



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

Investește în oameni !

FONDUL SOCIAL EUROPEAN

Programul Operațional Capital Uman

Axa prioritară: **Incluziunea socială și combaterea sărăciei**

Domeniul major de intervenție: **Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical**

Titlul proiectului: **“Sănătatea pe primul plan – pregătirea profesioniștilor din sistemul medical în județul Dâmbovița”**

Beneficiar: **SPITALUL JUDEȚEAN DE URGENȚĂ**

Numărul de identificare al contractului: **POCU/91/4/8/109746**

EPIDERMOLIZE BULOASE

GHID TERAPEUTIC DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

COORDONATORI:

Dr. Alin Nicolescu

Prof. Dr. Călin Giurcăneanu

Prof. Dr. Laura Gheucă Solovăstru

Șef lucrări Dr. Maria Magdalena Constantin



**Spitalul Județean
de Urgență Târgoviște**

Editura
CURTEA VECHIE
București
2019





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale
2014-2020

EPIDERMOLIZE BULOASE

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

COORDONATORI:

Dr. Alin Nicolescu

Prof. Dr. Călin Giurcăneanu

Prof. Dr. Laura Gheucă Solovăstru

Șef lucrări Dr. Maria Magdalena Constantin

Investește în oameni !

FONDUL SOCIAL EUROPEAN

Programul Operațional Capital Uman

Axa prioritară: **Incluziunea socială și combaterea sărăciei**

Domeniul major de intervenție: **Îmbunătățirea nivelului de competențe**

al profesioniștilor din sectorul medical

Titlul proiectului: **“Sănătatea pe primul plan – pregătirea profesioniștilor din sistemul medical în județul Dâmbovița”**

Beneficiar: **SPITALUL JUDEȚEAN DE URGENȚĂ**

Numărul de identificare al contractului: *POCU/91/4/8/109746*



**Spitalul Judetean
de Urgenta Targoviste**



Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Epidermolize buloase : ghid terapeutic de diagnostic și tratament /

coord.: dr. Alin Nicolescu, prof. dr. Laura Gheucă Solovăstru,
prof. dr. Călin Giurcăneanu, șef lucrari dr. Maria Magdalena
Constantin. - București : Curtea Veche, 2019

Conține bibliografie

ISBN 978-606-792-032-1

I. Nicolescu, Alin (coord.)

II. Gheucă Solovăstru, Laura (coord.)

III. Giurcăneanu, Călin (coord.)

IV. Constantin, Maria Magdalena (coord.)

EPIDERMOLIZE BULOASE

GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

**București
2019**

Autori:

Conf. Univ. Dr. Tatiana Țăranu

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”

Spitalul Universitar CFR

Iași

Prof. Univ. Dr. Laura Gheucă Solovăstru

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”

Spitalul Universitar „Sf. Spiridon”

Iași

Prof. Univ. Dr. Anca Zbranca-Toporaș

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”

Spitalul Universitar „Sf. Spiridon”

Clinica Roderma

Iași

CUPRINS

I. Definiție, încadrare nosologică	7
II. Epidermoliza buloasă congenitală	8
Diagnostic clinic	9
Diagnostic diferențial	14
Diagnostic paraclinic	14
Tratament	16
III. Epidermoliza buloasă dobândită	26
Diagnostic clinic	26
Diagnostic diferențial	28
Diagnostic paraclinic	28
Tratament	30

I. DEFINIȚIE, ÎNCADRARE NOSOLOGICĂ

Epidermolizele buloase (EB) constituie un grup de dezordini rare caracterizate clinic prin grade diferite de fragilitate cutaneo-mucoasă care predispune la leziuni veziculo-buloase după traume minore mecanice, cu evoluție cronică și având un impact variabil asupra calității vieții pacientului, de la disconfort acceptabil până la sechele cicatriciale, diformități musculo-scheletale, complicații infecțioase și deces.

Majoritatea EB sunt boli genetice, *EB congenitale* manifeste de la naștere sau de la vârsta copilului mic. Fragilitatea cutaneo-mucoasă în aceste cazuri este consecința mutațiilor oricăreia din cele cel puțin 20 de gene care codifică proteinele constitutive ale epidermului, membranei bazale sau dermului. [1,2,3]

EB dobândită este o dezordine buloasă autoimună subepitelială cronică cauzată, cel mai adesea, de autoanticorpi dirijați împotriva unui constituent important al fibrelor de ancorare a structurilor dermului la membrana bazală, colagenului tip VII.

Se estimează că, în lume, există 700000-1000000 de cazuri de EB. [4]

Noile metode de diagnostic ale EB utilizează tehnologii noi de secvențializare a ADN-ului și permit identificarea unor noi mutații genice care pot contura noi fenotipuri de boală. [5]

Nu există tratament curativ, actuala strategie terapeutică, complexă, care implică multiple discipline medicale vizând în principal, prevenirea flictenizării, a suprainfecției leziunilor erozive, controlul durerii, asigurarea unui status nutrițional adecvat, educarea și suportul psihologic pentru pacient și familia acestuia.

Cercetările actuale relevă ca potențiale terapii curative, terapia genică (care utilizează, de exemplu, vectori lentivirali și gamma-retrovirali pentru suplimentarea cu gene funcționale, precum COLA1, a keratinocitelor și

fibroblaștilor pacientului) și terapia celulară (utilizarea de fibroblaști alogenici, de celule mezenchimale stromale sau a transplantului de măduvă osoasă). [6,7, 8, 9]

Supportul organizațional (clinici și fundații specializate, ghiduri de practică clinică pentru personalul medical) joacă un rol esențial în managementul acestei dezordini complexe.

II. EPIDERMOLIZA BULOASĂ CONGENITALĂ

Epidemiologie

EB congenitală este estimată ca survenind la 6,5 dintr-un milion de nou-născuți în SUA. Pentru unele tipuri de boală prevalența este de 1 caz la 50.000 de nașteri.[4] Dezordinea afectează în mod egal ambele sexe și nu are predilecție rasială sau etnică.

Clasificarea EB congenitale

Criteriile de clasificare sunt variate: nivelul histologic al clivajului, trăsăturile fenotipice (forme localizate, generalizate) și severitatea manifestărilor clinice cutaneo-mucoase și extracutanate (ușoare, intermediare/moderate, severe), modul de transmitere (dominant, recesiv), analiza morfologică a biopsiilor cutanate prin metode imunohistologice și a mutațiilor genetice. [8,10,11,12]

Sunt descrise patru tipuri morfo-clinice principale și cel puțin 30 de subtipuri de boală. *Epidermolizele buloase simple (EBS)* cu clivaj intraepitelial, *epidermolizele buloase joncționale (EBJ)* cu clivaj în lamina lucida sau porțiunea mijlocie a zonei bazale, *epidermolizele buloase distrofice (EBD)* cu clivaj sub lamina densa a zonei bazale și *sindromul Kindler* în care clivajul poate surveni intraepidermic, intra-lamina lucida și sub-lamina densa. Anomaliile ultrastructurale privesc componente ale citoscheletului (keratinele 5 și 14), ale matricei extracelulare (integrina alfa6beta4, colagenul tip XVII, laminina 332, colagenul tip VII, subunitatea alfa3 a integrinei, kindlina-1) sau ale adeziunilor intercelulare (plectina, desmoplakina, plakofilina, plakoglobina). [1,2,3,4,5]

EBS sunt la rândul lor clasificabile după nivelul clivajului histologic în *EBS suprabazale* (în care proteinele anormale sunt transglutaminaza 5, plakofilina 1, desmoplakina și plakoglobina) și *EBS bazale* (în care țintele mutațiilor genice sunt keratinele 5 și 14, plectina, exofilina 5, antigenul 1 al pemfigoidului bulos). [1,2,3,4,5,8]

În *EBJ generalizate* mutațiile privesc laminina 332, colagenul XVII, integrina alfa6beta4, subunitatea alfa 3 a integrinei iar în formele clinice de *EBJ localizate*, țintele mutațiilor sunt colagenul XVII, laminina 332, integrina alfa6beta4. [1,2,3,4,5,8]

Variantele de *EBD dobândite* sau *recesive* prezintă mutații ale colagenului tip VII. [1,2,3,4,5,8]

În *sindromul Kindler* mutația se găsește la nivelul omologului 1 al familiei fermitinei, kindlina-1. [13]

Diagnostic clinic

1. Epidermoliza buloasă simplă (EBS)

Este forma clinică cea mai frecventă, cu transmitere autosomal dominantă în majoritatea cazurilor și debut variabil în funcție de subtipul morfo-clinic.

