

**Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
“N. Testemițanu”  
Catedra Dermatovenerologie**

**VASILE STURZA  
doctor în științe medicale  
conferențiar universitar**

**PEMFIGUS-URI AUTOIMUNE**

**DERMATITA HERPETIFORĂ**

**/ CURS /**



## DERMATOZELE BULOASE

- Dermatozele buloase reprezintă un grup de afecțiuni, unele cu o evoluție benignă, altele malignă, în care leziunile elementare sînt reprezentate de bule de variată talie, având conținut seros, uneori hemoragic.
- Însă în unele maladii prezența bulelor este ocazională, în altele - este obligatorie.
- În acest context:
  - = dermatoze - ocazional buloase
  - = dermatoze - esențial buloase.



- *Dermatozele ocazionale buloase*

- ✓ Leziunile buloase constituie un simptom neobișnuit în cadrul unei erupții cu alt aspect anatomo-clinic:

- prurigo bulos,
- lichen plan bulos,
- boala Darier,
- mastocitozele etc.

- *Dermatozele esențial buloase //*

- *Dermatozele buloase majore*

- ✓ În aceste maladii leziunile sunt reprezentate de la debut și în mod constant de bule:

- pemfigus vulgar,
- pemfigoidul Lever,
- dermatita herpetiformă,
- epidermoliza buloasă,
- porfiriile cutanate,
- etc.

## ➤ **Alte clasificări ale dermatozelor buloase:**

- După localizarea leziunilor la nivelul cutanat
  - După topografia acestora
  - După criterii etiopatogenice
  - Etc.
- 
- Conform modificărilor histo-patologice epidermice (locul unde acționează autoanticorpii cu producere de clivaj) aceste entități clinice se pot împărți în două mari categorii:
    - I. Dermatoze buloase autoimune intraepidermice*
    - II. Dermatoze buloase autoimune subepidermice*

## I. Dermatoze buloase autoimune intraepidermice:

- ✓ Caracterizate prin pierderea coeziunii interkeratinocitare, ca urmare a alterării desmozomilor prin acțiunea autoanticorpilor.
- ✓ În această categorie intră:
  - pemfîgusurile imune acantolitice,
  - pemfîgusurile iatrogene,
  - pemfîgusul herpetiform,
  - pemfîgusul cu IgA intraepidermică,
  - pemfîgusurile paraneoplazice.

## II. Dermatoze buloase autoimune subepidermice:

- ✓ Se caracterizează prin pierderea adeziunii dermo-epidermice ca urmare a alterării structurii acesteia de către autoanticorpi.
- ✓ Din acest grup fac parte:
  - dermatita herpetiformă
  - pemfigoidul bulos
  - pemfigoidul cicatriceal
  - herpes gestationes
  - epidermoliza buloasă dobândită
  - dermatoză cu IgA liniară

## PEMFIGUS-uri AUTOIMUNE // GENERALITĂȚI

- Termenul de *pemfigus-uri autoimune* se referă la un grup de afecțiuni buloase ale pielii și mucoaselor:
  - de *origine autoimună*,
  - cu evoluție gravă,
  - caracterizate:
    - = **histopatologic** - prin bule intra-epidermice acantolitice,
    - = **imunopatologic** - prin prezența în piele și/sau serul bolnavilor de autoanticorpi de tip IgG, direcționați împotriva unor structuri inter-keratinocitare (desmozomi și/sau molecule de adeziune keratinocitară).



- **Hipocrate** primul a utilizat termenul de **Pemfigus**, denumind astfel toate afecțiunile buloase.
- Termenul de pemfigus provine din greacă > **pemphix** = bula, bazica, inițial introdus de **Wicham** în 1791.
- **Hebra și Kaposi** la sfârșitul sec.19 au izolat pemfigusul de celelalte afecțiuni buloase.
- **Besnier** a descris maladia cu toate aspectele clinice caracteristice.

- Incidența pemfigusului variază între 0,4 și 1,6 la 100.000 locuitori, în funcție de regiunea geografică studiată.
- Boala afectează egal ambele sexe.
- Vârsta medie de debut este 50-60 ani, cu variații foarte mari; s-au descris cazuri la sugari, copiii mici și bătrâni.
- Se consideră o boală autoimună, ce apare pe un anumit teren genetic: studiile efectuate au arătat prezența mai multor cazuri de pemfigus în aceeași familie.

- Cercetările din anii 1970 au demonstrat că bolnavii japonezi și evrei cu pemfigus vulgar prezintă o frecvență crescută a antigenului HLA-A10, HLA-B38, HLA-DR4, HLA-SC2.
- Cercetările contemporane au demonstrat o și mai strînsă atașare de antigenele HLA-B55, HLA-DRW6, HLA-DQ1.
- Aceeași asociere s-a regăsit și la austrieci, evreii askenazi, dar și la unele cazuri mexicane, asiatice, cît și la pacienții caucazieni non-evrei.

- Înainte de epoca corticoterapiei marea majoritate a cazurilor erau mortale:
  - durata de supraviețuire fiind de 2-3 ani.
- În prezent tratamentele moderne au redus substanțial mortalitatea (8-10% pînă la 5 ani):
  - durata de supraviețuire fiind de 15-20 ani și mai mult;
  - există și numeroase vindecări.

