dată de Lever în 1953.

Pemfigoidul bulos este maladia buloasă subepidermică autoimună cu cea mai mare incidență în țările vestice ale Europei (6:1.000.000), fiind urmată de pemfigoidul cicatriceal, herpes gestationes și dermatoza IgA lineară. Boala afectează în special oamenii în vârstă, mai ales peste 60 de ani, dar s-au descris câteva cazuri sub 40 de ani, chiar și la copii. Incidența pe sexe este egală (se pare însă că bărbații au mai frecvent autoanticorpi anti atg PB180, în timp ce femeile au atât autoanticorpi anti atg PB 180 cât și anti atg PB 230). De asemenea, se pare că doar la bărbați se asociază cu antigenul HLA+DQ7.

Etiologia bolii nu este clar cunoscută, totuși câteva cauze au fost incriminate, și anume:

- Medicamente
 - furosemid, sulfasalazină, peniciline, penicilinamină, captopril, antipsihotice,
 - antagoniști de aldosteron
 - formele postmedicamentoase sunt cele care afectează predominant tinerii
- Iritații locale, traumatisme
- Agenți fizici – UV, arsuri, radioterapie
- Grefe de piele
- 5-Fluorouracil
- Vaccin antitetanic

Mecanismul de declanșare este incert, dar se pare că toate aceste cauze modifică complexul de adeziune în care apare un trigger imunologic.

Pemfigoidul bulos se asociază și cu alte maladii, dar având în vedere vârsta la care apare boala, nu se poate ști cât de relevante sunt aceste asocieri.

- Boli autoimune

- Diabet zaharat

- Poliartrită reumatoidă

- Rectocolită ulcero-hemoragică

- Scleroză multiplă

- Psoriazis

- Lichen plan

Neoplazii, frecvent neoplasm gastric (asociere controversată în care carcinomul poate exprima atg PB și determina un răspuns imun).

Antigenele majore în pemfigoidul bulos sunt:

- atg PB 230 (atg PB1)

- atg PB 180 (atg PB2, collagen XVII)

Antigenul PB 230 este o proteină citoplasmatică intracelulară din familia plakinelor, localizată în placa densă hemidesmozomală, care leagă filamentele de keratină ale citoscheletului de hemidesmozomi. Porțiunea țintă pentru autoanticorpi (epitopul imunodominant este cea NH₂ și COOH terminală).

Antigenul PB180 este o proteină transmembranară cu o porțiune intracelulară și una extracelulară, amândouă conținând epitopi pentru autoanticorpi. Domeniul extracelular este totuși regiunea imunodominantă prin subdomeniul noncolagenic NC16A, localizat adiacent la porțiunea transmembranară. Maparea epitopilor antigenici a arătat că acest subdomeniu adăpostește un cuib de situsuri antigenice recunoscute de majoritatea serurilor (NC16A2 și NC16A2.5).

Alte câteva componente ale joncțiunii dermoepidemice au fost identificate ca antigene țintă în pemfigoidul bulos:

- Antigenul 200 kDa localizat în partea inferioară a laminei lucida

- Antigenul 105 kDa localizat în partea inferioară a laminei lucida

- Antigenul 450 kDa (Plectina)

Prin imunofluorescență directă, imunofluorescență indirectă și testul Western-blot, subclasele IgG4 și IgG1 au fost identificate ca principali autoanticorpi în pemfigoidul bulos. Ocazional, au fost depistate IgA.

Imunofluorescența detectează anticorpi anti PB230 și anti PB180.

Recent au fost identificați în ser anticorpi împotriva diversilor epitopi intra sau extracelulari ai PB180. Autoanticorpii anti NC16A au activitate patogenică, intervenind în formarea bulelor și se corelează cu activitatea bolii. Prin contrast, autoanticorpii anti PB230 par să nu afecteze prognosticul, dar dau o tentă mai infl amatorie (prurit, plăci urticariene, eozinofilie).

Diversele subclase de IgG au diferite proprietăți biologice, și anume IgG1 și IgG3 sunt mai puternici fixatori de complement decât IgG4 și IgG2. Din cauza inabilității

de a fixa complementul, IgG4 au fost considerați mai degrabă ca anticorpi protectori „noninfl amatori”.

Prezența complementului s-a dovedit esențială în inducerea modificărilor imunopatogenice.

Mecanismul sugerat pentru formarea bulei ar fi :

- autoanticorpii se leagă de antigene și activează complementul care inițiază o cascadă inflamatorie cu atracție de granulocite și mastocite care eliberează mediatori ai inflamației. Celulele inflamatorii activate eliberează enzime lizozomale și proteaze care clivează antigenul țintă și rup hemidesmozomii, rezultând formarea bulei. Printre aceste enzime un rol important îl au metaloproteaza 9 (MP9) și elastaza leucocitară a neutrofilelor (ELN).

- există adesea eozinofilie în sânge și piele și un nivel crescut de IgE

- eozinofilele locale produc și ele o enzimă care clivează PB 180

În tavanul bulei nu mai există alfa6beta4 integrină și atg PB 230, fapt ce sugerează o rupere grosolană a complexului de adeziune și a hemidesmozomilor în cursul formării bulei.

PEMFIGOID CICATRICAL

(Pemfigoid benign al mucoaselor)

Este o maladie buloasă rară a mucoaselor și a pielii cu vindecare cu cicatrice, în special la nivelul conjunctivei. Incidența în țările vestice ale Europei este 1:1.000.000. Boala afectează vârstele medii și înaintate, dar uneori și copiii și tinerii și mai frecvent femeile. Se poate asocia cu alte boli autoimune și lichenul scleroatropic.

Nu se asociază cu neoplaziile.

Există o asociere cu HLA-DQ7, HLA-B12 și HLA-DR.

În privința etiologiei, ca și în alte boli autoimune, s-a sugerat că pe un anumit teren genetic, intervine un factor de mediu ce duce la apariția autoanticorpilor. Trigger-ul ar putea fi un virus sau medicament cu anumite asemănări structurale cu antigene ale membranei bazale. Anticorpii antihaptene externe ar reacționa încrucișat cu antigenele membranei bazale, provocând boala autoimună.

Dintre medicamente au fost incriminate

- colire antiglaucom

- practolol

- clonidină

Înjuriile mucoase pot fi de asemenea factori precipitanți (sindrom Stevens-Johnson).

Pemfigoidul cicatricial este considerat a fi un fenotip de boală care cuprinde mai multe tipuri de buloze subepidermice, determinabile prin tehnici de imunopatologie și imunohistochimie.

Autoantigenele majore din pemfigoidul cicatricial sunt:

- Atg PB180
- Atg PB 230
- Laminina 5 (epiligrina, niceina, BM600) – componentă a filamentelor de ancorare

Domeniul țintă din antigenul PB 180 este cel dinspre lamina densa, spre deosebire de pemfigoidul bulos, unde domeniul țintă este cel dinspre lamina lucida, subiacent hemidesmozomilor. Această diferență ar putea explica vindecarea cu cicatrice din pemfigoidul cicatricial spre deosebire de pemfigoidul bulos.

Laminina 5 este un heterotrimer format din subunitățile alfa3beta3gamma2 care leagă proteina PB180 și integrina alfa6beta4 de molecule din lamina densa și sublamina densa, inclusiv colagenul tip VII.

