

EBD – O PROVOCARE DERMATOLOGICĂ. CAZ CLINIC

EBA – A DERMATOLOGICAL CHALLENGE. CLINICAL CASE

RODICA OLTEANU*, ANA-MARIA CUCIUMITA*, ȘTEFANA BUCUR*

Rezumat

Epidermoliza buloasă dobândită este o boală autoimună buloasă rară, cu dezvoltarea de autoanticorpi îndreptați împotriva colagenului de tip VII. Manifestările cutanate sunt heterogene și pot fi comune și altor boli buloase. Prezentarea clasică este cea a unei boli mecano-buloase neinflamatorii caracterizată prin dezvoltarea de vezicule acrale care apar la traumatisme minore și care se vindecă cu cicatrici atrofice, formare de milia și modificări de pigmentare. Biopsia cutanată și testele serologice sunt necesare pentru a confirma diagnosticul, iar tratamentul este dificil și adesea nesatisfăcător. Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 71 care s-a internat în clinica noastră pentru prezența de leziuni eritemato-peteșiale și veziculo-buloase care apar spontan sau după traumatisme minore, diseminate la nivelul întregului corp, cu evoluție de peste 3 ani. Examenul histopatologic nu au fost specifice epidermolizei buloase, deși examenul clinic a fost înalt sugestiv. După eșecul terapeutic cu Colchicină și Dapsonă, s-a hotărât inițierea tratamentului cu Medrol cu evoluție favorabilă după o lună de tratament. Cu toate că criteriile de diagnostic nu sunt definite, aspectele clinice și evoluția sub tratament cu corticosteroid susțin diagnosticul de epidermoliză buloasă dobândită.

Cuvinte cheie: epidermoliză distrofică dobândită, diagnostic, corticoterapie.

Summary

Epidermolysis bullosa acquisita is a rare autoimmune bullous disease, with the development of autoantibodies directed against type VII collagen. Cutaneous manifestations are heterogeneous and may be common to other bullous diseases. The classic presentation is that of a noninflammatory mechanobullous disease characterized by the development of acral blisters that occur with minor trauma and that heal with atrophic scarring, milia formation, and pigmentation changes. Skin biopsy and serologic tests are necessary to confirm the diagnosis and treatment is difficult and often unsatisfactory. We present the case of a 71-year-old female patient who was admitted to our clinic for the presence of erythematous-petechial and vesiculo-bullous lesions, which occur spontaneously or after minor trauma, disseminated throughout the body, with an evolution of over 3 years. Histopathological examinations were not specific to epidermolysis bullosa, although the clinical examination was highly suggestive. After therapeutic failure with Colchicine and Dapsone, it was decided to start treatment with Medrol with a favorable outcome after one month of treatment. Although the diagnostic criteria are not defined the clinical aspects and the evolution under corticosteroid treatment support the diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita.

Keywords: epidermolysis bullosa acquisita, diagnosis, corticotherapy.

Intrat în redacție: 13.12.2021
Acceptat: 10.01.2022

Received: 13.12.2021
Accepted: 10.01.2022

* Clinica II Dermatologie, Spitalul Clinic Colentina, București.
IInd Department of Dermatology, Colentina Clinical Hospital, Bucharest.

Introducere

Epidermoliza buloasă dobândită este o boală buloasă subepidermică rară, de etiologie necunoscută, cu dezvoltare de autoanticorpi dirijați împotriva colagenului de tip VII, un constituent important al membranei bazale [1,2,3].

Aceasta se poate asocia cu o serie de maladii cum ar fi: lupusul eritematos sistemic, amiloidoza, boala inflamatorie intestinală, carcinomul pulmonar, mielomul multiplu și limfoame [1,3].