# CLASIFICAREA DERMATOZELOR BULOASE MAJORE (ESEȚIAL - BULOASE)

## I. Pemfigus-uri acantolitice:

A) **P. autoimune** (producerea acantolizei este mediată imunopatologic > IgG):

➤ profunde:

- Pemfigus vulgar
- Pemfigus vegetant

➤ superficiale:

- Pemfigus foliaceu
- Pemfigus endemic (Brazilian)
- Pemfigus eritematos (seboreic, sindrom Senear-Ucher)

**B) P. non-imune** (producerea acantolizei nu este mediată imunologic):

- Pemfigus cronic - benign familial, Gougerot - Hailey - Hailey
- Dermatoza acantolitică tranzitorie, Grover

**C) Forme particulare**

- Pemfigus postmedicamentos
- Pemfigus paraneoplazic
- Pemfigus herpetiform
- Spongioză cu eozinofilie

## II. Pemfigusuri neacantolitice (Pemfigoid)

- Pemfigoidul bulos Lever
- Pemfigoidul cicatriceal
- Pemfigusul neacantolitic benign al cavității bucale, Pașcov - Șeclacov

### **III. Dermatoze herpetiforme**

- Dermatita herpetiformă Diuhring-Brocq
- Herpes gestationes
- Pustuloza subcorneală Sneddon-Wilkinson





**PEMFIGUSUL VULGAR  
MALIGN  
HEBRA-KAPOSİ**

## GENERALITĂȚI

### ➤ Pemfigusul vulgar

- ✓ Este forma cea mai gravă și cea mai frecvent întâlnită dintre Pemfigus-uri.
- ✓ Este o patologie rară, constituind 1% din cazurile internate în clinicile de dermatologie.
- ✓ Afecțiunea survine de obicei între 40 și 60 ani, dar poate apare și la alte vârste, interesând ambele sexe.
- ✓ S-au descris cazuri clinice atât la bătrâni, cât și la sugari, copiii mici și de alte vârste.

# Etiopatogeneza

- Etiologia nu este încă cunoscută.
- Patogenic au fost avansate următoarele ipoteze în dezvoltarea pemfigus-urilor:
  - Autoimună
  - Virală
  - Infecțioasă
  - Endocrină
  - Neoplazică
  - Enzimatică
  - Toxică
  - Neuro-endocrină
  - Metabolică
  - Etc.

# Etiopatogeneza

- **Ipoteza autoimună** este cea mai contemporană și practic unanim admisă de către majoritatea savanților:
- apar autoanticorpi de tip IgG,
- direcționați către unele proteine din componența desmozomilor stratului spinos > **antigenul pemfigusului**,
- mai concret, acționează asupra **desmogleinei-3** (proteină transmembranară).

# Patogenie

- Maladia, fiind de cauza necunoscută, poate fi declanșată de o serie întreagă de factori și anume: anumite medicamente, radioterapie, expunere intensivă la U.V., arsuri, factori infecțioși etc.
- Se presupune, că acești factori produc alterarea celulelor epidermice, care devin “non-self”, inducându-se astfel formarea de autoanticorpi, tip IgG.
- Deși nu se cunoaște cauza exactă care declanșează procesul imunopatologic, patogeniza imunologică nu poate fi pusă la îndoială, fiind unanim acceptată și dovedită prin anumite studii experimentale.

- ***Studiile experimentale in vitro și in vivo*** au demonstrat rolul IgG de pe membrana keratinocitelor în producerea acantolizei și foma de bule:
  - = IgG se fixează pe o proteină a membranei keratinocitului - „***antigenul pemfigus***”, determinând activarea acestuia;
  - = ca rezultat keratinocitul va răspunde prin activarea substanțelor enzimatică (fermenților proteolitici: serina, plazmina, proteinaze - carboxilproteinaza), cât și a complementului, care induce disocierea substanței intercelulare, liza desmozomilor (***proces numit „acantoliză”***) și astfel la pierderea coeziunii intercelulare.

- Astfel celulele spinoase se separă unele de altele, formându-se fante intercelulare, care se umplu cu lichid, devenind ulterior bule.
- Celulele spinoase care și-au pierdut aderența /desmozomii/ sunt numite celule acantolitice.
- În pemfigusul vulgar și cel vegetant acantoliza are loc suprabazal > în stratul malpighian.
- În pemfigusul foliaceu și eritematos acantoliză se petrece > în zona subcornoasă, sau în stratul granulos.

## ➤ **Studiile de imunofluorescență:**

- **IFD** a confirmat prezența autoanticorpilor de tip IgG (toate cele 4 subtipuri) în spațiile intercelulare a stratului malpighian ce se fixează pe o proteina membranară - **pe antigenul pemfigus**;
- Acesta aparține proteinelor desmozomiale și face parte din **complexul proteic interkeratinocitar**:
  - desmogleina-3 și plakoglobulina de 130 kDa (cadherina pemfigusului vulgar) – în pemfigusul vulgar și vegetant;
  - desmogleina-1 și plakoglobulina de 165 kDa și 85 kDa - în pemfigusul foliaceu și eritematos.
- Gena codată a acestor proteine este localizată pe cromozomul 18 (Amagai, 1991).



- ***Microscopia electronică:***

- arată că evenimentul primar este distrugerea substanței intercelulare, urmat de retracția tonofilamentelor și dispariția desmozomilor.

