

## DERMATOZELE PERFORANTE ȘI DIABETUL ZAHARAT CONSIDERAȚII ETIOPATOGENICE

## PERFORATING DERMATOSIS AND DIABETES MELLITUS ETIOPATHOGENIC CONSIDERATIONS

ILIESCU PĂSTOREL IUSTIN\*

### Rezumat

După descrierea inițială, de către Kyrle, în 1916, a fenomenului de perforație epidermică, au fost identificate 4 entități „clasice” de boli perforante: elastosis perforans serpiginosa, boala Kyrle, foliculita perforantă și colagenoza perforantă, a căror asociere cu diabetul zaharat nu a fost demonstrată a fi semnificativă statistic. Ulterior, a fost acceptată o nouă categorie de boli perforante, cele dobândite, în contextul bolii renale cronice, asociate sau nu diabetului zaharat. În privința mecanismului de eliminare transepidermică s-au formulat numeroase ipoteze etiopatogenice, bazate pe studii histologice și imunohistochimice, demonstrând un dinamism accentuat al interacțiunii dermo-epidermice.

**Cuvinte cheie:** dermatoze perforante clasice și dobândite, mecanism de eliminare transepitelială, ipoteze etiopatogenice, studii imunohistochimice.

### Summary

After the first description of the phenomenon of epidermal perforation, by Kyrle, in 1916, 4 classic entities of perforating diseases have been identified: elastosis perforans serpiginosa, Kyrle disease, perforating folliculitis and reactive perforating collagenosis. Their association with diabetes mellitus was not proved to be statistically significant. A new category of perforating diseases has been accepted since then, the acquired ones, in association with chronic renal disease, secondary or not to diabetes. Many etiopathogenetic hypothesis have been formulated, as to the mechanism of transepidermal elimination, based on histological and immunohistochemical studies, revealing a high dynamism of dermal-epidermal interaction.

**Key words:** classic and acquired perforating dermatoses, transepithelial elimination mechanism, etiopathogenetic hypothesis, immunohistochemical studies.

DermatoVenerol. (Buc.), 56: 199-208

Din 1916, de cand Kyrle a descris afecțiunea care îi poartă de atunci numele, mulți dermatologi au fost intrigați de fenomenul de perforație epidermică și eliminare transepitelială. Ceea ce a fost la început o curiozitate dermatologică, a devenit, pe măsura trecerii anilor, o comunicare din ce în ce mai frecventă și ceea ce inițial a fost un fenomen descris într-o singură boala rară, astăzi se prezintă sub forma a 4-5 (în funcție de clasificare) afecțiuni perforante distincte. De asemenea, fenomenul de perforație epidermică a

Ever since 1916, when Kyrle described the condition that bears his name, many dermatologists have been intrigued by the phenomena of perforating dermatosis and transepithelial secretion. What was in the beginning a dermatological curiosity became in time a subject-matter of more and more interest. And that which started as a phenomenon characteristic to a single rare condition, has grown into 4 or 5 (depending on classification criteria) distinct perforating diseases. Perforating

\* Spitalul Penitenciar Colibași, Argeș.

Doctorand în Dermato-Venerologie la Spitalul Clinic de Dermatovenerologie „Prof. Dr. „Scarlat Longhin” București.

fost descris ocazional și în diverse alte afecțiuni, cu caracter întâmplător. Patterson consideră chiar că perforația este un mecanism fundamental al naturii, care nu este restrâns la câteva entități rare.

Cazul descris de Kyrle prezenta o erupție diseminată de papule și noduli hiperkeratoci, verucoși, cu evoluție cronică și fără tendință de remisiune spontană în timp. Descrierea histopatologică a lui Kyrle a fost de „hiperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans”. De-a lungul timpului, anatomopatologii au fost nesatisfăcuți de conceptul nefiziologic despre un dop keratocic inert care penetrează epidermul și astfel formularea „in cutem penetrans” a fost abandonată. Cel mai probabil că epidermul joacă un rol activ în acest proces, după cum a fost demonstrat de numeroase studii de imunohistochimie desfășurate în ultimii ani.

Între **boala Kyrle și diabetul zaharat** s-a considerat a exista o strânsă corelație. Primul caz descris de Kyrle nu prezenta diabet zaharat în momentul comunicării cazului, dar l-a dezvoltat după 8 ani de evoluție a erupției cutanate. Alte cazuri de asociere boala Kyrle-DZ au fost comunicate în literatură, dar numărul mic de cazuri autentice de boala Kyrle și problema diferențierii de dermatozele perforante dobândite face dificilă evaluarea asocierii sale cu DZ. În final, aceasta nu pare a fi semnificativă statistic, astfel ca dermatoza perforantă să fie considerată un marker predictiv al DZ.