Manifestările cutanate sunt heterogene și pot fi comune și altor boli buloase. Prezentarea clasică este cea a unei boli mecano-buloase neinflamatorii caracterizată prin dezvoltarea de vezicule acrale care apar la traumatisme minore și care se vindecă cu cicatrici atroifice, formare de milia și modificări de pigmentare [1,3,4]. Veziculele cutanate pot deveni hemoragice, cu eroziuni ulterioare. Acestea sunt localizate pe suprafețele predispuse la traumă, în special pe coate, genunchi și fețele dorsale ale mâinilor, picioarelor și degetelor de la picioare. Clinic este caracterizată prin: fragilitate cutanată, bule, eroziuni postbuloase produse de traumatisme minore, cicatrici atroifice, chisturi de milium, distrofii unghiale [1,3,5].

Din punct de vedere histopatologic, se constată clivaj subepidermic, fără acantoliză, cu infiltrat inflamator minim. Imunofluorescența directă arată depozite de IgG distribuite într-un model liniar continuu, de-a lungul membranei bazale epidermice. Mai rar, se găsesc depozite liniare de C3, IgA sau IgM [1,2,3].

Prin imunofluorescența indirectă standard, anticorpii anti-membrană bazală epidermică de tip circulanți pot fi detectați în ~50% dintre pacienții cu EBA. Aceștia sunt în primul rând din clasa IgG, dar au fost raportați și autoanticorpi IgA circulanți [1].

Microscopia imuno-electronică a constituit multă vreme „standardul de aur” pentru diagnosticarea EBA, mai ales atunci când autoanticorpii circulanți sunt absenți și, prin urmare, nu pot fi caracterizați prin imunofluorescență indirectă, studii de immunoblotting sau ELISA [1,3,6].

Studiile de microscopie electronică efectuate din veziculele proaspete demonstrează clivajul dermo-epidermic care are loc în zona sublaminei

Introduction

Epidermolysis bullosa acquisita (EBA) is a rare subepidermal bullous disease, of unknown etiology, with the development of autoantibodies directed against type VII collagen, an important constituent of the basement membrane [1,2,3].

It can be associated with a number of diseases such as systemic lupus erythematosus, amyloidosis, inflammatory bowel disease, lung cancer, multiple myeloma and lymphomas [1,3].

Cutaneous manifestations are heterogeneous and may be common to other bullous diseases. The classic presentation is that of a non-inflammatory mechanobullous disease characterized by the development of acral blisters that occur with minor trauma and that heal with atrophic scarring, milia formation, and pigmentation changes [1,3,4]. Cutaneous blisters may become hemorrhagic with subsequent erosions. They are localized to trauma-prone surfaces especially the elbows, knees, and dorsal aspects of the hands, feet and toes. Clinically it is characterized by: skin fragility, bullae, post-bullous erosions caused by minor trauma, atrophic scars, milium cysts, nail dystrophies [1,3,5].

Histopathologically, there is a subepidermal cleavage, without acantholysis, with minimal inflammatory infiltrate. Direct immunofluorescence shows IgG deposits distributed in a continuous linear pattern along the epidermal basement membrane. Rarely, linear deposits of C3, IgA or IgM are found [1,2,3].

By standard indirect immunofluorescence, circulating epidermal basement membrane antibodies can be detected in ~ 50% of patients with EBA. These are primarily of the IgG class, but circulating IgA autoantibodies have also been reported [1].

Immunoelectron microscopy has long constituted the “gold standard” for diagnosing EBA, especially when circulating autoantibodies are absent and therefore cannot be characterized by IIF microscopy, immunoblotting studies, or ELISA [1,3,6].

Electron microscopy studies of fresh vesicles demonstrate that dermal-epidermal cleavage occurs within the sublamina densa zone. In addition, a reduction in the number of anchoring fibrils can be observed [1,2,3,6].

densa. În plus, se poate observa o reducere a numărului de fibrile de ancorare [1,2,3,6].

Tratamentul EBA este dificil și adesea nesatisfăcător. Corticosteroizii sistemici și agenții imunosupresori, cum ar fi azatioprina, metotrexatul, micofenolatul mofetil, ciclofosfamida sau, mai recent, rituximabul, sunt uneori de ajutor în controlul variantei asemănătoare BP a EBA, care poate intra în remisie [1,3,4,5].

