

PEMFIGOID DE MUCOASE CU AFECTARE OCULARĂ SEVERĂ

MUCOUS MEMBRANE PEMPHIGOID WITH SEVERE OCULAR AFFECTION

MIHAELA ȚOVARU *,**, DELIA BOTEZATU* , DENISA-MĂDĂLINA URZICEANU*, ADINA-
MIHAELA NICULAE*, SIMONA-ROXANA GEORGESCU*,**

Rezumat

Pemfigoidul de mucoase (PM) reprezintă fenotipul clinic al unui grup de maladii buloase subepidermice cronice autoimune care afectează predominant mucoasele și ocazional pielea. Boala afectează mai mult femeile decât bărbații, cu un raport de 2:1 iar vârsta medie de apariție este între 60 și 80 de ani.

Prezentăm cazul unei paciente vârstnice care se internează în clinica noastră pentru leziuni la nivelul mucoaselor orală și oculară. Debutul bolii a avut loc în urmă cu 3 ani prin leziuni în cavitatea bucală; pe baza examenului clinic, examenului histopatologic și a imunofluorescenței directe, s-a stabilit diagnosticul de pemfigoid de mucoase. Pacienta a urmat doar tratament topic cu dermatocorticoizi, boala evoluând cu simblefaron și ocluzia aproape completă a fantei palpebrale stângi.

Cuvinte cheie: pemfigoid de mucoase, afectare oculară, tratament.

Intrat în redacție: 3.02.2017

Acceptat: 6.03.2017

Summary

Mucous Membrane Pemphigoid (MMP) is the clinical phenotype of a group of chronic autoimmune subepidermal bullous diseases that predominantly affects the mucous membranes and occasionally the skin. The disease affects women more than men, with an incidence ratio of 2 to 1. The average incidence age is between 60 and 80 years.

We present the case of an elderly female patient that was admitted in our clinic with oral and ocular mucous lesions. The disease onset took place over 3 years ago through lesions in the oral cavity. Based on the clinical examination, on the histopathogenical examination and on direct immunofluorescence, the diagnostic of mucous membrane pemphigoid was set. The patient followed only a topical treatment with dermatocorticosteroids and the disease evolved with symblepharon and with the almost complete occlusion of the left eyelid.

Key-words: mucous membrane pemphigoid, ocular affection, treatment.

Received: 3.02.2017

Accepted: 6.03.2017

Introducere

Pemfigoidul de mucoase (cunoscut în trecut ca pemfigoid cicatricial) este o dermatoză buloasă, cronică, autoimună, cu leziuni subepiteliale, caracterizată prin prezența autoanticorpilor îndreptați împotriva unor proteine structurale de la nivelul membranei bazale epiteliale. Boala se

Introduction

The mucous membrane pemphigoid (also known as cicatricial pemphigoid) is a bullous, chronic, autoimmune dermatosis with subepithelial lesions, characterized by the presence of autoantibodies that are directed against certain structural proteins of the epithelial basement

* Clinica de Dermato-Venerologie, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Boli Tropicale "Prof. Dr. Victor Babeș", București.

Clinical Hospital of Infectious and Tropical Diseases "Prof. Dr. Victor Babeș", Department of Dermato-Venereology, Bucharest.

** UMF „Carol Davila”, București.

„Carol Davilla” University of Medicine and Pharmacy Bucharest, Romania.

caracterizează clinic prin apariția unor bule la nivelul mucoaselor, leziunile fiind cel mai frecvent situate la nivel oral și ocular. Alte localizări mai puțin întâlnite sunt reprezentate de mucoasa nasofaringiană, esofagiană, laringiană și genitală. În lipsa unui diagnostic în stadiul incipient și a unui tratament corespunzător, leziunile progresează spre formarea cicatricilor.

Pemfigoidul de mucoase este o boală rară, ce apare mai frecvent la femei și la pacienții vârstnici (între 60-80 ani), fără a avea o predilecție geografică sau rasială [1].

Prezentare de caz

Prezentăm cazul pacientei în vârstă de 78 de ani, din mediul rural, pensionară, cu HTA primară, controlată terapeutic. Debutul leziunilor a fost în urmă cu aproximativ 3 ani, cu leziuni de tip bulos situate pe mucoasele nazală și orală, lăsând eroziuni dureroase și trenante. S-au efectuat biopsie din mucoasa bucală cu examen histopatologic și IFD, stabilindu-se diagnosticul de pemfigoid de mucoase. Pacienta nu a fost dispensarizată și a urmat doar tratament cu dermatocorticoizi la nivelul cavității bucale, fără ameliorare. La 2 ani de la debutul leziunilor orale au apărut leziunile oculare care au dus la pierderea acuității vizuale motiv pentru care s-a prezentat la un consult oftalmologic. După efectuarea examenului specific, medicul oftalmolog a îndrumat pacienta către clinica noastră pentru tratament.

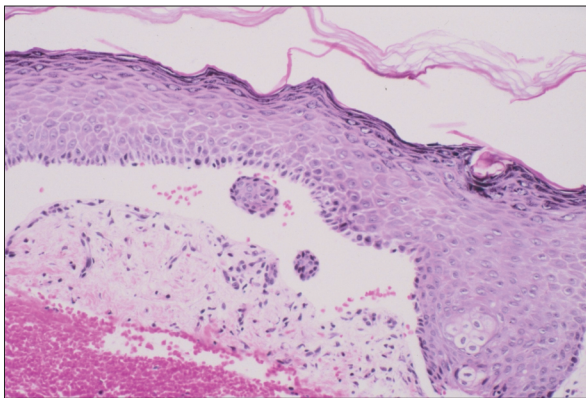


Fig. 1. Hex10 - evidențierea bulei subepidermice
Fig. 1. Hex10 the evidence of the subepidermal blister

The disease is clinically characterized by the occurrence of blisters on the mucous membranes, with lesions frequently present on the oral and ocular mucous membranes. Other less frequent membranes where the disease is localized are those of the nasopharynx, the esophagus, the larynx and the genitals. Without a diagnostic at an early stage and appropriate treatment, the lesions progress to scar formation.

Mucous membrane pemphigoid is a rare disease, which affects mostly women and elderly (between 60 and 80 years of age), without a geographic or racial predilection [1].

