

PEMFIGUS VEGETANS FORMA HALLOPEAU – TRANZIȚIE ATIPICĂ SPRE PEMFIGUS VULGAR

PEMPHIGUS VEGETANS HALLOPEAU - ATYPICAL TRANSITION TO PEMPHIGUS VULGARIS

MARIA IONESCU*, LIDIA FILIP**, CĂTĂLINA MIHAI*, ISABELA IANCU*, COSMIN NICULAE***,
SABINA ZURAC****, ***** , ANCA MIHAELA POPESCU*, ****

Rezumat

Pemfigusul vegetant reprezintă o patologie cronică autoimună în cadrul afecțiunilor cutanate buloase, fiind una dintre cele mai rare variante clinice de pemfigus vulgar. Datorită potențialului fatal pe care îl prezintă, managementul terapeutic al pacienților cu pemfigus vegetant necesită întotdeauna o abordare multidisciplinară, în special prin prisma caracterului imprevizibil dat de statusul imunitar hiperactiv. Această prezentare de caz vizează o pacientă ce s-a prezentat în clinica noastră cu plăci vegetante intertriginoase, cu grupări de pustule periferice, cu ameliorare clinică după administrarea unor doze mici de prednison. Pacienta revine ulterior pentru recurența patologiei buloase, de această dată leziunile fiind compatibile clinic cu forma de pemfigus vulgar clasic.

Cuvinte cheie: pemphigus Hallopeau, boală autoimună, patologie buloasă, prednison, pustule.

Summary

Pemphigus vegetans represents a chronic autoimmune pathology within the bullous skin disorders, being one of the rarest clinical variants of pemphigus vulgaris. Due to its potentially fatal nature, the therapeutic management of patients with pemphigus vegetans always requires a multidisciplinary approach, especially due to the unpredictable nature given by the hyperactive immune status. This case presentation concerns a patient presenting to our clinic with intertriginous vegetative plaques with peripheral pustular clusters, with clinical improvement after administration of low-dose prednisone. The patient subsequently returns for recurrence of the bullous pathology, the lesions being clinically compatible with the classic form of pemphigus vulgaris, on second presentation.

Keywords: pemphigus Hallopeau, autoimmune disease, bullous disease, prednisone, pustules.

Intrat în redacție: 23.10.2023

Acceptat: 30.11.2023

Received: 23.10.2023

Accepted: 30.11.2023

* Secția Dermato-Venerologie, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale "Dr. Victor Babeș", București, România.
Dermatovenerology Department, Clinical Hospital "Dr. Victor Babeș", Bucharest, Romania

** Secția Dermatologie, M1 Med Beauty, București, România.
Dermatology Clinic, M1 Med Beauty, Bucharest, Romania

*** Laborator de Patologie Moleculară, Spitalul Universitar de Urgență București, București, Romania.
Molecular Pathology Lab, County Emergency Clinical Hospital, Bucharest, Romania.

**** Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, Romania.
University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest, Romania.

***** Secția de Anatomo-Patologie, Spitalul Clinic Colentina, București, Romania.
Anatomopathology Department, Clinical Hospital Colentina, Bucharest, Romania.

***** Laborator de Anatomo-Patologie, Gral Medical, București, Romania.
Anatomopathology Lab, Gral Medical, Bucharest, Romania.

Introducere

Pemfigusul vegetant este considerat a fi o variantă rară de pemfigus vulgar, constituind aproximativ 1-2% din totalitatea formelor de pemfigus.[1] Se diferențiază de alte forme prin prezența de plăci vegetante, verucoase, în special în zonele intertriginose, iar mucoasa orală este de obicei afectată. Vârsta debutului este de 40-60 ani, fiind mai frecvent întâlnit la femei.[2] Acesta poate fi împărțit din punct de vedere clinic, în 2 subtipuri: Hallopeau și Neumann. Leziunile cutanate din forma Hallopeau sunt reprezentate de grupări de pustule care erodează și formează plăci hipertrofice. Este considerată o formă de severitate mai redusă, cu răspuns prompt la tratament și prognostic bun. Varianta Neumann, are un debut similar cu al pemfigusului vulgar, cu apariția de bule friabile și eroziuni, zone pe care ulterior se formează plăci vegetante, exudative în evoluție.[1, 3] Prognosticul este mai slab, inducerea remisiunii necesită doze mai mari de tratament corticosteroid, iar recidivele sunt frecvente.[4]