- ***IFD:***

- a confirmat depunerea de IgG în spațiul intercelular nu numai a pielii implicate, dar și a celei neimplicate;
  - cu mult mai rar pot apare IgM și IgA.

## SIMPTOMATOLOGIE

### *Semnele patognomonice:*

- **Localizarea electivă:**
  - mucoase (a cavității bucale, a faringelui)
  - tegument: trunchi, scalp, membre.
- **Manifestări clinice/cutanate:**
  - bule (așezate pe pielea nemodificată),
  - eroziuni (fără tendință spre epitelizare spontană),
  - cruste seroase,
  - hiperpigmentări
- **Simptome clinice specifice bolii:**
  - semnul Nicolsky cu cele 3 variante,
  - semnul Asbo-Hansen,
  - semnul Șeclacov (picăturii, de prăsadă).

## **SIMPTOMATOLOGIE**

- Debutul afecțiunii în ~ 60-80% cazuri se produce prin leziuni ale mucoasei bucale, care pot preceda cu luni de zile manifestările cutanate.
- Acestea deseori sunt greșit diagnosticate (pînă la apariția leziunilor cutanate) ca leziuni ale altor maladii (stomatite erozive etc.).

### **Manifestările clinice includ:**

**I- leziuni cutanate**

**II- leziuni ale mucoaselor**

**III- semne generale**

## ***I. Manifestările cutanate***

➤ În faza inițială erupția este monomorfă:

- Se prezintă sub forma de bule de variată talie, dezvoltate pe tegument aparent sănătos, fiind inițial tensionate, evolutiv devenind flasce, pline cu lichid sero-citrin, dar care poate devini destul de repede purulent.
- Bulele apar spontan, după compresie locală sau în urma unor traumatisme minime, inițial fiind puține la număr, evolutiv devenind multiple, fără a fi însoțite de nici o altă modificare semiologică și fără careva semne subiective.

## *I. Manifestările cutanate*

- Evolutiv erupția devine polimorfă, constituită din:
  - bule, eroziuni, cruste, pete hipercromice.
- Bulele se sparg formând eroziuni.
- Lichidul din bule se usucă transformându-se în cruste melicerice, acoperind eroziunile.
- În această fază continuă să apară bule noi.
- Eroziunile pot deveni dureroase.
- În unele cazuri bulele și eroziunile se suprainfectează (apare impetiginizarea), proces ce face să apară fenomene inflamatorii: eritem activ, edem, pustulizare, cruste purulente brun-cenușii.

## *I. Manifestările cutanate*

- Eroziunile post-buloase se vindecă lent.
- După epitelizare în locul bulelor și eroziunilor rămân în mod caracteristic pete brune hiperpigmentate.
- Topografia erupției:
  - trunchiul superior
  - membrele superioare
  - scalp
- Distribuția erupției:
  - leziunile apar de obicei diseminat.

## ***I. Manifestările cutanate***

➤ Semptoamele clinice ce confirmă maladia:

= simptomul Nicolsky (1896), avînd 3 variante

= simptomul Asboe-Hansen  
(*semnul migrării bulei*)

= simptomul picăturii, de prăsadă (Şeklakov, 1961).

## ***I. Manifestările cutanate***

- Simptomul Nicolsky evidențiază o fragilitate tegumentară crescută, exprimată clinic prin cele 3 variante:
- I variantă: rămășițele epiteliale ale bulei, dacă sunt trase cu pensa, se vor decola ușor și după limitele bulei;
  - II variantă: la fricționarea tegumentului între bule se va produce decolarea epidermului;
  - III variantă: dacă se presează (fricționează) tegumentul indemn pe un teritoriu lipsit de bule (de regulă la nivel pretibial), pe locul respectiv, peste câteva ore, apar bule noi (este echivalentul unui microtraumatism).



## ***I. Manifestările cutanate***

- *Semnul Asboe - Hansen (semnul migrării bulei):*
  - dacă o bulă se presează (la vitropresiune) se observă extinderea ei în diametru, datorită slabei coeziuni intercelulare a celulelor malpighiene.
- *Semnul picăturii, de prăsadă (Șeclacov, 1961):*
  - bulele flasce primesc forma unei picături ori de prăsadă (lichidul bulei se scurge în partea ei inferioară din cauza gravitației).

## *I. Manifestările cutanate*

- Aceste semne sunt foarte valoroase în diagnosticul clinic al bolii.
- Leziunile buloase cutanate constituie singura manifestare doar la aproximativ 20-40% din cazuri.
- La restul cazurilor se asociază și leziunile pe mucoase.

## ***II. Manifestările mucoaselor***

- Constituie semnul de debut la 60-80% din cazuri.
- Apar bule de variată talie, cu localizare: bucală, faringiană, esofagiană, vaginală, nazală, conjunctivală etc.
- Mai frecvente sunt cele din cavitatea bucală, produse prin traumatizări la masticăție, vorbire, cu localizare de preferință în jumătatea sa posterioară, mai ales pe fața internă a obrazilor și istmul faringian, dar pot apare și pe gingii, palatul dur, mucoasa jugală.
- Bulele repede se rup, lăsând eroziuni ori ulcerații superficiale.