EBS bazală Weber-Cockayne, formă clinică mai ușoară, survine în deceniul I-III de viață, tipul generalizat intermediar ca severitate, Koebner, apare la naștere sau în primii ani de viață, iar tipul sever generalizat Dowling-Meara se manifestă la naștere sau în primele luni de viață. Mutația keratinelor 5 și 14 conduce la fragilizarea citoscheletului zonei bazale care favorizează formarea de bule intraepidermice consecutiv traumatismelor precum fricțiunile, gratajul, presiunea, expunerea la căldură și umiditate. [1,4,6,8,12]

Cel mai frecvent subtip de EBS, localizat, Weber-Cockayne, se manifestă prin bule, mai ales palmo-plantare, apărute posttraumatic. Se pot asocia calozități la nivelul palmelor și tălpilor, hiperhidroză. Leziunile se agravează vara și în condiții de temperaturi crescute.

Subtipul generalizat de EBS este divizat într-o formă intermediară ca severitate (*Koebner*) și una severă (*Dowling-Meara*), ambele cu debut postnatal precoce. Se caracterizează prin bule localizate cu predilecție la

mâini, picioare și care se vindecă fără atrofi, hiperkeratoză palmo-plantară, eroziuni cutaneo-mucoase, afectare unghială, și, în cazurile mai grave, bule grupate herpetiform. [1,4,6,8,12]

Alte subtipuri de EBS sunt: EBS cauzată de mutațiile plectinei, (proteină cu rol important în menținerea funcției mecanice atât în piele cât mai ales în mușchi, asociază erupției buloase generalizate, distrofie musculară progresivă, uneori, din primul an de viață, cu afectare laringiană severă care poate impune traheostomie); EBS cu hiperpigmentație pestriță, (asemănător clinic formei generalizate de boală, cu evoluție spre macule discromice pe trunchi și membre, fără cicatrici sau atrofi) [14]; EBS suprabazală (cauzată de mutația TGM5 care induce absența sau reducerea activității transglutaminazei 5, se manifestă clinic prin flictenizare acrală - peeling acral). [1]

Alte forme clinice ușoare de EBS sunt reprezentate de sindromul fragilității cutanate (displazie ectodermală) cauzat de absența plakofilinei 1, urmare a mutației PKP1 precum și subtipurile suprabazale acantolitice survenite prin reducerea sau absența desmoplakinei sau absența plakoglobinei [1].

Descoperirea de noi mutații ale genelor recunoscute ca fiind asociate EB a dus la conturarea unor noi variante de boală:

- EBS prin mutația genei tetraspaninei-24 (CD151) care prezintă leziuni cutanate similare sindromului Kindler (flictenizare extinsă, poikilodermie, alopecie, onicodistrofii, anomalii dentare, afectare mucoasă orală, oculară, gastro-intestinală, uro-genitală; uneori este prezent la naștere un sindrom nefrotic congenital care poate evolua spre insuficiență renală; [15]
- EBS cauzată de mutația genei KLHL24 care codifică proteina 24 kelch-like, în care fragilitatea cutanată este manifestă de la naștere la nivelul regiunii distale a membrilor și evoluează spre generalizare, atrofodermie, hipopigmentații, cicatrici cribriforme, fragilitate unghială și pahionichie la vârsta adolescenței; la vârsta adultă fragilitatea cutanată diminuează, sunt prezente hipopigmentații, macule atrofice, pahionichie/onicogrifoza la picioare, alopecie difuză; [16]

- EBS prin mutația genei plectinei 1a (PLEC1a), proteină izoformă de legătură intercelulară, neexprimată în țesutul muscular, care se manifestă clinic prin flictenizare cu evoluție spre cicatrici și hiperpigmentații dar fără afectare mucoasă sau alopecie, prezența de noduli verucoși pruriginoși, keratodermie focală plantară, onicodistrofii; [12]
- EB asociată mutației genei distoninei (DST) caracterizată prin flictenizare distală posttraumatică, a membrilor, eventual semne neurologice; [12,17]
- EBS asociată mutației exofilinei (EXPH5) caracterizată prin fragilitate cutanată ușoară care se ameliorează cu vârsta, eventual, hiperpigmentare pestriță. [12,18]

2. Epidermolize buloase jonționale (EBJ)

Constituie un grup de boli cu transmitere autosomal recesivă cauzate în principal, de mutații ale genelor care codifică colagenul VII, exprimat nu numai în piele și mucoasa orală ci și în cornee, mucoasa esofagului superior, epiteliul vezical. Consecința acestor mutații este alterarea adeziunii celulelor bazale la membrana bazală și clivajul în lamina lucidă. Sunt descrise 2 variante majore care au ca trăsături clinice comune: ulceratii cronice cu țesut de granulație exuberant, hipoplazia smalțului dentar, alopecia cicatricială și afectarea tractului genito-urinar.

Un prim grup este constituit din formele clinice *Herlitz* cauzate de mutațiile genelor LAMA3, LAMB3 și LAMC2 care codifică lanțurile polipeptidice ale lamininei 332. Ele au o evoluție letală în copilărie prin sepsis, malnutriție, deshidratare, diselectrolitemie sau obstrucție a căilor aeriene superioare, evenimente care complică erupția buloasă generalizată cu afectarea corneei, conjunctivei, mucoasei orale, faringiene, esofagiene, traheo-bronșice, genito-urinare, rectale. Din tabloul clinic fac parte și dinții distrofici, anemia multifactorială, retardul staturo-ponderal. [1,2,3,4,12]

Mutația LAMA 3A este cauza sindromului *laringo-onico-cutanat* (LOC), subtip de EBJ care caracterizează clinic prin ulceratii și dezvoltarea unui țesut de granulație pe mucoasa laringiană (plânsul răgușit al copilului

fiind primul semn clinic) care poate conduce la obstrucția căilor aeriene superioare și deces precoce, malformații unghiale, absența flictenizării, eroziunile cutanate fiind prezente, evoluând cronic, atingere oculară, dentară. [12,19]

Variantele *non-Herlitz* sunt cauzate de mutațiile genelor lamininei 332 și COL17A, ale genei care codifică colagenul XVII din lamina lucida, proteina specifică pemfigoidului bulos (BP180kDa). La pacienții cu pierdere parțială a lamininei 332 EBJ non-Herlitz se caracterizează clinic, fie prin leziuni buloase predominant la pliuri, pretibial sau în alte regiuni, fie prin atingere mucoasă semnificativă cu sechele cicatriciale, unghii distrofice sau absente, hipoplazie de smalț dentar și alte anomalii dentare. Formele clinice non-Herlitz cu absența proteinei BP180/colagenului XVII se manifestă prin bule generalizate, agravate de căldură și care lasă cicatrici atrofice, distrofii dentare severe, distrofii unghiale și alopecie necicatricială. [4,6,8,12]

EBJ cu atrezie pilorică este consecința mutațiilor genelor care codifică integrinele $\alpha 6$ și $\beta 4$, componente ale hemidesmozomilor și constituie o urgență chirurgicală prin dificultățile de alimentație și distensia abdominală a nou-născutului afectat, asociate erupției buloase cutaneo-mucoase severe și atingerii sistemice (hidronefroza și insuficiența renală secundară).[4,6,8,12]

EBJ cauzată de mutația subunității 3alfa a integrinei (ITGA3), manifestată prin semne clinice cutanate (fragilitate cutanată inconstantă cu flictene, eroziuni, eritem, atrofie, distrofii unghiale), anomalii renale variate (sindrom nefrotic congenital, hipoplazie renală unilaterală, ectopie renală) și boală pulmonară interstițială evidentă de la naștere cu evoluție spre detresă respiratorie se soldează cu deces în primii ani de viață. [4,6,8,12]

3. Epidermoliza buloasă distrofică (EBD)

Este o maladie genetică asociată mutației genei care codifică colagenul tip VII, COL7A1, cu transmitere autosomal dominantă (**EBDD**) sau autosomal recesivă (**EBDR**). Defectul de formare a colagenului tip VII, component esențial al fibrilelor de ancorare, conduce la alterarea integrității joncțiunii dermo-epidermice.