Case presentation

We present the case of a 78 year-old retired woman from the rural area suffering from primary hypertension who is therapeutically controlled. The lesions onset took place approximately 3 years ago, with bullous lesions located on the nasal and oral mucous membranes, leaving painful and lasting erosions. Oral mucous membrane biopsy with histopathological examination and direct immunofluorescence was performed and the diagnostic of mucous membrane pemphigoid was made. The patient was not directly observed and followed only a dermatocorticosteroid treatment in the oral cavity, without any improvement. Two years after the onset ocular lesions occurred, which resulted in the loss of the visual acuity, which was the reason why the patient had an ophthalmologic visit. After performing the specific examination,

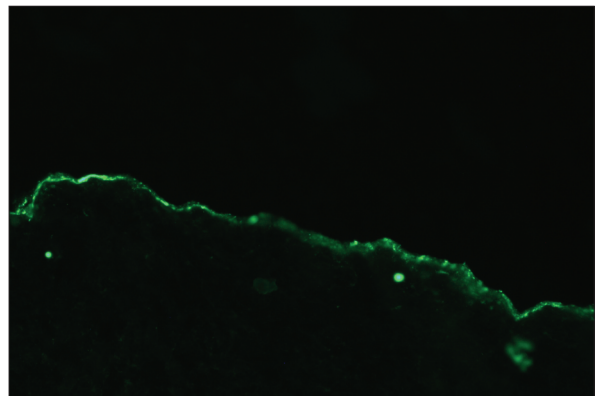


Fig 2. IFD - evidențierea C3c-ului, moderat granular la nivelul membranei bazale
Fig 2. IFD - Direct immunofluorescence showed granular deposits of C3c

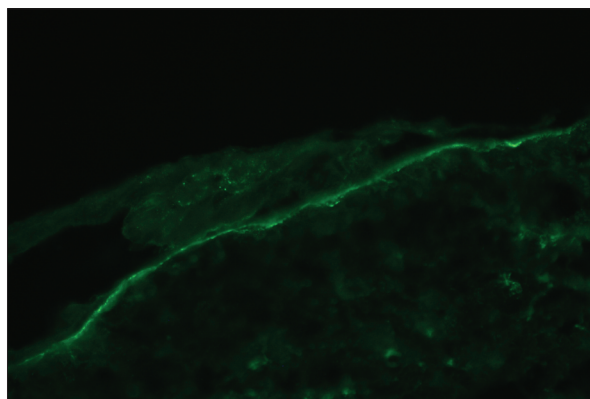


Fig. 3. IFD - prezența anticorpilor de tip IgG – intens și fin granular în membrana bazală
Fig. 3. IFD intense deposits of IgG in basal membrane at direct immunofluorescence



Fig. 4. Prezența eroziunilor la nivelul mucoasei gingivale la internare
Fig. 4. The presence of erosions on the gingival mucous membrane at the hospital admission



Fig 5. Diminuarea eroziunilor gingivale la 3 săptămâni de la inițierea terapiei
Fig. 5. Reducing the erosions on the gingival mucous membrane 3 weeks after the therapy start



Fig 6. Leziuni erozive prezente pe mucoasa bucală și gingivală înainte de tratament
Fig. 6. The presence of the erosions on gingival and cheek mucous membrane before treatment



Fig. 7. La 3 săptămâni de la terapie, ameliorarea eroziunilor
Fig. 7. The amelioration of the erosions 3 weeks after therapy

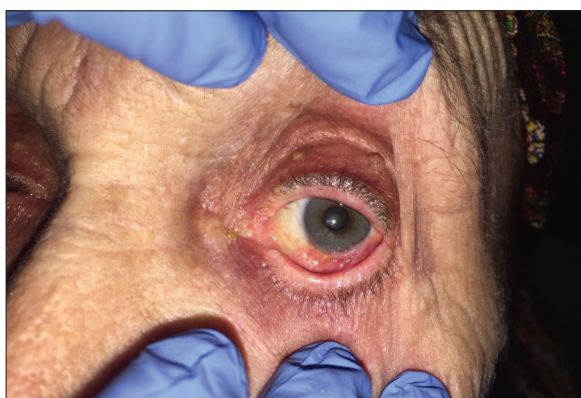


Fig. 8. Prezența sinechiilor conjunctivale ireversibile
Fig. 8. The presence of irreversible subconjunctival fibrosis



Fig. 9. Simblefaron la nivelul ochiului drept, fără opacifierea corneei

Fig. 9. Total symblepharon without corneal opacification at the right eye

Antecedentele personale patologice pun în evidență diagnosticul de limfom non-Hodgkin cu celule B centrocitic stadiul III A, în urmă cu 30 de ani, tratat în clinica de hematologie a Spitalului Clinic Fundeni. În 1992, pacienta a avut o recădere cu obținerea unei remisiuni complete în luna septembrie a aceluiași an. Ultimul control efectuat în 2014 cu stare generală bună, pacienta fiind în remisiune completă.

La examenul clinic la internare am constatat o pacientă normoponderală (IMC-19 kg/m²), echilibrată cardio-respirator, T.A – 130/70mmHg, orientată temporo-spațial, restul examenului clinic fiind necaracteristic. Examenul local în momentul internării evidențiază eroziuni post-buloase eritemato-violacee, mari, dureroase, Nikolsky pozitive, diseminate gingival simetric, mucoasa obrajilor, palatul dur cu extindere pe pilieri, în profunzime, pacienta acuzând disfație. La nivel ocular prezintă hiperemie conjunctivală bilaterală și simptomatologie de ochi uscat, fără edem și necroză; la ochiul drept, leziuni avansate cu simblefaron cu pierderea aproape completă a acuității vizuale, fără entropion și fără opacifierea corneei, iar la ochiul stâng prezența aderentelor/ sinechiilor conjunctivei palpebrale incipiente; în prezent fără leziuni cutanate sau la nivelul altor mucoase.

Examenul histopatologic efectuat în 2014 din mucoasa cavității orale a decelat epiteliu parțial ulcerat, acoperit de detritus fibrinoleucocitar, cu hiperplazie pseudoepiteliomatoasă, pară ulcerată și parțial acantozic, acoperit de parakeratoză; vacuolizare a joctiunii dintre epiteliu și corionul subiacent, însoțită de limfocite și câteva neutrofile, cu formarea unei bule subepiteliale; corionul prezintă un infiltrat abundent cu lim-

the ophthalmologist guided the patient for treatment to our clinic.