În 1968, Constantine și Carter (11) au reanalizat cazurile comunicate până la acea dată și au confirmat drept boala Kyrle doar 12 din cele 45 de cazuri descrise și au adăugat 5 cazuri noi. Chiar și printre acestea, Mehregan (1) și Pinkus au izolat câteva cazuri de foliculită perforantă. Ackerman susține chiar că „observațiile patologice din boala Kyrle sunt doar simple exagerări ale celor din foliculita perforantă”.

Totuși, boala Kyrle rămâne definită ca entitate distinctă, clinic și histopatologic. În anul 2000, Alyahya și colab. (4) comunica primul caz de boală Kyrle asociată cu modificări oculare (conjunctivale și corneene), la un pacient de 52 de ani, după o evoluție de 5 ani a bolii perforante. Explicația ar consta în originea embriologică comună a epitelilor, astfel că ne putem aștepta la

dermatosis has also been occasionally described in various other diseases as a random phenomenon. Patterson even considers perforation a fundamental natural mechanism which is not restricted to some rare entities.

The case described by Kyrle presented a disseminated eruption of hyperkerotic, verrucous papules and nodules with chronic evolution and no spontaneous remission tendency in time. The histopathological description provided by Kyrle was “hiperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans”. Over the years, anatomical pathologists grew more and more dissatisfied with the non-physiological concept of inert keratotic plugs that penetrate the epidermis and “in cutem penetrans” formulation was consequently abandoned. Most probably, the epidermis plays an active role in this process, as proved by numerous recent immunohistochemical studies.

A strong correlation has associated **Kyrle's disease** to **diabetes mellitus**. In the case described by Kyrle, the patient did not suffer from diabetes mellitus at the moment of examination, but developed the disease in the following eight years of evolution of the chronic eruption. Other cases that associated Kyrle's disease to DM have been reported, but the small number of Kyrle's disease cases proper and the difficulty of differentiating them from acquired perforating dermatoses makes it hard to properly assess its association with DM. Eventually, this association does not seem to be statistically relevant to such an extent as to consider perforating dermatosis a predictable marker for DM.

In 1968, Constantine and Carter [11] reanalyzed cases communicated up to that date and confirmed Kyrle's disease in only 12 of the 45 reported cases, adding 5 other new incidences. Even among these, Mehregan [1] and Pinkus have isolated some cases of perforating folliculitis. Ackerman went as far as to state that “pathological observations in Kyrle's disease are but mere exaggerations wrongly attributed to cases of perforating folliculitis”.

Yet, Kyrle's disease remains a distinct clinical and histopathological entity. In the year 2000, Alyahya and collab. [4] reported a first case of

descrieri de leziuni perforante și la nivelul mucoaselor.

**Dermatozele perforante clasice sunt:**

1. Elastosis perforans serpiginosa
2. Boala Kyrle
3. Foliculita perforanta
4. Colagenoza perforanta reactiva

Dintre acestea, **elastoza perforantă serpiginoasă** nu a fost niciodată asociată diabetului zaharat. Este o afecțiune cutanată caracterizată prin eliminarea de fibre elastice anormale din dermul papilar, prin canale epidermice înguste, producând papule ombilicate cu dispunere arcuată sau serpiginoasă. Fujimoto (5) clasifică astfel EPS (în 2002):

- idiopatica;
- indusă de D-penicilamină;
- asociată unor afecțiuni genetice ale țesutului conjunctiv:
  - sd. Ehlers-Danlos,
  - sd. Marfan,
  - sd. Down,
  - pseudoxantom elastic.

În geneza EPS ar exista o asociere a factorilor genetici și de mediu, care induc alterări ale fibrelor elastice dermice, cu eliminarea lor ulterioară prin canale transepidermice.

**Colagenoza perforantă reactivă** a fost descrisă ca entitate distinctă în 1967 (Mehregan) și reprezintă un răspuns particular față de traumatismele cutanate superficiale la indivizii predispuși genetic. Prezența de papule ombilicate, la nivelul zonelor expuse, apărute post-traumatic, mai ales la copii și de obicei cu istoric familial este în favoarea diagnosticului de colagenoză perforantă reactivă.

Colagenul alterat este epurat prin fenomenul de eliminare transepitelială. Lipsesc afectarea foliculară și fibrele elastice degenerate. La nivelul epidermului se pot evidenția perforații multiple cu migrare a fibrelor de colagen orientate perpendicular. Pe măsură ce procesul evoluează apare regenerarea epidermică, închizând aria de disrupție, dopurile keratozice se aplatizează și dispar, lăsând o cicatrice minimă. Ciclul de viață al leziunilor este caracteristic, permițând, în unele cazuri, diferențierea clinică de granulomul inelar perforant.