## *II. Manifestările mucoaselor*

- Eroziunile/ulcerațiile au un fond roșu-intens și sunt înconjurate de o zonă albicioasă, leucoplazică, ce prezintă la periferie un franj epidermic, care nu este altceva decât un rest din tavanul bulei inițiale.
- Subiectiv: eroziunile și ulcerațiile mucoaselor sunt întotdeauna foarte dureroase, persistând indefinit în lipsa tratamentului.
- Leziunile esofagiene dau disfagie pronunțată.
- Răgușala cronică se datorează leziunilor laringiene.
- Pot fi interesate și mucoasele genitale.

### ***III. Starea generală***

- Semnele generale sunt parte componentă a simptomatologiei pemfigusului.
- Pe parcursul bolii se alterează evident starea generală:
  - apar stări febrile,
  - devine mai profundă astenia și inapetența,
  - sunt destul de semnificative:
    - = scăderea în greutate,
    - = tendința la infecții supraadăugate,
    - = anemia,
    - = depresiunea funcțiilor suprarenalei
    - = etc.

### ***III. Starea generală, evoluție, pronostic:***

- În etapele mai avansate ale bolii apar:
  - tulburări digestive: grețuri, vărsături, diaree;
  - tulburări hidroelectrolitice;
  - azotemie extrarenală;
  - tulburări metabolice induse atât de boală, cât și de tratamentul imunosupresiv administrat.
- Ajungându-se la cașexie și deces.
- Cașectizarea progresivă și azotemia extrarenală se explică și prin pierderi semnificative de  $\text{Na}^+$  și  $\text{Cl}^-$ .
- Evoluția fatală se datorează pierderilor semnificative de apă, electroliți și proteine, de obicei, remarcabile în cazul unei erupții diseminate sau cronic-recidivante.