În formele severe de EBD există riscul unor complicații importante precum malnutriția, anemia, pruritul recalcitrant și suprainfecția bacteriană a leziunilor postbuloase. [4,6,8,12]

EBDD, a doua ca frecvență dintre EB cogenitale, debutează la naștere sau precoce în copilărie, este un fenotip mai puțin sever, caracterizat prin bule localizate pe mâini, picioare, coate, genunchi sau diseminate, care se pot vindeca cu milium și cicatrici, atingere bucală moderată, papule pseudocicatriciale hipopigmentate pe torace (leziuni albo-papuloide), unghii distrofice sau absente, uneori, în evoluție, carcinom scuamocelular pe cicatrici. [4,6,8,12]

EBDR debutează la naștere, tabloul clinic variind în funcție de calitatea și cantitatea colagenului tip VII. Forma clinică generalizată cea mai severă, *Hallopeau-Siemens*, se manifestă printr-o fragilitate cutanată marcată care conduce la bule generalizate și eroziuni cu evoluție trenantă, adesea fără tendință la vindecare sau spre cicatrici vicioase mai ales acrale, cu pseudosindactilie (unirea degetelor prin aderențe de țesut cicatricial al postleziunii buloase) și contractură în flexie, secundară episoadelor repetate de flictenizare și cicatrizare, hiper/hipopigmentații, milium, anomalii unghiale, dentare, eroziuni bucale, laringiene, faringiene, esofagiene cu stricturi consecutive, eroziuni ale mucoasei uretrale și anale cu stenozare secundară, eroziuni conjunctivale, corneene, dureri severe, prurit tenace, retard în creștere datorită malnutriției, anemie, osteoporoză. [4,6,8,12] Pacienții prezintă un risc crescut de dezvoltare a carcinomului scuamocelular pe cicatrici sau ulceratii cronice, la vârste mai mici decât populația generală, cu caracter multifocal și cu evoluție mai agresivă. Riscul cumulativ de apariție a carcinomului scuamocelular este de 90% la vârsta de 55 ani, acest tip de cancer fiind cauză majoră de morbiditate și mortalitate. [20,21]

Formele clinice mai puțin severe de EBDR se manifestă cu leziuni cutanate localizate pe extremități cu tendință la generalizare, cicatrici atrofice, cu anomalii unghiale și afectare mucoasă mai ușoară. Fragilitatea cutanată se ameliorează cu vârsta. [4,6,8,12]

Subtipuri mai rare de EBD sunt reprezentate de *EBD pruriginosă* cu transmitere dominantă sau recesivă, manifestată prin fragilitate cutanată, prurit intens care conduce la cicatrici liniare postgrataj desfigurante, keloid-like și *EBD inversa*, transmisă dominant sau recesiv, manifestă clinic prin leziuni buloase flexurale (axilare, inghinale, cervicale) și cu afectare mucoasă care se poate solda cu stricturi esofagiene. [12]

4. Sindromul Kindler

Este o dezordine cu transmitere autosomal recesivă cauzată de mutații ale genei *KIND1* care codifică o proteină din familia fermitinei, kindlina-1. Debutează la naștere prin erupție buloasă generalizată care lasă cicatrici și poate asocia în timp, poikilodermie, fotosensibilitate, afectare mucoasă (hipertrofie gingivală, boală periodontală, stricturi esofagiene, stricturi uretrale), malabsorbție, anomalii osoase, retard mintal și risc crescut de apariție a carcinomului scuamocelular. [12,13]

Diagnostic diferențial

EB congenitale trebuie distinse de alte dezordini veziculo-buloase ale nou-născutului: infecția cu *virus herpes simplex*, ihtioza epidermolitică, impetigo bulos, *incontinentia pigmenti*, necroliza epidermică toxică, porfirie eritropoietică congenitală, sifilisul congenital.

Diagnostic paraclinic

Suspiciunea clinică de EB trebuie confirmată prin examen histopatologic, imunofluorescență directă (IFD) și examen electronomicroscopic (electronomicroscopia de transmisie-TEM) sau imunofluorescența de cartografiere/mapping (IFM) cu sensibilitate și specificitate mai mare decât TEM. [1,2,10,12]

Examenul histopatologic evidențiază clivajul la nivelul zonei bazale, prezența unui infiltrat inflamator variabil și fibroză a dermului superficial. [10,12] IFD relevă depozite de Ig G și C3 de-a lungul zonei bazale. TEM pune în evidență nivelul clivajului și modificările ultra-structurale în funcție de subtipul de boală. Astfel, în EBS clivajul este la nivelul keratinocitelor bazale, în forma generalizată constatându-se însă și filamente de keratină

aglutinate, în cea recesivă filamentele de keratină fiind absente sau puține în celulele bazale. [10,12] În EBJ clivajul este intra-lamina lucida; în formele Herlitz se constată absența sau reducerea semnificativă a hemidesmozomilor și absența filamentelor de ancorare, în subtipurile non-Herlitz hemidesmozomii putând fi normali sau reduși ca dimensiune și număr iar în formele clinice cu atrezie de pilor sunt prezente plăci hemidesmozomale mici. [10,12]

În EBDD clivajul este sub lamina densa, în forma generalizată fibrilele de ancorare fiind normale sau reduse numeric; în cea generalizată severă a nou-născutului sunt prezenți corpusculi stelați electronodensși în keratinocitele bazale și fibrile de ancorare reduse numeric. [10,12]

EBDR se caracterizează ultramicroscopic prin clivaj sub lamina densa și absența sau aspectul rudimentar al fibrilelor de ancorare în forma severă generalizată și prin fibrile de ancorare puține sau rudimentare în formele clinice generalizate ușoare. [10,12]

Tehnica IFM utilizează anticorpi mono/policlonali pentru detectarea proteinelor structurale țintă. Screeningul mutațiilor se realizează pe ADN extras din mostre de sânge sau biopsii cutanate sau pe culturi de fibroblaști/keratinocite. [12] El se aplică membrilor familiilor cu mutații cunoscute, mai ales cele din dezordine dominante (mutații K5, K14, colagen VII). Pentru mutațiile necunoscute se folosesc tehnici de amplificare a ADN-ului sau secvențelor de ARN ale genelor țintă [12]. Tehnologii avansate de secvențializare a ADN-ului permit detectarea unor noi mutații genice care pot caracteriza fenotipuri noi de boală și pot, eventual, fi ținte ale noilor terapii genice. [5]

Diagnosticul antenatal

Constă în analiza ADN-ului pe biopsii de vilozități coriale obținute în săptămânile 10-12 de gestație sau studiul celulelor fetale obținute prin amniocenteză. [1]

Evoluție și complicații, prognostic

Majoritatea pacienților cu EBS au un prognostic bun în condițiile unei îngrijiri și prevenții adecvate a leziunilor.

Subtipurile rare, EBS generalizată a nou-născutului, EBS cu distrofie musculară au un prognostic rezervat, decesul putând fi precoce. Prognosticul în varianta Herlitz a EBJ este nefast, cu deces la 3-4 ani prin hipoproteinemie severă, anemie, infecții; în variantele non-Herlitz speranța de viață este normală, bulele diminuează odată cu vârsta, iar în EBJ cu atrezie pilorică evoluția este rapid fatală.

În cazul EBDD prognosticul este grevat de caracterul invalidant al leziunilor. Prognosticul EBDR este influențat în formele severe, în primele trei decenii de viață, de infecții, anemie, malnutriție, apariția de carcinoame scuamocelulare invazive, mai ales în decadele 3-4 de viață, cu aspect clinic atipic, verucos sau ulcerat.

Tratament

Managementul EB este multidisciplinar, implicând dermatologi, neonatologi, pediatri, interniști, stomatologi, oreliști, oftalmologi, gastroenterologi, nutriționiști, radiologi, anatomopatologi, anesteziști, ortopezi, chirurghi plasticieni și generaliști, neurologi, nefrologi, oncologi, psihoterapeuți, fizioterapeuți.

Pentru elaborarea unui plan individual de îngrijiri, el are în vedere evaluarea semnelor clinice cutaneo-mucoase, a statusului biologic general (vârsta, comorbiditățile, statusul nutrițional, modificările paraclinice), controlul durerii, al pruritului, evaluarea limitelor activităților cotidiene impuse de boală și a impactului psiho-emoțional. Managementul presupune și un suport psiho-social adecvat, educarea pacientului și familiei pentru creșterea aderenței la tratament, asigurarea unor măsuri terapeutice adecvate leziunilor cutaneo-mucoase complicate sau nu precum și asigurarea suportului organizațional (nursing specializat, consultații multidisciplinare, clinici/fundații/asociații de pacienți. [22,23,24]

Prima etapă în vederea adoptării unei strategii terapeutice este inventarierea și stabilirea tipului leziunilor cutaneo-mucoase: bule intacte, eroziuni, ulcerații cronice.