Începând cu anul 1980 au început să se raporteze cazuri de boli perforante la pacienți cu

Kryle's disease associated with ocular modifications (of the conjunctivitis and cornea) in a 52 year old patient, after a five-year evolution of the perforating disease. The explanation would consist in the common embryologic etiology of the epithelia, so that we can surely expect perforating lesions at the level of the mucosae as well.

**Classical perforating dermatoses include:**

1. Elastosis perforans serpiginosa
2. Kryle's disease
3. **Perforating folliculitis**
4. **Reactive perforating collagenosis**

Of them, **serpiginous perforating elastosis** has never been associated with diabetes mellitus. It is a skin condition characterized by the extrusion of defected elastomas from the papillary dermis through narrow epidermal channels, thus yielding small keratotic umbilicated papules arranged in arcuate serpiginous clusters. In 2002, Fujimoto classified EPS as follows [5]:

- idiopathic
- D-penicillamine-induced
- associated with genetic disorders of the conjunctival tissue
  - Ehlers-Danlos syndrome
  - Marfan syndrome
  - Down syndrome
  - pseudoxanthoma elasticum

An association of genetic and environmental factors would be present in EPS genesis, which would lead to alterations in the elastic dermal fibers and their subsequent extrusion through transepidermal channels.

**Reactive perforating collagenosis** has been described as a distinct entity by Mehregan in 1967 and represents a particular type of response to mild superficial skin traumas in genetically susceptible persons. Post-traumatic occurrence of umbilicated papules in exposed areas, especially in children with a family history, is a sign of reactive perforating collagenosis.

Altered collagen is expelled by transepithelial migration. Follicles are spared and degenerated elastic fibers lack. At the level of the epidermis there may occur multiple perforations, with migration of perpendicularly oriented collagen fibers. The process evolves with epidermal regeneration, closure of disruption area,

insuficiență renală cronică prin **nefropatie diabetică** (dar și de altă etiologie), aflați sub hemodializă sau dializă peritoneală. Astfel, Hudson a descris 4 cazuri de **foliculită perforantă la diabetici cu insuficiență renală cronică**; în 3 cazuri, erupția a apărut după inițierea hemodializei, în al patrulea caz, cu câteva luni anterior acesteia. Hood a descris 9 cazuri de boală Kyrle într-o populație de 200 de bolnavi cu IRC, hemodializați. Dintre aceștia, 7 prezentau nefropatie diabetică.

Patterson (2) a studiat 35 de cazuri de boli perforante în contextul insuficienței renale cronice, care din punct de vedere clinic prezentau similarități: papule și noduli hiperkeratozici, mai mult sau mai puțin pruriginoși pe trunchi și extremități. Din punct de vedere histopatologic prezentau invaginație a epitelului de suprafață cu dopuri parakeratozice și perforația epidermului sub leziune. Pe baza caracterelor clinice și histopatologice, Patterson a etichetat aceste cazuri ca fiind boala Kyrle (14 cazuri), foliculita perforantă (13 cazuri), colagenoza perforantă reactivă (8 cazuri). A fost citat un caz la care modificările histologice de boala Kyrle, foliculita perforantă și colagenoza perforantă reactivă erau prezente la același pacient. Pe baza acestor constatări el a propus **o nouă categorie de boală perforantă, cea dobândită**, având drept caracteristică clinică apariția în contextul bolii renale cronice, asociate sau nu diabetului zaharat. Alte asocieri citate ulterior în literatura au fost cu: hiperparatiroidism, carcinom ampular cu icter, afecțiuni hepatice cronice, adenocarcinom hepatic, nefropatia cu Ig A, neurodermita ș.a.

Termenul de boală perforantă dobândită, acceptat în literatura de specialitate, implică, deci, o asociere între bolile perforante și bolile sistemice.

### **Mecanismul de eliminare transepitelială**

Este stabilit că, în majoritatea bolilor perforante, substanțele dermice alterate sunt eliminate prin canale epidermice. Termenul de eliminare transepidermică a fost propus de Mehregan (1968) ca o explicație a observațiilor clinice. El a susținut posibilitatea producerii unuia din următoarele trei fenomene probabile în cazurile în care substanțe anormale sunt prezente în derm:

flattening of keratotic plugs and their remission, leaving behind a small scar. Lesions' life cycle is specific and allows in some cases clinical differentiation of perforating granuloma annulare.