Previous medical history highlights the diagnosis of B-cell non-Hodgkin centrocytic lymphoma at stage III A, which was treated 30 years ago at the Clinic for Hematology at the Fundeni Clinic Institute. 1992, the patient had a relapse, followed by a complete remission in September of the same year. The last investigation was performed in 2014 and showed a good general condition and that the patient was in complete remission.

At the hospital admission clinical examination we observed a normal weight (BMI of 19 kg/m² or 450 lb/ft²), cardiorespiratory balanced, with a BP of 130/ 70 mmHg, temporal and spatial oriented patient. The rest of the clinical examination was uncharacteristic. The local examination at the hospital admission highlights large, painful, post-bullous, erythematous purplish, Nikolsky- positive erosions localized symmetrically on the gingival and cheeks mucous membranes, on the hard palate extending in-depth on the pillars. The patient accused dysphagia. Bilateral conjunctival hyperemia and symptoms of dry eye, without edema or necrosis are present. At the right eye there are advanced lesions with symblepharon with the almost complete loss of the visual acuity, without entropion and without corneal opacification. At the left eye there are adhesions/ synechies of the early eyelid conjunctiva; currently without skin lesions or in other mucous membranes.

The histopathological examination performed in 2014 on mucous membrane of the oral cavity distinguished a partially ulcerated, partially acanthotic epithelium, covered by fibrinoleucocytary detritus with pseudo-epitheliomatous hyperplasia and para ulceration and

focite de aspect normal, plasmocite și histiocite pe alocuri cu formare de centri germinativi, zona cicatriceală la nivelul corionului cu aspectul unei cicatrici postintervenționale.

Imunofluorescența directă (efectuată în 2014 la Institutul "Dr. Victor Babeș" din București) a pus în evidență prezența anticorpilor de tip IgG – intens și fin granular în membrana bazală, precum și C3c – moderat granular în membrana bazală; Ac de tip IgA și IgM negativi.

Pentru pacienta noastră aspectul clinic, histopatologic și IFD stabilește diagnosticul de pemfigoid de mucoase, forma severă cu afectarea orală și oculară. Criteriile de diagnostic pentru pemfigoid de mucoasă au fost stabilite la primul Consens Internațional din 2002 și anume: aspectul clinic și imunofluorescența directă (depozit linear de IgG, IgA și/sau C3 de-a lungul membranei bazale).

S-a instituit terapia sistemică cu Prednison 60 mg/zi, asociată terapiei cu Ciclofosamidă 50 mg/zi; s-au controlat săptămânal în prima lună de tratament, hemograma, funcția hepatică și renală, cu valori normale, fără niciun fel de reacții adverse clinice și paraclinice până în prezent. S-au administrat creme/gel cu dermatocorticoizi potenți la nivel bucal și picături oftalmice cu vitamina A, pacienta având o evoluție favorabilă a bolii, din punct de vedere clinic, fără apariția de leziuni noi de mucoasă, reducerea celor vechi bucale și stagnarea leziunilor oculare (calmarea hiperemiei conjunctivale și a simptomatologiei de ochi uscat, leziunile oculare ireversibile fiind staționare). Pacientei i s-a indicat o igienă bucală riguroasă, consult stomatologic, detartraj.

Pacienta rămâne în evidența clinicii de dermatologie și oftalmologie pentru monitorizarea terapiei și a evoluției bolii. S-a recomandat efectuarea unui consult hematologic (preventiv) ținând cont de antecedentele patologice de limfom non-Hodgkin asociate, precum și de terapia imunosupresoare nou-instituită pacientei.

Discuții

Pemfigoidul de mucoase (PM) reprezintă fenotipul clinic al unui grup de maladii buloase subepidermice cronice autoimune care afectează predominant mucoasele și ocazional pielea. Boala mai este cunoscută și sub denumirea de

partially covered by parakeratosis. The vacuolation of the junction between the epithelium and the underlying chorion is accompanied by lymphocytes and a few neutrophils and showed the formation of subepithelial blisters. The chorion shows an abundant liquid with lymphocytes of normal appearance, plasma cells and histiocytes, with sporadic formation of germinal centers. The cicatricial area of the chorion has the appearance of postintervention cicatrix.

The direct immunofluorescence investigation (performed in 2014 at the „ Dr. Victor Babes” Institute Bucharest) highlighted the presence of the intense and finely granulated IgG antibodies and of moderately granulated C3c in the basement membrane. IgA and IgM antibodies were not present.

For our patient the clinical and histopathological examinations and the direct immunofluorescence investigation establish the diagnostic of a severe form of mucous membrane pemphigoid with oral and ocular incidence. The diagnostic criteria for mucosal pemphigoid were established in 2002 at the First International Consensus, namely: clinical appearance and direct immunofluorescence (linear deposit of IgG, IgA and/ or C3 along the basement membrane).

The systemic therapy was initialized with 50 mg daily dose of prednisone and 50 mg daily dose of cyclophosphamide. In the first month of treatment, the hemogram and the liver and renal functions were weekly investigated, all characterized by normal values, without any clinical or paraclinical side-effects so far. Dermatocorticosteroid gels were applied in the oral cavity and eye drops with vitamin A were used for the eye treatment. The patient had a clinically favorable evolution of the disease, without the appearance of new lesions of the mucous membrane, with the decrease of the old oral lesions and with a stagnation of the eye lesions (amelioration of the conjunctival hyperemia and of the dry eye symptoms, whereas the irreversible ocular damage is stationary). A rigorous oral hygiene, dental visits and dental cleaning were recommended to the patient.