Întreaga suprafață cutanată trebuie examinată periodic apreciindu-se extensia, semnele infecției locale (congestie, exudație marcată, durere

exacerbată, miros fetid), prezența cicatricilor, a leziunilor de milium, eroziunilor cu țesut de granulație exuberant periorifical, afectarea unghială, apariția leziunilor de poikilodermie, a keratodermiei plantare sau a fotosensibilizării precum și a transformării maligne a unora dintre ulcerațiile cronice sau cicatricilor.

În centrul planului de îngrijire se află îngrijirea leziunilor eroziv-ulcerative cutanate care trebuie individualizat în funcție de aspectul acestora, extensia și localizarea lor, de accesibilitatea la pansamente legată de cost.

Ele pot fi ocluzive, semiocluzive, absorbante, hidratante, hemostatice. Pansamentul tip spumă (MEPILEX) cu silicon, format din poliuretani hidrofilii, este non-aderent, non-ocluziv, semipermeabil și are proprietăți absorbante, protectoare, putând fi schimbat, în funcție de gradul exudării, la 7 zile.

Pansamentele tip hidrogel (INTRASITE, ACTIFOAM COOL) sunt polimeri insolubili care se expandează în mediul lichid, au efect hidratant și asigură o debridare autolitică, fiind utile pentru tratarea plăgilor cu exudat minim sau absent, ele diminuând durerea, discomfortul, pruritul. Alginatul de calciu derivat din alge marine, se transformă în gel nelipicios în contact cu secrețiile plăgilor.

De asemenea, pansamentul eliberează ioni de Ca cu rol hemostatic. Este deci util pentru leziunile exudative.

Pansamentele tip hidrofibre (AQUQCEL) sunt formate din carboximetil celuloză sodică care, în contact cu secrețiile se transformă în gel, are efect mai intens absorbant decât alginatul de Ca și este recomandat pentru îngrijirea plăgilor cu exudat important.

Pansamentele protectoare absorbante din fibre de bumbac incluse în manșoane de polietilen tereftalat sigilate pe două laturi (MESORB, RESTORE) sunt non-aderente și sunt recomandate leziunilor puțin exudative.

Alte tipuri de pansamente protectoare, non-aderente, cu efecte calmante ale durerii și pruritului sunt cele din materiale inerte (MEPITEL, MEPITAC) care permit îndepărtarea atraumatică, cele cu celuloză biosintetică (SUPRASORB X) care sunt absorbante și hidratante,

pansamentele lipocoloide (URGOTUL) formate dintr-o plasă de poliester impregnată cu polimeri hidrocoloizi dispersați în petrolatum care se hidratează în exudat și formează o suprafață neaderentă. [22]

Deci, leziunile erozive ușor exudative se tratează cu pansamente lipocoloide sau din silicon moale poliuretanic (URGOTUL, MEPITEL, MEPILEX), schimbate la 3-4 zile sau cu hidrogel (INTRASITE) care se schimbă zilnic.

Leziunile erozive intens exudative, cu risc crescut de suprainfecție bacteriană, se pansează cu hidrofibre (AQUACEL) sau spume de silicon moale superabsorbante (CUTIMED). Leziunile suprainfectate sunt cele cu evoluție de mai multe săptămâni, intens exudative și cu tendință la extensie, cu baza acoperită de detritusuri tisulare, friabilă, fetidă și înconjurată de eritem și edem. [22,23] După spălare cu soluție salină, se prelevă secreții pentru examen bacteriologic. Urmează toaletarea cu soluții antiseptice slabe (soluție de clorhexidină 0,1% sau polihexanid, hipoclorit de sodiu 5-10ml/5 litri de apă sau acid acetic 0,25%) și pansament cu hidrofibre sau silicon spumă superabsorbant (AQUACEL, respectiv CUTIMED) care se schimbă zilnic.

Strategia terapeutică se adaptează vârstei pacientului.

Nou-născutul și copilul mic cu EB necesită măsuri particulare de îngrijire având în vedere riscul mai mare de traumatizare, deshidratare, de instalare a diselectrolitemiei, sepsisului. [23] Diagnosticul bolii trebuie să fie precoce și va fi comunicat părinților.

Măsurile de prevenție a formării bulelor constau în: manipulare cu blândețe, fără fricțiuni, evitarea plasării copilului în incubator, căldura favorizând decolarea epitelială, evitarea aspirării nazale și oro-faringiene, lenjerie de corp, mănuși (TUBIFAST), scutece căptușite cu material moale (silicon sau spumă MEPITAC sau pastă zincată) și fără cusături, bandaje/pansamente non-adezive, utilizarea de benzi de silicon moale (MEPITAC) pentru fixarea dispozitivelor medicale precum electrozii, cateteretele, sondele, îndepărtarea atraumatică a acestor dispozitive aderente la plăgi prin utilizarea de amestecuri lichide în părți egale ce conțin parafină albă moale, îmbăierea

în apă caldă (tolerată mai bine decât dușul) cu uscare prin tamponare ușoară. [23]

Leziunile erozive și eroziv-crustoase impun îmbăieri regulate cu produse de curățare emoliente pe bază de ulei și antiseptice (clorhexidină 0,1%) și curățare blândă cu soluții netoxice precum soluția salină, cu clorură de benzalconiu 0,1% sau clorhexidină hidrocloridă 0,1%, soluție de acid acetic 0,25-1%, hipoclorit de sodiu, 5-10 ml în 5 litri de apă. [23]

Veziculo-bulele localizate la nivelul degetelor necesită îngrijiri speciale pentru prevenția pseudosindactiliei. Se utilizează benzi subțiri de spumă de silicon (MEPILEX) sau comprese subțiri impregnate cu parafină albă moale plasate interdigital. Pe leziunile erozive exudative ale zonei de contact cu scutețul se aplică folii cu silicon și cu antiseptice (MEPILEX) sau tip hidrogel. Pentru evitarea fricțiunilor în cursul alăptării mamelonul și sânul mamei vor fi acoperite cu un strat subțire de parafină albă moale sau se alimentează copilul oral, acest tip de alimentație permițând și administrarea de suplimente. În cazul EB severe copilul va fi evaluat clinic de dermatolog și pediatru și paraclinic (hemoleucogramă, electroliți, proteine totale și proteinogramă, Fe, Zn) la 1-2 săptămâni inițial, apoi la 1 lună, și, după 1 an, la 3 luni. [23] Formele ușoare de boală necesită monitorizare la 3-6 luni. Având în vedere anemia multifactorială, complicație severă mai ales a EBDR și EBJ este necesară monitorizarea și menținerea valorii hemoglobinei peste 80g/L, valoarea mai mică de 100g/L fiind o cauză de întârziere a vindecării leziunilor eroziv-ulcerative prin scăderea gradului de oxigenare tisulară. [23] Scăderea sub 100g/L impune administrarea de Fe intravenos (VENOFER), de eritropoietină iar nivelul sub 80 g/L trebuie corectat prin transfuzii de sânge.

