

SCHIMBĂRI CLINICO-MORFOLOGICE ÎN PEMFIGUSUL VULGAR (CAZ CLINIC)

Olga MACAGONOVA¹, Gheorghe MUȘET²,
Adrian COCIUG¹, Viorel NACU¹,

¹Laboratorul Inginerie tisulară și culturi celulare,
USMF N. Testemițanu,

²Catedra Dermatovenerologie, USMF N. Testemițanu

Summary

The clinico-morphological changes in pemphigus vulgaris (the clinical case)

The incidence of pemphigus vulgaris varies depending on clinical and epidemiological profile in different regions of the world. The bullous and ulcerative-erosive changes of skin and the mucous membranes are the hallmarks of the disease. The pemphigus vulgaris pathology occupies the main places among the leading causes of the invalidity in the dermatological diseases, requiring the immunosuppressive therapy. We present a clinical case. A patient of 65 years with pemphigus vulgaris. The tissues were examined histologically with hematoxylin-eosin and picrofuxin staining, finding the systemic damage of internal organs in this pathology. Microscopically it was observed: keratinocytes with a rounded contour, separated by the supra-basilar intraepidermal acantolysis; intravesicular necrotic keratinocytes, the vacuolar dermatitis of the interface in dermo-epidermal junction; the foci of the inflammatory reaction with lymphocytes, sometimes eosinophils and neutrophils and the sclerosis sectors in the internal organs. Histological findings suggest that pemphigus vulgaris is a disease of the whole body, which can manifest a rich symptomatology, which speaks for that the disease is not strictly dermatological. This involves a vicious cycle of systemic degenerative and decompensated changes with an irreversible character, which increases mortality of patients.

Keywords: pemphigus vulgaris, autoimmune disease, evaluation, systemic degenerative lesions.

Резюме

Клинико-морфологические изменения при вульгарной пузырчатке (клинический случай)

Частота заболеваемости вульгарной пузырчаткой варьирует в зависимости от клинического и эпидемиологического профиля в различных частях мира. Буллезные и эрозивно-язвенные поражения кожи и слизистых оболочек являются отличительными признаками заболевания. Вульгарная пузырчатка занимает важное место среди ведущих причин инвалидности в сфере дерматологических заболеваний, требующих иммуносупрессивной терапии. Мы представляем клинический случай – пациентка в возрасте 65 лет с вульгарной пузырчаткой. Ткани пациентки были исследованы гистологически окрашиванием гематоксилин-эозином и пикрофуксином, обнаружив системное повреждение внутренних органов при данной патологии. При микроскопическом исследовании тканей было отмечено: кератиноциты с округлым контуром, разделенные супра-базиллярным внутриэпидермальным акантолизом; внутрипузырные некротические кератиноциты, пограничный вакуолярный дерматит на уровне дермо-эпидермального соединения; очаги воспалительной реакции с лимфоцитами, местами эозинофилами и нейтрофилами и очаги склероза во внутренних органах. Результаты гистологического исследования подтверждают, что вульгарная пузырчатка представляет собой заболевание всего организма, которое может проявляться богатой симптоматикой, что говорит нам о том, что болезнь не является строго дерматологической. Это подразумевает замкнутый круг системных дегенеративных и декомпенсированных изменений с необратимым характером, что увеличивает смертность пациентов.

Ключевые слова: вульгарная пузырчатка, аутоиммунное заболевание, оценка, системные дегенеративные поражения.

Introducere

Beutner E.H. și Jordon R.E., în 1964, au descoperit anticorpul circulant în serul pacienților cu pemfigus vulgar, direcționați împotriva suprafeței celulare a cheratinocitelor [2]. Între maladiile autoimune buloase, pemfigusul vulgar constituie cea mai înaltă incidență – 81,2% [3], ce atinge 8% din populația de vârstă a doua [8], aptă de muncă, în egală măsură la ambele sexe. Au fost semnalate și cazuri cu debut în copilărie. Au importanță medico-socială incidența bolii (0,5-1,6 la 100 000 de locuitori), debutul la vârsta de productivitate maximă (40-60 de ani), mortalitatea semnificativă (10% din pacienți în 10 ani) [4]. Calitatea vieții este afectată cel mai frecvent de leziunile ulcero-erozive cutaneo-mucoase vaste. Leziunile cutanate erozive multiple și ale mucoasei orale, esofagului, conjunctivei, mucoasei nazale, regiunii genitale duc la dereglări hidroelectrolitice și proteice, la pierderea funcției de barieră epidermică și mucoasă și la asocierea infecțiilor bacteriene secundare [1].