The therapy and the disease evolution are monitored by the Clinic for Dermatology and Ophthalmology. A hematological investigation was preventively recommended, given the medical history of non-Hodgkin lymphoma and

pemfigoid cicatricial (PC), pemfigoid oral sau pemfigoid ocular cicatricial [2]. Deși mucoasele orală și oculară sunt cele mai frecvent afectate, nazofaringele, esofagul, laringele și regiunea anogenitală pot fi implicate. Pemfigoidul de mucoase este o boală rară, a cărei incidență reală nu este pe deplin cunoscută. Un studiu din Marea Britanie a arătat că PM este responsabil de 61% dintre cazurile nou diagnosticate de conjunctivită cicatricială iar incidența maladiei buloase este considerată a fi 0.8 la un milion de persoane [3]. Boala afectează mai mult femeile decât bărbații, cu un raport de 2:1 iar vârsta medie de apariție este între 60 și 80 de ani. Distribuția acestei afecțiuni dermatologice este universală, neexistând o preponderență geografică sau rasială [4].

Patogenia PM este complexă. Autoanticorpii de tip Ig G și/sau Ig A împotriva structurilor membranei bazale din serul pacienților cu PM indică faptul că apariția acestei afecțiuni este mediată de un răspuns imunitar umoral [5]. Prin tehnici de immunoblotting și imunoprecipitare diverse structuri din membrana bazală au fost identificate ca ținte ale anticorpilor în PM: BPAg1 sau BP230, BPAg2 sau BP180, laminina 5, laminina 6, laminina 332, $\alpha 6$ -integrina, $\beta 4$ -integrina, colagenul VII. Deși nu există dovezi suficiente care să lege anumite antigene cu expresia unui fenotip clinic specific, un studiu a demonstrat că serul pacienților cu afectare oculară cicatricială și forma generalizată de PM conține anticorpi împotriva $\beta 4$ -integrinei iar serul acelorora cu PM oral conține anticorpi împotriva $\alpha 6$ -integrinei [6]. BP230 este o proteină intracelulară în timp ce BP180 și $\alpha 6$ / $\beta 4$ -integrinele sunt proteine transmembranare. Laminina 5 este considerată a fi principalul ligand între proteinele transmembranare și filamentele de ancorare. Filamentele de ancorare sunt compuse din colagen de tip VII și sunt localizate mai profund în lamina densă [7]. Aceste autoantigene nu sunt exclusive pentru PM. Anticorpi împotriva BP180 și BP230 sunt prezenți și în pemfigoidul bulos iar anticorpi împotriva colagenului VII pot fi găsiți și în epidermoliza buloasă dobândită [8]. Legarea anticorpilor de structurile proprii membranei bazale induce un proces inflamator ce pare că are un rol esențial în separarea subepidermică.

the newly established immunosuppressive therapy.

Discussion

Mucous Membrane Pemphigoid (MMP) is the clinical phenotype of a group of chronic autoimmune subepidermal bullous diseases that predominantly affects the mucous membranes and occasionally the skin. The disease is also known as cicatricial pemphigoid (CP), oral pemphigoid or ocular cicatricial pemphigoid [2]. Although the oral and the ocular mucous membranes are the most frequently affected, the nasopharynx, esophagus, larynx and anogenital region may be involved. The mucous membrane pemphigoid is a rare disease whose real incidence is not yet completely understood. A British study showed that MMP is responsible for 61% of the newly diagnosed cases of cicatricial conjunctivitis and that the incidence of the bullous disease is 0.8 per million people [3]. The disease affects women more than men, with an incidence ratio of 2 to 1. The average incidence age is between 60 and 80 years. The distribution of this dermatological disease is universal, as there is no geographical or racial predominance [4].

The MMP pathogenicity is complex. The IgG and/ or IgA autoantibodies against the basement membrane structures from the serum of the patients suffering of MMP indicate that the development of this disease is mediated by a humoral immune response [5]. Through immunoblotting and immunoprecipitation techniques various basement membrane structures were identified as targets of the antibodies in MMP: BPAg1 or BP230, BPAg2 or BP180, laminin 5, laminin 6, laminin 332, $\alpha 6$ -integrin, $\beta 4$ -integrin, collagen VII. Although there is insufficient evidence linking certain antigens with the expression of a specific clinical phenotype, a study demonstrated that the serum from the patients with cicatricial ocular lesions and a generalized form of MMP contains antibodies against $\beta 4$ -integrin, while the serum of the patients suffering of oral MMP contains antibodies against $\alpha 6$ - integrin [6]. BP230 is an intracellular protein, whereas BP180 and the $\alpha 6$ - and $\beta 4$ -integrins are transmembranar proteins. Laminin 5 is considered to be the main ligand between the transmembranar proteins and the anchoring filaments. The anchoring filaments are composed by type VII collagen and are localized

Această interacțiune va induce, în final, migrarea limfocitelor, eozinofilelor, neutrofilelor și a mastocitelor spre membrana bazală. Separarea epiteliului de membrana bazală rezultă fie din acțiunea citotoxică directă fie din efectul enzimelor proteolitice lizozomale [10].

Există o variabilitate considerabilă în prezentarea clinică a pemfigoidului mucos. Pacienții pot avea afectată o singură mucoasă sau oricare combinație a posibilelor localizări ale bolii. Majoritatea pacienților cu pemfigoid mucos prezintă leziuni orale precum bule, eroziuni, gingivita descuamativă care, rar, pot progresa spre apariția cicatricilor reziduale. Complicațiile oculare ale bolii rezultă din eroziunile conjunctivale și cicatricile subsecvente. Conjunctiva palpebrală poate fuziona cu cea bulbară producând simblefaron sau aderențe între pleoape și globul ocular. Afectarea oculară poate duce la cecitate în 25% dintre cazuri [9]. Pe lângă simblefaron, principala manifestare oculară, pot apărea entropion, trichiază și opacifierea corneală.

Eroziunile pot cuprinde, în ordinea descrescătoare a frecvenței, mucoasa nazală, faringele, laringele și esofagul. Acest tip de pemfigoid poate fi fatal dacă la nivelul esofagului sau traheei se dezvoltă stenoze importante. Afectarea laringeală constă, cel mai frecvent, în bule și eroziuni la nivelul epiglotei. Pacienții prezintă disfonie, odinofagie și dispnee progresivă. Leziunile cutanate sunt observate în 10 până la 30% dintre pacienți și sunt reprezentate de bule în tensiune, similare celor din pemfigoidul bulos, uneori cu cicatrici restante. Cele mai frecvente localizări sunt fața, scalpul, gâtul, pliurile inghinale și membrele [4].