Majoritatea serurilor pacienților cu pemfigoid cicatricial recunosc subunitatea alfa3. Aceasta ar explica de ce unele seruri reacționează și cu laminina 6 (alfa3beta1gamma1) – lamininele 5 și 6 având subunitatea alfa3 comună. Modele experimentale animale au demonstrat caracterul patogen al autoanticorpilor antilaminină 5.

Un alt subgrup de anticorpi se direcționează împotriva subdomeniului alfa4. Există și alte antigene mai puțin caracterizate:

- Atg 120 kDa
- Atg 160 kDa
- Atg 45 kDa

Autoanticorpii pot fi IgG și/sau IgA. Nu se detectează la toți pacienții, nici prin combinarea IFD cu IFID. IgG sunt IgG1 și IgG4, iar IgA sunt IgA1.

Titrurile autoanticorpilor se corelează cu gradul de activitate a bolii.

HERPES GESTATIONIS

Este o maladie buloasă intens pruriginoasă, care apare în asociere cu o sarcină sau tumori trofoblastice, mola hidatiformă sau coriocarcinom. Este o boală rară, care poate afecta 1:10.000 – 1:60.000 din sarcini. Incidența în țările vestice ale Europei este 0,5:1.000.000.

Se asociază cu alte maladii autoimune (boala Basedow, vitiligo, peladă). Se asociază cu HLA – DR3 (60-80%), HLA – DR4 (52%), HLA – DR3 și HLA –DR4(43-50%) și HLAB8.

Boala apare doar în prezența unui țesut paternal și deci a unui HLA patern, cel mai frecvent HLA – DR2. O nepotrivire de HLA între mamă și fetus poate iniția un răspuns imun cu anticorpi împotriva membranei bazale placentare, care reacționează încrucișat cu pielea mamei.

Autoanticorpul este direcționat împotriva aceluiași antigen ca și în pemfigoidul bulos – atg PB180 și atg PB230, cu predominanța anticorpilor anti atg PB180, mai precis a epitopului extracelular în zona adiacentă membranei celulare.

S-a raportat și un alt antigen cu $G = 200$ kDa.

Autoanticorpul anti PB 180 este patogen și are nevoie de complement.

Autoanticorpul reacționează cu membrana bazală placentară din trimestrul al doilea de sarcină și se găsește în pielea fetală și sângele din cordonul ombilical.

Autoanticorpul este de tip IgG – IgG1.

În imunofluorescența indirectă se detectează în 20% din cazuri, spre deosebire de pemfigoidul bulos, unde se detectează în 50 – 70% din cazuri. Acești autoanticorpi au o mare aviditate pentru complement și astfel legați sunt mai ușor de detectat. Astfel, prin fixare indirectă de complement se detectează “factorul HG”, de fapt complexe atc IgG complement.

DERMATOZA IgA LINEARĂ

(Dermatoza buloasă cronică a copilăriei, dermatita herpetiformă juvenilă, pemfigoid juvenil, dermatita herpetiformă lineară)

Este o boală buloasă cronică, dobândită, care afectează copiii și adulții, cu prindere cutaneo-mucoasă, caracterizată prin depuneri de IgA în membrana bazală.

Este o boală rară, cu incidență în țările vestice ale Europei de sub 0,5:1.000.000.

Se asociază frecvent cu HL – B8, HLA – CW7 și HLA – DR3.

Factorii precipitanți ai bolii sunt:

-Infecții

-Medicamente (Vancomicina, Amiodarona, Ampicilina, Atorvastatin, Captopril, Cefamandol, Ciclosporina, Glibenclamid, Interferon- α , Interleukina-2, Iod, Litium, Penicilina, Fenitoin, Somatostatin, Sulfametoxazol/Trimetoprim).

-Uneori traumele locale inițiază boala.

Este total distinctă de dermatita herpetiformă și nu se asociază cu enteropatie la gluten.

Nu se asociază cu alte boli autoimune.

La adulți, există o incidență crescută de asociere cu boli limfoproliferative.

Autoanticorpul este IgA și se direcționează împotriva unor antigene din complexul de adeziune:

-Atg 285 kDa

-Atg 97/125 kDa (probabil un fragment proteolitic al zonei extracelulare a atg PB(180))

- Atg PB 230
 - Atg PB 180 – cu autoanticorpi față relevanță patogenică
 - Atg încă necaracterizate (255 kDa)
- IgA sunt predominant IgA1 și sunt patogeni.

EPIDERMOLIZA BULOASĂ DOBÂNDITĂ (AQUISITA) (*Pemfigoid dermolitic*)

Este o maladie subepidermică, dobândită, cronică, rară, probabil traumatic indusă. Incidența în țările vestice ale Europei este 0,25:1.000.000.

Poate apărea la orice vârstă, mai frecvent la copii și adulți.

Uneori a fost asociată cu amiloidoza , boli inflamatorii intestinale, neoplasm pulmonar , mielom multiplu, limfoame, lupus sistemic.

Se asociază cu HLA – DR2 deși studiile pe populații diferite nu au confirmat asocierea.

Antigenul țintă pentru autoanticorpii din serul pacienților cu EBA este colagenul VII din fi brilele de ancorare – 290 kDa. Colagenul VII are o porțiune globulară noncolagenică (NC1) și una colagenică tripluhelix (COL1).

Autoanticorpii sunt IgG, predominat IgG1 și IgG4 în formele cronice mecanobuloase.

Autoanticorpii sunt patogenici. Legarea de complement atrage neutrofilele spre membrana bazală și inițiază cascada de evenimente ce duce la formarea bulei.

DERMATITA HERPETIFORMĂ DÜHRING-BROCQ

Este o maladie papulo-veziculoasă, intens pruriginoasă, cu evoluție cronică, recurentă.

Incidența este scăzută, boala afectând toate vârstele, în unele zone predominant persoanele mai tinere. În Europa, incidența variază între sub 110 – 588:1.000.000.

În aproape 10% din cazuri există un istoric familial.

În toate cazurile se asociază o enteropatie la gluten, ca aceea din boala celiacă, care de cele mai multe ori, este asimptomatică sau greșit diagnosticată.

Ambele entități se asociază cu HLA – B8, HLA – DR3 și HLA – DQW2 .

Boala se caracterizează prin depunere granulară de IgA în dermul papilar, aproape în exclusivitate IgA1. S-au găsit totuși și IgM, IgG și C3. Depozitele de IgA sunt gluten dependente, în sensul că dispar treptat, odată cu eliminarea glutenului din alimentație.

Întrebarea-cheie este “prin ce mecanism determină glutenul depunerea de IgA în piele?”

Mergând mai departe, în mecanismul patogenic apare a doua întrebare-cheie „care este antigenul din piele împotriva căruia se îndreaptă IgA din dermatita herpetiformă?”

Într-un număr mic de cazuri s-au detectat anticorpi antitiroidieni (D.H. se asociază în 30% din cazuri cu boli tiroidiene), anticorpi antireticulină, antigluten sau antigliadină.

Într-o proporție foarte mare însă, s-au detectat prin IFID anticorpi antiendomissium de fibră musculară netedă. Acești anticorpi sunt un criteriu de diagnostic pentru boala celiacă și au o mare specificitate în enteropatia la gluten din boala celiacă și dermatita herpetiformă (99%).

Prin ELISA s-au detectat anticorpi antitransglutaminaza tisulară (TGt). Titrul lor scade în dieta fără gluten, dar nu este influențat de dapsonă.