În cazul suspiciunii suprainfecției bacteriene se efectuează examen bacteriologic din leziuni și, eventual, se fac hemoculturi. Colonizarea critică bacteriană a leziunilor, suspionată în prezența a 3 dintre următoarele semne clinice-absența tendinței la vindecare, creșterea exudației, congestie marcată, bază friabilă, cu detritusuri tisulare și miros fetid, impune tratament topic cu preparate cu polimixină B, gramicidină, acid fusidic, mupirocină, sulfadiazină argentică. Tratamentul topic cu antibiotice, aplicat pe compresă

pentru a diminua durerea, va fi de scurtă durată, folosind antibioticele alternativ, la 2-6 săptămâni, pentru a preveni instalarea rezistenței și hipersensibilizării. Topicele cu săruri de argint care au un spectru larg antibacterian trebuie utilizate perioade scurte de timp, utilizarea pe suprafață mare ridicând riscul toxicității sistemice. Infecțiile bacteriene profunde și perilezionale însoțite de febră, alterarea stării generale, limfadenopatie regională trebuie tratate cu antibiotice sistemice conform antibiogramei. [22,23]

În cazul EBS generalizate, EBJ și EBDR la copil și adult managementul trebuie să ia în considerare probleme ca scăderea/lipsa complianței la tratament, durerea cronică, pruritul, susceptibilitatea crescută la suprainfecții bacteriene, riscul crescut de apariție a cancerului cutanat, anemia și malnutriția secundară afectării gastro-intestinale și inflamației cronice și cu consecințe negative asupra vindecării plăgilor, impactul psihologic al bolii. [22,23]

Măsurile terapeutice vizează în primul rând prevenirea apariției de noi leziuni prin:

- evitarea traumatismelor mecanice cutanate (fricțiuni, presiuni, grataj), utilizarea de apărătoare din material moale siliconat pentru coate, genunchi, de mănuși (DERMASILK) și îmbrăcăminte lejeră din țesături moi naturale (bumbac, mătase) și încălțăminte confortabilă fără cusături sau reliefuri dure;
- evitarea expunerii la căldură și umezeală (apa de baie la temperatura pielii, aer condiționat oriunde este posibil);
- jucării moi, fără colțuri și margini dure
- evitarea mersului pe distanțe lungi, practicarea sportului fără risc de traumatisme (înot, ping-pong);
- evitarea alimentelor dure, acide, fierbinți.

Îngrijirea adecvată a leziunilor cutaneo-mucoase presupune:

- utilizarea zilnică de produse emoliente pe bază de ulei și hidratante care să reducă fricțiunile de orice natură și să combată xerodermia, a fotoprotectoarelor;

- baie după ingestia unui analgezic, la 2 zile când există leziuni erodate cronice pansate cu comprese cu parafină moale și la 7 zile dacă pansamentele sunt cu antiseptice;
- igienă cu apă călduță folosind produse ușor antiseptice (cu clorhexidină 0,1%, polihexanid, hipoclorit de sodiu 5-10 ml/5 litri de apă sau acid acetic 0,25%);
- punționarea flictenelor în puncte multiple cu un ac steril, drenarea lor lăsând pe loc plafonul pentru reducerea riscului de suprainfecție (rol de pansament biologic), a durerii, aseptizarea ariilor denudate cu soluții slab antiseptice netoxice;
- evaluarea suprainfecției bacteriene cu distingerea între colonizarea critică, de obicei cu stafilococ auriu, specii de streptococ, bacterii Gram negative (pseudomonade) și anaerobi, care necesită doar topice cu antibiotice (de primă linie - polimixina B, acid fusidic, bacitracină, neomicină, gramicidină sau de a-II-a linie-retapamulin, pentru bacteriile Gram pozitive); antibioterapia sistemică conform antibiogramei (se preferă antibioticele cu spectru restrâns) se adresează cazurilor cu leziuni suprainfectate multiple, pacienților malnutriți și celor necomplianți; doze mici de trimetoprim, doxiciclină, macrolide, administrate alternativ și perioade lungi de timp, sunt utile pentru efectul lor antiinflamator;
- tratarea țesutului de granulație exuberant, caracteristic EBJ, cu dermocorticosteroizi de potență joasă;
- utilizarea de keratolitice (cu uree, acid salicilic, lactat de amoniu) pentru keratodermia palmo-plantară;
- combaterea hiperhidrozei prin pudre absorbante sau iontoforeză;
- igienă orală regulată, aplicarea de geluri orale bioaderente protectoare înaintea meselor și utilizarea de soluții antiseptice (apă de gură cu clorhexidină, CORSODIL) și substitute salivare (BioXtra) pentru combaterea xerostomiei; control stomatologic periodic;
- combaterea xeroftalmiei cu picături sau geluri cu acid hialuronic, petrolum/propilenglicol sau carbomer;

- unguente cu vitamina E sau gel cu petrolum pentru leziunile mucoasei nazale;
- depistarea leziunilor cutaneo-mucoase cu semne clinice de transformare malignă: creșterea rapidă a dimensiunilor, accentuarea durerii, modificarea aspectului; suspiciunea clinică și dermatoscopică de carcinom scuamocelular obligă la biopsie/ excizie.

Evaluarea statusului nutrițional al pacientului cu EB este un demers esențial al managementului prin care se apreciază curba de creștere la copil și indicele de masă corporală la adult. El este sever deteriorat mai ales în EBDR și EBJ malnutriția fiind o cauză majoră de întârziere a vindecării leziunilor eroziv-ulcerative, de întârziere a creșterii, de pubertate tardivă, de anemie. Veziculo-bulele care interesează mucoasa oro-faringiană și esofagiană în formele severe de EBDR, sunt extrem de dureroase, conduc la cicatrici care cauzează microstomie, ankiloglosie și la carii dentare. Episoadele de recidivă se soldează cu stricturi sau obstrucție esofagiană, cauză de scădere drastică a aportului alimentar.

Alți factori care influențează calitatea alimentației sunt traumele mucoasei prin ingestia alimentelor dure, prezența cariilor dentare, inflamațiile periodontale, refluxul gastro-esofagian, bolile inflamatoare intestinale, constipația prin aport insuficient de lichide și fibre și fisurile anale consecutive dificultăților de defecație. Necesarul de proteine și micronutrienți este crescut la pacienții cu EB având în vedere pierderile cauzate de sângerări, prin conținutul lichidian al veziculo-bulelor, de infecțiile recurente și de contextul inflamator sistemic. Hipoproteinemia cu scăderea albuminei sub 2-3g/dl (N-3-5g/dl) duce la inhibarea producerii țesutului de granulație. Anemia multifactorială este o complicație severă a denutriției care induce și un deficit important de Fe, Zn, Se, vit. B12, foliați. Deficitul de Se și carnitină contribuie la instalarea cardiomiopatiei. Corecția deficitelor nutriționale se realizează prin suplimente proteice semilichide, administrarea de Fe per os (dacă nu survin fenomene de iritație gastrică sau tulburări de tranzit intestinal ca diareea/constipația) sau parenteral (VENOFER) pentru anemia microcitară hipocromă, eventual combinații de Fe cu eritropoietină sau darbepoietină alfa, vitaminoterapie (vitamina C

crește absorbția fierului, vitamina D și Ca previn osteoporoza). [22,23,24] În formele clinice severe de EB, se dozează seric anual, nivelul vitaminelor A, C, D, E, al Zn, carnitinei și Se. Diminuarea complicațiilor malnutriției se poate realiza prin alimentație pe sondă nazo-gastrică (scurte perioade de timp) sau gastrostomie în paralel cu alimentația orală, mai ales în perioada creșterii și pubertății, fiind posibilă în acest mod și administrarea de micronutrienți sau medicamente. [22]

Managementul EB vizează și combaterea durerii, simptom al cărui substrat patogenetic este neclar, fiind posibil implicate inflamația cronică, supraîncălzirea datorată pansamentelor, hipersensibilizării de contact sau tratamentul sistemic cu opioizi. [23] Ea poate fi controlată prin cure scurte de dermocorticosteroizi cu potență joasă, administrarea de antihistaminice sedative (HIDROXIZIN), antidepressive triciclice (DOXEPIN) (tratamente de primă intenție ale pruritului nocturn), antihistaminice nesedative sub formă de soluție/sirop, ușor de înghițit pentru pruritul diurn, doze mici de gabapentin sau pregabalîn (a II-a linie de tratament) pentru pruritul persistent sau ciclosporină, talidomidă, tracolimus topic (a III-a linie de tratament). [22,23]

Evaluarea durerii și combaterea ei, identificarea factorilor agravanți și coparticipanți (anxietatea, depresia) constituie obiective importante ale strategiei terapeutice în EB.