Starting 1980, cases have been reported of perforating conditions in patients with chronic renal insufficiency induced by **diabetic nephropathy** (but of other etiologies as well) and undergoing hemodialysis or peritoneal dialysis. Hudson described four cases of **perforating folliculitis in diabetic patients with chronic renal insufficiency**: in three cases, eruption occurred when hemodialysis procedure was started and in one case a couple of months later. Hood describes nine cases of Kyrle's disease in a lot of 200 hemodialysed CRI patients, of whom seven presented diabetic nephropathy.

Patterson [2] studied 35 cases of perforating conditions accompanied by chronic renal insufficiency and which presented clinically similar signs: hyperkerotic, more or less pruriginous papules and nodules localised on the trunk and limbs. Histopathologically, they displayed invagination of surface epithelium, with parakerotic plugs and perforation of epidermis underneath the lesion. Based on clinical and histopathological examinations, Patterson diagnosed Kyrle's disease in 14 cases, perforating folliculitis in 13 cases and reactive perforating collagenosis in 8 cases. In one case, Kyrle's disease-induced alterations, perforating folliculitis and reactive perforating collagenosis were present in one and the same patient. Based on these observations, Patterson suggested a **new category of perforating condition, the acquired one**, clinically characterized by the occurrence in the context of a chronic renal disease associated or not with diabetes mellitus. Other associations added later include hyperparathyroidism, ampullary carcinoma with jaundice, chronic hepatic affections, hepatic adenocarcinoma, IgA nephropathy, neurodermitis a.o.

Therefore, the term acquired perforating disease, accepted in literature, implies an association between perforating conditions and systemic diseases.

1. materialele inerte rămân în derm sau sunt transportate spre ganglionii limfatici de vecinatate;
2. materialele intens iritative declanșează reacție granulomatoasă și necroză; localizarea superficială a materialului necrotic permite eliminarea acestuia, producând ulcerarea epidermului;
3. materialele străine pot fi eliminate prin epiteliu (de suprafață sau folicular), cu afectarea minimă a acestuia. Cel mai simplu exemplu al acestui proces este fenomenul de exocitoză.

Particulele mai mari, mai reactive (cum ar fi fibrele elastice anormale din elastosis serpiginoasă perforans) inițiază hiperplazie pseudoepiteliomatoasă cu „învelirea” materialului respectiv și formarea de abcese intraepidermice și canale transepidermice. Fenomenul este similar celui produs de iritanții din dermul superficial care induc inflamație și proliferare epitelială. Substanțele respective sunt apoi transportate prin epiderm odată cu ciclul de maturare al keratinocitelor. Acest fenomen este denumit **eliminare transepitelială**. Componentele dermice supuse fenomenului de eliminare epidermică sunt diferite. Astfel, în elastosis perforans serpiginoasă (EPS) se elimină numai fibre elastice fragmentate, anormale; în colagenoza perforantă reactivă (CPR), în dopul keratozic se găsesc numai fibre de colagen degenerat; în boala Kyrle (BK), materialul necrotic nu conține fibre elastice, nici de colagen, iar în foliculita perforantă (FP) se pot găsi, ocazional, fibre de colagen sau elastice în epiteliul folicular, dar și fibre de păr răsucite, fragmentate. Eliminarea transepidermică este un proces dinamic, în care componentele dermice alterate sunt supuse unor modificări degenerative în timpul eliminării, astfel încât, în stadiile terminale, fibrele elastice sau de colagen nu mai reacționează cu coloranții specifici. De aici, dificultățile de individualizare a bolilor perforante și necesitatea prelevării de biopsii repetate.

### **Ipoteze etiopatogenice în dermatozele perforante**

Tappeiner și colaboratorii (10) au susținut ideea că în boala Kyrle există o lipsă de corelare

### **Transepitelial migration mechanism**

It is a well established fact that in most perforating conditions defective elastomas are eliminated through epidermal channels. The term transepidermal elimination was first suggested by Mehregan in 1968 as a conclusion to his clinical observations. He considered that three phenomena may occur when abnormal substances are present in the dermis:

1. inert materials remain in the dermis or are transported towards neighbouring lymphatic ganglions
2. highly irritative substances trigger a granulomatous reaction and necrosis; superficial positioning of the necrotic material allows for its elimination and causes ulceration of the epidermis
3. foreign constituents are discharged through the surface or the follicular epithelium, which is only mildly affected. The most common example to this respect is exocytosis.