Colchicina, dapsona, sărurile de aur și ciclosporina pot avea, de asemenea, unele beneficii [1,3,4]. La pacienții cu EBA severă care nu răspunde la terapia imunosupresoare convențională, IgIV pot fi utile [1,7].

Prezentare de caz

O pacientă în vârstă de 71 de ani, fără antecedente personale patologice notabile, se internează în clinică pentru prezența de leziuni eritemato-peteșiale, veziculo-buloase diseminate la nivelul întregului corp, cu evoluție de peste 3 ani. Leziunile apar spontan sau după traumatisme minore (presiune, fricțiune). Anamneștic, pacienta relatează eroziuni la nivelul mucoasei orale, dar la momentul examinării nu s-au decelat leziuni. Antecedentele familiale nu au relevat un istoric de boli buloase. Examenul clinic general la internare a arătat o pacientă normoponderală, echilibrată cardio-respirator, fără alte modificări patologice.



Figura 1. Leziuni eritemato-peteșiale și veziculo-buloase localizate pe suprafețele predispuse la traumă (fața dorsală a mâinii).

Figure 1. Erythematous-petechial and vesiculo-bullous lesions localized to trauma-prone surfaces (dorsal aspect of the hand).

The treatment of EBA is difficult and often unsatisfactory. Systemic corticosteroids and immunosuppressive agents, such as azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, or, more recently, rituximab, are sometimes helpful in controlling the BP-like variant of EBA, which may go into remission [1,3,4,5].

Colchicine, dapsone, gold salts and cyclosporine may also have some benefits [1,3,4]. In patients with severe EBA unresponsive to conventional immunosuppressive therapy, IVIg may be helpful [1,7].

Case report

A 71-year-old female patient, with no notable personal pathological history, is admitted to the clinic for the presence of erythematous-petechial and vesiculo-bullous lesions, disseminated throughout the body, with an evolution of over 3 years. Lesions occur spontaneously or after minor trauma (pressure, friction). Anamnestic, the patient reports erosions in the oral mucosa, but no lesions were found at the time of examination. Familial antecedents fail to reveal a history of any bullous disease. The general clinical examination on admission showed a normal-weight patient, cardio-respiratory normal, without other pathological changes.



Figura 2. Leziuni eritemato-peteșiale și buloase.
Figure 2. Erythematous-petechial and bullous lesions.

Anterior prezentării în clinică, pacienta a efectuat investigații pentru posibile boli autoimune asociate care au fost negative și de asemenea pentru neoplazii și discrazii sanguine – infirmate ulterior.

Biologic se constată: anemie normocromă normocitară, IgG, IgM scăzute, proteine serice totale scăzute, proteinurie.

S-au prelevat analize de sânge pentru alte posibile boli autoimune, inclusiv pentru LES care au fost negative. Anticorpi anti-colagen tip VII au fost negativi.

Examenul histopatologic efectuat în ambulator a arătat o dermatită veziculo-buloasă subepidermică, cu infiltrate cu limfocite, histiocite și rare leucocite polimorfonucleare în dermul subiacent. Spațiul de clivaj se propagă la nivelul dermului reticular, care are un aspect hialin, iar acoperișul leziunii veziculo-buloase include epiderm, membrana bazală a epidermului și depozite de fibrină. Toate aceste modificări histopatologice au sugerat o epidermoliză buloasă, dar fără toate criteriile de diagnostic.

În clinica noastră s-a prelevat o nouă biopsie cutanată, iar rezultatul histopatologic a arătat mici focare de clivaj subepidermic, minim infiltrat inflamator limfocitar dispus perivascular în dermul superficial și edem în dermul papilar,

Prior to the presentation at the clinic, the patient underwent investigations for possible associated autoimmune diseases that were negative and also for neoplasms and blood dyscrasias - subsequently refuted.