Prezentare de caz

Pacientă în vârstă de 57 de ani, fumătoare, în tratament cu itraconazol per os pentru onicomicoza membrilor inferioare, fără alte antecedente patologice personale semnificative, se prezintă la clinica noastră pentru multiple plăci intertriginose, vegetante eritemato-violacee. Din punct de vedere subiectiv, leziunile erau însoțite de senzație dureroasă moderată, având caracter de arsură. Anamnestic, pacienta raportează debutul leziunilor cu o lună anterior prezentării la spital, sub formă de pustule ce ulterior confluează și erodează. La domiciliu urmează tratament local cu antiseptic și cicatrizant, fără ameliorarea simptomatologiei.

La examenul clinic obiectiv s-au observat plăci vegetante, verucoase, exudative, cu depozite purulente și grupări de pustule milimetrice în periferia leziunilor, diametru variabil de aprox. 5-20 cm, localizate sub faldul adipos abdominal, inghinal, axilar bilateral și submamar. De asemenea, la nivel cefalic, suboccipital, retroauricular, precum și la nivelul mucoasei jugale, pacienta prezenta multiple eroziuni rotunde ovalare, bine delimitate, cu diametrul de aproximativ 1-2 cm.

Introduction

Pemphigus vegetans is considered to be a rare variant of pemphigus vulgaris, constituting approximately 1-2% of all forms of pemphigus. [1] It differs from other forms of pemphigus by the presence of vegetative, warty plaques, especially in the intertriginous areas, as well as involvement of the oral mucosa. Age of onset is usually 40-60 years, and it is more common in women.[2] It can be clinically divided into 2 subtypes: Hallopeau and Neumann. Skin lesions of the Hallopeau form are represented by clusters of pustules that erode and form hypertrophic plaques. It is considered a less severe form with prompt response to treatment and good prognosis. The Neumann variant, has an onset similar to pemphigus vulgaris, with the appearance of friable bullae and erosions, areas on which subsequently form vegetative, exudative plaques in evolution.[1, 3] Prognosis is poorer in the latter form, induction of remission also requires higher doses of corticosteroid treatment, and relapses are more common.[4]

Case presentation

A 57-year-old female patient, smoker, on systemic treatment with itraconazole for onychomycosis, with no other significant personal pathological history, presents to our clinic for multiple intertriginous, vegetative erythematous-violaceous plaques. Subjectively, the lesions were accompanied by moderate painful sensation with a burning character. Anamnestic, the patient reports the onset of lesions one month prior to presentation to the hospital, in the form of pustules that subsequently converge and erode. At home she underwent local treatment with antiseptic and hydrating creams, without improvement of the symptoms.

The objective clinical examination showed vegetative, verrucous, exudative plaques with purulent deposits and clusters of millimetric pustules in the periphery of the lesions, variable diameter of the lesions approx. 5-20 cm, located under the abdominal, inguinal, bilateral axillary and submammary fold. Also, in the cephalic, suboccipital, retroauricular and jugal mucosa, the patient had multiple well-demarcated, round-oval erosions of about 1-2 cm in diameter.



Figura 1. Placă vegetantă la nivelul faldului adipos abdominal cu grupări de pustule periferice, tratată local cu soluție pe bază de fucsină.

Figure 1. Vegetating plaque localised under the adipous abdominal pannus and peripherally arranged pustular clusters. Lesions are treated with fuchsin-based solution.



Figura 2. Placard ușor papilomatos cu hiperpigmentare postinflamatorie, flanc stâng.
Figure 2. Hypertrophic plaque with postinflammatory hyperpigmentation, left iliac region.