Dereglările metabolice produse de terapia îndelungată cu corticosteroizi și citostatice imunosupresoare provoacă patologii asociate: hipertensiune arterială, diabet zaharat, ulcer gastroduodenal, psihoză, osteoporoză, insuficiență cardiacă, insuficiență renală, glaucom, sindromul Cushing iatrogen, cistită hemoragică,

sterilitate, leucopenie etc. Toate acestea conduc la schimbări degenerative poliorganice și la decompensarea treptată a stării pacientului [1]. Majoritatea acestor bolnavi, care se află la tratament ambulatoriu sau staționar, în secțiile de profil dermatologic, având semne cronice, inclusiv psihoemoționale, sunt dependenți de terapia cortico-imunopresoare [7].

În prezent se consideră că această maladie are un caracter etiologic autoimun și poate fi declanșată de o serie întreagă de factori, cum ar fi: arsuri, radioterapie, expunere la razele ultraviolete, anumite medicamente (D-penicilamină, captopril, piritinol, tuberculostatice, propranol, fenilbutazon, ibuprofen, indometacină), factori infecțioși etc. Acești factori produc alterarea celulelor epidermice ce pot deveni «non-self», inducându-se, astfel, formarea de autoanticorpi împotriva desmogleinei 3 (o glicoproteină, constituent transmembrantar al desmosomului). Depunerea autoanticorpilor determină activarea directă a enzimelor intercelulare (serinei, plasminogenului, carboxil-proteinazei) și realizează o proteoliză plasmin-indusă, producând ruperea legăturilor intercelulare ale cheratinocitelor (acantoliză) și, ca urmare, formarea intraepidermică a bulelor, care sunt fragile și se rup ușor.

Tratamentul acestei maladii este patogenic complex, conservator, realizând controlul leziunilor cutaneo-mucoase cu remisii de durată variată, dar fără vindecare definitivă a afecțiunii. Contraindicațiile pentru corticoterapie trec însă pe plan secundar în cazul pemfigusului vulgar care, netratat, evoluează spre deces în 1-2 ani de la debut [7].

Scopul studiului a fost evaluarea gradului de afectare a organelor interne în pemfigusul vulgar.

Materiale și metode

Pacienta A., de 65 de ani, s-a adresat în Dispensarul Republican de Dermatovenerologie în ianuarie 2009, cu acuze de erupții în cavitatea bucală, leziuni cutanate pe abdomen, însoțite de dureri acute și disconfort la alimentare. Pacienta a fost diagnosticată, în 2008, cu debut al leziunilor la nivelul istmului faringian. A urmat tratamente cu cortico-imunopresoare (prednisolon, ciclofosfan), succedate de o evoluție pozitivă, cu regresia leziunilor cutaneo-mucoase. După întreruperea tratamentului prescris, în octombrie 2009, pacienta este reinternată în clinica IMSP SCTO, din cauza reapariției leziunilor la nivelul cavității bucale, marea parte a trunchiului și a membrerelor inferioare. După tentative terapeutice fără succes de a stabili starea gravă (sindrom toxico-febril, astenie, cașexie pronunțată), leziunile multiple ulcerativ-erozive cutaneo-mucoase disiminate, greu regenerabile, în secția de terapie intensivă, pacienta decedează.

După examenul macro- și microscopic al țesuturilor și organelor prelevate de la pacienta decedată, în departamentul Morfopatologie al IMSP SCTO a fost evaluată starea lor.

De la pacienta decedată de septicemie cu sindrom CID și insuficiență poliorganică s-au prelevat țesuturi din organele interne care au fost examinate histologic, colorându-le cu hematoxină-eozină și picrofuxină, la care s-au vizualizat (*figura 1*): vezicule buloase cu conținut seros, infiltrate limfocitare și leucocitare în epidermă, până la membrana bazală, celule ale stratului granular și spinos tumefiate.

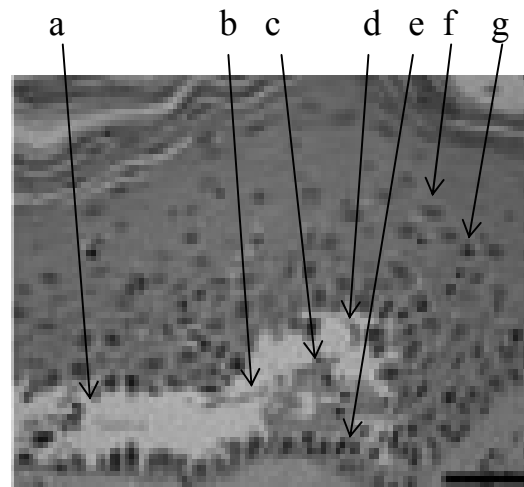


Figura 1. Pielea de pe suprafața membrelor superioare: a) vezicule buloase, b) conținut seros, c) infiltrate limfocitare, d) infiltrate leucocitare, e) membrana bazală, f) celule strat granular tumefiate, g) celule strat spinos tumefiate (H-Ex, 140)