Durerea este prezentă în toate tipurile de boală, fiind proporțională cu severitatea ei. Controlul durerii fizice reduce semnificativ suferința psihologică și asigură complianța la tratament. Pe de altă parte, suportul psihologic precoce, regulat, este important în controlul durerii. Aceasta poate fi acută, la debutul leziunilor mucoase, de exemplu, cronică în contextul inflamației, neuropată sau osoasă și corelată cu îngrijirile sau procedurile terapeutice. Cea nociceptivă este resimțită ca fulgurație sau roadere, cea neuropată are caracter de înțepătură, junghi, arsură. Durerea nociceptivă poate fi prevenită prin evitarea traumatismelor, a suprainfecției bacteriene, ambient relaxant și, eventual, hipnoză (la copiii mari și adulți) când urmează proceduri ca îmbăierea, dezbrăcatul/îmbrăcatul, schimbarea pansamentelor. Tratamentul farmacologic este reprezentat de anestezice topice (lidocaină, xilocaină) aplicate înaintea îngrijirilor leziunilor, fără a depăși doza care

poate determina convulsii, methemoglobinemie, paracetamol sau acetaminofen pentru durerea ușoară, asociate cu antiinflamatoare nesteroidiene (cu prudență la pacienții cu infecții severe cronice) pentru controlul durerii moderate și opioizi (codeină, oxicodon, morfină) pentru durerea severă. Doza de analgezic trebuie fracționată pentru 24 ore și crescută înainte de proceduri, luând în considerare însă, efectele adverse precum constipația, pruritul, insuficiența respiratorie și adicția în cazul opioizilor. Ketamina este rar utilizată, mai ales la copii. Pentru reducerea anxietății și sedare se pot asocia analgezicelor, hidroxizinel și midazolamul. Durerea neuropată beneficiază de tratament cu antidepressive triciclice (nortriptilina) sau anticonvulsivante (gabapentin, pregabalin). La copiii sub 2 ani administrarea orală de sucroză 24% are efect analgezic de scurtă durată. [23] Intraspitalicesc, pentru durerea severă, se poate administra pe cale inhalatorie amestec de monoxid de azot cu oxigen. Durerea osoasă, obișnuită în EBDR, este cauzată de deficitul de mineralizare consecutiv malnutriției, mobilității reduse osteo-articulare, inflamației cronice și beneficiază de fizioterapie, bifosonați. În asociere cu analgezicele, yoga, tehnicile de relaxare, hipnoza, tratamentul adecvat al depresiei pot fi recomandate în durerea cronică.

Managementul bolilor cutanate asociate este problematic, diagnosticul acestora fiind dificil datorită tabloului clinic atipic. Dezordini precum scabia, impetigo, dermatita atopică, infecția herpetică pot agrava evoluția leziunilor de EB prin accentuarea pruritului, creșterea riscului suprainfecției bacteriene și riscul de toxicitate sistemică prin absorbția crescută percutanată. Controlul pruritului și administrarea per os a ivermectinei în scabie sunt opțiuni terapeutice pentru prevenirea acestor complicații în scabie. [23]

Tratamentul chirurgical este necesar corecției diformităților (contracturilor, pseudosindactiliei), alimentației prin gastrostomie, în cazul corecției stenozei esofagiene prin tehnici de dilatație, pentru excizia carcinoamelor scuamocelulare.

EB impactează semnificativ toate aspectele vieții pacientului, îngrijirile complexe necesare controlului leziunilor cutaneo-mucoase fiind dureroase și consumatoare de timp, necesitând câteva ore zilnic sau la 2-3 zile și cauzând suferință fizică, psihologică și sechele psiho-sociale. [25]

Suportul psihologic specializat are ca scop diminuarea impactului afectiv și emoțional al bolii și prevenirea dezvoltării tulburărilor anxioase și depresive care impactează negativ evoluția leziunilor și aderența la tratament a pacienților și sunt cauza izolării sociale. Educarea acestora și a familiei lor este parte integrantă a managementului EB. Părinții copiilor bolnavi și pacienții trebuie informați despre diagnostic, manifestările clinice și complicațiile posibile în vederea înțelegerii limitelor impuse de boală și a problemelor de integrare socială corelate cu ea. Ei vor fi direct implicați în planul de îngrijiri primind totodată sprijin specializat multidisciplinar, ideal, într-un centru specializat. [22,23,25,26]

Terapia fizică și ocupațională trebuie instituită precoce în EBS cu distrofie musculară, EBDR și EBJ având ca obiective prevenirea contracturilor musculare, a diformităților, ameliorarea mobilității și creșterea autonomiei pacientului cu reducerea limitării activităților cotidiene (îngrijire personală, activitate școlară/profesională) și reinsertia lui socială. Hidroterapia s-a dovedit și ea utilă. [23,27].

Cercetările actuale vizează identificarea unei terapii dacă nu curative, cel puțin mai eficiente decât cele actuale. Terapia celulară/genică (terapie avansată de medicină regenerativă-RMAT, după FDA), de înlocuire a genei COL7A1, utilizează keratinocitele pacientului cultivate și procesate genetic pentru a sintetiza colagen funcțional și apoi multiplicare, în scopul transplantării pe ariile denudate. [6,7,8,9] Studiul EB-101 efectuat pe 7 pacienți cu EB, urmărit din 2013 până în 2017, a relevat vindecări ale plăgilor după 3 ani în proporție de 75% pentru 66% dintre grefe, ameliorarea semnificativă a durerii și pruritului. [28]

De asemenea, continuă cercetările pentru obținerea de topice epitelizante precum gelul accelerator al vindecării OLEOGEL-S10 (Episalvan) care conține extract rafinat din scoarța de mesteacăn, sinteza de preparate proteice care să prevină decolarea epitelială sau utilizarea de fibroblaști din culturi din pielea pacientului care să crească rezistența pielii la traume. [6,29] Se studiază și utilizarea transplantului de măduvă osoasă pentru stimularea producției de keratinocite normale.

III. EPIDERMOLIZA BULOASĂ DOBÂNDITĂ

Este o dezordine buloasă autoimună subepitelială cronică rară caracterizată prin leziuni veziculo-buloase apărute după un traumatism și persistente îndemne câteva săptămâni. Boala este cauză de morbiditate semnificativă prin răspunsul parțial la tratament pe de o parte, și efectele adverse ale tratamentului, pe de altă parte.

Epidemiologie

Incidența globală este mai mică de 0,5 cazuri la 1 milion, boala reprezentând 5% din dezordinile buloase. Poate surveni la orice vârstă, între 1-94 ani, existând două vârfuri de incidență a debutului în decada II și VII de viață. Sunt raportate diferențe etnice corelate cu HLA clasa II MHC. [30,31] Boala evoluează cu perioade de exacerbare și remisiune.

Etiopatogenie

Etiologia este neclară. Autoantigenul este terminația carboxil a colagenului tipVII, element structural important al fibrilelor de ancorare a dermului la zona bazală. Răspunsul imun umoral față de acesta implică aproape toate subclasele de Ig G și, în 10% din cazuri IgA. Sunt implicați etiopatogenic factori genetici (predispoziția genetică se corelează cu HLA DR2) și factori ambientali (flora microbiană rezidentă). [30]

Asocieri morbide

EB dobândită se poate asocia cu amiloidoza, tiroidita, sindromul endocrinopatiilor multiple, artrita reumatoidă, fibroza pulmonară, leucemia limfatică cronică, timomul, diabetul zaharat [31]. Singura asociere bine documentată este cea cu bolile inflamatoare intestinale, în speță, boala Crohn. [32] Se estimează că 25% dintre pacienții cu EB dobândită dezvoltă și boli inflamatorii intestinale.

Diagnostic clinic

Sunt descrise 2 tipuri de manifestări clinice: unul care corespunde formei clasice de boală (epidermoliza mecano-buloasă) și un al doilea, non-mecano-bulos, care include *EB dobândită pemfigoid bulos-like (PB-like)*,

forma clinică *pemfigoid al mucoaselor-like*, *EB cu Ig A lineare* și forma *Brunsting-Perry-like*. Cele mai frecvente forme clinice sunt EB mecano-buloasă și cea PB-like. [33,34]

Trăsăturile clinice comune tuturor tipurilor de EB dobândită sunt: fragilitatea cutaneo-mucoasă, erupția buloasă pe arii traumatizate, apărută la scurt timp posttraumatic și persistentă în timp datorită sediului histologic subepidermic (pe versantul dermic al zonei membranei bazale). [30,33,34]

Forma clinică neinflamatorie, clasică sau EB dobândită mecanobuloasă se manifestă prin veziculo-bule sub tensiune, cu conținut seros sau sero-sanghinolent, eroziuni, localizate predilect pe ariile anatomice supuse frecării (fețe de extensie ale mâinilor, coatelor, genunchilor), fără semne locale de inflamație și care evoluează spre vindecare cu cicatrici și leziuni de milium. Bulele apar și pe mucoasa orală unde se deschid repede dând naștere unei stomatite erozive. Se pot asocia distrofii unghiale și alopecie cicatricială. [30,33,34]