Transglutaminaza tisulară este o enzimă cu distribuție largă în organele umane, inclusiv în țesutul conjunctiv care înconjoară fibrele musculare netede (TGt a fost identificată ca autoantigen pentru autoanticorpii antiendomissium identificați prin IFID. Titrul autoanticorpilor IgA determinat prin ELISA se corelează cu titrul autoanticorpilor IgA antiendomissium determinat prin IFID și cu extinderea leziunilor gastrointestinale la pacienții cu DH. TGt este implicată în formarea matricei extracelulare și în mecanismele de reparare (refacere tisulară). Gliadina (o componentă a glutenului din grâu) din dietă este substratul TGt, formându-se complexe gliadină-gliadină sau gliadină-TGt. Ca urmare, se formează noi epitopi cu rol crucial în patogenia bolii.

Sensibilitatea arată că 90% din serurile pacienților reacționează la ambele metode (IFID și ELISA), 3% doar la IFID și 7% doar la ELISA.

Modelul patogenic propus este următorul:

Glutenul este metabolizat în glutenine și apoi gliadină sub acțiunea TGt. Anticorpii antiTGt îndreptați împotriva complexului TGt-gliadină duc la scăderea metabolizării gliadinei și a polimerilor acesteia (gluteninele) de către TGt. Anticorpii antiglutenină reacționează încrucișat cu fibrele de elastină din piele (adică exact la nivelul unde apar IgA în D.H.).

Este posibil și un substrat neimunologic de legare a gliadinei de reticulină. În timp ce TGt este implicată ca autoantigen major al anticorpilor antiendomissium detectați atât în D.H., cât și în boala celiacă, precipitatele de IgA din piele din D.H. nu conțin această enzimă. Recent, s-a arătat că serul pacienților cu D.H. și boală celiacă reacționează nu doar cu TGt, ci și cu o altă enzimă înrudită – transglutaminaza epidermică (Tge).

Depozitele de IgA din dermul papilar conțin această enzimă.

Această descoperire demonstrează că în D.H., TGe este autoantigenul dominant și nu TGt, și explică de ce simptomele cutanate apar doar la o parte din pacienții cu enteropatie la gluten.

În afară de IgA s-a găsit, de asemenea, C3 în dermul papilar din piele lezională și perilezională. Properdina și factorul B au fost, de asemenea, găsite și ele susținând activarea complementului pe cale alternă.

C5 și fi brina au fost, de asemenea, detectate. Frațiunea activată C5a este intens chemotactică pentru neutrofile și poate avea efect inflamator. De asemenea, și depozitele de IgA s-au dovedit a fi chemoattractante pentru neutrofile.

În vecinătatea bulelor proaspete sau în leziunile care încă nu au veziculat se observă cum neutrofilele și eozinofilele se acumulează în dermul papilar și formează microabcese.

Colagenul înconjurător este degradat, epidermul se detașează și apare o veziculă subepidermică. Veziculele pot conflua și forma bula. În acest stadiu infiltratul celular este mixt și astfel diagnosticul diferențial de pemfigoidul bulos este dificil.

IFD este întotdeauna pozitivă (deși în literatură s-au citat cazuri cu IFD negativă și anticorpi antiendomissium pozitivi în IFID și ELISA pentru TGt pozitivă). Explicația ar fi că reacția încrucișată cu anticorpii antiglutenină ar fi prea slabă pentru a fi detectată la IFD, dar suficient de puternică pentru a provoca leziuni. La IFD se observă depozite granulare de IgA în papilele dermice. Se poate găsi, de asemenea, C3 și IgG.

Există o formă neclară cu depunere de IgA linear-granular.

MANIFESTĂRI CLINICE ÎN MALADIILE BULOASE SUBEPIDERMICE AUTOIMUNE

PEMFIGOID BULOS

Pemfigoidul bulos debutează în mod obișnuit cu un eritem nespecific al extremităților, cu leziuni urticariene, eczematoase, sau poate simula o eczemă veziculoasă. Când debutul este de tip urticarian, faza prodromală, până la apariția bulelor tipice, este de 1 la 3 săptămâni; când debutul este eczematos, bulele pot apărea chiar după un interval de câteva luni. Alte forme de debut amintesc, din punct de vedere clinic, de eritemul polimorf sau dermatita herpetiformă. După faza prodromală, erupția se generalizează rapid, afectând mare parte a corpului, într-o săptămână.

De regulă, bulele apar în pielea eritematoasă, dar nu este exclus să apară și în pielea normală. Sunt bule în tensiune, mari, cu diametrul ce poate ajunge la 7 cm. Localizarea preferențială este în zonele de flexie ale membrilor (axile, inghinal), abdomen superior central, fața internă a coapselor, gât. Bulele au conținut clar, seros, ulterior hemoragic, gelatinos, jeleu – like în stadiile tardive. Bulele se rup, lăsând eroziuni care se vindecă rapid, cu modificări moderate postinflamatorii. Semnul Nicolski 1 este pozitiv în marginile bulei, iar semnul Nicolski 2 este pozitiv. Mucoasa orală este afectată în 20-30% din cazuri, prezentând vezicule sau eroziuni bine delimitate și dureroase. Mucoasele faringiană, laringiană, conjunctivală și genitoanală sunt foarte rar afectate.

Semnele clinice sunt însoțite de prurit inițial, uneori precedând bulele cu luni de zile, și durere a eroziunilor.

Starea generală este bună, în ciuda unor leziuni buloase extinse, uneori cu inapetență, scădere în greutate, slăbiciune, febră.

Forme clinice

Pemfigoid bulos eritemato-edematos – se aseamănă cu eritemul polimorf sau urticaria cronică, fără vezicule în faza inițială.

Pemfigoid bulos veziculo-bulos – este foarte rar, veziculele sunt localizate pe trunchi, este foarte pruriginos, se aseamănă cu dermatita herpetiformă.

Pemfigoid bulos localizat – afectează sistematic scalpul și gambele.

Pemfigoid bulos seboreic – afectează frecvent bătrânii, se aseamănă cu pemfigusul seboreic Senear-Usher.

Pemfigoid bulos vegetant – în ariile intertriginoase apar leziuni vegetante, suprainfectate, pe scalp, față, periarticular apar leziuni zemuinde.

Pemfigoid bulos dishidroziform – se localizează pe palme și plante și se aseamănă cu pompholyx.

Pemfigoid bulos nodular (hipercheratozic) – este o formă foarte rară, cu noduli hipercheratozici conținând bule, localizat pe gambe și pe fețele de extensie ale brațelor.

PEMFIGOID CICATRICIAL

Boala afectează predominant mucoasele și pielea, periorificial.

Atingerea mucoasei conjunctivale apare în 60-90% din cazuri (împreună cu cea orală). La început, este unilaterală, ulterior (după 1-2 ani) bilaterală. Inițial, apare ca o conjunctivită cu eritem, uscăciune, disconfort, apoi vezicule clare care se sparg rapid.

Cicatricile apar după leziuni veziculo-erozive progresive sau fără manifestări clinice

precedente. Leziunile cicatriciale sunt sinechii oculo-palpebrale, care provoacă imposibilitatea închiderii ochiului, restricționarea mișcărilor oculare, entropion cu ulterioară afectare corneană (cicatrice, ulcere). Cicatricile pleoapelor și atrofia glandelor lacrimale duc la uscarea conjunctivelor, xeroftalmie, panoftalmie cu orbire.