**IMAGINI CLINICE  
DE  
PEMFIGUS VULGAR**

# Pemfigus vulgar





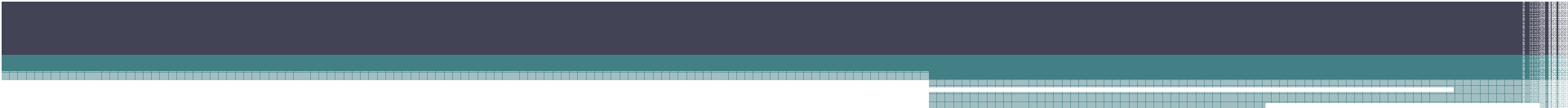


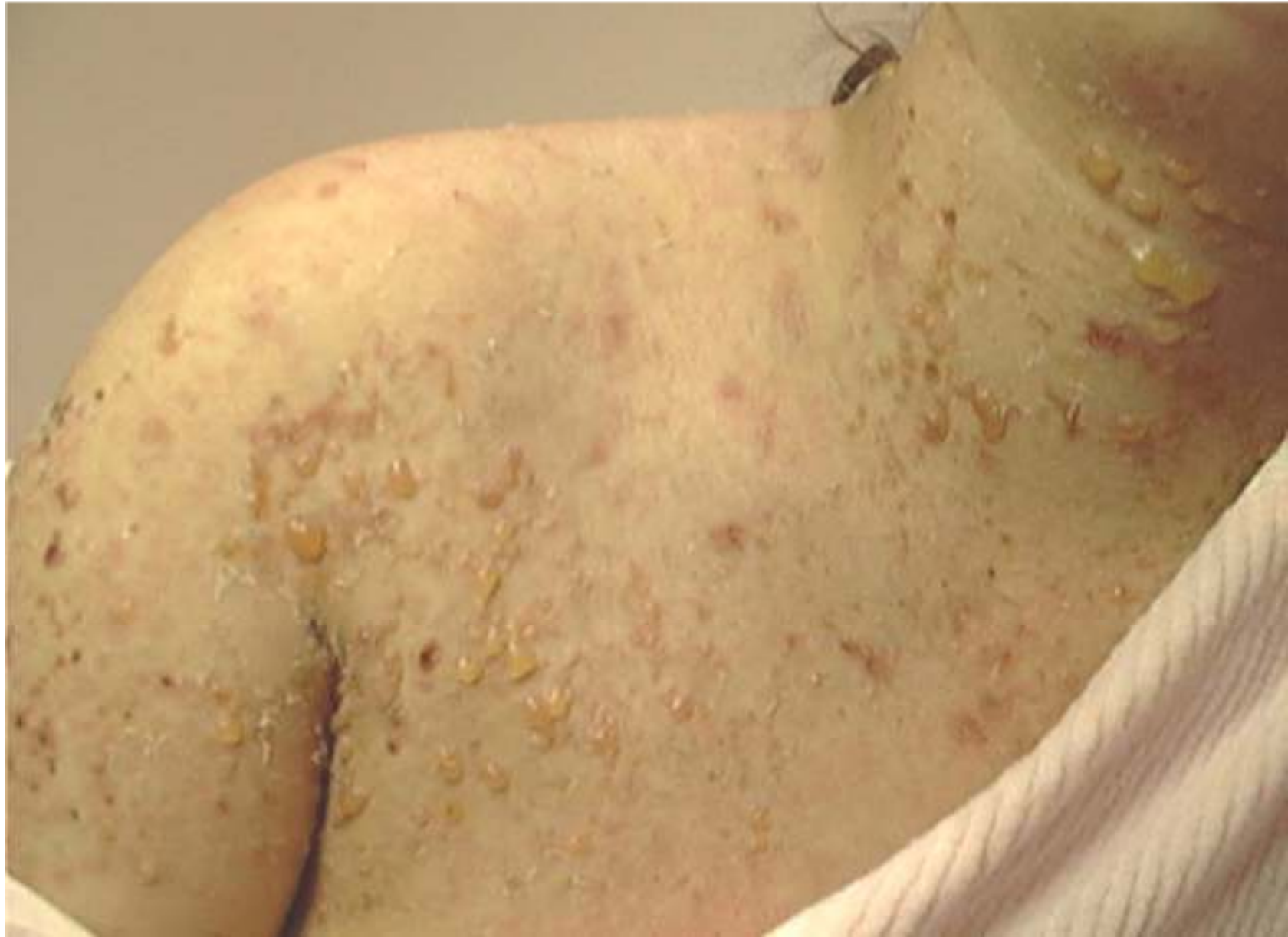




SFS











# **PEMFIGUSUL VEGETANT**



## SIMPTOMATOLOGIE

### *Semnele patognomonice:*

- **Localizarea electivă:**
  - în plici, pe mucoase, în jurul orificiilor naturale.
- **Manifestările clinice/cutanate:**
  - bule, leziuni papilomatoase pe suprafața eroziunilor, hiperpigmentații.
- **Simptomele clinice principale:**
  - semnul Nicolsky cu cele 3 variante, semnul Asbo-Hansen, semnul Șeclacov (picăturii, de prăsadă).

## **SIMPTOMATOLOGIE**

- A fost descris de sav. Neuman în 1876.
- Este o variantă clinică a P. acantolitic:
  - debutează ca un P. vulgar, cu leziuni bucale sau cutanate în plici, unde primar apar bule, urmate de eroziuni asociate de leziuni papilomatoase, tip vegetativ, care la compresie pot emana puroi;
  - alteori formațiunile vegetante pot apărea primar, de la debutul boli, fără a fi precedate de erupții buloase.
- Localizarea de elecție: pliul submamar, axilele, regiunea perineo-inghinală, pliul interfesier.

## SIMPTOMATOLOGIE

- Au fost descrise 2 forme clinice:
  - = forma Hallopeau
  - = forma Neumann
- Forma Hallopeau: are localizare numai în pliuri, nu formează bule, iar leziunile papilomatoase sunt singura manifestare a bolii; are un pronostic bun și se supune mai ușor tratamentului.
- Forma Neumann: în această formă leziunile vegetante se asociază la bule și eroziuni; dispune de un pronostic rezervat, transformându-se pînă la urmă în P. vulgar.

## MANIFESTARI CUTANATE de PEMFIGUSUL VEGETANT











# **PEMFIGUSUL FOLIACEU**



## SIMPTOMATOLOGIE

### *Semnele patognomonice:*

- **Localizarea elelctivă:**
  - partea pilorică a capului, piept, spate.
- **Manifestări clinice/cutanate:**
  - bule (de talie mică) cu suprafața flască, eroziuni, cruste, scuame stratificate, pigmentații.
- **Simptomele clinice principale:**
  - semnul Nicolsky cu cele 3 variante, semnul Asbo-Hansen, semnul Șeclacov (picăturii, de prăsadă).