Forma clinică PB-like este o variantă inflamatorie generalizată, în care leziunile veziculo-buloase debutează rapid posttraumatic sau spontan, sunt diseminate și pot asocia plăci urticaria-like, prurit. Leziunile pot afecta fața și membranele mucoase și se vindecă cu cicatrici și milium. [30,33,34] În forma clinică predominant mucoasă a EB dobândite, pemfigoid al mucoaselor-like, apar veziculo-bule persistente intacte perioade lungi de timp și eroziuni în cavitatea orală (gingii, palat), la nivelul conjunctivelor, nazo-faringelui, esofagului, rectului, mucoasei genitale, tractului respirator (trahee și bronhii). Leziunile sunt dureroase și evoluează spre cicatrici atroifice, sinechiate și stenozante, fiind cauza disfuncționalității, malnutriției, complicațiilor infecțioase și, uneori, a decesului. Cele mai grave sechele survin la nivelul esofagului (stenoză esofagiană cu disfagie, malnutriție, scădere ponderală, creare de căi false și infecții pulmonare), laringelui (stenoză cu risc de asfizie), conjunctivelor (conjunctivită fibrozantă și risc de cecitate), traheei și bronhiilor (risc vital care impune, uneori, traheostomia). Această formă clinică poate asocia boli inflamatorii intestinale și malignități. [30,33,34] EB cu Ig A lineare este o formă clinică inflamatorie care se manifestă clinic prin leziuni buloase pe bază eritematoasă, cicatrici și milium

și imunohistologic prin depuneri Ig A în zona membranei bazale. Afectarea mucoaselor poate fi prezentă în formele clinice severe. [30,33,34] Tipul de EB dobândită asemănător sindromului Brunsting-Perry este o formă clinică non-inflamatorie caracterizată prin leziuni limitate la piele, fără eritem/edem asociat, interesând capul, gâtul și lăsând cicatrici atrofice. [30,33,34]

EB dobândită are un impact negativ semnificativ asupra calității vieții pacienților.

Diagnostic diferențial

EB dobândită clasică mecano-buloasă, non-inflamatorie, trebuie diferențiată de porfiriea cutanată tardivă la vârsta adultă și de EBD la cea a copilului. Tabloul clinic al EB dobândite inflamatoare trebuie distins de cel al pemfigoidului bulos, al dermatozei IgA lineare și al pemfigoidului cicatricial al mucoaselor (forma clinică predominant a mucoaselor).

Diagnostic paraclinic

Conform Grupului Internațional pentru Boli Buloase, testele de diagnostic al EB dobândite sunt reprezentate de [34]:

- examenul histopatologic care evidențiază într-un stadiu inițial, edem papilar, vacuolizări de-a lungul joncțiunii dermo-epidermice, în perioada de stare- clivajul subepidermic și un infiltrat inflamator variabil cantitativ și calitativ în derm iar tardiv - milium și fibroză; el nu poate distinge însă, între EB dobândită și alte dermatoze buloase autoimune subepidermice;
- IFD pe biopsie din piele perilezională care relevă depozit linear de Ig G, C3 și facultativ, Ig M și Ig A în zona MB;
- IFI care detectează anticorpii circulanți anti-colagen VII de tip Ig G în serul bolnavului pus în contact cu piele normală despicată cu NaCl, care se dispun pe versantul dermic al pielii despicate; acești anticorpi sunt biomarkeri ai severității bolii [34,35,36];
- imunoelectronomicroscopia directă și indirectă care evidențiază prezența și localizarea autoanticorpilor Ig G la nivelul și sub lamina densă a MB;

- imunoblotting-ul care identifică antigenele recunoscute de Ig G circulante ale pacientului (proteine de 290kd și 145kd din lanțul alfa al colagenului VII);
- ELISA, test mai sensibil și mai specific decât imunoblottingul care detectează antigenele țintă ale autoanticorpilor Ig G [34,35,36];
- imunoprecipitarea care identifică proteina de 290 kd în culturile de keratinocite sau fibroblaști din pielea pacientului;
- FOAM (fluorescent overlap antigen mapping), tehnică bazată pe posibilitatea vizualizării unui antigen țintă în relație cu un marker topografic. [35]

Evoluție, complicații, prognostic

EB dobândită evoluează cronic, cu episoade de reactivare și perioade de latență având un impact psiho-social important prin riscul înalt al complicațiilor legate de boală și de tratamentul imunosupresor prelungit.

Complicațiile sunt constituite de infecții, malignități (în contextul inflamației cronice și terapiei imunosupresoare), supresia medulară, întârzierea în creștere secundară tratamentului EB la vârsta copilăriei. Alte complicații, cauze importante de morbiditate, sunt oncodistrofiile, alopecia, boala periodontală, stricturile esofagiene, cicatricile conjunctivale care pot contribui la cecitate, malnutriția, anemia, precum și efectele secundare ale corticoterapiei: insuficiență adrenală, osteoporoză, cataractă.

Prognosticul este dependent de precocitatea diagnosticului, de severitatea bolii și de controlul bolii și al complicațiilor ei sau a celor corelate cu tratamentul. EB dobândită este etichetată ca fiind severă în prezența a cel puțin 10 leziuni buloase și/sau 3 sau mai multe arii mucoase afectate și/sau afectare conjunctivală, laringo-traheală sau esofagiană.[30]

Prognosticul funcțional este rezervat în formele clinice severe cu leziuni cicatriciale sinechante, stenoizante, contracturi musculare. În perioada activă a bolii pacienții se monitorizează lunar, evaluarea clinică și paraclinică anuală fiind necesară celor cu boală în remisiune.

Tratament

Managementul EB dobândite este multidisciplinar, fiind necesară colaborarea dermatologului cu gastro-enterologul, stomatologul, oftalmologul, reumatologul, psihoterapeutul.

În absența unui tratament curativ, scopul tratamentului este controlul bolii, adică remisiunea leziunilor active (eritem, plăci urticaria-like, bule, eroziuni). Tratamentul de întreținere este obligatoriu chiar în perioadele de remisiune completă, recăderile nefiind excluse nici chiar în timpul tratamentului susținut. Prima linie terapeutică este constituită de corticoterapia sistemică: prednison, 0,5-2 mg/kgc/zi până la obținerea remisiunii. [30,31] Diaminodifenilsulfonele (Dapsona, 25-100 mg/zi sau 1-2 mg/kgc/zi), se pot administra în monoterapie sau ca tratament adjuvant al corticoterapiei și pentru diminuarea dozei de corticosteroid. [30,31]

În cazurile ușoare se poate administra colchicina, 0,5-2 mg/zi, ca tratament de primă intenție.[30] Terapii adjuvante asociate corticoterapiei în cazurile severe sunt: methotrexatul - în doze săptămânale de 20-25 mg, micofenolatul mofetil – 1-3 g/zi, ciclosporina. [30] Azathioprina s-a dovedit puțin benefică în EB dobândită iar ciclofosfamida este o alternativă terapeutică când alte imunosupresoare sunt ineficiente. [31]

Au mai fost raportate beneficii terapeutice ale imunoglobulinelor intravenoase – 2 g/kg/ciclu timp de 3 zile sau 40mg/kg/zi, 5 zile consecutiv, [37] ale rituximabului (RTX-anticorp monoclonal umanizat anti-CD20 administrat timp de 4 săptămâni în doză de 375 mg/m²/săptămână), [38] ale fotochimioterapiei extracorporeale. [30]

Imunoadsorbtia este preferată plasmaferezei pentru că îndepărtează selectiv Ig circulante, nu presupune un substrat plasmatic (albumină sau plasmă proaspătă congelată), posedă o capacitate de procesare de 2-3 ori mai mare pe sesiune de tratament și are mai puține efecte secundare (infecții, reacții alergice). Se află în curs de dezvoltare imunoadsorbtia antigen-specifică. [31] Metoda imunoadsorbtiei a dovedit o eficiență superioară în asociere cu rituximabul. Una din schemele terapeutice soldată cu remisiune completă a leziunilor includea 3 sesiuni consecutive de imunoadsorbtie urmate de 1 sesiune/ săptămână și administrarea de 375 mg/m² RTX în ziua

următoare sesiunii de imunoadsorbtie, timp de 4 săptămâni. [31] Asocierea imunoglobulinelor iv cu RTX poate ameliora de asemenea prognosticul bolii. [31] Alte tratamente încercate sunt daclizumabul [anticorp monoclonal umanizat anti-subunitate a receptorului IL2 cu afinitate înaltă [antigenul TAC sau CD25), sulfasalazina [în EB dobândită asociată bolii Crohn, fără eficiență, însă, pe leziunile cutanate), doxiciclina, minociclina [31].