Biologically it was found: normocytic normochromic anemia, low IgG and IgM, low total serum proteins, proteinuria.

Blood tests were taken for other possible autoimmune diseases, including SLE that were negative. Type VII collagen-specific auto-antibodies were negative.

Outpatient histopathological examination showed subepidermal vesiculo-bullous dermatitis, with infiltrates with lymphocytes, histiocytes and rare polymorphonuclear leukocytes in the underlying dermis. The cleavage space spreads to the reticular dermis, which has a hyaline appearance and the roof of the vesiculo-bullous lesion includes the epi-dermis, the basement membrane of the epidermis and fibrin deposits. All these histopathological changes suggested epidermolysis bullous, but without all the diagnostic criteria.

A new skin biopsy was taken in our clinic, and the histopathological result showed small foci of subepidermal cleavage, minimal perivascular inflammatory lymphocytic infiltrate in



Figura 3. Înainte de corticoterapie.
Figure 3. Before corticotherapy.



Figura 4. După corticoterapie.
Figure 4. After corticotherapy.

în timp ce testele de imunofluorescență directă efectuate nu au arătat prezența depozitelor de IgG, IgA, IgM și C3. În concluzie, examenele histopatologice nu au fost specifice epidermolizei buloase, deși examenul clinic a fost înalt sugestiv.

Pacienta a efectuat tratament anterior cu Colchicină timp de 3 luni, dar fără beneficiu terapeutic, urmat de Dapsonă, cu evoluție favorabilă, dar la care a dezvoltat anemie cu methemoglobinemie, motiv pentru care s-a întrerupt administrarea.

S-a hotărât inițierea tratamentului cu Medrol 32 mg/zi, pansamente antiseptice și cicatrizante cu evoluție favorabilă după 1 lună de tratament. Pacienta a intrat, de asemenea, și în programul de boli rare pentru o mai bună conduită terapeutică.

Discuții

Epidermoliza buloasă dobândită poate fi confundată cu EB distrofică moștenită, pemfigoidul bulos, pemfigoidul cicatricial, reacții postmedicamentoase buloase, lupusul eritematos sistemic bulos, porfiriea cutanată tardivă, pseudoporfiria sau variantele rare de porfirie (de exemplu, porfiriea variegată) [1,2,3]. Existența unor leziuni preponderent la nivelul mâinilor poate imita porfiriea cutanată tardivă, dar aceasta din urmă poate fi exclusă cu ușurință de nivelul urinar crescut de uroporfirine [1]. Lupusul eritematos sistemic bulos se prezintă de obicei ca o afecțiune inflamatorie cu vezicule subepidermice diseminate și, mai rar, ca o erupție mecanobuloasă cu milia și cicatrici, situată în special la nivelul zonelor fotoexpușe. Acesta prezintă și modificări imunologice specifice. Epidermoliza buloasă dobândită la adulți are un răspuns slab la tratament, în timp ce la pacienții cu lupusul eritematos sistemic bulos este observată o îmbunătățire dramatică după inițierea terapiei cu dapsonă, azatioprină, corticosteroizi sau plaquenil [1]. În ceea ce privește pemfigoidul bulos, imunofluorescența directă evidențiază depozite liniare de IgG și C3 în regiunea membranei bazale, la imunomicroscopia electronică antigenul pemfigoid se găsește la nivelul laminei lucida, iar la testul ELISA se evidențiază anticorpi anti-desmogleină I și III [1,3]. În cazul reacțiilor postmedicamentoase găsim ingestia de medi-

the superficial dermis and edema in the papillary dermis, while the direct immunofluorescence tests performed did not show the presence of IgG, IgA, IgM and C3 deposits. In conclusion, histopathological examinations were not specific to epidermolysis bullosa, although the clinical examination was highly suggestive.

The patient underwent previous treatment with Colchicine for 3 months, but without therapeutic benefit, followed by Dapsone, with a favorable evolution, but in which she developed anemia with methemoglobinemia, reason why the administration was interrupted.