Atingerea mucoasei orale apare în 60-90% din cazuri (împreună cu cea conjunctivală). Se manifestă cu vezicule, eroziuni, cicatrice localizate pe frenul limbii, palatul moale, tonsile, mucoasa jugală, gingii, afectând ingestia. Apare frecvent în absența afectării cutanate. Extinderea la faringe și esofag cauzează disfagie, și poate provoca stricturi.

Există o formă localizată orală, benignă, doar cu gingivită descuamativă, fără cicatrice.

Celelalte mucoase sunt afectate în 25% din cazuri – nazală, laringiană (cu dificultate la respirație, stridor, chiar asfixie, necesitând intervenții chirurgicale), genitală (la aproximativ 50% din femei cu vezicule și eroziuni care se vindecă cu cicatrice cu obliterarea vulvei și fuziuni labiale, greu de distins de lichenul sclero-atrofic).

Pielea este afectată moderat, în 25% din cazuri, în unul sau câteva locuri și se vindecă cu cicatrice (în scalp de tip pseudopeladă).

Forme clinice

Pemfigoid cicatricial localizat extramucos pe scalp, frunte, gât.

Pemfigoid cicatricial diseminat – strict cutanat, localizat frecvent pe trunchi și extremități, cu cicatrice atroifice roșii și albe, cu diametrul de câțiva cm în care apar bule recurente, uneori însoțit de prurit.

HERPES GESTATIONIS

Boala apare la gravide, în trimestrul II și III, între săptămânile 4 și săptămâna 1 postpartum, cu o medie de debut în săptămânile 21-28. La prima sarcină, debutează mai tardiv decât la sarcinile următoare.

Erupția este polimorfă, cu vezicule și bule în tensiune, apărute pe plăci eritematoase, plăci urticariene pruriginoase, leziuni inelare, localizate predominant periombilical și pe extremitățile distale, pe piept, față și palmoplantar.

Semnele Nicolski 1 și 2 pot fi pozitive.

Atingerea mucoasă apare doar în 20% din cazuri.

Boala durează săptămâni sau luni, dar uneori poate succeda ani de zile nașterii.

* La nou-născuți apare o erupție similară care dispare în câteva săptămâni.

Manifestările clinice sunt însoțite de prurit intens, slăbiciune, febră, stress.

DERMATOZA IgA LINEARĂ

Boala are două forme clinice:

Forma clinică a copilului debutează acut, sub vârsta de 5 ani, cu prurit moderat, senzație de arsură ce acompaniază plăci sau papule urticariene, vezicule dispuse inelar, policiclic, herpetiform. Uneori, veziculele sunt mari, extensive, ocazional hemoragice, apărute în piele sănătoasă. Localizarea de predilecție este pe față (perioral, pleoape), perineu, urechi, scalp. Erupția se poate extinde pe trunchi, coapse, mâini, picioare. Afectarea mucoaselor este uzuală, observându-se la nivel oral (ulcerații, eroziuni), faringian (disfonie), nazal (congestie, sângerări), conjunctival (cicatrice, orbire).

Forma clinică a adultului debutează acut sau insidios, la tineri și adulți sub 60 de ani cu prurit moderat sau sever, senzație de arsură (96), ce acompaniază plăci urticariene, papule, vezicule, apărute în piele sănătoasă sau afectată, mai rar cu aspect inelar. Localizarea de predilecție este pe trunchi, membre, față, scalp, mâini, picioare.

Afectarea mucoaselor este uzuală, observându-se la nivel oral (ulcerații, eroziuni, cicatrice), faringian (disfonie), nazal (congestie, sângerări), conjunctival (cicatrice, orbire), genital.

EPIDERMOLIZA BULOASĂ DOBÂNDITĂ (ACQUISITA)

În stadiile incipiente ale bolii, manifestările clinice pot fi variate și mima alte maladii buloase. La nivel cutanat apar vezicule sero-hemoragice, localizate pe zone expuse traumatismelor (fața dorsală a mâinilor și picioarelor, coate, predominant acral), bule de tip pemfigoid bulos. Vindecarea se face cu cicatrice, milia, hiperpigmentare reziduală. Unghiile sunt distrofice sau normale. Poate exista alopecie cicatricială.

Afectarea mucoasă este variabilă, cu prezența de vezicule și eroziuni la nivelul mucoaselor orală (disfagie), laringiană (stenoze), esofagiană, conjunctivală (orbire).

Aspectul clinic poate mima uneori pemfigoidul cicatricial.

DERMATITA HERPETIFORMĂ

Boala afectează predominant persoanele între 20-55 de ani, dar și copiii sau bătrânii. Bărbații sunt mai frecvent afectați decât femeile.

Clinic, debutul este brusc sau insidios, cu leziuni polimorfe, eritematopapuloase, urticariene, eczematoase, cu vezicule mici, grupate herpetiform, care „mai ușor se palpează decât se văd”, din cauza excorierii rapide. Dacă apar, când apar (mai frecvent după întreruperea tratamentului), bulele au 1-2 cm diametru. Leziunile sunt localizate simetric pe fețele de extensie ale antebrățelor, coate, genunchi, gambe, umeri, fese, scalp, față, axile. Uneori, în 50% din cazuri, sunt vindecate cu hiperpigmentare progresivă a regiunilor afectate.

Atingerea mucoasă, dacă există, (orală, rar laringiană) este frecvent asimptomatică.

Manifestările clinice se însoțesc de prurit intens cu caracter de arsură.

Afectarea extracutaneo-mucoasă este digestivă, reprezentată prin enteropatie la gluten, atrofie vilozitară jejunală cu hiperplazie criptică, stricturi esofagiene, diverticuloză, gastrită atrofică, lipodistrofie intestinală, rectocolită. Aceste afecțiuni se manifestă clinic prin dureri abdominale, constipație, diaree, subnutriție.

Manifestările generale (oboseală, indispoziție) sunt, de obicei, absente.

*Sensibilitatea la iod, o erupție provocată de administrarea generală sau locală de iod este de importanță scăzută (doar în 10-30% din cazuri). Totuși, dezinfectanții pe bază de iod trebuie evitați, deoarece pot exacerba dermatita herpetiformă.

INVESTIGAȚII PARACLINICE

Pentru corecta diagnosticare a bolii, examenul clinic trebuie coroborat cu investigațiile paraclinice.

Unele dintre ele, deja clasice, cum ar fi examenul histopatologic, sunt utile până la încadrarea la nivel de capitol, arătând că bula este subepidermică.

Pentru un diagnostic mai precis, se apelează la imunofluorescență directă sau indirectă.

Immunoblotting-ul, immunoprecipitarea și immunomicroscopia electronică se folosesc pentru a defini mai bine antigenele țintă.

ELISA, care folosește antigene țintă recombinat poate să caracterizeze mai bine reactivitatea autoanticorpilor.

PEMFIGOID BULOS

EXAMENUL HISTOPATOLOGIC se face pe piele prelevată ce conține bula și aria din jur. Bula este subepidermică, cu acoperiș format din epiderm, adesea intact, chiar viabil, conține eozinofile și neutrofile. În derm există infiltrat inflamator cu eozinofile, neutrofile, limfocite și histiocite. Uneori, există infiltrat dens în papilele dermice, foarte asemănător cu cel din boala Dühring. Bulele vechi pot prezenta reepitelizare bazală, sugerând aspect de bulă intraepidermică. Pielea sănătoasă are aspect normal.

