

CE ESTE NOU ÎN EPIDERMOLIZELE BULOASE?

C. SOLOVAN*, MARIA CIOLAN **

Timișoara

Rezumat

Cu ajutorul microscopiei electronice de transmisie, imunoelectronmicroscopiei, imunofluorescenței și mapping-ului antigenic, s-au făcut pași importanți pentru înțelegerea/cunoașterea joncțiunii dermo-epidermice. Am revăzut câteva aspecte ultrastructurale și biomoleculare legate de joncțiunea dermo-epidermică. În parte, ele sunt implicate în patogeniza unui grup de afecțiuni ereditare cunoscute sub numele de Epidermolize buloase, caracterizate prin fragilitate cutanată. Aceste boli ar putea beneficia în viitorul apropiat de terapie prin inginerie genetică. În prezent consultul familial genetic, diagnosticul prenatal și măsuri conservatoare sunt un beneficiu redus/minor pentru pacient.

Cuvinte cheie: epidermoliza buloasă, joncțiune dermo-epidermică, ultrastructură, rol patogenetic

Summary

By means of transmission electron microscopy, immunoelectron microscopy, immunofluorescence and antigenic mapping there have been made steps in the better understanding of the dermo-epidermal junction. We have reviewed some ultrastructural and biomolecular aspects related to the dermo-epidermal junction. In part, they are implicated in the pathogenesis of a group of hereditary disorders known under the name of Epidermolysis Bullosa, characterized by skin fragility. These disorders could benefit in the near future from gene engineering therapy. Meanwhile familial genetic conseiling, prenatal diagnosis and conservative measures offers little relief to the patient.

Key words: epidermolysis bullosa, dermal-epidermal junction, ultrastructural, pathogenetic role

DermatoVenerol. (Buc.), 50: 129-136

Introducere

Epidermolizele buloase (EB) cuprind un grup de afecțiuni transmise genetic, caracterizate prin fragilitatea pielii, care sunt exprimate prin apariția bulelor la nivelul pielii și mucoaselor în urma unor traumatisme minore. Termenul de „epidermolysis” este incorect, deoarece clivajul epidermic nu este primar decât în una sau două categorii de EB [1; 2; 3]. Clasificarea acestui complex și heterogen grup de afecțiuni este dificilă și se bazează pe modul de transmitere, aspecte clinice, date de laborator și studii epidemiologice.

Cea mai complexă clasificare a fost propusă în 1991 de către NEBR (Subcommity of the National EB Registry) [4]. Oricum, rămâne de văzut dacă nu cumva cele 25 de subtipuri de EB, incluse în această listă ar fi trebuit considerate ca entități distincte. Progrese recente în patologia moleculară a EB îmbunătățesc bazele studiilor genotip-fenotip și ajută la simplificarea clasificării acestor afecțiuni.

EB se clasifică în 3 categorii majore:

1. EB simplex (clivaj intraepidermic)
2. EB joncțională (clivajul este la nivelul laminei lucida ori în zona membranei bazale).

* Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Disciplina de Dermatologie, Timișoara.