It was decided to start treatment with Medrol 32 mg/day, antiseptic and healing dressings with a favorable evolution after 1 month of treatment. The patient also entered the rare disease program for a better therapeutic conduct.

Discussions

Epidermolysis bullosa acquisita may be confused with inherited dystrophic EB, bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid, bullous drug eruption, bullous systemic lupus erythematosus, porphyria cutanea tarda, pseudoporphyria or rare variants of porphyria (e.g. porphyria variegata) [1,2,3]. The presence of lesions mainly in the hands may mimic porphyria cutanea tarda, but the latter can easily be excluded by increased urinary uroporphyrin levels [1]. Bullous systemic LE usually presents as a widespread, inflammatory subepidermal blistering condition and less frequently, as a mechanobullous eruption with milia and scarring, located especially in the photoexposed areas. It also has specific immunological changes. EBA in adults has a poor response to treatment, whereas in patients with bullous systemic lupus erythematosus a dramatic improvement is observed after initiation of therapy with dapsone, azathioprine, corticosteroids or plaquenil [1]. Regarding bullous pemphigoid, direct immunofluorescence reveals linear deposits of IgG and C3 in the basement membrane region, on electron immunomicroscopy the pemphigoid antigen is found in the lamina lucida, and ELISA shows anti-desmoglein I and III antibodies [1,3]. In the case of bullous drug eruption, we find a history

camente în antecedente și coexistența cu leziuni papuloase simple sau în cocardă [1,3].

Cu toate că criteriile de diagnostic nu sunt definite (Ac anti-colagen tip VII negativi, IFD neconcludentă) aspectele clinice și evoluția sub tratament cu corticosteroid susțin diagnosticul de epidermoliză buloasă dobândită, tocmai aceasta fiind și particularitatea acestui caz. În prezent, supraveghem pacienta în serviciul nostru.

of ingestion of drugs and coexistence with simple papular or cockade lesions [1,3].

Although the diagnostic criteria are not defined (type VII collagen-specific auto-antibodies negative, DIF negative) the clinical aspects and the evolution under corticosteroid treatment support the diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita, this being the peculiarity of this case. We are currently supervising the patient in our service.

Bibliografie / Bibliography

1. Bernard P, Borradori L. Pemphigoid group. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017:510-526.
2. Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, eds. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.
3. Koga H, Prost-Squarcioni C, Iwata H, Jonkman Marcel F, Ludwig Ralf J, Bieber Katja. Epidermolysis Bullosa Acquisita: The 2019 Update. *Frontiers in Medicine*. 2019. DOI=10.3389/fmed.2018.00362. ISSN=2296-858X
4. Kridin K, Kneiber D, Kowalski EH, Valdebran M, Amber KT. Epidermolysis bullosa acquisita: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2019 Aug;18(8):786-795. doi: 10.1016/j.autrev.2019.06.007. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31181325.
5. Ludwig RJ. Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, and treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *ISRN Dermatol*. 2013 Jul 15;2013:812029. doi: 10.1155/2013/812029. PMID: 23956869; PMCID: PMC3727188.
6. Kim JH, Kim SC. Epidermolysis bullosa acquisita. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Oct;27(10):1204-13. doi: 10.1111/jdv.12096. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23368767.
7. Komori T, Dainichi T, Kusuba N, Otsuka A, Hashimoto T, Kabashima K. Efficacy of intravenous immunoglobulins for the treatment of mucous membrane pemphigoid-like epidermolysis bullosa acquisita. *Eur J Dermatol*. 2017 Oct 1;27(5):563-564. doi: 10.1684/ejd.2017.3118. PMID: 29084648.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Ana-Maria Cuciumița
Spitalul Clinic Colentina, Clinica II Dermatologie
Șoseaua Ștefan cel Mare nr. 19-21, București

Correspondance address: Ana-Maria Cuciumița
Spitalul Clinic Colentina, Clinica II Dermatologie
Ștefan cel Mare Road no. 19-21, Bucharest nr. 19-21