IMUNOFLUORESCENȚA directă se efectuează pe piele perilezională sau sănătoasă, prelevată prin punch-biopsie superficială cu diametru de 3-4 mm, de preferat de pe fața anterioară a coapsei, antebrațului sau din mucoase. La imunofluorescență se observă depunere de IgG și C3 sau doar C3 de-a lungul membranei bazale. Este posibil să se observe și IgA sau IgM.

Prin tehnica **SALT-SPLIT-SKIN** cu soluție NaCl 1mol/l, antigenul țintă este localizat în hemidesmozomi, prezent pe fața epidermică a splitului (în acoperișul bulei artificiale).

IMUNOFLUORESCENȚA indirectă se efectuează din sânge sau lichidul bulei. În 3/4 din cazuri există autoanticorpi IgG circulanți antimembrană bazală. Autoanticorpii sunt inițial IgG1 inflamatorii, apoi IgG4 mai puțin inflamatorii, sugestiv pentru scăderea activității bolii chiar și fără scăderea titrului. Rezultatele fals pozitive sunt foarte rare, depistarea autoanticorpilor circulanți având valoare diagnostică. Prin imunofluorescență indirectă este o slabă corelație între titrul anticorpilor și activitatea sau severitatea bolii.

PRIN SALT-SPLIT-SKIN din piele sănătoasă, autoanticorpii reacționează cu partea epidermică a bulei (obținută prin incubare prelungită sau sucțiune). Se face astfel, diagnosticul diferențial între pemfigoidul bulos și epidermoliza buloasă.

MICROSCOPIA electronică arată bulă sub lamina lucida (între membrana plasmatică a celulelor bazale și lamina densa).

IMUNOMICROSCOPIA electronică demonstrează că in vivo, autoanticorpii se depun în lamina lucida, în timp ce, in vitro, se depun în placa densă și hemidesmozomi.

ANTIGENELE PB230 (intracelular) și PB180 (membranar) pot fi diferențiate prin imunomicroscopie electronică cu aur.

IMUNOBLOTTING-UL evidențiază autoanticorpi circulanți care reacționează cu antigenele cu G=230 și 180 kDa. Serul pacienților poate reacționa cu unul singur sau cu

ambele. Există păreri că cei cu autoanticorpi antiPB180 au forme mai severe sau mai prelungite de boală decât cei cu autoanticorpi antiPB230.

PEMFIGOID CICATRICAL

EXAMENUL HISTOPATOLOGIC este sugestiv doar din bulă intactă și recentă, nefiind relevant din eroziuni. Bula este subepidermică. În derm există infiltrat cu eozinofile, limfocite și histiocite dar mai redus decât în pemfigoidul bulos. În stadiile tardive există fibroză. La nivelul conjunctivei există invazie de celule inflamatorii cu țesut de granulație.

IMUNOFLUORESCENȚA directă se efectuează pe piele perilezională (greu accesibilă) sau sănătoasă prelevată prin punch-biopsie sau shave-biopsie (cu diametrul de 3-4 mm) de pe fața internă a buzei superioare, din conjunctivă sau mucoase. La imunofluorescență, se observă depuneri lineare la nivelul membranei bazale, de IgG, C3 și mai rar IgA și IgM.

TEHNICA splitării prin sucțiune evidențiază autoanticorpi depuși pe fața dermică a bulei, dovedind un antigen asociat cu lamina lucida.

TEHNICA SALT-SPLIT-SKIN prin incubare cu soluție NaCl-1 mol/l evidențiază autoanticorpi depuși pe fața epidermică a bulei.

IMUNOFLUORESCENȚA indirectă este pozitivă doar în 30% din cazuri.

TEHNICA SALT-SPLIT-SKIN crește sensibilitatea, demonstrând depunere de IgA pe versantul epidermic și câțiva autoanticorpi depuși pe versantul dermic, aceste cazuri având adesea autoanticorpi anti laminină 5.

MICROSCOPIA electronică arată bulă sub lamina lucida, la fel ca în pemfigoidul bulos.

IMUNOMICROSCOPIA electronică arată că antigenul atacat în pemfigoidul cicatricial este situat sub lamina lucida sau asociat cu lamina densa.

IMUNOBLOTTING-UL și imunoprecipitarea dovedesc mai multe antigene implicate: PB230 și PB180 dar și atg=160 kDa și atg=120 kDa și laminina 5, la cei cu legare dermică la tehnica SSS.

HERPES GESTATIONIS

EXAMENUL HISTOPATOLOGIC se face din piele lezională. Bula este subepidermică și conține numeroase eozinofile. Se observă edem în epiderm și în dermul papilar și spongioză cu eozinofile.

IMUNOFLUORESCENȚA directă evidențiază depunere de C3 în membrana bazală, uneori și de IgG. C3 este găsit și în placentă și în pielea fetală.

IMUNOFLUORESCENȚA indirectă arată depunere de C3 în membrana bazală, evidențiind de fapt astfel factorul seric HG, un complex C3-IgG1.

IgG se găsesc doar în 25% din cazuri.

TEHNICA SALT-SPLIT-SKIN arată depunerea autoanticorpilor pe versantul epidermic al bulei.

MICROSCOPIA electronică evidențiază bulă sub lamina lucida.

IMUNOMICROSCOPIA electronică identifică IgG depuși de-a lungul membranei bazale mai ales sub lamina lucida.

IMUNOBLOTTING-UL dovedește că antigenul major recunoscut de autoanticorpii circulanți este PB180 și mai rar PB230. Există și un antigen cu G=200 kDa.

DERMATOZA IgA LINEARĂ

EXAMENUL HISTOPATOLOGIC este nespecific cu vezicule subepidermice ce pot conține numeroase eozinofile (ca în pemfigoidul bulos), uneori neutrofile sau se pot vedea microabcese ale capilarelor dermice (ca în dermatita herpetiformă).

IMUNOFLUORESCENȚA directă din piele sănătoasă (cel mai eficient de pe spate, cel mai ineficient de pe antebraț) sau din mucoase, arată depunere de IgA lineară de-a lungul membranei bazale. De asemenea se pot observa depuneri de IgG, IgM și C3.

Prin tehnica SALT-SPLIT-SKIN sau sucțiune se evidențiază depunere de autoanticorpi pe fața epidermică, dermică sau pe ambele fețe ale bulei artificiale.

IMUNOFLUORESCENȚA indirectă din sânge sau lichid din bulă arată autoanticorpi IgA anti membrană bazală în 80% din cazuri la copii și 30% din cazuri la adulți, în titru mic.

TEHNICA SALT-SPLIT-SKIN din piele normală crește sensibilitatea și arată legare pe fața epidermică demonstrând un antigen din hemidesmozomi sau lamina lucida superioară.

Există și legări epiderm-derm sau doar derm, sugerând un antigen din lamina lucida inferioară sau derm.

Prezența autoanticorpilor circulanți IgG, sugerează un over-lap sindrom pemfigoid bulos-dermatoză IgA lineară.

IMUNOMICROSCOPIA electronică arată că imunoreactanții și antigenele țintă sunt asociate cu hemidesmozomii în lamina lucida, în zona subbazală sau într-un pattern în oglindă pe fiecare parte a laminei densa.