Din punct de vedere clinic cazul nostru se încadrează în prezentarea clasică a bolii, și anume pacient de sex feminin cu vârstă înaintată, cu debut la nivelul cavității bucale. Menționăm că durata de evoluție a leziunilor în cavitatea bucală a fost lungă, de circa 3 ani până la apariția leziunilor oculare; evoluția a urmat cursul firesc al maladiei în lipsa unui tratament specific. Leziunile oculare au evoluat concomitent cu leziunile bucale încă un an până la diagnostic și instituirea unei terapii corespunzătoare.

Diagnosticul pemfigoidului mucos se bazează pe aspectul clinic și investigații

deeper in the dense lamina [7]. These autoantigenes are not exclusively for MMP. Antibodies against BP180 and BP230 are also present in the bullous pemphigoid and antibodies against type VII collagen can be also found in epidermolysis bullosa acquisita [8]. Binding of the antibodies on the structures of the own basement membrane induces an inflammatory process that seems to be essential in the subepidermic separation. This interaction will finally induce the migration of lymphocytes, eosinophils, neutrophils and of the mastocytes towards the basement membrane. The separation of the epithelium from the basement membrane results either through the direct cytotoxic action, or through the effect of proteolytic lysosomal enzymes [10].

There is a considerable variety in the clinical appearance of the mucous pemphigoid. The patients can have a single mucous membrane affected or any combination of the possible locations of the disease. Most of the MMP patients show oral lesions such as blisters, erosions or desquamative gingivitis that in rare cases can progress towards the appearance of residual cicatrices. Ocular complications of the disease result from the conjunctival erosions and their subsequent cicatrices. Eyelid conjunctiva can merge with bulbar conjunctiva generating symblepharon or adhesions between the eyelid and eyeball. Ocular affection leads in 25% of the cases to blindness [9]. Besides symblepharon, which is the main form affecting the eye, entropion, trichiasis and corneal opacification can occur.

According to the decrease in frequency, the erosions can occur as follows: in the nasal, pharyngeal, laryngeal and esophageal mucous membranes. This pemphigoid type can be lethal if important stenoses develop along the esophagus or the trachea. The larynx is mostly affected through blisters and erosions at the epiglottis. The patients show hoarseness, sore throat and progressive dyspnea. Cutaneous lesions are observed at 10 to 30% of patients and are represented by fluid-filled blisters, similar to the ones in the bullous pemphigoid, sometimes with resistant cicatrices. The most common sites are the face, the scalp, the neck, the groin folds and the limbs [4].

From the clinical point of view, our case matches the classical description of the disease, namely an elderly female patient, with onset in the oral cavity. We note that evolution period of

paraclinice care cuprind: examenul histopatologic, imunofluorescența directă, dozarea de anticorpi împotriva structurilor membranei bazale. Examinarea histopatologică evidențiază acantoliza subepidermică și infiltrat inflamator cu eozinofile, limfocite și neutrofile, modificări similare cu cele întâlnite în pemfigoidul bulos. Imunofluorescența directă (IFD), realizată în țesut perilezional, arată, în mod tipic, depozit linear de IgG, C3 sau uneori de IgA de-a lungul membranei bazale. Imunofluorescența indirectă (IIF), utilizată pentru a detecta autoanticorpii circulanți, se realizează pe un substrat epitelial precum esofag de maimuță sau piele umană. Studiile mai vechi nu au reușit să demonstreze asocierea dintre titrul de anticorpi circulanți și activitatea PM, însă Setterfield et al au demonstrat că titrul de autoanticorpi de tip IgG și IgA determinat prin IIF se corelează cu severitatea bolii. Tehnica salt-split poate îmbunătăți sensibilitatea atât pentru IFD cât și pentru cea indirectă [8]. De asemenea, se poate folosi tehnica ELISA pentru detectarea anticorpilor împotriva BP180 sau BP230.

În literatura de specialitate există raportări ce descriu asocierea între PM cu anticorpi împotriva lamininei-332 (lam-332) și neoplazii. Un studiu tip cohortă a demonstrat un risc crescut pentru apariția cancerului la pacienții cu PM anti lam-332. Zece dintre cei 35 de pacienți incluși în studiu au avut cancere solide, cu debut la aproximativ 14 luni de la instalarea dermatozei buloase [11]. Pacienta noastră a fost diagnosticată în 1984 cu limfom non Hodgkin cu celule B centrocitic tratat în clinica de hematologie a Spitalului Fundeni. În 1992 boala hematologică a recidivat, pacienta urmând din nou tratament chimioterapic, cu obținerea remisiei. La ultimul control, în 2014, s-a constatat evoluție favorabilă, pacienta fiind în remisie completă. Menționăm că pacienta a fost îndrumată către clinica de hematologie Fundeni pentru reevaluare.

Diagnosticul PM este, în multe cazuri, întârziat din cauza absenței semnelor clinice specifice în stadiile incipiente și a unui aspect histopatologic necaracteristic. Diagnosticul diferențial al PM se face, în primul rând, cu alte maladii buloase subepidermice precum pemfigoidul bulos (PB), epidermoliza buloasă dobândită, lupusul eritematos sistemic bulos.

the oral cavity lesions was long, of approximately three years, until the appearance of the ocular lesions. The disease evolved according to its natural pathway in the absence of a specific treatment. The ocular lesions evolved simultaneously with the oral lesions for another year until the disease was diagnosed and the appropriate therapy was initiated.

Mucous membrane pemphigoid diagnosis is based on clinical appearance and paraclinical investigations including: histopathogenical examination and direct immunofluorescence, with dosing the antibodies against basement membrane structures. The histopathogenical examination reveals subepidermal acantholysis and inflammatory liquid with eosinophils, lymphocytes and neutrophils, changes that are similar to those found in bullous pemphigoid. The direct immunofluorescence that was performed in the perilesional tissue typically shows a linear deposit of IgG, C3 and sometimes of IgA along the basement membrane. The indirect immunofluorescence (IIF), that is used to detect the circulating autoantibodies, is performed on an epithelial substrate, such as monkey esophagus or human skin. The older studies failed to demonstrate the association between the levels of circulating antibodies and the activity of MMP, but Setterfield et al. showed that the level of IgG and IgA autoantibodies determined by IIF correlates with the severity of the disease. The salt split technique can improve the sensitivity for both direct and indirect immunofluorescence [8]. The ELISA technique can be implied as well to detect the antibodies against BP180 or BP230.

