

EPIDERMOLIZA BULOASĂ – DOUĂ CAZURI CLINICE

ALINA RUȘINOIU, ANA MARIA DOBRESCU, TANIA CRISTODULO, CARMEN MARIA SĂLĂVĂSTRU, ADINA ALEXANDRU, SANDA POPESCU, G. S. ȚIPLICA*

București

Rezumat

Epidermoliza buloasă reprezintă un grup heterogen de boli cu determinism genetic caracterizate prin apariția de bule pe tegumente și mucoase. Există trei mari subtipuri de EB: simplă, joncțională și distrofică – fiecare cu aspecte clinice distincte. Aducem în discuție cazurile a doi pacienți cu EB distrofică, respectiv EB joncțională care au fost internați în Clinica II Dermatologie a Spitalului Clinic Colentina.

Cazul 1. Pacient în vârstă de 18 ani care s-a prezentat pentru ulcere largi la nivelul membrelor superioare și inferioare, leziuni erozivo-buloase, însoțite de febră, vărsături, stare generală alterată; la nivelul mâinilor și picioarelor prezenta sinechii. Din istoric amintim utilizarea zilnică timp de 3 ani de clobetazol propionat pe întreg tegumentul; la întreruperea bruscă a tratamentului leziunile s-au agravat, de asemenea statusul general a avut o evoluție negativă. Intervenția terapiei intensive a putut echilibra funcțiile hemodinamice și hidroelectrolitice.

Cazul 2. Pacientă în vârstă de 29 ani care prezenta EB generalizată atrofică benignă (GABEB) de la naștere; examinarea tegumentelor a evidențiat leziuni erozive multiple, preponderent la nivelul toracelui posterior, mâini și picioare, hiperkeratoză palmoplantară și alopecie cicatriceală. Evoluția unui pacient cu GABEB este în general favorabilă, leziunile se ameliorează cu vârsta.

Concluzii. Terapia de susținere este singura care se poate aplica în cazul acestor pacienți. Terapia genică, cea în măsură să "repere" defectul molecular oferă perspective promițătoare în viitor.

Cuvinte cheie: epidermoliză distrofică, epidermoliză joncțională, clivaj, terapie genică.

Summary

Epidermolysis bullosa (EB) is a group of genetically determined disorders characterized by blistering of the skin and mucosae. There are three major forms – simple, junctional and dystrophic – and each has several varieties. We report 2 cases, one of dystrophic EB and one of junctional EB, admitted in our department of dermatology on several occasions.

Case 1. An 18 year-old boy who attended our clinic for large ulcers on his legs and arms, erosions and serous blisters, associated with fever, malaise and vomiting; feet and hands synechiae and growth retardation. For three years, he had been using clobetasole propionate daily for the entire body surface and after giving up this therapy the lesions had worsened and his overall status deteriorated. The intensive care unit could rehabilitate the patient; meanwhile the cutaneous lesions had slowly ameliorated under antibiotics, emollients and cicatrization therapy.

Case 2. A 29 year-old female with Generalized Atrophic Benign EB (GABEB) with the onset at birth; skin examination showed multiple bullae and vesicles all over the body with severe back, hands and legs involvement, palmoplantar hyperkeratosis and scarring alopecia. Patients like her generally have a normal lifespan, blistering improves with age, growth is normal.

Conclusions. Therapy for EB is by necessity supportive, as currently available therapies cannot correct the underlying molecular defect. There are gene therapy research trials in work, which show promising results for the future.

Key words: epidermolysis dystrophic, epidermolysis junctional, split, gene therapy.