## **SIMPTOMATOLOGIE**

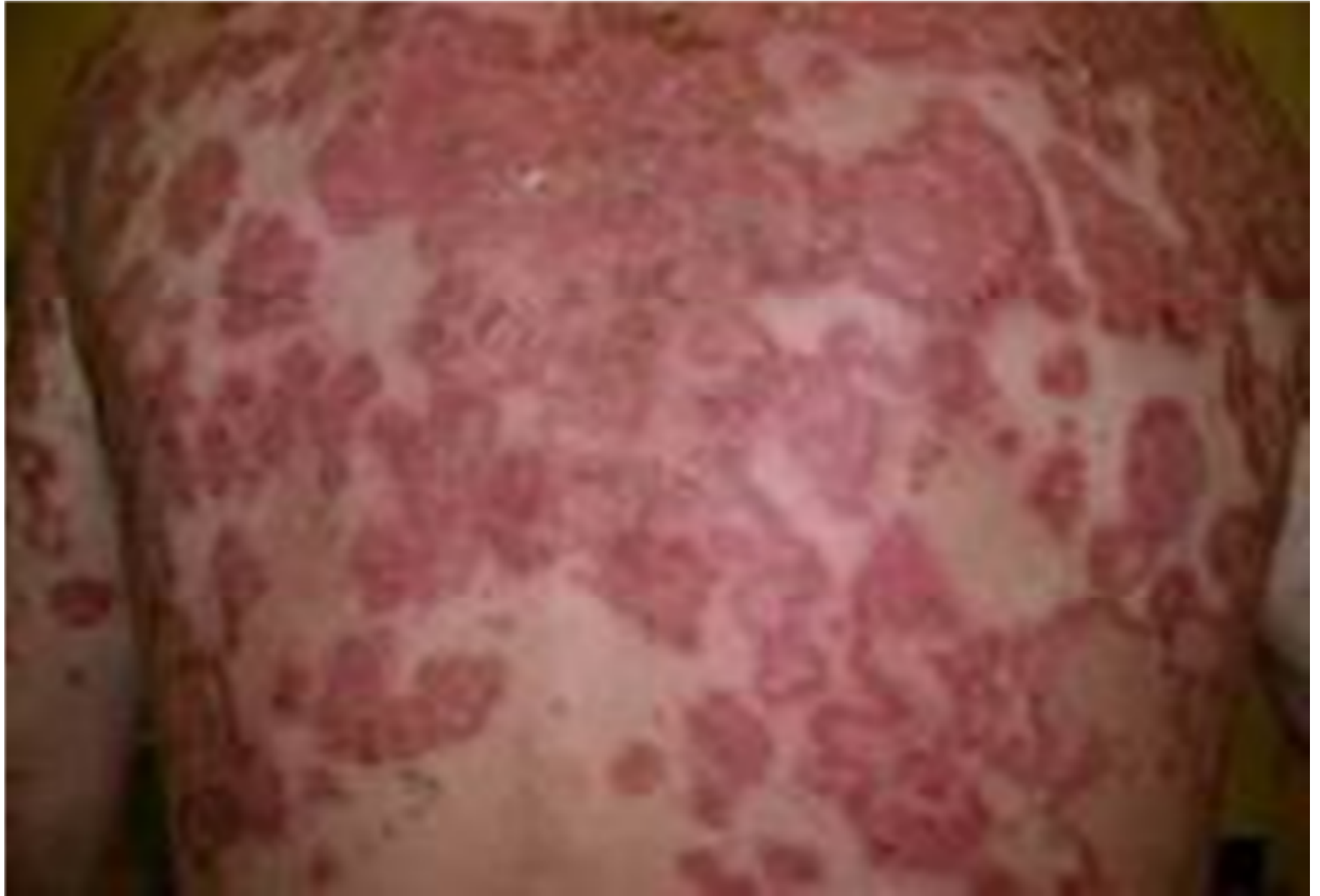
- Descris primar de Cazenave în an. 1844 (1850).
- Este o varietate clinică a pemfigusului acantolitic.
- Formează bule flasce foarte superficiale, care se rup în timp scurt, lăsînd eroziuni ce se acoperă cu cruste și scuame.
- Astfel tabloul clinic primește un aspect asemănător cu eritrodermia exfoliativă: procesul cutanat se caracterizează printr-o descuamație intensă; scuamele au un caracter umed și se formează pe fondul unui eritem cu exudație, degajând un miros fetid.
- Semnul Nicolsky este intens pozitiv.
- Pe părțile intens afectate uneori se pot forma verucozități.
- Această formă nu prezintă leziuni bucale.

## Pemfigus foliaceu



















**PEMFIGUSUL SEBOREIC**  
**( *Pemfigusul eritematos***  
***sau***  
***sindromul Senear - Usher* )**

## SIMPTOMATOLOGIE

### *Semnele patognomonice:*

- **Localizarea electivă:**
  - pe teritoriile seboreice > față, piept, spate.
- **Manifestări clinice/cutanate:**
  - pete rozate, scuamo-cruste grase aderente, bule, eroziuni.
- **Simptomele clinice principale:**
  - semnul Nicolsky cu cele 3 variante, semnul Asboe-Hansen, semnul Șeclacov (picăturii, de prăsadă).

# SIMPTOMATOLOGIE

- A fost descris în 1926 de Senear – Usher.
- Pemfigusul seboreic include clinic leziuni de:
  - P. vulgar +
  - Dermatită seboreică +
  - Lupus eritematos

# SIMPTOMATOLOGIE

## *Clinic*

➤ Se caracterizează prin:

- leziuni buloase și erozive = Pemfigus vulgar;
- leziuni eritemato-scuamoase = Dermatită seboreică, situate cu preferință presternal, în regiunea interscapulo-vertebrală sau pe pielea capului;
- leziuni eritemato-scuamoase, hiperkeratoză și cruste localizate pe față, cu dispoziție "în fluture", caracteristice pentru = Lupusul eritematos.

# SIMPTOMATOLOGIE

## *Clinic*

- Debutează: fie cu leziuni buloase; fie prin plăci eritemato-scuamoase de tipul - dermatitei seboreice.
- Chiar dacă bula este prima manifestare a bolii, curînd este înlocuită de eritem și scuame.
- Leziunile eritemato-scuamoase se localizează pe zonele seboreice, cu un depozit de cruste grase, gălbui, ușor detașabile, lăsînd local pete roze, congestive, zemuinde.

# SIMPTOMATOLOGIE

## *Clinic*

- La periferia plăcilor uneori apar bule flasce, abea vizibile, ce se rup ușor și astfel placa se extinde.
- Pe față pot apare leziuni asemănătoare L.E., cu dispoziția tipică, dar caracterul grăsos al depozitului scuamo-crustos evocă P. seboreic.
- Uneori scuamele au caracterul celor din lupus: uscate, dure, aderente.