The scientific literature reports the association between MMP with antibodies against laminin-332 (lam-332) and naoplasia. A cohort study showed an increased risk for cancer appearance at patients with anti lam-332 MMP. Ten out of the 35 patients included in the study had solid cancers with onset 14 months after the incidence of the bullous dermatitis. 1984, our patient was diagnosed with B-cell non-Hodgkin centrocytic lymphoma and was treated at the Clinic for Hematology at the Fundeni Clinic Institute. 1992, the hematological disease had a relapse, the patient followed again a chemotherapy treatment and obtained the remission. The last investigation was performed in 2014 showing a good general condition and that the patient was in complete remission. We

Deși IFD este importantă în stabilirea diagnosticului PM, aceasta nu poate diferenția afecțiunile anterior enumerate, pentru realizarea diagnosticului diferențial fiind necesare teste imunologice complexe corelate cu aspectele clinice sugestive. Principala entitate care trebuie exclusă atunci când realizăm diagnosticul diferențial al PM este pemfigoidul bulos. Diferențierea celor două boli este dificilă doar prin intermediul IFD sau IFI, în ambele cazuri fiind prezent antigenul BP180. Astfel, au fost concepute teste imunologice specifice ce au demonstrat că în cazul pacienților cu PM autoanticorpilor se leagă de un epitop specific al porțiunii C-terminale a antigenului BPAg2, în timp ce în cazul pacienților cu PB autoanticorpilor se leagă de domeniul NC16A al aceluiași antigen. Aceste rezultate demonstrează că anticorpilor sunt specifici pentru un anumit epitop. PM poate fi diferențiat de alte afecțiuni cutaneo-mucoase precum eritemul polimorf, lichenul plan, lupusul eritematos pe baza examenului histopatologic [12].

Abordarea multidisciplinară este esențială în managementul PM. Diagnosticul cât mai rapid al bolii și inițierea precoce a terapiei pot scădea riscul de apariție a complicațiilor aferente acestei patologii. Alegerea agenților terapeutici în PM se face în funcție de localizarea leziunilor, severitatea acestora și gradul de progresie a bolii. Se recomandă împărțirea pacienților în grupuri cu "risc scăzut" și grupuri cu "risc crescut" în funcție de localizarea leziunilor. Cei cu "risc scăzut" sunt pacienții care au doar afectare a mucoasei orale și/sau afectare cutanată, iar din grupul cu "risc crescut" fac parte pacienții cu afectare oculară, genitală, nazofaringiană, esofagiană și/sau laringiană [13]. Pentru formele ușoare de boală tratamentul recomandat este Dapsona 25-50 mg/zi, cu o creștere săptămânală de 25 mg până la obținerea remisiunii clinice. Dozarea de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (g-6-pd) trebuie realizată înainte de inițierea terapiei deoarece pacienții cu deficit de g-6-pd au un risc mai mare de hemoliză. Monitorizarea atentă pe parcursul tratamentului cu Dapsonă este necesară în vederea descoperirii potențialelor efecte adverse precum anemia hemolitică, methemoglobinemia, agranulocitoza și hepatita toxică [14].

note that the patient was redirected to the Fundeni Clinic for Hematology for reevaluation.

The MMP diagnosis takes place late in most of the cases because there are no specific clinical signs in the incipient stages and there is an uncharacteristic histopathogenica appearance. The differential diagnosis of MMP is firstly set along with other subepidermal bullous maladies, such as bullous pemphigoid (BP), epidermolysis bullosa acquisita or bullous systemic lupus erythematosus. Although direct immunofluorescence is important in setting the MMP diagnostic, it cannot distinguish among the previously mentioned conditions. In order to set a differential diagnostic, complex immunologic tests have to be correlated with the specific clinical aspects. The main entity that must be excluded when setting the differential diagnosis of MMP is the bullous pemphigoid (BP). Distinguishing between the two diseases is difficult exclusively by direct or indirect immunofluorescence because in both cases the BP180 antigene is present. Thus, specific immunologic tests were designed and they demonstrated that in the case of MMP patients the autoantibodies bind a specific epitope of the C-terminus of the BPAg2 antigene, whereas in the case of BP patients, the autoantibodies bind the NC16A domain of the same antigene. These results demonstrate that the antibodies are specific for a certain epitope. MMP can be differentiated from other mucocutaneous disorders such as erythema multiforme, lichen planus or erythematosus lupus based on the histopathogenical examination [12].

A multidisciplinary approach is essential in the management of MMP. A fast diagnosis and an early therapy start can decrease the risk of developing the complications that are characteristic to this disease. The therapeutic agents in MMP are chosen depending on the location of lesions, their severity and the extent of disease progression. Depending on the location of the lesions, it is recommended that patients are classified in „low risk” and „high risk” groups. The „low risk” patients have only the oral cavity and/or the skin affected, whereas the „high risk” patients have ocular, genital, nasopharyngeal, esophageal and/or laryngeal affections [13]. For the mild forms of the disease the recommended treatment is a daily doses of 25-50 mg dapsona, with a weekly increment of 25 mg until the clinical remission is obtained. Dosing the glucose-6-phosphate dehydrogenase (g-6-pd) has

Formele severe de boală sau cu progresie rapidă necesită corticoizi sistemici asociați cu un imunosupresor ca adjuvant în menținerea pe termen lung a terapiei. De primă intenție se vor administra Prednison în doze între 1-1.5 mg/kg/zi și Ciclofosfamidă între 50-200 mg/zi. Alți agenți imunosupresori care se pot administra ca alternativă la Ciclofosfamidă sunt Azatioprina, Micofenolatul mofetil, Metotrexatul sau Ciclosporina. Tratamentul de lungă durată poate duce la apariția reacțiilor adverse, atât ale corticoizilor sistemici, precum hipertensiune arterială, osteoporoza, ulcer gastric, tulburări psihice cât și ale terapiei imunosupresoare: anemie, agranulocitoză, infecții, hepatită toxică, cistita hemoragică, infertilitate. De aceea, monitorizarea atentă și utilizarea măsurilor preventive sunt extrem de importante.