La momentul internării, paraclinic se evidențiază leucocitoză cu neutrofilie moderată și markeri inflamatori elevați, fără alte modificări ale constantelor biologice. Pacienta refuză efectuarea unei biopsii, diagnosticul de etapă de pemfigus vegetant Hallopeau fiind stabilit pe considerente clinice în aceste condiții. Se inițiază tratament sistemic cu prednison 0.5 mg/kgc/zi și antibioterapie sistemică cu amoxicilină și acid clavulanic, până la normalizarea hemogramei. Local leziunile au fost toaletate cu soluție pe baza de fucsină și acid boric 3%, de 2 ori pe zi. În urma evoluției favorabile din punct de vedere clinic și paraclinic, pacienta se externează, cu monitorizarea tratamentului sistemic în ambulator. Examinarea clinică de control efectuată la o săptămână de la externare arată remisia pustulelor, precum și eroziuni în proces de reepitelizare, cu zone de hiperpigmentare postinflamatorie incipientă, fără alte acuze din punct de vedere subiectiv.

Pacienta revine după o lună de la externare în clinica noastră cu noi leziuni de tip bulos, cu semn Nikolsky pozitiv, alături de eroziuni post-buloase confluențe. La nivelul toracelui, circumferențial, precum și palmo-plantar, se remarcă bule flasce rotund-ovalare pe fond eritematos, cu perete subțire, friabil, de aproximativ 1-2 cm diametru, cu conținut clar. Eroziunile post-buloase au prezentat caracter confluent, având dimensiuni variabile, fiind sângerânde spontan și la atingere, cu suprafața acoperită sporadic de material purulent. De asemenea, au fost prezente

At the time of admission, the patient was found with moderate neutrophilia and elevated inflammatory markers, without any other changes in the biological constants. The patient refused to undergo a biopsy, and in these circumstances, the stage diagnosis of Hallopeau's pemphigus vegetans was established on clinical grounds. Systemic treatment with prednisone 0.5mg/kgc/day and systemic antibiotic therapy with amoxicillin and clavulanic acid is initiated until normalisation of the haemogram. Locally, the lesions were cleansed twice daily with fuchsin-based solution and boric acid 3%. Following a favourable clinical and paraclinical evolution, the patient was discharged with outpatient monitoring of the systemic treatment. Follow-up clinical examination one week after discharge showed remission of the pustules, as well as re-epithelialization of the erosions with areas of incipient post-inflammatory hyperpigmentation, without other subjective complaints.

The patient comes back one month after discharge to our clinic with new bullous lesions with positive Nikolsky sign, along with confluent postbullous erosions. Circumferentially thoracal, as well as palmo-plantar, round-oval flaccid bullae were present on an erythematous background, thin-walled with clear fluid, friable, approximately 1-2 cm in diameter. The post-bullous erosions were confluent, variable in size, spontaneously bleeding, with the surface sporadically covered with purulent material.

eroziuni și la nivelul mucoasei jugale bilaterale. La nivelul scalpului (aproximativ 90% din suprafață) se observă multiple cruste aderente, greu detașabile. Subiectiv, pacienta acuză senzație dureroasă de intensitate mare, cu caracter de arsură, exacerbată la palpare și la consumul de alimente. În zonele intertriginose s-a observat hiperpigmentare restantă, cu tegument neted, de aspect normal, fără prezența de noi leziuni.

Bilateral jugal mucosal erosions were also present. The scalp (approximately 90% of the surface) showed multiple adherent, hardly removable crusts. Subjectively, the patient described intense pain with a burning character, exacerbated on palpation and when eating. In the intertriginous areas there was residual hyperpigmentation, with smooth, normal-looking tegument, without the presence of new lesions.



Figura 3. A) Eroziuni postbuloase confluențe - torace anterior. B) Eroziuni postbuloase - torace posterior C) Eroziuni la nivelul mucoasei jugale și buzei inferioare.

Figure 3. A) Confluent postbullous erosions - anterior thorax. B) Confluent postbullous erosions - posterior thorax C) Multiple erosions located on the lower lip vermilion and jugal mucosa.

În vederea susținerii diagnosticului de etapă de pemfigus vulgaris formă clasică, pacienta a acceptat biopsierea unei bule integre de la nivelul toracelui posterior. Examenul histopatologic a relevat prezența clivajului suprabazal, cu infiltrat inflamator dermic limfocitar, cu rare neutrofile și eozinofile, perivascular și interstițial, confirmând astfel natura patologiei buloase.