Pielea din regiunile mai afectate (suprafața abdominală) (*figura 2*) pe alocuri este acoperită cu cruste detașate de la piele, înconjurate de lichid vâscos verzui. Histologic se vizualizează vezicule cu pereți detașați, ce conțin infiltrate cu leucocite segmentate, repartizate în epidermă și dermă.

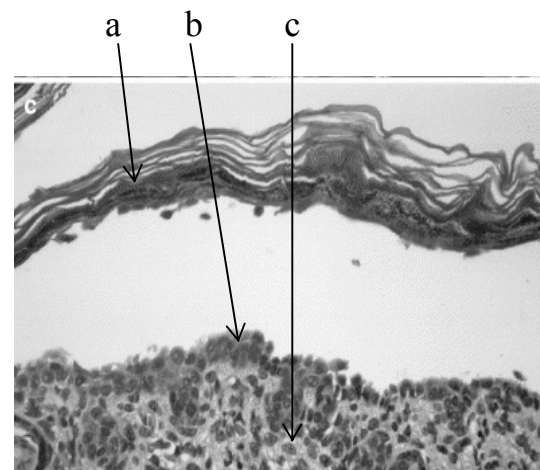


Figura 2. Pielea de pe suprafața abdominală cu detașare, a) epiderma cu straturile cornos și lucid detașate, b) leucocite segmentate, c) derma (H-E, x140)

La examinarea histologică a țesutului hepatic prin colorarea cu picrofuxină (figura 3), în jurul venei centrolobulare se vizualizează fibre de țesut conjunctiv colorate în roșu, iar hepatocitele suportă o distrofie proteică granulară, repartizată difuz, cu schimbarea conturului nucleului celular.

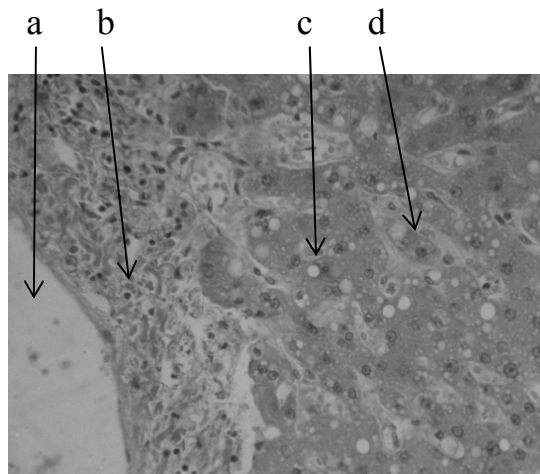


Figura 3. Ficatul cu a) vena centrolobulară, b) fibre de țesut conjunctiv, c) distrofie proteică granulară, d) nucleul hepatocitelor cu contur schimbat (picrofuxină, x140)

Ficatul în regiunea triadei hepatice (figura 4), colorat histologic cu picrofuxină, este înconjurat abundent de fibre de țesut conjunctiv, în care se constată o proliferare a fibroblastelor, cu infiltrat limfo-histiocitar difuz, reprezentând un proces cronic avansat.

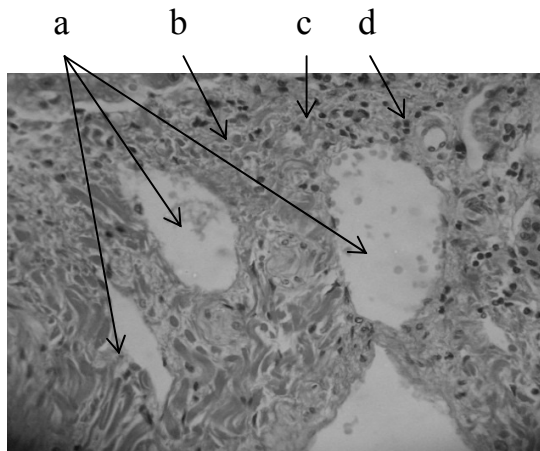


Figura 4. Ficatul cu a) triada hepatică formată de artera, vena și ductul biliar, b) fibre de țesut conjunctiv, c) proliferarea fibroblastelor, d) infiltrate limfo-histiocitare (picrofuxină x140)

În rinichi (figura 5) se vizualizează o congestie a capilarelor glomerulare, distrofie proteică până la necroza tuburilor renali contorți, cu exfolierea epitelului tubular și hemoragii interstițiale.