** Clinica Universitară Dermato-Venerologie, Timișoara.

Tabel I. Clasificarea EB

Tip EB	Transmitere	Proteina
1. EB simplex (EBS) (bule intraepidermice)		
a) forme mai comune		
EBS a mâinilor și picioarelor (<i>Weber - Cockayne</i>)	AD	K5, K14
EBS herpetiformă (<i>Dowling - Meara</i>)	AD	K5, K14
EBS <i>Köbner</i>	AD (mai rar AR)	K5, K14
b) forme mai puțin comune		
EBS asociată cu afectarea neuromusculară	AD	Plectina
EBS cu pigmentare variată (pestriță)	AD	K5
EBS superficială	AD	Necunoscută
EBS <i>Ogna</i>	AD	K14/ necunoscută
2. EB jonțională (JEB) (bule la nivelul laminei lucida)		
a) forme mai comune		
JEB <i>gavis</i> (<i>Herlitz</i>)	AR	Laminina 5
JEB <i>mitis</i> (<i>non-Herlitz</i>)	AR	Laminina5, COLXVII
b) forme mai puțin comune		
JEB asociată cu atrezie pilorică	AR	Alfa6 beta4integrina+
JEB inverse	AR	Laminina 5
JEB progresivă	Necunoscută	Necunoscută
JEB cicatricială	Necunoscută	Necunoscută
3. EB distrofică (DEB) (bule sub lamina densa)		
	Transmise autosomal recesiv	
a) forme mai comune		
DEB severă generalizată (<i>Hallopeau-Siemens</i>)		COL VII
DEB mai ușoară, nemutilantă, generaliz./localizată		COL VII
b) forme mai puțin comune		
DEB inverse		COL VII
DEB centripetalis		Necunoscută
	Transmise autosomal dominant	
a) forme comune		
DEB clasică (<i>CockayneTouraine; Pasini</i>)		COL VII
b) forme mai puțin comune		
DEB pretibială		COL VII
EB pruriginoasă		COL VII
Sindromul <i>Bart's</i>		Necunoscută
Afecțiunea efemeră buloasă a copilăriei		COL VII
DEB	AD/AR heteroz.	COL VII
4. Afecțiuni de cauză incertă, posibil non-EB		
Afecțiunea <i>Mendes da Costa</i>		
Sindromul <i>Kalin's</i>		

3. EB distrofică (clivajul sub lamina densa).

Tabelul I încearcă să redea principalele subtipuri de EB, modul lor de transmitere, dominant / recesiv autosomal și principalele proteine afectate.

Clasificarea propusa este reprezentată în Tabelul I.

Epidermoliza buloasă simplă

EB simplex este cea mai frecventă formă de EB. Transmiterea este dominant autosomală (AD), mai rar poate fi transmisă recesiv autosomal (AR).

În toate formele de EB simplex, formarea bulilor este la nivel intraepidermal și în general începe prin distrugerea keratinocitelor bazale. Utilizarea diverselor abordări de către mai mulți cercetători duce la descoperirea mutațiilor în perechea keratinelor bazale, K5 și K 14, ce ar putea rezulta în EB simplex. A fost arătat că această expresie a keratinelor mutante în culturile celulare a sporit creșterea keratinei agregate [5]. Agregate similare de grămezi filamentare keratinocitare au fost văzute în epidermul bazal [6; 7] ori în culturile keratinocitare [8] cultivate de la pacienți cu *Dowling-Meara*, o formă de EB. Studii de imunoelectronmicroscopie au înregistrat

Tabelul II. Aspecte clinice în formele EB

Tip EB	Clinic
1. EB simplex (EBS) (bule intraepidermice)	bule intraepidermice, apar în urma traumatismelor, leziunile tipice se vindecă fără cicatrici
EBS a mâinilor și picioarelor (<i>Weber-Cockayne</i>)	bulele se formează mai frecvent la nivelul palmelor și plantelor prezența hiperhidrozei
EBS herpetiformă (<i>Dowling-Meara</i>)	leziuni herpetiforme mai frecvente la nivelul mucoasei orale
EBS <i>Köbner</i>	hiperkeratoză și eroziuni palmo-plantare
EBS asociată cu afectarea neuromusculară	asociată cu anomalii dentare la unii pacienți
2. EB joncțională (JEB) (bule la nivelul laminei lucida)	pot să apară de la naștere atât spontan cât și posttraumatic; se vindecă cu cicatrice atrofice fine, fără deformări importante
JEB gavis (<i>Herlitz</i>)	bule generalizate prezente la naștere, eroziuni periorificiale: gură, ochi, orificii nazale horce cry, tuse risc de deces prin sepsis
JEB mitis (<i>non-Herlitz</i>)	membranele mucoase sunt afectate mai frecvent prin eroziuni, rezultând stricturi bulele sunt localizate în regiunile intertriginoase
JEB asociată cu atrezie pilorică	atrezie pilorică la naștere bule generalizate
GABEB (EB atrofică benignă generalizată)	bule generalizate prezente la naștere distrofie unghială și alopecie la creșterea temperaturii evoluția bulelor este mai gravă, vindecarea făcându-se cu cicatrici
3. EB distrofică (DEB)(bule sub lamina densa)	bule generalizate care se vindecă cu cicatrici formațiuni miliare (1-4 mm papule albe) rezultate din afectarea foliculilor piloși
DEB severă generalizată (<i>Hallopeau-Siemens</i>)	bule prezente de la naștere, dimensiuni mari, caracter flasc. vindecarea se face cu cicatrice atrofice, pe care, după ani de evoluție se pot dezvolta carcinoame spinocelulare