IMUNOBLOTTING-UL a evidențiat o varietate de antigene țintă epidermice sau dermice din care specifice sunt două, cu G=285 kDa și cu G=97/120 kDa. Mai puțin specifice sunt PB230, PB180 și colagenul VII.

EPIDERMOLIZA BULOASĂ DOBÂNDITĂ

EXAMENUL HISTOPATOLOGIC evidențiază veziculație subepidermică cu trăsături histopatologice dependente de stadiul bolii, inflamator (când există marcat infiltrat cu neutrofile) și non-inflamator, mecano-bulos (cu infiltrat absent sau scăzut).

IMUNOFLUORESCENȚA directă arată depunere lineară de IgG în membrana bazală. De asemenea se pot observa și IgA, IgM și C3 (cu colorare mai lată decât în pemfigoidul bulos).

Prin tehnica SALT-SPLIT-SKIN sau prin sucțiune se observă depunere de IgG pe versantul dermic al bulei obținute.

IMUNOFLUORESCENȚA indirectă este pozitivă în 50% din cazuri.

Prin tehnica SALT-SPLIT-SKIN sau sucțiune se evidențiază depunere fluorescentă pe versantul dermic al bulei obținute artificial.

MICROSCOPIA ELECTRONICĂ evidențiază dermoliză și clivaj în dermul superficial cu păstrarea laminei bazale și nereducerea fibrelor de ancorare .

IMUNOMICROSCOPIA arată autoanticorpi IgG depozitați în dermul superficial, sub lamina bazală și în zona sublamina densa.

IMUNOBLOTTING-UL arată că autoanticorpii recunosc proteine de 290 kDa și de 145 kDa, dovedite a fi colagen VII. Studii recente arată epitopi în domeniul NC1.

DERMATITA HERPETIFORMĂ

EXAMENUL HISTOPATOLOGIC se face pe piele prelevată din periferia veziculelor proaspete sau a leziunilor încă neveziculate. Se observă microabcse cu neutrofile și eozinofile în papilele dermice. Colagenul din jur este degradat, rezultând astfel detașări ale epidermului și vezicule subepidermice care pot conflua în bule.

IMUNOFLUORESCENȚA directă este pozitivă în 100% din cazuri. Se lucrează pe piele sănătoasă prelevată de pe antebraț sau fese. Se observă depunere granulară de IgA în papila dermică. De asemenea se observă C3 și IgG. Aspectele rare de depunere

liniar-granulară de IgA pot apărea în dermatita herpetiformă sau în alte boli cu antigene țintă neuzuale.

IMUNOFLUORESCENȚA indirectă este negativă. Nu există autoanticorpi antimembrană bazală sau antiderm. Se pot detecta anticorpi antiendomisium pe esofag de maimuță.

IMUNUBLOTTING-UL este negativ.

MICROSCOPIA electronică arată vezicule subepidermice. .

IMUNOMICROSCOPIA electronică evidențiază IgA la nivelul mănunchiurilor de microfibrile dermice.

IMUNOMICROSCOPIA cu aur nu detectează IgA asociați unei structuri clar recognoscibile.

TRATAMENT

PEMFIGOID BULOS

Pemfigoidul bulos este o boală cronică, autolimitantă (chiar și netratată), care poate evolua pe parcursul mai multor luni sau ani. De obicei durează între 3-6 ani, cu vindecare completă. Prognosticul este în general bun, exceptând bătrânii în special pe cei cu patologie asociată, la care mortalitatea poate fi în jur de 15-20%.

Formele localizate răspund repede și ușor la tratament. Terapia urmărește stoparea formării bulelor, vindecarea leziunilor existente și combaterea complicațiilor datorate bolilor de fond sau tratamentului.

CORTICOSTEROIZII reprezintă medicația principală.

Formele topice sunt considerate tratament de elecție în ultima vreme pentru formele localizate și moderate de boală.

Formele sistemice sunt recomandate în formele severe și rebele de boală, în doze de 40-60 mg prednison/zi. În terapia sistemică este important de minimalizat doza și durata tratamentului, cu scădere rapidă, până la administrare în zile alterne. Pentru remisiuni rapide cu controlul formării bulelor, se poate apela la puls-terapie în doze mari cu metilprednisolon i.v.

CITOSTATICILE (Azathioprina, Ciclophosphamida, Clorambucil) sunt controversate, atât ca eficiență cât și ca posibilitate de reducere a efectelor adverse ale corticoizilor.

ASOCIEREA Tetracicline – Nicotinamidă (eventual în combinație cu corticoizi), în doze de 2 gr. Tetraciclină + 2 gr Nicotinamidă este interesant de utilizat. Mecanismul ar consta în inhibarea chemotactismului neutrofilelor și eozinofilelor și în creșterea coeziunii zonei epidermice a membranei bazale.

DAPSONA este limitată ca utilizare din cauza efectelor adverse (hemoliză, methemoglobinemie), eventual poate fi folosită pentru leziunile bucale.

Tratamentele moderne includ:

PLASMAFEREZĂ asociat cu corticoizi și imunosupresoare.

IMUNOGLOBULINE i.v. recomandate când terapia convențională nu a dat rezultatesau este contraindicată. De asemenea se recomandă în caz de boală rapid progresivă cu răspuns nu suficient de rapid la terapia convențională. Imunoglobulinele se folosesc în tratament de scurtă durată în doză de 2 g/kg timp de 3 zile pe lună până la ameliorare (4-6 luni).

MICOFENOLAT MOFETIL – este un ester al acidului micofenolic. A fost sintetizat prin fermentarea *Penicilium Stoloniferum*. Acționează ca inhibitor potent al proliferării limfocitare și inhibă rejectarea alogrefelor. Prima aplicare în dermatologie a fost în tratamentul psoriazisului (în urmă cu 25 de ani) și recent dovezile acumulate îl recomandă ca opțiune terapeutică în maladiile buloase autoimune.

Doza este de 500 mg – 3 g/zi, asociat cu doze mici de corticoizi (10 mg/zi) ± Ciclofosfamidă, pe durata a 9-10 luni. Efectele adverse sunt greață, diaree, supresie medulară, imunodepresie (cu creșterea riscului de apariție a zonei zoster). Nu este hepato sau nefrotoxic.

LEFLUNOMIDE (ARAVA) este un nou imunomodulator utilizat posttransplant și în tratamentul poliartritei reumatoide. Inhibă limfocitele T citotoxice și inhibă sinteza de anticorpi. Are importante efecte secundare (insuficiență hepatică, sindrom Stevens-Johnson).

PEMFIGOID CICATRICAL

Pemfigoidul cicatricial este o boală cronică debilitantă și mutilantă, care poate afecta starea generală, cauzând orbire, scădere în greutate, leziuni respiratorii, genitale și urinare. Nu este autolimitant ca pemfigoidul bulos, evoluând mulți ani, cu perioade de activitate și extensie a bolii urmate de faze de acalmie. Leziunile cicatriciale se pot complica cu carcinoame. Tratamentul este dificil și adaptat mucoaselor afectate.

Pentru mucoasa conjunctivală din cauza pericolului orbirii tratamentul trebuie să fie agresiv cu steroizi topici și injecții subconjunctivale sau corticoterapie sistemică. În formele neresponsive se pot asocia citostatice (Ciclofosfamida, Azathioprina), aceste scheme combinate fiind evident mai eficiente împotriva apariției cicatricelor și pentru remisiunea pe termen lung.