Terapia anti CD-20 cu Rituximab (RTX), utilizată în ultimii ani în tratamentul dermatozelor buloase autoimune, pare a avea succes și în tratamentul pemfigoidului cicatricial. Un studiu retrospectiv pe 49 de pacienți publicat în 2016 a demonstrat că Rituximabul în combinație cu terapia imunosupresoare convențională este o alternativă mai eficientă decât utilizarea imunosupresoarelor în monoterapie. Pentru toți cei 24 de pacienți din grupul RTX s-a obținut controlul bolii față de doar 10 (40%) din grupul de terapie convențională care a cuprins 25 de pacienți. Timpul mediu de obținere a controlului bolii a fost de 10.17 luni pentru grupul RTX, de aproximativ trei ori mai rapid față de grupul convențional, unde timpul mediu a fost de 37.7 luni. În schimb rata de recădere la întreruperea terapiei cu RTX a fost ușor mai mare față de cea din grupul cu tratament convențional și anume de 42% față de 33% [15]. Rituximabul pare a fi un agent promițător în tratamentul PM însă, sunt necesare studii prospective pentru a putea evalua corespunzător eficacitatea acestuia, dozele necesare, terapia adjuvantă și efectele adverse.

Formele de boală refractare la tratament pot beneficia de terapie intravenoasă cu imunoglobuline, administrate în doza de 400 mg/kg/zi, 5 zile consecutive, o dată pe lună. Acestea acționează prin blocarea complementului, inhibarea limfocitelor B, clearance-ul anticorpilor circulanți. Asocierea imunoglobulinelor cu RTX

to be performed before the therapy start because the patients with a g-6-pd deficit have a higher hemolysis risk. Careful monitoring during the dapsone treatment is mandatory in order to discover the potential adversary effects such as hemolytic anemia, methemoglobinemia, agranulocytosis and toxic hepatitis [14].

Severe forms of the disease with fast progression require systemic corticoids associated with an immunosuppressant as adjuvant for the long-term maintenance of the therapy. Initially, prednisone doses of 1-1.5 mg/kg/day and cyclophosphamide doses of 50-200 mg/day will be administered. Other immunosuppressant agents that can be alternatively administered to cyclophosphamide are azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexate or cyclosporine. Long-term treatment can cause side effects, both of the systemic corticoids, such as hypertension, osteoporosis, gastric ulcer, mental disorders, and of the immunosuppressant agents: anemia, agranulocytosis, infections, toxic hepatitis, hemorrhagic cystitis, infertility. This is the reason why careful monitoring and preventive measures are extremely important.

Anti CD-20 Rituximab (RTX) therapy that was used in the past years to treat autoimmune bullous dermatoses seems to be successful in the treatment of cicatricial pemphigoid. A retrospective study on 49 patients published in 2016 showed that rituximab in combination with conventional immunosuppressive therapy a more effective alternative than the immunosuppressant alone. For all 24 patients in the RTX group the therapy was successful, whereas this was the case for only 10 of the 25 patients (40%) in the conventional therapy group. The average time for obtaining the control of the disease was 10.17 months for the RTX group, approximately three times faster compared to the conventional group, where the average was 37.7 months. However, the remission rate after interrupting the RTX therapy was slightly higher (42%) than that of the conventional treatment (33%) [15]. Rituximab seems to be a promising agent in the treatment of MMP. However, prospective studies are needed to properly assess its effectiveness, the doses necessary, the adjuvant therapy and the side-effects.

The forms of the disease that are non-responsive towards the treatment may benefit from intravenous therapy with immunoglobulins administered at a dose of 400 mg/kg/ day for 5

poate preveni pierderea totală a vederii la pacienții cu pemfigoid ocular cicatricial rezistent la tratament [17].

În PC tratamentul topic reprezintă, de cele mai multe ori, o măsură adjuvantă terapiei sistemice și doar ocazional se poate folosi ca monoterapie la pacienții cu forme limitate de boală. Au fost folosite cu succes în tratamentul local al leziunilor orale corticoizi cu potență mare, tacrolimus și ciclosporină [16]. În ceea ce privește afectarea oculară, terapia locală deși ameliorează simptomele nu poate opri evoluția bolii. Au fost raportate utilizări topice de inhibitori de calcineurină, ciclosporina A, tacrolimus și mitomicină C [6].

Nu în ultimul rând, pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților, terapiei farmacologice se pot asocia intervenții chirurgicale pentru a rezolva eventualele complicații severe ale bolii: stenoze esofagiene sau ale căilor respiratorii, stricturi anogenitale.

În cazul nostru, deși are o vârstă înaintată, pacienta a tolerat bine tratamentul, fără efecte adverse până în prezent.

Concluzii

Pemfigoidul de mucoase este o patologie rară, heterogenă cu morbiditate importantă, fiind de cele mai multe ori diagnosticată tardiv. Dermatoza are o evoluție cronică îndelungată cu perioade de remisiune și de agravare chiar și sub tratament corespunzător. Prognosticul este influențat de momentul stabilirii diagnosticului și al instituirii tratamentului, dar și de răspunsul la terapie sau de patologia de fond a pacientului. Gravitatea bolii este dată, în principal, de afectarea mucoasei oculare ce poate conduce la pierderea vederii. Pemfigoidul de mucoase rămâne în continuare o provocare atât pentru pacient cât și pentru clinician din cauza complicațiilor produse de boală în sine, sau de tratamentul acesteia, precum și din cauza evoluției imprevizibile pe care această maladie o poate avea.

De subliniat în cazul pacientei noastre sunt antecedentele patologice de tip limfom non-Hodgkin tratat, precum și prezența complicațiilor oculare avansate datorită debutului tardiv al tratamentului de specialitate. Forma prezentată de pemfigoid cicatriceal reprezintă o formă

consecutive days once a month. These act by blocking the complement, by inhibiting the B cells and by clearing the circulating antibodies. Associating immunoglobulins with RTX can prevent blindness at patients with cicatricial ocular pemphigoid resistant towards treatment [17].