More reactive and larger particles (such as abnormal elastic fibers in elastosis serpiginoasă perforans) cause pseudoepitheliomatous hyperplasia and form intra-epidermal abscesses and transepidermal channels. The phenomenon is similar to that induced by irritations in the superficial dermis that induce inflammation and epithelial proliferation. The substances are subsequently transported through the epidermis alongside keratinocyte maturation cycle. This phenomenon is called **transepidermal elimination**. The dermic components subject to epidermic migration differ from one another. For instance, in elastosis perforans serpiginoasă (EPS) only abnormal fragmented elastic fibers are eliminated; in reactive perforating collagenosis (RPC), only degenerated collagen fibers are to be found in the keratotic plugs; in Kyrle's disease (KD) the necrotic material does not contain elastic or collagen fibers, while in perforating folliculitis (PF) conditions, collagen or elastic fibers can be occasionally found in the hair follicle and in fragmented or strained hairs. Transepidermal elimination is a dynamic process where altered dermic components are subject to degenerative phenomena in the course of the migration, so that, in the late stages, elastic or collagen fibers do no longer react to specific coloration. Hence, the difficulties of individualising perforating conditions and the necessity of repeated biopsy.

între proliferare și diferențiere la nivelul epidermului, astfel încât keratinizarea se produce mai repede decât producția de noi celule. Posibil să aibă loc keratinizarea la nivelul stratului bazal, declanșând inflamația dermică și producând tabloul histologic tipic. Același mecanism ar putea fi operațional și în foliculita perforantă; în plus, aici se atribuie un rol fricțiunii cronice de intensitate ușoară, care ar induce keratinizare anormală în infundibulul folicular, conducând în final la perforarea epiteliului și expunerea dermului la conținutul folicular.

Patterson (2) propune pentru patogenia bolii perforante asociate cu nefropatie diabetică două ipoteze. Una din ipoteze sugerează că anomalia primară este în epiderm, fie prin efect direct al tulburării metabolice, fie prin gratajul cronic asociat pruritului uremic. Cealaltă ipoteză situează defectul primar la nivelul dermului, ipoteză susținută de Cunningham care notează absența benzilor de keratina anormală la electroforeză, în caz de boală Kyrle.

Alți autori au speculat ideea că boala Kyrle ar putea fi rezultatul unei clone epidermice mutante, similară celei descrise în porokeratoză. Porokeratoza a fost descrisă la bolnavii cu transplant, fiind datorată imunosupresiei indusă iatrogen. Acest mecanism nu poate explica, însă, majoritatea cazurilor de boli perforante care apar înaintea transplantului renal.

Haftok și colab. (3) susțin că modificarea primară la nivelul pielii la un pacient cu insuficiență renală cronică ar putea fi indusă de microdepozitele dermice de acid uric sau hidroxiapatita care produc o reacție inflamatorie locală și degradarea țesutului conjunctiv. Mediatorii inflamației eliberați induc hiperplazie epidermică și activarea celulelor imuno-competente. Penetrarea focală de mononucleare în epidermul acantotic, însoțită de disoluția membranei bazale și lărgirea spațiilor intercelulare, ar facilita eliminarea transepidermică a depozitelor dermice degradate. Gratajul cronic este un factor favorizant local. Pe fondul de microangiopatie diabetică, acest micro-traumatism repetitiv produce leziuni cu dispoziție liniară (fenomen Koebner).

Zelger și colaboratorii (7) au sugerat posibilul rol al leucocitului în patogeniza bolilor perfo-

## Ethiopathogenic hypotheses in perforating dermatoses

Tappeiner and collab. [10] advocated the idea that in Kyrle's disease there is a lack of correlation between proliferation and differentiation at epidermis level, so that keratinisation occurs faster than the production of new cells. It is possible that keratinisation may occur at basal layer level, triggering the dermic inflammation and causing the typical histological picture. The same mechanism might also operate in perforating folliculitis; besides, chronic friction may play a certain role in this case – it may induce abnormal keratinisation in the follicular infundibulum, eventually leading to epithelium perforation and the exposure of the dermis to the follicular content.

Patterson [2] suggests two hypotheses for the pathogeny of perforating disease associated with diabetic nephropathy. The former is based on the idea that the primary abnormality occurs in the epidermis, either by the direct effect of metabolic disorder, or as a result of chronic scratches that accompany uremic pruritus. The other hypothesis places the primary defect at the level of the dermis and is sustained by Cunningham, who noted the absence of abnormal keratine straps in the electrophoresis of Kyrle's disease.

Other authors have speculated that Kyrle's disease might be triggered by a mutant epidermal clone, similar to the one described in porokeratosis. Porokeratosis has been noted in patients subjected to a transplant and is due to iatrogen-induced immunosuppression. Yet, this mechanism cannot account for the majority of cases of perforating conditions that occur before renal transplant.