## Pemfigus seboreic













## Diagnosticul diferențial al pemfigusurilor

- Dermatita herpetiformă Diuhring-Brock
- Dermatita Ig A liniară
- Pemfigoid bulos Lever
- Herpes gestationes
- Pemfigus cronic familial
- Toxicodermia buloasă
- Epidermolize buloase
- Eitemul exudativ polimorf
- Porfirie cutanată tardivă
- Lichenul plan bulos
- Pemfigusul paraneoplazic
- Dermatoze ocazional buloase
- etc.

## Diagnosticul diferențial al pemfigusurilor cu localizări pe mucoase

- Se petrece cu următoarele patologii:
  - eroziunile din herpes, lichenul plan, eritemul polimorf, sifilisul secundar, tuberculoza mucoaselor, cu cele postmedicamentoase;
  - aftele bipolare din b. Behcet;
  - ulcerațiile tuberculoase, traumatice, din sifilisul terțiar, din neoplazii etc.

## Diagnosticul diferențial al pemfigusurilor

- Diagnosticul diferențial al pemfigusurilor constituie o problemă delicată datorată, pe de o parte, unor asemănări clinice, iar pe de alta, unor trăsături comune histologice și imuno-histopatologice.
- Prima problemă care se impune este aceea, de a le deosebi de dermatozele buloase autoimune subepidermice, care sunt ușor recunoscute prin sediul profund (subepidermic) al bulei și al depozitelor fluorescente de autoanticorpi.

## Diagnosticul diferențial al pemfigusurilor

- Diagnosticul diferențial între diferitele forme de pemfigus se petrece pe criterii clinice și în baza examenului histologic și imuno-histopatologic, care trebuie să precizeze nivelul, în raport cu straturile epidermului (profunzimea), unde se produce acantoliza.
- De mare valoare diagnostică este identificarea antigenelor țintă (desmogleina 1, 2, 3; desmocolina 1 și 2 etc.) prin diferite tehnici (de imunoprecipitare și imunotransfer).



## Diagnosticul diferențial al pemfigusurilor

- Pemfigusul eritematos (seboreic) pune uneori probleme de diagnostic diferențial clinic cu lupusul eritematos și dermatita seboreică.
- Aspectul histologic și imuno-histopatologic tranșează însă diagnosticul în marea majoritate a cazurilor.
- De reținut însă, că la aproximativ 1/3 din cazuri, pemfigusul seboreic poate prezenta la imunofluorescență directă (IFD) banda lupică, iar la imuno-fluorescență indirectă (IFI) anticorpi circulanți.

## Diagnosticul diferențial al pemfigusurilor

- De asemenea, pemfigusul intraepidermic cu IgA se poate confunda clinic cu pustuloza subcornoașă Sneddon-Wilkinson.
- Dar aspectul tipic la IFD, cu depozite IgA în rețea, tranșează diagnosticul.

# Diagnosticul Pemfigusului vulgar

➤ Se bazează pe următorii parametri:

1. Datele clinice
2. Investigațiile paraclinice, inclusiv examenul histopatologic
3. Diagnosticul diferențial, cu maladiile asemănătoare.

## **1. Datele clinice:**

➤ vezi simptomatologia - aspectul și topografia erupției.

## Diagnosticul Pemfigusului vulgar

### ❖ Scorul clinic

- Diagnosticul se face în baza tabloului clinic, histopatologic, imunofluorescenței directe și indirecte, precum și testelor serologice, inclusiv ELISA sau immunoblotting.
- Severitatea este evaluată conform **indicelui de activitate a pemfigusului (PDAI)**.
- Conform PDAI, zonele afectate sunt pielea, scalpul și membranele mucoase, iar acestea sunt în continuare grupate în 12 localizări pe piele, o singură localizare pe scalp și 12 localizări pe mucoasă. Mai apoi fiecărei locații i se atribuie 1, 2, 3, 5 sau 10 puncte corespunzător. PDAI este apreciat pentru gradarea detaliată a progresiei bolii, unde un punctaj mai mare semnifică o evoluție mai gravă a bolii. PDAI are un scor de la 0-250, permițând evaluarea detaliată de activității bolii. PDAI este un sistem de notare obiectiv pentru pemfigus, la fel cum Psoriasis Area and Severity Index pentru psoriazis. Totodată aceasta nu include analiza fenomenului Nikolski, imunofluorescența directă sau indirectă sau ELISA.

# INVESTIGAȚII PARACLINICE

- **Citodiagnosticul Tzanck**
- **Biopsia cutanată**
- **Imunofluorescența directă**
- **Imunofluorescența indirectă**

## 2. Investigații paraclinice

### **Citodiagnosticul** (propus de A. Tzanck, 1948):

- Va pune în evidență celule acantolitice formate în rezultatul procesului de acantoliză.
- Primul savant care a menționat localizarea intraepitelială a bulei și a introdus termenul de *acantoliză* a fost H. Auspitz în anul 1881.
- Caracteristica celulelor acantolitice Tzanck:
  - celulele acantolitice din pemfigus sunt de obicei după mărime mai mici ca celulele spinoase normale;
  - nucleul este destul de voluminos, ocupă practic toată celula și conține doi sau mai mulți nucleoli;
  - citoplasma este intens bazofilă: în jurul nucleului este prezent un lizereu albastru-deschis, dar la periferie colorația este violetă-intens ori albastră;
  - nucleul este colorat intens în violet ori albastru-violet;

## 2. Investigații paraclinice

- Caracteristica celulelor acantolitice Tzanck:
- caracteristic este polimorfismul celular și nuclear;
  - celulele acantolitice pot fi câteve, se pot aranja în grămezi ori în straturi;
  - în unele cazuri, de obicei în fazele active ale bolii, pot fi depistate celule acantolitice gigante („mamut”) – celule voluminoase, de dimensiuni mari;
  - în alte cazuri celulele acantolitice dispun de schimbări degenerative modeste: practic nu sunt modificate în volum, atât celula cât și nucleul (acestea au fost numite „culule de tranzit”);
  - în faza de avansare a bolii celulele acantolitice sunt multiple și voluminoase, cu caracter celular polimorf-caractere ce lipsesc în alte faze ale bolii.