Măsurile generale terapeutice care vizează prevenția apariției leziunilor, ameliorarea durerii, profilaxia complicațiilor bolii și tratamentul, includ:

- evitarea traumatismelor fizice;
- protejarea ariilor anatomice expuse acestora;
- dietă sănătoasă cu evitarea alimentelor dure și astringente;
- igienă orală riguroasă dar blândă, antiseptice orale (CORSODYL, apă de gură cu clorhexidină);
- AINS, antalgice, anxiolitice;
- tratament local adecvat stadiului și localizării leziunilor (antiseptice topice, epitelizante);
- suplimente cu vitamina D, calciu, eventual bifosfonați pentru prevenirea osteoporozei;
- suport psihologic;
- monitorizare clinică și paraclinică regulată pentru evaluarea eficienței terapeutice și a efectelor secundare tratamentului.

Bibliografie

1. Has C, Nyström A, Saeidian AH, Bruckner-Tuderman L, Uitto J. Epidermolysis bullosa: Molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone. *Matrix Biol.* 2018; 71-72:313-329
2. Uitto J, Has C, Vahidnezhad H, Youssefian L, Bruckner-Tuderman L. Molecular pathology of the basement membrane zone in heritable blistering diseases: the paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biol.* 2017; 57-58:76-85
3. Uitto J, Vahidnezhad I, Youssefian L. Genotypic heterogeneity and the mode of inheritance in epidermolysis bullosa. *JAMA Dermatol.* 2016; 152:517-520
4. DEBRA-What is Epidermolysis Bullosa(EB)? 2018

5. Has C, Küsel J, Reimer A, Hoffmann J, Schauer F, Zimmer A, Fischer J. The Position of Targeted Next-generation Sequencing in Epidermolysis Bullosa Diagnosis. *Acta Derm Venereol* 2018; 98(4):437-440.
6. Uitto J, Bruckner-Tuderman L, Mc Grath JA, et al. EB 2017 Progress in Epidermolysis Bullosa Research toward Treatment and Cure. *J Invest Dermatol*. 2018; 138:1010
7. Nyström A, Bruckner-Tuderman L. Gene Therapy for Epidermolysis bullosa: Sticky Business. *Mol Ther*. 2016; 24(2):2035-36
8. Rashidghamat E, Mc Grath JA. Novel and emerging therapies in the treatment of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Intract Rare Dis Res*. 2017; 6(1):6-20
9. Siprashvili Z, Nguyen NT, Gorell ES, Loutit K, Khuu P, Furukawa LK, et al. Safety and wound outcomes following genetically corrected autologous epidermal grafts in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *JAMA* 2016; 316:1808-17
10. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70:1103-26
11. Lizbeth RA, Intong MD, Dédée F, Murrell MA. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostic criteria and classification. *Clinics in Dermatology* 2012; 30(1):70-7
12. Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. *Exp Dermatol* 2018; 1-7 doi: 10.1111/exd.13668
13. Chmel N, Danescu S, Gruler A, KKiritzi D, Bruckner-Tuderman L, Kreuter A, Kohlhase J, Has C. A Deep-Intronic FERMT1 Mutation causes Kindler Syndrome: An Explanation for Genetically Unsolved Cases. *J Invest Dermatol* 2015; 135(11):2876-79
14. Grath JA. Recently Identified Forms of Epidermolysis bullosa. *Ann Dermatol*. 2015; 27(6):658-66
15. Vahidnezhad H, Youssefian L, Saeidian AH, Mahmoudi HR, Touati A, Abiri M, et al. Recessive mutation in tetraspanin CD151 causes Kindler syndrome-like epidermolysis bullosa with multi-systemic manifestations including nephropathy. *Matrix Biol*. 2018; 66:22-33)
16. Lee JYW, Liu L, Hsu CK, Aristodemou S, Ozoemena L, Ogboli M, Moss C, et al. Mutations in KLHL24 Add to the Molecular Heterogeneity of Epidermolysis Bullosa Simplex. *J Invest Dermatol* 2017; 137(6):1378-1380
17. Cappuccio G, Pinelli M, Torella A, Alagia M, Auricchio R, Staiano A, Nigro V, et al. Expanding the phenotype of DST-related disorder: A case report suggesting a genotype/phenotype correlation. *Am J Med Genet A*. 2017; 173(10):2743-46
18. Rashidghamat E, Ozoemena L, Liu L, Mc Grath JA, Martinez AE, et al. Mutations in EXPH5 underlie a rare subtype of autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex. *Br J Dermatol*. 2016; 174(2):452-3
19. Prodinger C, Klausegger A, Diem A, Bauer JW, Laimer M. Laringo-onycho-cutaneous (-like) syndrome due to mutated Plectin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31(8):e373-e374

20. Montaudi H, Chiaverini C, Sbidian E, Charleworth A, Lacour JP. Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma : a systematic review of 117 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11:117-29
21. Kim M, Li M, Intong-Wheeler LRA, Tran K, Marucci D, Murrell DT. Epidemiology and outcome of squamous cell carcinoma in epidermolysis bullosa in Australia and New Zealand. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98(1):70-6
22. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, Martinez A, Schultz G, et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.*2012; 67(5):904-17
23. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, Ciasulli A, et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 20(9):76
24. Reimer A, Bruckner-Tunderman L, Ott H. Mapping health care of rare diseases:the example of epidermolysis bullosa in Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13(1):197-208
25. Bogart KR, Irvin VL. Health-related quality of life among adults with diverse rare disorders.*Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12:177
26. Martin K, Geuens S, Asche JK, Bodan R, Browne F, Downe A, et al. Psychosocial recommendations for the care of children and adults with epidermolysis bullosa and their family:evidence based guidelines. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1):133-154
27. Chan JM, Weisman A, King A, Maksomski S, Shotwell C, Bailie C, et al. Occupational therapy for epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14:129-141
28. Lopes JM Trial shows Abeona's gene therapy EB 101 helps wounds heal in RDEB patients.<https://epidermolysisbullosanews.com/2018/12/10/phase-3-trial-rdeb-therapy>
29. Kern JS, Schwieger-Briel A, Löwe S, Sumeray M, et al. Oleogel-S10 Phase 3 EASE for epidermolysis bullosa:study design and rationale. *Trials* 2019;20:350
30. Koga H, Prost-Squarcioni C, Iwata H, Jonkman MF, Ludwig RJ, Bieber K. Epidermolysis Bullosa Acquisita:The 2019 Update. *Front Med (Lausanne).* 2018; 5:362
31. Gupta R, Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita.*Clin Dermatol.* 2012; 30:60-9
32. Chen M, O'Toole EA, Sanghavi J, Mahmud N, Kelleher D, Weir D, et al. The epidermolysis bullosa acquisita antigen(type VII collagen) is present in human colon and patients with Crohn disease have autoantibodies to type VII collagen.*J Invest Dermatol.* 2002; 118:1059-64
33. Vorobyev A, Ludwig RJ, Schmidt E. Clinical features and diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017; 13:157-69
34. Iwata H, Vorobyev A, Koga H,Recke A, Zillikens D, Prost-Squarcioni C, et al. Meta-analysis of the clinical and immunopathological characteristics and treatment outcomes in epidermolysis bullosa acquisita patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 23(1):15331
35. Prost-Squarcioni C, Caux F, Schmidt E, et al. International Bullous Diseases Group:consensus on diagnostic criteria for epidermolysis bullosa acquisita.*Br J Dermatol.* 2018; 179(1):30-41

36. Schmidt T, Hoch M, Lotfi Jad SS, Solimani F, Di Zenzo G, Marzano AV, et al. Serological diagnostics in the detection of Ig G autoantibodies against human collagen VII in epidermolysis bullosa acquisita: a multicentre analysis. *Br J Dermatol.* 2017; 177:1683-92
37. Hirose M, Tiburzy B, Ishii N, Pipi E, Wende S, Rentz E, et al. Effects of intravenous immunoglobulins on mice with experimental epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol.* 2015; 135:768-75
38. Lamberts A, Euverman HI, Terra JB, Jonkman MF, Horvath B. Effectiveness and safety of rituximab in recalcitrant pemphigoid diseases. *Front Immunol.* 2018; 9:248