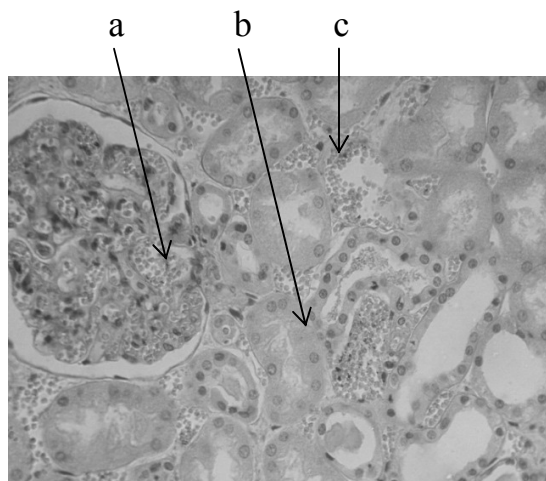


Figura 5. Rinichii cu a) congestie a capilarelor glomerulare, b) distrofie proteică până la necroza tuburilor renali contorți, c) hemoragii interstițiale (H-E, x140)

În splină (figura 6) au fost depistate hiperplazia foliculilor țesutului limfoid și scleroza perivasculară.

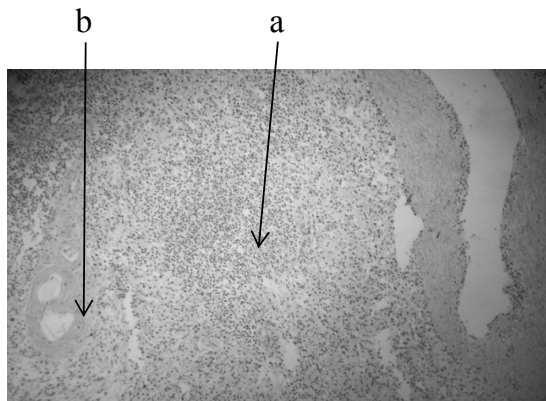


Figura 6. Splina cu a) hiperplazia țesutului limfoid, b) scleroza evidențiată perivasculară (picrofuxină, x90)

În pulmoni (figura 7) se vizualizează fibre de țesut conjunctiv, colorate cu roșu după Van-Ghizon, preponderent în jurul bronhiilor și vaselor, alveolele fiind atelectaziate, alternate cu zone emfizematoase și depunere de funingine.

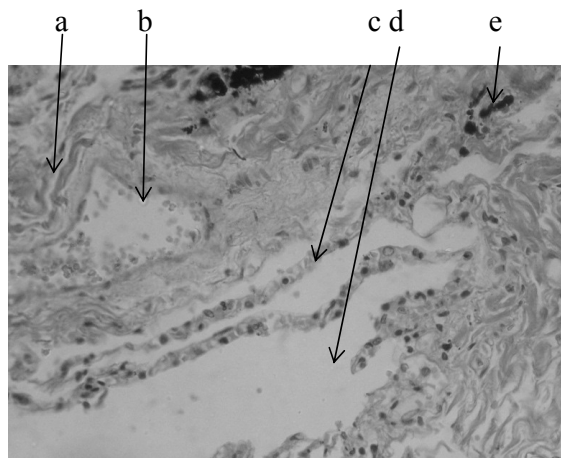


Figura 7. Pulmonii cu a) fibre conjunctive, b) vas sclerotizat, c) alveole atelectaziate, d) alveole extinse emfizematoase, e) depunere de funingine (picrofuxină, x140)

Rezultate și discuții

Termenul de *pemfigus*, provenit din limba greacă («pempix» – bulă, bășică) și introdus inițial de Wichman, în 1791, este utilizat pentru a desemna un grup de afecțiuni cutaneo-mucoase autoimune, care sunt caracterizate histologic prin apariția de bule intraepidermice. În anul 1980, prin metode imunohistochimice (imunoprecipitare și immunobloting), au fost caracterizate antigenele-țintă în pemfigus [9]. Etiopatogenia pemfigusului incriminează autoimunitatea prin autoanticorpi de tip IgG, direcționați împotriva unor elemente de pe suprafața cheratinocitelor, fapt ce condiționează pierderea legăturii intercheratinocitare datorită fenomenului numit *acantoliză*, formând spații intercelulare ce se umplu cu fluid, ceea ce determină vezicularea sau chiar detașarea pielii.