DermatoVenerol. (Buc.), 54: 101-105

Introducere

Epidermoliza buloasă este o maladie genetică rară care se manifestă prin fragilitate cutanată, obiectivată clinic prin leziuni veziculo-buloase apărute spontan sau în urma unor

traumatisme minore. Această afecțiune cuprinde un grup heterogen de boli buloase hereditare cu diferite aspecte legate de etiopatogenie, transmitere, fenotip, histomorfologie și prognostic. Maladia se manifestă de la naștere prin apariția

* Spitalul Clinic Colentina, București.

de bule și eroziuni postbuloase la nivelul pielii și mucoaselor, la început în zonele de presiune apoi pe întreg corpul; în evoluție poate cuprinde afectarea mai multor organe și sisteme. S-au încercat numeroase clasificări de-a lungul timpului în funcție de morfologia leziunilor și de posibilitatea de transmitere, clasificări ce au fost modificate și actualizate în urma studiului aprofundat al leziunilor prin ultramicroscopie și imunomapping antigenic. Astfel, cu ajutorul acestor mijloace performante s-au putut diferenția trei tipuri majore de epidermoliză buloasă: EB simplex (EBS), EB joncțională (EBJ) și EB distrofică (EBD), în funcție de nivelul defectului molecular unde se produce clivajul (1,2,3).

Microscopia electronică a oferit un prim pas important în înțelegerea patogenezei EB, prin vizualizarea defectului de separare și localizarea lui la nivelul joncțiunii dermo-epidermice; în EBS, citoliza are loc la nivelul stratului bazal al epidermului, în EBJ epidermul este separat de lamina lucida, formând cavitate în planul laminei lucide; în EBD, bula se formează sub lamina densă a joncțiunii dermoepidermice, iar fibrilele de ancorare sunt reduse ca număr, sunt alterate morfologic sau chiar absente.

Studiul de imunomapping antigenic (imuno-fluorescența) folosește Ac monoclonali și conferă posibilitatea de a detecta atât localizarea defectului structural cât și absența proteinelor care sunt prezente în mod normal la nivelul membranei bazale. În momentul în care aceste proteine lipsesc, ca în EB, se va observa o lipsă de fluorescență la acel nivel (fig.1).

Analiza mutațiilor ADN în grupul EB a revoluționat înțelegerea diferitelor defecte în exprimările moleculare și a îmbunătățit conotația fenotipică a fiecărui defect structural. Studiul mutației ADN specifice implică izolarea ADN din sânge / celule de la nivelul mucoasei bucale ale pacientului și părinților, amplificarea genică a secvențelor nucleotidice, electroforeza în gel urmată de ADN sequencing și corelarea cu mutațiile din literatură. Din păcate în țara noastră acest tip de analize nu se pot efectua iar costul lor în afara țării limitează posibilitatea pacienților cu EB din România de a le efectua.

De ce este necesar diagnosticul mutațiilor ADN în EB? (3,4,5)

- localizarea exactă a mutației este o condiție esențială în vederea implementării terapiei genice;
- diagnosticul prenatal în familiile afectate este posibil doar prin cunoașterea mutației (investigația se realizează cu material din vilozitățile coriale sau prin amniocenteză);
- localizarea mutației reprezintă un marker important pentru evaluarea evoluției și prognosticului subtipului EB;
- publicarea mutației, eventual identificarea unei mutații noi, vine în sprijinul studiilor de cercetare genetică.

Mutații la nivelul genelor pentru proteine structurale de la nivelul keratinocitelor și joncțiunii dermo-epidermice:

EB simplex	keratine gene
EB joncțional	laminin 322 gene
EB distrofic	colagen tip VII gene

Prezentare de cazuri clinice

Descriem în continuare doi pacienți cu epidermoliză buloasă care au suferit multiple internări în Clinica II Dermatologie a Spitalului Colentina.