S-a inițiat tratament sistemic cu prednison 1 mg/kgc/zi și antibioterapie conform antibiogrammei. Local, eroziunile postbuloase exsudative au fost îngrijite de 2 ori pe zi cu soluție pe baza de acid boric 3% și fuchsină. La nivelul crustelor, după umectarea cu soluție salină, s-au aplicat preparate pe bază de metilprednisolon aceponat. Pacienta a dezvoltat pe parcursul internării diabet cortizonic, glicemia fiind reechilibrată prin administrarea de insulină conform schemei

In order to support the stage diagnosis of pemphigus vulgaris classic form, the patient agreed to biopsy an intact bulla from the posterior chest. Histopathological examination revealed the presence of suprabasal cleavage, with lymphocytic dermal inflammatory infiltrate, with rare neutrophils and eosinophils, located perivascular and interstitial, thus confirming the nature of bullous pathology.

Systemic treatment with prednisone 1 mg/kgc/day and antibiotic therapy according to the antibiogram was initiated. Locally, exudative postbullous erosions were treated twice daily with 3% boric acid and fuchsin solution. After moistening the crusts with saline solution methylprednisolone aceponate-based preparations were applied. During hospitalisation, the patient developed cortisone diabetes, and

stabilite de medicul diabetolog. Evoluția a fost lent favorabilă pe parcursul a 6 săptămâni, cu formare de cruste la nivelul eroziunilor și ulterior reepitelizarea tegumentului.

glycaemia was rebalanced by insulin administration according to the scheme established by the diabetologist. The evolution was slowly favourable over 6 weeks, with crusting of the erosions and subsequent re-epithelialization of the tegument.

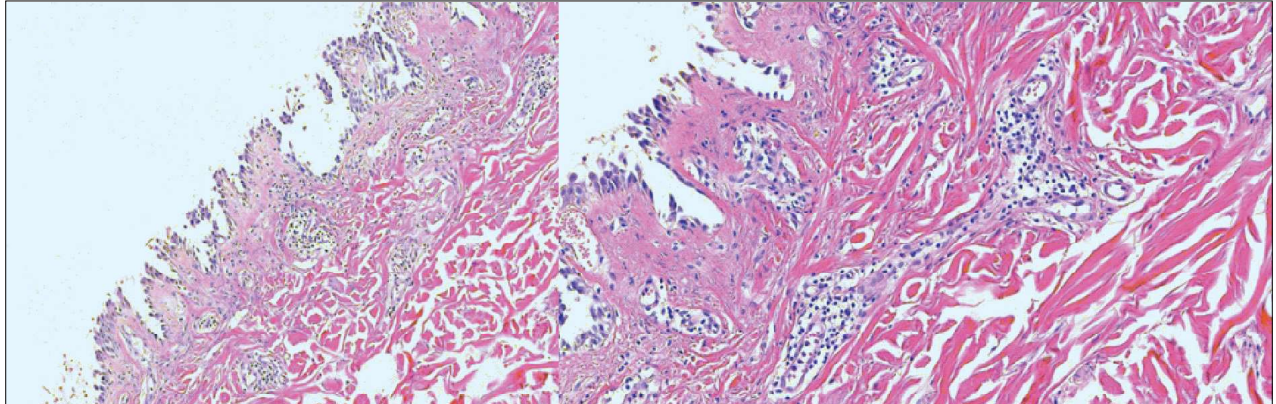


Figura 4. Elemente histopatologice: Clivaj intraepidermal suprabazal. Hematoxilina-eozina.
Figure 4. Histopathological features: Intraepidermal suprabasal cleft. Hematoxylin & Eosin.



Figura 5. Tegument reepitelizat în ½ toracică superioară. Eroziuni post-buloase acoperite de cruste, ½ inferioară a toracelui.
Figure 5. Re-epithelialization of the tegument ½ upper back. Postbullous erosions ½ lower back