Pemfigusul vulgar este o boală imunopatologică pentru care, deocamdată, nu există o soluție viabilă de vindecare. Pemfigusul face parte din categoria maladiilor buloase autoimune care afectează pielea și/sau membranele mucoase, fiind separat de pemfigoid lever, în 1953. Începând cu anii '60 ai sec. XX, pe baza caracteristicilor evidențiate prin imunofluorescență, se descriu trei forme majore: pemfigusul vulgar, pemfigusul foliaceu și pemfigusul paraneoplazic [6]. Au fost efectuate multiple studii, în care cercetătorii au încercat să determine etiopatogenia maladiei, cu determinarea acțiunii autoanticorpilor cuplați la suprafețele celulelor epiteliale, a producerii și eliberării de activatori ai plasminogenului și transformării acestuia în plasmină, cu distrugerii desmozomale, asociate cu retracția tonofilamentelor, cu acantoliză, clivaj suprabazal și veziculare [5].

Pemfigusul vulgar se caracterizează prin apariția leziunilor buloase, mediate de acțiunea anticorpilor împotriva desmogleinei 3. În pemfigusul foliaceu sunt implicați Ig G antidesmogleina 1, determinând un clivaj superficial la nivelul epidermei. Pemfigusul paraneoplazic reprezintă cea mai rară, dar și cea mai gravă formă, luând în considerație asocierea unei tumori.

Investigațiile histologice cu hematoxin-eozină și picrofuxină, efectuate în laboratorul *Morfopatologie* al IMSP SCTO, confirmă că această boală autoimună este o boală a întregului organism, care se poate manifesta prin mai multe simptome, ceea ce ne sugerează ideea că nu este o boală strict cutanată. Aceasta implică un cerc vicios de schimbări poliorganice degenerative decompensatoare, cu caracter ireversibil, care cresc mortalitatea bolnavilor.

Concluzii

1. Pemfigusul vulgar este o boală autoimună cu caracter cronic, afectând pielea și mucoasele, formând multiple vezicule, având tendință de inflamare bine dovedită histologic, cu implicarea inițială a epidermei, apoi, nefiind tratată, are o răspândire infiltrativă, ce include toate straturile pielii și organele interne, necesitând o contribuție deosebită în prevenire și tratament.

2. La examenul microscopic, se pot observa aspecte histologice polimorfe, cu urmatoarele caracteristici: keratinocite cu un contur rotunjit, separate, cu acantoliză intraepidermică suprabazală; keratinocite necrotice intraveziculare; dermatită vacuolară de interfață la jonctiunea dermo-epidermică; focare de reacție inflamatorie, cu limfocite pe alocuri eozinofile și neutrofile.

Bibliografie

1. Al. Colțoiu. *Dermatovenerologie*. 1993, p. 468-473.
2. Beutner E.H. *Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining*. In: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1964, Nov.; nr. 117, p. 505-510.
3. Daneshpazhooh M. *Spectrum of autoimmune bullous diseases in Iran: a 10-year review*. 2005.
4. *Ghid de diagnostic și tratament pentru pemfigus*. Anexa 24. Ordinul nr. 1218/2010 privind aprobarea *Ghidurilor de practică medicală pentru specialitatea dermatovenerologie*. Ministerul Sănătății României. 2010.
5. Hashimoto K. *Anti-cell surface pemphigus autoantibody stimulates plasminogen activator activity of human epidermal cells*. In: J. Exp. Med., 1983 Jan. 1; nr. 157 (1), p. 259-272.
6. Jean L. Bologna, Joseph L. Jorizzo, Ronald P. Rapini. *Dermatology*. Second Edition, 2008. Department of Dermatology, Yale Medical School, New Haven, CT, USA.
7. Justin-Dumitru C. Diaconu. *Tratat de terapeutică dermatovenerologică*, 2002.
8. Langan S.M. *Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris-incidence and mortality in the UK: population based cohort study*. Centre of Evidence-based Dermatology, University of Nottingham, Queen's Medical Centre, Nottingham NG7 2UH. In: BMJ, 2008 Jul 19; nr. 337(7662), p. 160-163.
9. Stanley J.R. *Pemphigus antibodies identify a cell surface glycoprotein synthesized by human and mouse keratinocytes*. In: J. Clin. Invest., 1982 Aug; nr. 70 (2), p. 281-288.

Prezentat la 01.03.2013

Olga MACAGONOVA

Tel.: +37322772607; +373060044537

E-mail: macagonovaolga@yahoo.com