Cazul 1

Un pacient în vârstă de 18 ani care se prezintă în Clinică pentru ulcere gigante la nivelul membrelor superioare și inferioare, eroziuni postbuloase și bule serohemoragice însoțite de febră, stare de rău general, inapetență. Afecțiunea a debutat la naștere și a evoluat cu numeroase erupții buloase, la început la nivelul membrelor inferioare, urmate în timp de leziuni erozivobuloase pe întreg corpul. Examenul local identifică:

- prezența de bule flasce cu diametrul de 2-5 cm, cu lichid sero-citrin;
- decolări epidermice cu apariția de eroziuni și ulceratii acoperite de cruste și secreții purulente, diseminate la nivelul tegumentelor trunchiului și membrelor (fig. 2, 3);
- cicatrici retractile cu fixare în semiflexie a degetelor și sinechii (fig. 4);
- zone de atrofie la nivelul tegumentelor mâinilor și picioarelor (fig. 3, 4);
- pierderea lamelor unghiale la toate degetele (fig. 4);

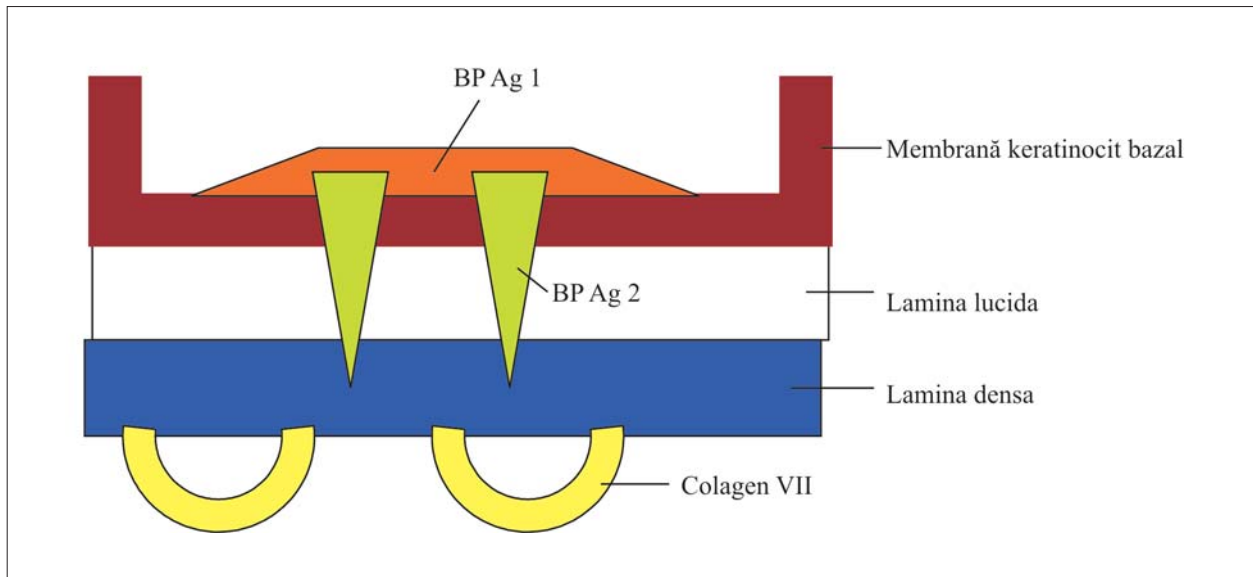


Fig. 1. Zona membranei bazale - antigen mapping: EBS – Ag BP230, colagen tip IV – la niv planșeului bulei; JEB – Ag BP230 – pe tavanul bulei, colagen tip IV- la niv planșeului bulei; EBD - Ag BP230, colagen tip VII - pe tavanul bulei



Fig. 2. Aspect clinic: arii largi denudate, în periferia leziunilor se observă părți din tavanul bulei

- la nivelul scalpului plăci alopecice, diametrul de 2 cm;
- eroziuni la nivelul mucoasei bucale;
- malformații dentare;
- nevi melanocitari giganți apăruiți pe suprafața cicatricilor postbuloase (fig. 3);
- retard de creștere.