grămezi filamentare anormale cu anticorpi anti K5 și K14. Următoarele dovezi vin din studii făcute pe șoareci transgenici ce au deleții pe genele ce codează K14 [10]. Șoarecii au dezvoltat bule intraepidermale asociate cu agregatele filamentare keratinocitare anormale, similare cu cele întâlnite în EB simplex DowlingMeara. Experimentele prin șoc termic au arătat sensibilitatea alterată a culturilor celulare din EB simplex [11]. Mutațiile în K5 și K14 au fost descrise în EB simplex Weber-Cockayne [12]. În această formă de EB simplex mutațiile apar în afara zonelor bine definite, mai ales în alte părți ale domeniului, ori pe regiunea de legătură L12 [13]. În variantele Weber-Cockayne ori Köbner din EB simplex și forma din EB simplex asociată cu pigmentația pestriță, filamentele din keratinocitele bazale nu sunt consistent anormale și nu prezintă schimbări majore caracteristice.

În forma autosomal recesivă EB asociată cu distrofia musculară, microscopia electronică (ME) a arătat că această separare a țesutului are loc

inițial în citoplasma celulelor bazale, deasupra hemidesmozomilor și adiacent membranei plasmatică bazale [16; 21]. Variate anormalități ultrastructurale ale hemidesmozomilor au fost observate în plăcile interne mici incluse și reduse asociate cu filamentele keratinocitare [18-20]. Imunofluorescența microscopică a pielii de la indivizii afectați a arătat scăderea sau absența plectinei [18; 19], o proteină de 500 kD, care este distribuită într-o varietate de țesuturi, ce include epiteliul stratificat spinos, nervi și mușchi [22]. Acolo, de asemenea, este o deficiență de HD1 [18-20] caracterizând în parte componentele hemidesmozomului similare cu plectina [23]. Mutația homozigotă în gena plectinei, PLEC1 în cromosomul 8q24 a fost descrisă, în puține familii cu afecțiuni [19; 20; 24] și la doi copii, neînruțiți, cu EB simplex asociată cu leziuni la nivelul mucoaselor, a tractului respirator, dar fără o evidență a miopatiei [25].

Agregatele de grămezi filamentare keratinocitare caracteristice EBS, se manifestă clinic prin

formarea bulelor intraepidermic. Bulele se vindecă fără cicatrici, formele cele mai severe fiind Weber-Cockayne, Köbner, Dowling-Meara.

Subtipul Weber-Cockayne apare în urma traumatismelor, se localizează mai ales la nivelul plantelor și palmelor. Hiperhidroza acompaniază această afecțiune. În subtipul Köbner bulele apar de la naștere. Hiperkeratoza și eroziunile sunt la nivel palmo-plantar. Subtipul Dowling-Meara prezintă leziuni mai frecvent la nivelul mucoasei bucale, iar leziunile sunt de aspect herpetiform. Speranța de viață nu este modificată.

Epidermoliza buloasă joncțională

JEB cuprinde un grup de afecțiuni autosomal recesive cu o rază largă de severitate clinică. Convențional, JEB se divide în două categorii principale, forma Herlitz (letală) și forma non-Herlitz (non-letală). ME arată că nivelul la care se produce clivajul, în toate formele joncționale, este lamina lucida, în zona membranei bazale. Hemidesmozomii par a fi dispersați și foarte mici, în special în mai multe forme severe a afecțiunii. Acești hemidesmozomi anormali sunt mai proeminenți în forma Herlitz a JEB și subtipul asociat cu atresia pilorică. Analiza moleculară a arătat că forma Herlitz a afecțiunii poate fi cauzată de mutația în oricare 5 gene ale lamininei LAMA 3, LAMB3 și LAMC2, codând lanțul polipeptidic alfa3 și gama2 respectiv cu, copolimerizarea formei proteinei laminina 5. Toată mutația raportată pînă acum în Herlitz JEB a fost homozigotă sau compusă din mutația codonului terminal heterozigot prematur [28-31].