În formele ușoare sau moderate, Dapsona poate fi o variantă de tratament eficientă la aproximativ 70% din pacienți.

Leziunile mucoasei genitale pot răspunde la dermatocorticoizi sau combinații cu tetraciclină. Se poate apela la manevre chirurgicale.

Leziunile cutanate beneficiază de tratament cu dermatocorticoizi sau grefe de piele..

Ca trăsături generale ale tratamentului sistemic:

CORTICOIZII sunt mai eficienți pe piele și mai puțini eficienți pe mucoase (doza = 0,5 – 0,75 mg/kg/zi).

DAPSONA, SULFAPIRIDINA pot controla leziunile orale cutanate și oculare.

CITOSTATICILE -Azathioprina poate avea succes în leziunile cutanate.

-Ciclofosfamida poate fi eficientă în leziunile oculare.

ASOCIEREA Tetraciline - Nicotinamida poate fi eficientă pe leziunile orale.

TRATAMENTE moderne includ:

- ETANERCEPT (ENBREL) este un blocant de receptor de TNF-alfa. Se recomandă în tratamentul psoriazisului artropatic și al poliartritei reumatoide în doze de 25 mg subcutanat/2 săptămâni asociat cu Prednison (60 mg/zi).

Medicamentul are importante efecte adverse, putând induce limfoame, neoplazii, TBC, infecții, scleroză multiplă, nevrită optică, mielită, anemie aplastică, lupus.

- MICOFENOLAT MOFETIL (CELLCEPT)

S-au comunicat niveluri ridicate de TNF-alfa în serul și lichidul din bulă în bolile autoimune.

HERPES GESTATIONIS

DERMATOCORTICOIZII potenți sau foarte potenți asociat cu antihistaminice permise în sarcină se folosesc în formele moderate de boală.

CORTICOIZII orali, Prednisolon – 40 mg/zi, în doze scăzând rapid până la doza de menținere se folosesc în formele buloase.

PLASMAFEREZA este tratamentul modern al cazurilor severe.

Dapsona este contraindicată pentru că poate induce boală hemolitică a nou născutului.

Postpartum, dacă alăptează, tratamentul poate fi o problemă deoarece antihistaminicele induc toropeală fătului, steroizii induc supresie corticală iar Dapsona induce hemoliză.

DERMATOZA IgA LINEARĂ

Boala evoluează de obicei spre remisiune spontană după o evoluție de 3-6 ani. De obicei la copii evoluează până la sau puțin după pubertate. Boala se tratează la fel la adulți și copii.

Leziunile pot fi controlate cu dermatocorticoizi sau în cazuri severe cu sulfone.

DAPSONA, la copii se începe cu 0,5 mg/kg/zi (25 mg în zile alterne) ajungând la 1 mg/kg/zi. La adulți se începe cu 25-50 mg/zi ajungând la 100-150 mg/zi.

Tratamentul trebuie condus ținând cont de efectele adverse ce pot apărea. (methemoglobinemie, hemoliză, agranulocitoză, sindromul Dapsonă). Sindromul Dapsonă se manifestă cu hepatită, limfadenopatie, neuropatie motorie. Pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază trebuie depistați.

ALTERNATIVĂ la tratamentul cu Dapsonă sunt Sulfapiridina în doză de 250 mg – 3 g/zi, mai greu tolerată decât Dapsona și având ca efecte adverse reacții alergice, hepatită, agranulocitoză și Sulfametoxipiridazina în doză de 250 mg – 1,5 g/zi, mai bine tolerată.

Dapsona și sulfonamidele pot fi combinate cu corticocorticoizi, Azathioprină, Ciclosporină.

S-au raportat cazuri tratate cu succes la combinația Tetracicline – Nicotinamidă. Leziunile cutanate au fost mai responsive decât cele mucoase.

S-au raportat de asemenea cazuri tratate cu Eritromicină sau Claritromicină, mecanismul de acțiune fiind însă necunoscut.

Având în vedere prognosticul favorabil al bolii tratamentul nu trebuie supralicitat.

A fost citat și tratamentul cu imunoglobuline intravenoase.

EPIDERMOLIZA BULOASĂ DOBÂNDITĂ

Prognosticul epidermolizei buloase acquisite este variabil, formele pemfigoid bulos – like putând intra în remisiune în timp ce formele mecano-buloase evoluează îndelungat și dificil.

Forma mecano-buloasă este foarte rezistentă la tratament.

PRIMA linie de tratament o reprezintă combinația corticoizi-Dapsonă.

BENEFICII inconsistente au adus Azathioprina, Vitamina E, sărurile de aur, Ciclosporina.

SUCCESE ocazionale au fost citate la imunoglobuline i.v. și fotoforeză.

A fost citat tratamentul cu Methoxalen(8-MOP,Oxsoralen) care inhibă mitozele,legându-se covalent de bazele pirimidinice ale ADN-ului,după fotoactivare la UVA. Doza este de 0,57 mg/kg cu 1,5-2 ore înainte de expunere la UV.

DERMATITA HERPETIFORMĂ

Tratamentul cel mai utilizat este Dapsona.

DAPSONA (4-4' diamino-difenil-sulfona) a fost descoperită în 1950 de Esteves și Brandao. Tratamentul se începe cu 25-50 mg/zi cu creștere lentă până la o doză de întreținere de 100-200 mg/zi, uneori și 400 mg/zi. Ca tratament de întreținere se menține doza eficientă și cu minime efecte adverse. Rata de răspuns este de 95-97%.

Mecanismul de acțiune al Dapsonei este antiinflamator prin inhibarea chemotactismului neutrofilelor, protejarea celulelor de acțiunea oxidantă mediată de polimorfonucleare și eozinofile și inhibarea enzimelor lizozomale.

Efectele adverse ale Dapsonei sunt:

- methemoglobinemia – Dapsona este metabolizată în citocromul P/450 în

hidroxilamină ai cărei metaboliți reacționează cu hemoglobina și în prezența oxigenului rezultă methemoglobina. Methemoglobina apare după aproximativ 2 săptămâni de tratament și poate provoca cianoză, dispnee, angină. Methemoglobina este bine tolerată la doze mici de Dapsonă dar devine importantă la doze de peste 200 mg/zi.

- hemoliza se produce tot prin intermediul hidroxilaminei

* Trebuie dozată glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza, enzimă care regenerează metaboliții de hidroxilamină. Deficitul de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază provoacă reducerea formării de methemoglobina și dublarea anemiei hemolitice.

- agranulocitoza – eritrocitele expuse la hidroxilamină eliberează metaboliții acesteia în concentrație suficientă să omoare polimorfonuclearele.

- sindromul Dapsonă este o reacție de hipersensibilitate manifestată prin febră, rash

cutanat (papule, plăci, pustule, leziuni eczematoase), prurit, limfadenopatie, hepatomegalie,

splenomegalie, eozinofilie, mononucleoză, fotosensibilitate. Apare la aproximativ o lună de la ingestie.

- neurotoxicitate

- hepatotoxicitate

- nefrotoxicitate

- simptomatologie gastro-intestinală minoră

Creșterea toleranței la Dapsonă se face adăugând la tratament Cimetidină, care inhibă metabolizarea Dapsonei în hidroxilamină, și antioxidanți (Vitamina C și E).

SULFAPIRIDINA în doză de 1,5-4 g/zi reprezintă o alternativă de tratament. Efectele secundare sunt greață, letargie, anemie hemolitică, supresie medulară.