Pacientul a aplicat tratament cu clobetasol propionat timp de 3 ani zilnic pe întreg tegumentul, fapt ce a determinat dezvoltarea în timp a sindromului Cushing cu instalarea modificărilor clinice caracteristice (facies "în lună



Fig. 3. Aspect clinic: ulcere acoperite de secreții, leziune pigmentară genunchi stâng

plină", atrofie cutanată, teleangectazii, hipotonie musculară, iritabilitate, astenie). În urma întreruperii bruște a tratamentului statusul general s-a înrăutățit, leziunile buloase s-au intensificat la nivelul mucoasei orale și esofagiene, evoluând cu hematemeză, imposibilitate de alimentare, și necesitatea intervenției unității de terapie intensive din Spital pentru reechilibrare.



Fig. 4. Aspect clinic: anonichia, pseudosindactilia, sinechii



Fig. 5. Placard eroziv torace posterior



Fig. 6. Placard la nivelul antebrățelor



Fig. 7. Hiperkeratoză palmară, degete efilate

Antecedentele heredo-colaterale identificate (sora cu EB formă minoră, părinții neafecți) însoțite de tabloul clinic, de istoric și evoluție au putut sugera tiparul recesiv de transmitere al formei de EB distrofică. Microscopia electronică care ar fi fost necesară în tranșarea diagnosticului de EBD nu a putut fi efectuată. ME în EBD identifică în mod clasic lamina lucida în tavanul bulei, fibrele de ancorare fiind rudimentare, uneori chiar absente.

Cazul 2

O pacientă în vârstă de 29 ani a fost diagnosticată cu GABEB (EB generalizată atrofică benignă), boala debutând încă de la naștere. Din istoricul familial menționăm că pacienta a avut o verișoară care a prezentat aceleași manifestări clinice încă de la naștere dar care a decedat la vârsta de 2 ani.

La momentul prezentării în Clinică, în anul 2008, la evaluarea integrității cutanate s-au descris leziuni în diferite stadii de evoluție la nivelul membrilor și toracelui:

- ulcerație extinsă la nivelul toracelui posterior cu evoluție persistentă de 2 luni (fig. 5);
- leziuni buloase seroase și sero-sangvinolente cu localizări în special la nivelul trunchiului și membrilor dar și la nivelul mucoasei bucale;
- leziuni noi erozive alternând cu leziuni acoperite de cruste hemactice (fig. 6);
- zone cicatriciale, milia (prezente și la nivelul membrilor inferioare și feselor);
- hiperkeratoza palmo-plantară;
- fixare în flexie palmară și distrofie cu pierderea consecutivă a unghiilor (fig. 7);
- alopecie cicatricială;
- distrofie dentară cu protezare consecutivă.

La examenele paraclinice efectuate s-a evidențiat prezența unei anemii microcitare (HB

= 10,5mg/dL) pentru care s-a recomandat tratament cu supliment de fier, iar la examenul bacteriologic efectuat de la nivelul placardului exudativ localizat la nivelul toracelui posterior s-a evidențiat prezența de *Stafilococ aurii* pentru care s-a instituit tratament sistemic cu Augmentin.

Diagnosticul pozitiv s-a bazat pe datele anamnestice, examenul clinic, rezultatul examenului histopatologic care a permis excluderea altor boli buloase și pe microscopia electronică care a evidențiat modificări de formă și număr la nivelul hemidesmozomilor și clivaj la nivelul laminei lucida. Așadar diagnosticul final a fost de EB jonțională non Herlitz – forma benignă de EB în care fragilitatea cutanată și bulele au tendința de diminuare a severității pe măsură ce pacientul avansează în vârstă iar manifestările extracutanate (strictura esofagiană, ulcerările corneene, hipoacuzia, epitelioamele spinocelulare, keratoacantomele) sunt mai rare decât în forma Herlitz (6, 7, 8).