In the cicatricial pemphigoid the topic treatment represents an auxiliary measure to the systemic therapy and only occasionally a form of therapy for the patients with mild forms of the disease. Highly potent corticoids, tacrolimus and cyclosporine, were successfully used for the local treatment of lesions [16]. Regarding the ocular lesions, although the local therapy improves the symptoms, it cannot stop the disease. Topic usage of calcineurin, cyclosporine A, tacrolimus and mitomycin C inhibitors was reported [6].

Last but not least, to improve the patients life quality, surgery that can resolve severe complications of the disease, such as esophageal and nasal stenosis or anogenital strictures, can be associated to the pharmacological therapy.

In our case, although the patient is elderly, she tolerated the treatment well, without any sign of side-effects so far.

Conclusions

Mucous pemphigoid is a rare, heterogeneous pathology, with a significant morbidity rate, that is most often lately diagnosed. Dermatitis has a long-term chronic evolution remission and worsening periods even under proper treatment. The prognosis is influenced by the moment of diagnosis and treatment start, but also by the response towards the therapy or the patient's pathology background. The disease severity is mainly given by the affection of the ocular mucous membranes, that can lead to blindness. Mucous membrane pemphigoid remains a challenge for both the patient and the clinician because of the complications caused either by the disease itself, or by its treatment, and because of its unpredictable evolution.

It is important to highlight that our patient's medical history includes a treated non-Hodgkin lymphoma, and also advanced ocular complications due to the late initiation of the treatment. The present form of cicatricial pemphigoid represents a severe classic form with two affected mucous membranes, without cutaneous affection. Because of the ocular complications, it was decided to initiate the

clasică, severă cu afectare la nivelul a două mucoase, fără afectare cutanată. Datorită complicațiilor oculare s-a decis instituirea de primă intenție a corticoterapiei sistemice asociate unui alt imunosupresor, Ciclofosfamida. Clinic și paraclinic, evoluția este bună, fără reacții adverse până în prezent, pacienta răspunzând la terapie și rămânând în evidența clinicii.

systemic corticosteroid therapy associated with another immunosuppressant, namely cyclophosphamide. Clinically and paraclinically, the evolution is positive, without any side-effects so far. The patient responds to therapy and is under monitoring.

Bibliografie / Bibliography

- [1] Massimo Petrucci. Mucous membrane pemphigoid affecting the oral cavity: short review on etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2012; 34(3): 363–367
- [2] L.via do Nascimento Barbosa, Roberto Souto da Silva, Gustavo Costa Verardino, Alexandre Carlos Gripp, Maria de Faima Guimaraes Scotelaro Alves. Mucous membrane pemphigoid with severe esophageal stricture. *An Bras Dermatol*. 2011;86(3):565-8.
- [3] Radford CF, Raaz S, Williams GP, et al. Incidence, presenting features, and diagnosis of cicatrizing conjunctivitis in the United Kingdom. *Eye (Lond)*. 2012; 26:1199–208. [PubMed:22722485]
- [4] Ivan Dieb Miziara, Fabiana Sperandio, Saramira C. Bohadana, Natasha Braga, Fabrizio Ricci Romano, Aroldo Miniti. Cicatricial pemphigoid: Report of five cases. *ENT-Ear, Nose & Throat Journal*, July 2002.
- [5] Yeh SW, Usman AQ, Ahmed AR. Profile of autoantibody to basement membrane zone proteins in patients with mucous membrane pemphigoid: long-term follow up and influence of therapy. *Clin Immunol*. 2004; 112:268–72. [PubMed: 15308120]
- [6] Ann G Neff, Matthew Turner, Diya F Mutasim. Treatment strategies in mucous membrane pemphigoid. *Therapeutics and Clinical Management*. 2008; 4(3).
- [7] Yancey KB. Adhesion molecules. II: Interactions of keratinocytes with epidermal basement membrane. *J Invest Dermatol*. 1995; 104:1008–14. [PubMed: 7769251]
- [8] Hong-Hui Xu, MD, PhD, Victoria P. Werth, MD, Ernesta Parisi, DMD, Thomas P. Sollecito, DMD, FDS, RCSEd. Mucous Membrane Pemphigoid. *Dent Clin North Am*. 2013 October ; 57(4): 611–630. doi:10.1016/j.cden.2013.07.003
- [9] Elder MJ, Bernauer W, Leonard J, et al. 1996. Progression of disease in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol*, 80:292–6.
- [10] Eversole LR. Adhesion molecules and oral mucosal diseases. *Oral Dis*. 1996; 2:185–7. [PubMed:9081756]
- [11] Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrist, Amy S. Paller, David J. Leffell, Klaus Wolf. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. McGraw Hill Medical, 2012, Eight edition.
- [12] Yancey KB, Egan CA. Pemphigoid: clinical, histologic, immunopathologic, and therapeutic considerations. *JAMA*. 2000; 284:350–6. [PubMed: 10891967]
- [13] Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al. 2002. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol*, 138:370–9.
- [14] Miserocchi E, Baltatzis S, Roque MR, et al. 2002. The effect of treatment and its related side effects in patients with severe ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology*, 109:111–18.
- [15] Alexander Maley, Maxine Warren, Ilyse Haberman, Robert Swerlick, Bhairavi Kharod-Dholakia, Ron Feldman. Rituximab combined with conventional therapy versus conventional therapy alone for the treatment of mucous membrane pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, May 2016.
- [16] Hall VC, Liesegang TJ, Kostick DA, et al. 2003. Ocular mucous membrane pemphigoid and ocular pemphigus vulgaris treated topically with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol*, 139:1083–4.
- [17] Foster CS, Chang PY, Ahmed AR. Combination of rituximab and intravenous immunoglobulin for recalcitrant ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary report. *Ophthalmology*. 2010; 117:861–9. [PubMed: 20045562].

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Delia Botezatu, Denisa Mădălina Urziceanu Spitalul Clinic "Prof. Dr. Victor Babeș",
București – șos. Mihai Bravu nr 281;
e-mail: delia_botezatu@ymail.com; e-mail: denisa89_u@yahoo.com

Correspondance address:

Delia Botezatu, Denisa Mădălina Urziceanu „Prof. - Victor Babeș”
Bucharest - Mihai Bravu Bd n. 281
e-mail: delia_botezatu@ymail.com; e-mail: denisa89_u@yahoo.com