SULFAMETOXIPYRIDAZINĂ în doză de 0,5-1,5 g/zi este o altă alternativă de tratament.

DERMATOCORTICOIZII topici reprezintă tratamentul simptomatic al leziunilor cutanate (corticosteroizii orali sunt ineficienți și neindicați).

DIETA fără gluten este metoda terapeutică de ales pe termen lung. Dieta trebuie ajustată de dietetician. Pacienții câștigă în greutate, se ameliorează simptomele abdominale și starea generală. Introducerea dietei fără gluten permite după luni sau ani scăderea sau chiar oprirea dozei de Dapsonă. De asemenea, reintroducerea glutenului în alimentație poate duce la recăderi. Un regim de 5-10 ani protejează pacientul de apariția limfoamelor.

CERCETARI PERSONALE

Partea a doua a lucrării conține un studiu pe 120 cazuri de bolnavi cu maladii buloase subepidermice autoimune, pacienți internați în Spitalul Clinic Colentina în perioada 2003-2007, un alt grup de pacienți studiați la EMKO-Privat Klinik din Salzburg-Austria și un lot de bolnavi de la spitalul Elias-București.

Lucrarea conține un studiu clinic pe lotul bolnavilor din România, studiu care a permis o statistică în funcție de sex, vârstă și patologie asociată, studiu efectuat pe baza unei fișe analitice .

Pe lotul din România explorarea paraclinică nu a cuprins studii de imunofluorescență, bazându-se pe examenul histopatologic coroborat cu aspectul clinic.

Lotul din Austria a fost mai bine investigat paraclinic prin imunofluorescență directă , indirectă și imunoblotting. Diferența dintre cele două modalități de abordare arată cum investigațiile performante permit un diagnostic mai precis al bolii, în timp ce investigațiile precare solicită mai mult clinicianul și orientează diagnosticul la nivel de capitol, nepermițând localizarea exactă a locului impactului imunologic, identificarea antigenului țintă sau a autoanticorpilor implicați.

Compararea celor două loturi, cu cele două modalități de abordare, propune un algoritm de diagnostic ce reunește ponderea anamnezei și a examenului clinic cu cea a investigațiilor paraclinice.

Așadar, în scopul diagnosticării corecte, alături de anamneză și examen clinic s-a recurs la investigațiile paraclinice enumerate în partea generală a lucrării.

CONCLUZII

Maladiile buloase subepidermice autoimune reprezintă un capitol extrem de provocator pentru clinician și foarte ofertant pentru cercetarea de laborator.

Cercetarea la nivel molecular a patogeniei acestora a permis descifrarea multor aspecte ale imunității și implementarea unor metode de laborator performante care, împreună cu datele clinice, au permis caracterizarea completă și clasificarea lor imunoclinică.

Din totalitatea metodelor paraclinice utile în diagnosticul bolilor respective, la noi în țară nu este disponibil decât examenul histopatologic ceea ce face dificilă diagnosticarea fidelă, de cele mai multe ori obținând doar o diagnosticare grosieră.

Ceea ce și-a propus lucrarea de față a fost stabilirea unui algoritm de diagnostic cât mai corect și mai în detaliu, pornind de la anamneză și examenul clinic și adăugând date furnizate de investigațiile paraclinice.

Cei 120 de pacienți au fost investigați în mod diferit , cei din România beneficiind doar de examen histopatologic și de o atentă examinare clinică.

Pacienților din Austria li s-au efectuat investigații amănunțite, adaptate tipului de boală, în scopul unei corecte diagnosticări necesare unui tratament corect.

Diferența de abordare între cele două loturi a fost semnificativă, frustrantă atât pentru medicul cât și pentru pacientul român.

Inființarea unor laboratoare de imunofluorescență, imunoblotting, imunoprecipitare, imunomicroscopie electronică și ELISA ar putea fi una din direcțiile de dezvoltare în domeniul medical, care nici măcar n-ar reprezenta investigații de avangardă, ci investigații deja uzuale în țările dezvoltate în care medicina își ocupă locul cuvenit.

Studiul pe cele 120 de cazuri a scos în evidență polimorfismul clinic al maladiilor discutate, surprins în cele câteva imagini clinice incluse în teză.

Pacienții luați în discuție nu au fost urmăriți în timp, lucrarea de față propunându-și, de fapt, evidențierea importanței unor investigații paraclinice moderne, pentru corecta diagnosticare a bolii.

Deși tratamentul acestor boli este în mare parte comun multora dintre ele, totuși doar un diagnostic foarte precis poate permite cel mai corect tratament.

Subliniez încă o dată, în final, importanța tehnicilor moderne de laborator, singurele care pot defini medicina modernă, avansată, în care ar trebui să ne încadrăm.

ALGORITM DE DIAGNOSTIC AL MALADIILOR BULOASE SUBEPIDERMICE AUTOIMUNE

1. Anamneza

- sex
- vârsta
- boli asociate -alte maladii autoimune
- neoplazii
- sarcină
- boală celiacă
- medicamente administrate

2. Examenul clinic

-sugerează diagnosticul de capitol, dar trebuie făcut diagnosticul diferențial cu alte boli dar și al formelor clinice ale aceleiași boli.

3. Examenul histopatologic

- arată bulă subepidermică
- se face diagnostic diferențial cu toate maladiile buloase subepidermice autoimune dobândite sau congenitale, dar și neautoimune .

4. Imunofluorescența directă

- localizarea depozitelor
- tipul și numărul depozitelor
- aspectul morfologic

A. depozite liniare de IgG și/sau C3: prezintă pemfigoidul bulos, pemfigoidul cicatricial, lichen plan pemfigoid, herpes gestationis, epidermoliza buloasă dobândită, lupusul eritematos. Unele dintre ele pot prezenta adițional depozite de IgA sau IgM, dar prezența depozitelor de IgG și C3 este un aspect constant și obligatoriu.

B. depozite liniare numai cu IgA: apar în dermatoza cu IgA liniară a copilului (dermatoza buloasă cronică a copilului) și a adultului.

C. unii pacienți cu fenotip de pemfigoid cicatricial prezintă depozite liniare de IgA. Nu este clar dacă diagnosticul în astfel de situații să fie dermatoza cu IgA liniară cu afectare predominant mucoasă sau pemfigoid cicatricial mediat de autoanticorpi de tip IgA.

D. depozite granulare de IgA ± IgG, C3 în papila dermică (dermatia herpetiformă)

5. Imunofluorescența indirectă

- titrul autoanticorpilor circulanți nu se corelează cu activitatea bolii.
- folosirea pielii clivate artificial (tehnica Salt-Split-Skin) este esențială pentru evidențierea versantului epidermic sau dermic al bulei.
- identificarea autoanticorpilor antiendomysium prezenți uneori în dermatita herpetiformă și întotdeauna în boala celiacă.

6. Immunoblotting-ul

- evidențiază prezența autoanticorpilor circulanți și a tipului de anticorpi

-evidențiază antigenul țintă pentru autoanticorpii prezenți în ser, folosindu-se autoanticorpi monoclonali sau ser cu reactivitatea cunoscută.

7.ELISA

-BP180NC16A determină titrul anticorpilor circulanți IgG anti BP180NC16A, cu caracter patogen și care se corelează cu evoluția bolii.

-determinarea autoanticorpilor IgA anti tTG și IgA anti gliadină.