Întrucât este o maladie genetică nu există un tratament care să "repare" defectul molecular. Tratamentul în cazul pacienților prezentați este limitat la tratament suportiv și tratament al complicațiilor: cutanate (tratamentul supra-infecțiilor, carcinom spinocelular), gastro-intestinale (stricturi esofagiene), stomatologice (implantologie și chirurgie BMF), oftalmologice (lacrimi artificiale), musculoscheletale (decontracturare chirurgicală digitală), hematologice (corectarea anemiei); controlul nevilor melanocitarii gigantiști dobândiți care prezintă criteriile ABCD de melanom malign, dar fără modificări histopatologice echivoce (9). Schimbarea zilnică a pansamentelor este extrem de dureroasă pentru pacienți, necesită în prealabil băi antiseptice pentru detașarea mai rapidă a pansamentelor, necesită personal calificat și nu în ultimul rând un efort financiar pe care numeroși pacienți nu și-l permit. Instituții medicale specializate în îngrijirea pacienților cu EB folosesc alogrefe din culturi umane pentru o mai bună vindecare a leziunilor (10,11,12).

Terapia genică aduce perspective îmbucurătoare în vindecarea acestor boli invalidante. Primul tratament experimental a fost efectuat în anul 2006 într-o formă moderată de EB jonțională ceea ce conferă un început promițător pentru viitorul terapiei genice (7,10).

Intrat în redacție: 15.04.2009

Adresă de corespondență:

Dr. Alina Rușinoiu
Clinica 2 Dermatologie, Spitalul Clinic Colentina, Șos. Ștefan cel Mare nr. 19-21, sector 2, # 020125,
București

Bibliografie

1. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, McGrath J, Mellerio JE, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Vahlquist A, Woodley D, Zambruno G. The Classification of Inherited Epidermolysis Bullosa (EB) – Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 58(6): 931-950 (2008). Epub 2008 Apr 18.
2. Bologna J., Jorrizo J., Rapini R. – *Dermatology First Edition 2003, Vol. I.*, 491-500.
3. Fitzpatrick's, *Dermatology in General Medicine 7th Edition 2008, Vol I.*, 680-690.
4. Hintner H. Epidermolysis bullosa (EB) as an example for the importance of networks and centres of reference. Debra Austria. 2008. http://www.ehfg.org/fileadmin/ehfg/Website/Archiv/2008/Powerpoints/F3_II/Hintner.pdf - vizualizat la 01.03.2009
5. Pfindner E.G., Nakano A., Pulkkinen L. et al. – Prenatal diagnosis for Epidermolysis bullosa: a study of 144 consecutive pregnancies at risk.
6. Hintner H, Wolff K. Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1982; 118: 375-384.
7. McGrath JA, Pulkkinen L, Christiano AM, Leigh IM, Eady RAJ, Uitto J. – Altered laminin 5 expression due to mutations on the gene encoding the b3 chain (LAMB3) in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa, *J Invest Dermatol* 1995; 104:467-474.
8. Habif T.P. *Clinical Dermatology 4th Edition a Color Guide to Diagnosis and Therapy*, Mosby Ed, 2004, pag. 180
9. Lanschuetzer CM, Emberger M, Hametner R, Klausegger A, Pohla-Gubo G, Hintner H, Bauer JW. – Pathogenic mechanisms in epidermolysis bullosa naevi. *Acta Derm Venereol.* 2003; 83(5): 332-7.
10. <http://www.debra.org/EB> - vizualizare la 01 marie 2009.
11. Louloudiadis AK, Louloudiadis KA. – Dystrophic Epidermolysis Bullosa: dental management and oral health promotion. 2009 Mar; 10(1): 42-5.
12. Laimer M, Bauer JW, Klausegger A, Koller J, Pohla-Gubo G, Muss W, Sadler E, Emberger M, Lanschuetzer CM, Hametner R, Wally V, Oender K, Hintner H. Skin grafting as a therapeutic approach in pretibially restricted junctional epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 154: 185-187 (2006).