Deasemenea, non-Herlitz EB poate rezulta de la gena mutantă a lamininei 5 [32-35].

Într-o familie cu EB atrofică benignă generalizată a fost o mutație a codonului terminal prematură în exon 3 într-o alelă LAMB3 și mutația missense în exon al altor alele. Exonii 3 și 7 codează din domeniul 6 de pe brațul scurt al lanțului beta 3. Acest domeniu globular este implicat de interacțiunea dintre laminina 5 și alte proteine ale membranei bazale ca și laminina 6. Aceste mutații pot cauza destabilizări în rețeaua macromoleculară implicată în adeziunea joncțională dermo-epidermică [34]. Reducerea colorării componentelor filamentelor de ancorare ale hemidesmozomilor, antigenului pemfigoidului bulos 180kdD, cunoscut deasemenea ca și BP180, BPAG2 sau collagen XVII, în pielea

pacienților cu fenotip EB atrofică benignă generalizată (GABEB) sugerează că aceste mutații în gena BPAG2 pot sta la baza condiției [36]. Combinația mutațiilor premature ale codonului pe ambele alele BPAG2 a fost prezentă la pacienții cu GABEB [37] și se aseamănă clinic cu pacienții ce prezintă tulburări la nivelul lamininei 5. Combinația mutației substituției glicinei în domeniul helical al alelei BPAG2 și o dublare internă în alte alele a fost descrisă la pacienții cu JEB, cu modificări destul de mici la nivelul pielii dar cu anomalii dentare severe.

Analiza imunohistochimică a arătat reducerea expresiei de alfa 6 integrină și beta 4 integrină în pielea pacienților cu forma EB asociată cu atrezie pilorică [39-41]. Alfa 6 integrina și beta 4 integrina sunt heteropolimeri asociați hemidesmozomilor și receptori pentru laminina 5. Experimentele pe șoareci având ca țintă separarea subunităților beta 4 și alfa 6 au arătat că șoarecele homozigot a manifestat pe larg separarea epitelială de la baza stromei și schimbări majore ultrastructurale la nivelul hemidesmozomilor [42; 43]. Mutațiile genice la nivelul lanțului beta 4 și alfa 6, ITGB4 și ITGB6 au arătat că acestea ar fi substratul în formele JEB [43; 44] (fig 1).

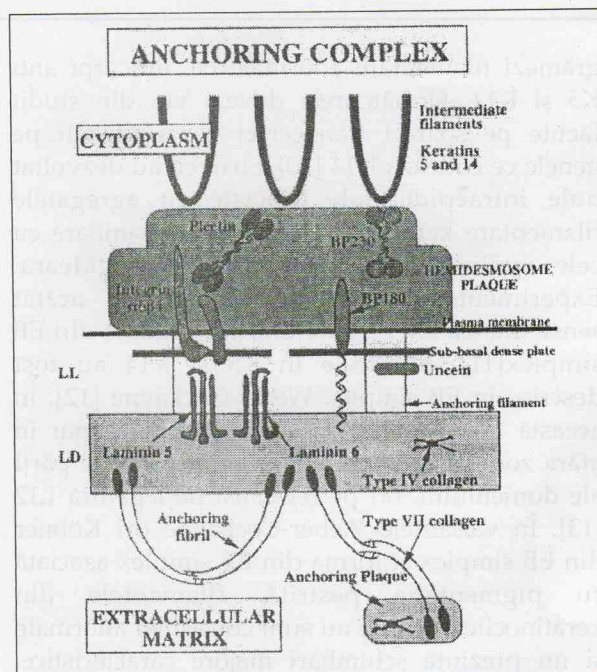


Fig. 1. Diagrama ce ilustrează localizarea relativă a principalelor componente ale complexului de ancorare în joncțiunea dermo-epidermică.