Discuții

Pemfigusul este o dermatoză autoimună buloasă întâlnită global, cu potențial fatal, fiind împărțită în 4 mari categorii: vulgar (cel mai frecvent), foliaceu, paraneoplazic și forma cu IgA. [5] Forma vegetantă este considerată un subtip rar al pemfigusului vulgar, având o prevalență mai mare în rândul femeilor aflate în decada a IV-VI-a de vârstă.[6] Etiopatogeneza bolii implică anti-corpi de tip IgG anti-desmogleina 3 și anti-desmogleina 1, precum și anticorpi anti-desmogleina 1 și 2, suplimentar formei clasice de pemfigus vulgar.[7] Printre factorii care stau la baza declanșării răspunsului autoimun se numără infecțiile virale, dieta, alergenii de contact sau consumul de medicamente, în special a celor cu grupare sulfhidril și amidic precum captopril, alți IECA sau diclofenac.[8] Clinic, pemfigusul vegetant este caracterizat de plăci hipertrofice localizate în special intertriginos, cu grupări de pustule dispuse periferic.[9] Asocierea cu leziuni la nivelul mucoasei bucale, deseori reprezintă modalitatea de debut a bolii. Mecanismul formării vegetațiilor nu este suficient înțeles, fiind corelat în prezent cu proliferarea epitelială și chemotaxia eozinofilică, apărute în urma stimulării anti-genice puternice.[2] Histopatologic, se descrie acantoliză suprabazală, caracteristică fiind hiperplazia epidermală, papilomatoza și abcese eozinofilice intraepidermale.[4] Diagnosticul se stabilește în baza aspectului clinic, examenului histopatologic și prezența autoanticorpilor.[7] Standardul terapeutic curent se bazează în linii mari pe imunosupresia sistemică, fie clasic prin corticosteroidi, fie cu azatioprină, dapsonă sau metotrexat și ciclofosamidă ca și alternative viabile.[8] În prezent s-a demonstrat eficacitatea administrării terapiei biologice în pemfigus, respectiv tratamentul cu Rituximab, anticorp monoclonal anti-CD20, care scade necesarul administrării de corticosteroidi, sau a altor imunosupresoare.[10]

Cazul nostru a reprezentat o provocare din prisma dificultăților de diagnostic, a evoluției bolii, precum și a managementului terapeutic. Inițial, leziunile au fost compatibile clinic subtipului Hallopeau din pemfigusul vulgar, cu răspuns prompt la doze mici de tratament corticosteroid și remisiune rapidă. Evoluția bolii în urma scăderii treptate a corticoterapiei a fost însă una atipică, leziunile dezvoltând caracter clinic de pemfigus vulgar clasic cu răspuns lent la corticoterapie sistemică în doze mari. Afectarea

Discussions

Pemphigus is a globally occurring, potentially fatal, bullous autoimmune dermatosis divided into 4 major categories: vulgaris (most common), foliaceous, paraneoplastic and the IgA form.[5] The vegetative form is considered to be a rare subtype of pemphigus vulgaris, with a higher prevalence among women in their 4-6th decade of age.[6] The etiopathogenesis of the disease involves anti-desmoglein 3 and anti-desmoglein 1 IgG antibodies, as well as anti-desmoglein 1 and 2 antibodies.[7] Factors triggering the autoimmune response include viral infections, diet, contact allergens or medication, especially those with sulfhydryl and amide groups such as captopril, other ACE inhibitors or diclofenac.[8] Clinically, pemphigus vegetans is characterised by hypertrophic plaques located mainly intertriginous, with peripherally arranged pustular clusters.[9] Oral lesions often represent the mode of onset of the disease. The mechanism of vegetation formation is poorly understood and is currently linked to epithelial proliferation and eosinophilic chemotaxis following strong anti-genic stimulation.[2] Histopathologically, besides suprabasal acantholysis, characteristic of this form is the presence of epidermal hyperplasia, papillomatosis and eosinophilic abscesses.[4] Diagnosis of the vegetant form is established on the basis of clinical appearance, histopathological examination and the presence of autoantibodies.[7] The current therapeutic standard is broadly based on systemic immunosuppression, either classically with corticosteroids or with azathioprine, dapsone or methotrexate and cyclophosphamide as viable alternatives.[8] It has been shown that the administration of biological therapy, specifically treatment with Rituximab, a monoclonal antibody against CD20, is effective in pemphigus, reducing the need for corticosteroid or other immunosuppressive treatments.[10]

Our case was challenging in terms of diagnostic difficulties, disease progression, and therapeutic management. Initially, the lesions were clinically compatible with the Hallopeau subtype of pemphigus vulgaris, with prompt response to low-dose corticosteroid treatment and rapid remission. The evolution of the disease following gradual tapering of corticosteroid therapy, however, was atypical, the lesions developing the clinical character of classic pemphigus vulgaris with slow response to high-

palmoplantară în decursul celui de-al doilea puseu relevă de asemenea caracterul neobișnuit al tranziției clinice între forme și subtipuri de pemfigus vulgar.