Haftok and collab. [3] claim that the primary skin alteration in a patient with chronic renal insufficiency could be induced by the dermic micro-deposits of uric acid or by the hydroxyapatite, that causes local inflammatory reaction and degradation of the conjunctive tissue. The mediators of the inflammation thus released induce epidermic hyperplasia and activation of the immunocompetent cells. Focal penetration of mononuclears in the acanthotic epidermis, accompanied by dissolution of basal membrane and widening of the intercellular spaces, would facilitate the transepidermal

rante dobândite, prin eliminarea materialului nuclear și enzimatic. Studiul histologic și imunohistochimic pe material biopsic recoltat de la un pacient cu dermatoză perforantă dobândită, în contextul diabetului zaharat și al IRC, a evidențiat faptul că marea parte a materialului granular bazofilic eliminat transepidermic era de origine nucleară, derivată din PMN, care abundau la nivelul unei leziuni recente, neperforate. Sublezional, leucocitele prezentau diferite grade de picnoză și cariorexis, până la transformarea în praf nuclear. Enzimele lizozomale eliberate ar putea fi responsabile de alterarea proprietăților tinctoriale ale fibrelor de colagen, de degradarea fibrelor elastice și de alterarea coeziunii interkeratinocitare prin care se deschide calea eliminării transepidermice.

Fujimoto și colab. (5) au demonstrat existența unui receptor pentru elastină de 67 kda. În epidermul bolnavilor cu EPS, sugerând că interacțiunea **keratinocit-elastina** ar juca un rol patogenic. Acest receptor reprezintă o formă modificată de beta-galactozidoză. Într-un studiu ulterior, același colectiv și-a propus să evidențieze prezența receptorului pentru elastină în alte dermatoze perforante. Lotul de studiu a inclus 2 pacienți cu EPS, 15 pacienți cu dermatoză perforantă dobândită și 2 cu granulom inelar, forma perforantă. Rezultatele au fost următoarele:

- expresia receptorului pentru elastină a fost detectată în epidermul care înconjoară materialul elastic, în ambele cazuri de EPS, la periferia activă a zonei keratotice;
- receptorul pentru elastină a fost, de asemenea, detectat în 3 din cele 15 cazuri de APD (acquired perforating dermatosis), cazuri în care câteva fibre elastice au fost evidențiate în materialul dermic eliminat; totuși, într-un caz de APD cu material elastic identificat, nu s-au putut detecta receptori pentru elastină;
- în nici unul din cazurile de GA perforant nu a fost evidențiată expresia receptorului pentru elastină.

Concluzia autorilor este ca expresia receptorului pentru elastina în APD pare a fi corelată cu cantitatea de material elastic eliminat. Ca urmare, expresia receptorului pentru elastină în bolile perforante poate depinde de stadiul leziunii

elimination of degraded dermic deposits. Chronic scratches are a local favourable factor. Against the background of diabetic microangiopathy, this recurrent microtraumatism causes linearly disposed lesions (Koebner phenomenon).

Zelger and collab. [7] have pointed to a possible role played by the leukocyte in the pathogenesis of acquired perforating diseases, by the elimination of the nuclear and enzymatic material. The histological and immunohistochemical examination of the biopsy material collected in a patient with acquired perforating dermatosis, associated with diabetes mellitus and CRI, revealed that most of the basophilic granular material transepidermally eliminated was of nuclear origin, derived from polymorphonuclear leukocyte, that abounded in a recent non-perforating lesion. Sublesionally, the leukocytes displayed pycnosis and cariorexis in various degrees, going as far as transformation into nuclear dust. Discharged lysosomal enzymes could be responsible for the alteration of the tinctorial properties of collagen fibers, for the degradation of elastic fibers and the alteration of the interkeratocynary cohesion that opens the way for transepidermal elimination.

Fujimoto and collab. [5] have demonstrated the existence of a receptor for elastin 67 kda in the epidermis of patients suffering from EPS and suggested that **keratinocyte-elastin** interaction plays a pathogenic role. This receptor represents a modified form of beta-galactosidase. Later, they highlighted the presence of the elastin receptor in other perforating dermatoses. The study group included 2 EPS patients, 15 patients with acquired perforating dermatosis and 2 with perforating granuloma annulare. The results were as follows:

- the elastin receptor was detected in the epidermis that surrounded the elastic material in both EPS cases, in the active periphery of the keratotic area
- the elastin receptor was also detected in 3 of the 15 cases of acquired perforating dermatosis; in these cases, some elastic fibers were noted in the eliminated dermic material. However, in one case of APD with identified elastic material, elastin receptor could not be detected

și/sau de cantitatea de material elastic din dermul supus fenomenului de eliminare trans-epidermică.

Deoarece colagenul I este constituentul major al matricei dermice, interacțiunea **keratinocit-colagen** ar putea fi mediată de receptori pentru alfa-2 beta-1 integrina și astfel alfa-2 sau beta-1 integrina ar putea fi implicate în perforație, în cazurile cu receptori pentru elastină negativi. Alți receptori legați de formele minore de colagen (IV, V, VI), proteoglicani sau unele componente celulare ar avea un rol potențial în dermatozele perforante cu receptori de elastină negativi.

Interacțiunea dermo-epidermica a fost reprodusă într-o cultură celulară de keratinocite umane normale, cultivată pe două substraturi diferite: colagen I și III modificat prin glicozilare avansată și nemodificat. Expresia involucrinei și a keratinei 10 a fost semnificativ crescută la nivelul keratinocitelor cultivate pe colagenul alterat. Aceste keratinocite au demonstrat o expresie crescută a proteinei CD36. Expresia involucrinei a fost parțial blocată de anticorpii anti-CD36. De asemenea, pe substratul colagenic modificat s-a evidențiat o exprimare crescută a metaloproteinei-9 (MP-9). Pielea lezională a pacienților cu APD a reacționat moderat sau puternic cu anticorpii anti-CD36 și anti-MP-9 în celulele epidermice care înconjurau materialul colagenic degradat, în curs de eliminare. Acest studiu sugerează că expunerea keratinocitului normal la colagenul modificat prin micro-traumatismul repetitiv al gratajului cronic, induce diferențierea terminală a keratinocitului prin intermediul CD36, cu evoluția lui ascendentă împreună cu materialul colagenic degradat. (8)

Un studiu recent (Clinica Bochum, Germania, 2009) a făcut o caracterizare a profilului proteinelor implicate în reparația tisulară și remodelarea matricei extracelulare. S-au desfășurat analize imunohistochimice pe un lot de studiu constituit din 17 pacienți cu APD, toți cu prurit cronic, pe fond de DZ, IRC sau chiar scabie. S-a studiat expresia următoarelor proteine: CD34, factor VIIIa, vascular endothelial growth factor, metaloproteinaza-1 (MP-1), inhibitorul tisular al metaloproteinei-1 (IMP-1), TGF-beta3, Smad-3 și Smad-7. Rezultatele au fost următoarele:

- elastin receptor was detected in none of the two granuloma annulare cases

The authors concluded that in ADP there is a correlation between the elastin receptor and the quantity of the elastic material released. Consequently, elastin receptor behaviour in perforating diseases may depend on the stage of the lesion and/or the quantity of elastic material in the dermis that was subjected to transpidermal elimination.

Since collagen I is the major constituent of the dermic matrix, **keratinocyte-elastin** interaction could be mediated by integrin alpha2beta1 receptors and thus integrin alpha 2 or beta1 could be involved in the perforation in the cases with negative elastin receptors. Other receptors related to minor collagen forms (IV, V, VI), proteoglycans or some cellular components might have a potential role in perforating dermatoses with negative elastin receptors.

Derma-epidermic interaction has been reproduced in a cell culture of normal humane keratocines, cultivated in two different substrata: collagen I and III modified/unmodified by advanced glycosilation. Involucrin and keratine 10 expression was considerably higher in keratinocytes cultivated in modified collagen. These keratinocytes displayed higher levels of protein CD36. Involucrin manifestation was partially blocked by anti-CD36 antibodies. Also, a strong presence of metaloproteinaza-9 (PM-9) was noted in modified collagen stratum. Lesional skin in APD patients has reacted moderately or strongly to anti-CD36 and anti-MP-9 antibodies in the epidermic cells that surrounded the degraded collagenic material, in course of elimination. The study suggests that exposure of normal keratinocyte to the collagen modified by recurrent chronic scratch microtrauma induced the terminal differentiation of the keratinocyte by means of CD36, that evolves ascendently together with the degraded collagenic material [8].

A recent study performed in 2009 in Bochum Clinic, Germany, described the profile of the proteins involved in tissular reparation and extracellular matrix remodelation. Immunohistochemical analyses were made on a study group consisting in 17 ADP patients, all of whom also displayed chronic pruritus on a DM, CRI or even scabies background. The following proteins were



- colorația pentru CD34 a fost semnificativ mai intensă în vasele din ariile perilezionale, comparativ cu ariile lezionale, sugerând inițierea procesului de remaniere tisulară;
- imunoreactivitatea pentru TGF-beta3, MP-1 și IMP-1 a fost, însă, mai accentuată în pielea lezională, comparativ cu cea perilezională;
- pentru Smad-3 și Smad-7 nu s-au înregistrat diferențe semnificative de imunoreactivitate;
- între expresia TGF-3, pe de o parte și expresia Smad-3, Smad-7 și IMP-1, pe de altă parte, s-au înregistrat diferențe semnificative, conducând la concluzia finală că exprimarea crescută a TGF-3 și a proteinelor matricei extracelulare reprezintă un fenomen de reparație tisulară deja inițiat care va conduce la rezoluția leziunilor de APD. (9)

Noi studii imunohistochimice vor aduce elemente noi în patogenia acestui fenomen complex, care este perforația și eliminarea transepidermică.