Concluzii

Tranziția atipică de la forma rară de pemfigus vegetans Hallopeau către cea clasică de pemfigus vulgar pune în evidență așadar natura dinamică a dermatozelor autoimune și ridică problema deslușirii mecanismului imunologic de la baza patologiei, al cărui control reprezintă cheia succesului terapeutic. Această prezentare de caz relevă totodată importanța monitorizării atente a pacienților pe termen lung, în vederea depistării precoce oricărei modificări ce ar putea schimba încadrarea clinică a unei patologii, instituind astfel precoce și cu succes o terapie adecvată, prin prisma colaborării multidisciplinare dermatolog-infecționist-imunolog.

dose systemic corticosteroid therapy. The palmoplantar involvement during the second flare also reveals the unusual character of the clinical transition between forms and subtypes of pemphigus vulgaris.

Conclusions

The atypical transition from the rare form of Hallopeau's pemphigus vegetans to the classic form of pemphigus vulgaris highlights the dynamic nature of autoimmune dermatoses and raises the question of unravelling the immunological mechanism underlying the pathology, the control of which is the key to therapeutic success. This case presentation also reveals the importance of careful long-term monitoring of patients in order to detect early any changes that could change the clinical classification of a pathology, thus instituting promptly and successfully an appropriate therapeutic protocol through a multidisciplinary dermatologist-infectionist-immunologist collaboration.

Bibliografie / Bibliography

1. Cuellar I., Mejia M., Castellanos-Angarita A. et al. Hallopeau type of pemphigus vegetans, an unusual clinical presentation of an infrequent disease. *Dermatol. Online J.*, 2020, Vol.26. Issue 10.
2. Zaraq I., Sellami A., Bouguerra C. et al. Pemphigus vegetans: a clinical, histological, immunopathological and prognostic study. *JEADV*, 2010, Vols. 25, 1160–1167.
3. Razzaque A., Douglas A.B. Pemphigus Vegetans, Neumann Type and Hallopeau Type. *Int. J. Dermatol.* 1984. Vols. 23, Issue 2, p.135-141
4. Son YM, Kang HK, Yun JH, et al. The Neumann Type of Pemphigus Vegetans Treated with Combination of Dapsone and Steroid. *Ann Dermatol*, 2011. 23(Suppl 3):S310-313.
5. Payne A.S., Stanley J.R. Pemphigus in Fitzpatrick's Dermatology, 9th edition, by Kang S., Amagai M., Bruckner A.L., Enk A.H., Margolis D.J., McMichael A.J., Orringer J.S. eds.: McGraw Hill / Medical, 2019. p.909-934.
6. Porro A.M., Seque C.A., Ferreira M.C.C., et al. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol*, 2019, Vols. 94(3):264-278.
7. Messersmith L., Krauland K. Pemphigus Vegetans [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545229/>.
8. Scully C., Challacombe S.J. Pemphigus Vulgaris: Update on Etiopathogenesis, Oral Manifestations, and Management. *Crit. rev. oral biol. med.*, 2002, Vols. 13(5):397-408.
9. Jain V, Jindal N, Imchen S. Localized Pemphigus Vegetans without Mucosal Involvement. *Indian J. Dermatol.*, 2014, Vol. 59(2):210.
10. Anandan V., Jameela W.A., Sowmiya R., et al. Rituximab: A Magic Bullet for Pemphigus. *J Clin Diagn Res. Epub*, 2017, Vols. 11(4):WC01-WC06.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Maria Andree Ionescu
Spitalul Clinic "Dr. Victor Babeș", București, România.
e-mail: ionescumariaandree@yahoo.com

Correspondance address: Maria Andree Ionescu
Dermatovenerology Department,
Clinical Hospital "Dr. Victor Babeș", Bucharest, Romania
e-mail: ionescumariaandree@yahoo.com