Intrat în redacție: 10.05.2011

studied: CD34, factor VIIIa, vascular endothelial growth factor, metaloproteinase-1 (MP-1), metaloproteinase-1 (IMP-1) tissular inhibitor, TGF-beta3, Smad-3 si Smad-7. The study yielded the following results:

- coloration for CD34 was significantly more intense in the vessels localised in the perilesional area, as compared to lesional areas, which suggests that tissular migration process has set in
- in exchange, immunoreactivity for TGF-beta3, MP-1 and IMP-1 was more intense in the lesional skin, as compared to the perilesional area
- no significant differences were registered in the immunoreactivity for Smad-3 and Smad-7
- significant differences were noted between TGF-3 manifestation, on the one hand, and Smad-3, Smad-7 and IMP-1 manifestation, on the other, which led to the final conclusion that the higher TGF-3 and extracellular matrix proteins manifestation represents a phenomenon of tissular reparation already started, which will lead to ADP lesions resolution [9]

Future immunohistochemical studies will contribute new elements in the pathogeny of the complex phenomenon of transepidermal perforation and elimination.

Intrat în redacție: 10.05.2011

## Bibliografie

1. Mehregan A.H., Coskey R.J.: Perforating folliculitis. *Arch Dermatol* 97: 394, 1968.
2. Patterson J.W.: The perforating disorders. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 10: 561-581.
3. Haftek M., Euvrard S., Kanitakis J., Delawari E., Schmidt D.: Acquired perforating dermatosis of diabetes mellitus and renal failure: Further ultrastructural clues to its pathogenesis. *J Cutan Pathol* 1993.
4. Alyahya G., Heegaard S., Prause J.U.: Ocular changes in a case of Kyrle disease. 20 year follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 2000, oct 78, 5: 585-9.
5. Fujimoto N., Akagi A., Tajima S., Ishibashi A., Nomura K., Matsushita A., Nagai Y., Shishiba K.: Expression of the 67-kda elastin receptor in perforating skin disorders. *Br J Dermatol* 2002 jan; 146 (1): 74-9.
6. Mehregan A.H., Nyfors A.: Reactive perforating collagenosis. Report of two new cases and review of literature. *Acta Derm Venereol* 1973; 53 (5): 375-80.
7. Zelger B., Hintner A., Aubock J., Fritsch P.O.: Acquired perforating dermatosis. Transepidermal elimination of DNA material and possible role of leukocytes in pathogenesis. *Arch Dermatol* 1991 May; 127 (5): 695-700.
8. Fujimoto E., Kobayashi T., Akiyama M., Tajima S., Nagai R.: AGE-modified collagen I and III induce keratinocyte terminal differentiation through AGE receptor CD36: epidermal-dermal interaction in acquired perforating dermatosis. *J Invest Dermatol*. 2010 febr: 130 (2): 405-14.

9. Gambichler T., Birkner L. et al.: Up-regulation of transforming growth factor-beta3 and extracellular matrix proteins in acquired reactive perforating collagenosis. *J Am Acad Dermatol* 2009 Mar; 60 (3) : 463-9.
10. Tappeiner J. et al: Morbus Kyrle. *Hautarz* 20: 296, 196.
11. Constantine V.S., Carter V.H.: Kyrle' disease. Histopathological findings in five cases and review of the literature. *Arch Dermatol* 97: 633, 1968.
12. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6th edition, May 2003, 612-642, 1166-1170.
13. Saray Y., Seckin D., Bilezikci B.: Acquired perforating dermatosis : histopathological features in twenty-two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006 Jul: 20 (6): 679-88.
14. Satchel A.C., Crotty K., Lee S.: Reactive perforating collagenosis: A condition that may be underdiagnosed. Case report. *Austral J Dermatol.* 2001; 42: 284-7.
15. Briggs P., Fraga S.: Reactive perforating collagenosis of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 521-3.
16. Maurice P.D.L., Neild G.H.: Acquired perforating dermatosis and diabetic nephropathy - a case report and review of literature. *Clinical Experim Dermatol* 1997; 22: 291-4.