## 2. Investigații paraclinice

### ➤ *Imunodiagnosticul:*

- Este cel mai important și singurul mijloc de diagnostic de certitudine a unei anumite maladii buloase autoimune, făcând practic inutil examenul histologic clasic.
- Acesta cuprinde:
  - imunofluorescența directă
  - imunofluorescența indirectă



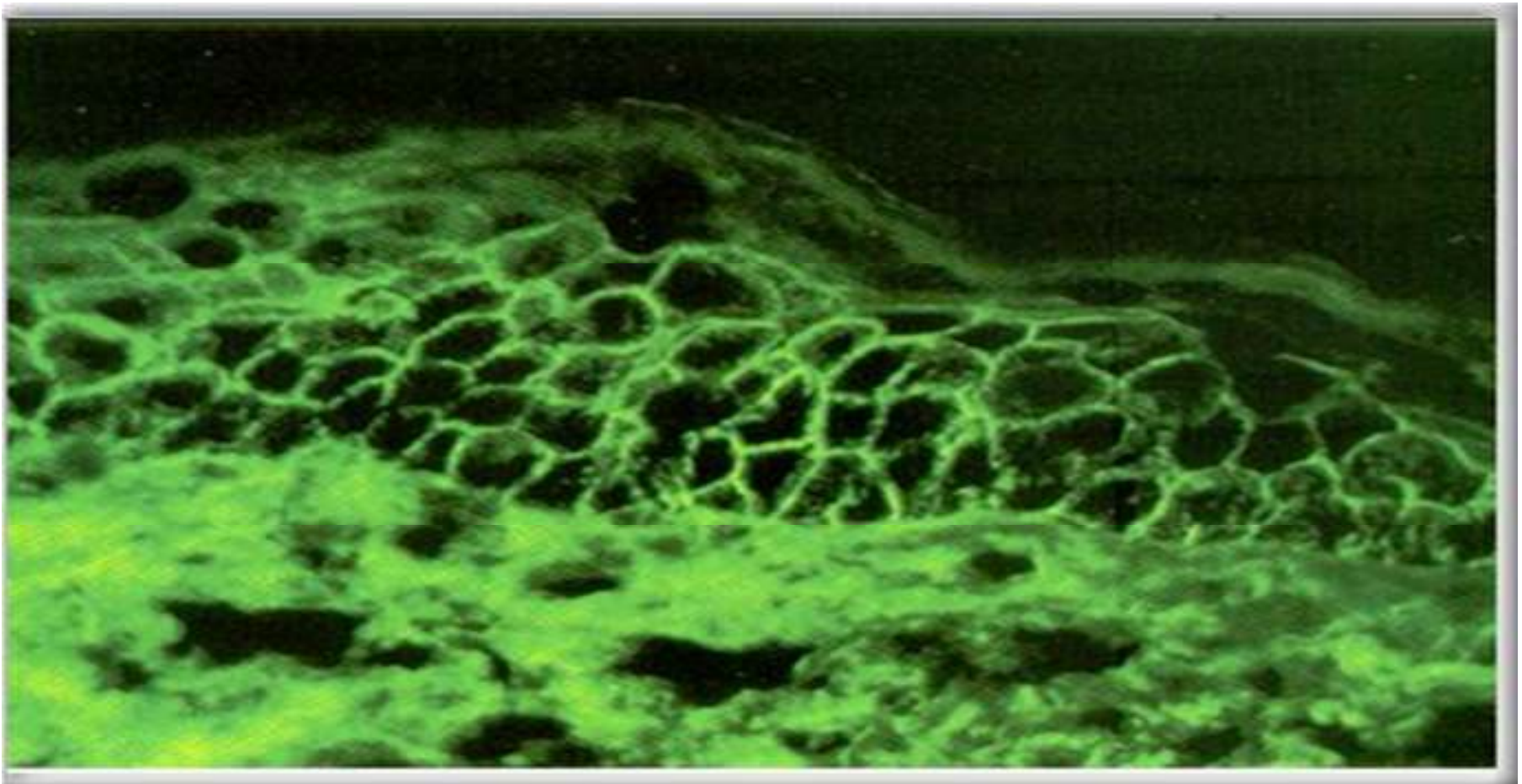
## 2. Investigații paraclinice

### ➤ Imunofluorescența directă:

- pune în evidență în stratul malpighian, spațiile intercelulare, depozite de IgG, C3, C4, C12;
- constă în examinarea unor secțiuni fine din pielea lezată la microscopul cu U.V., după o prealabilă incubare cu ser anti-gamaglobulinic uman, conjugat cu fluorescină.

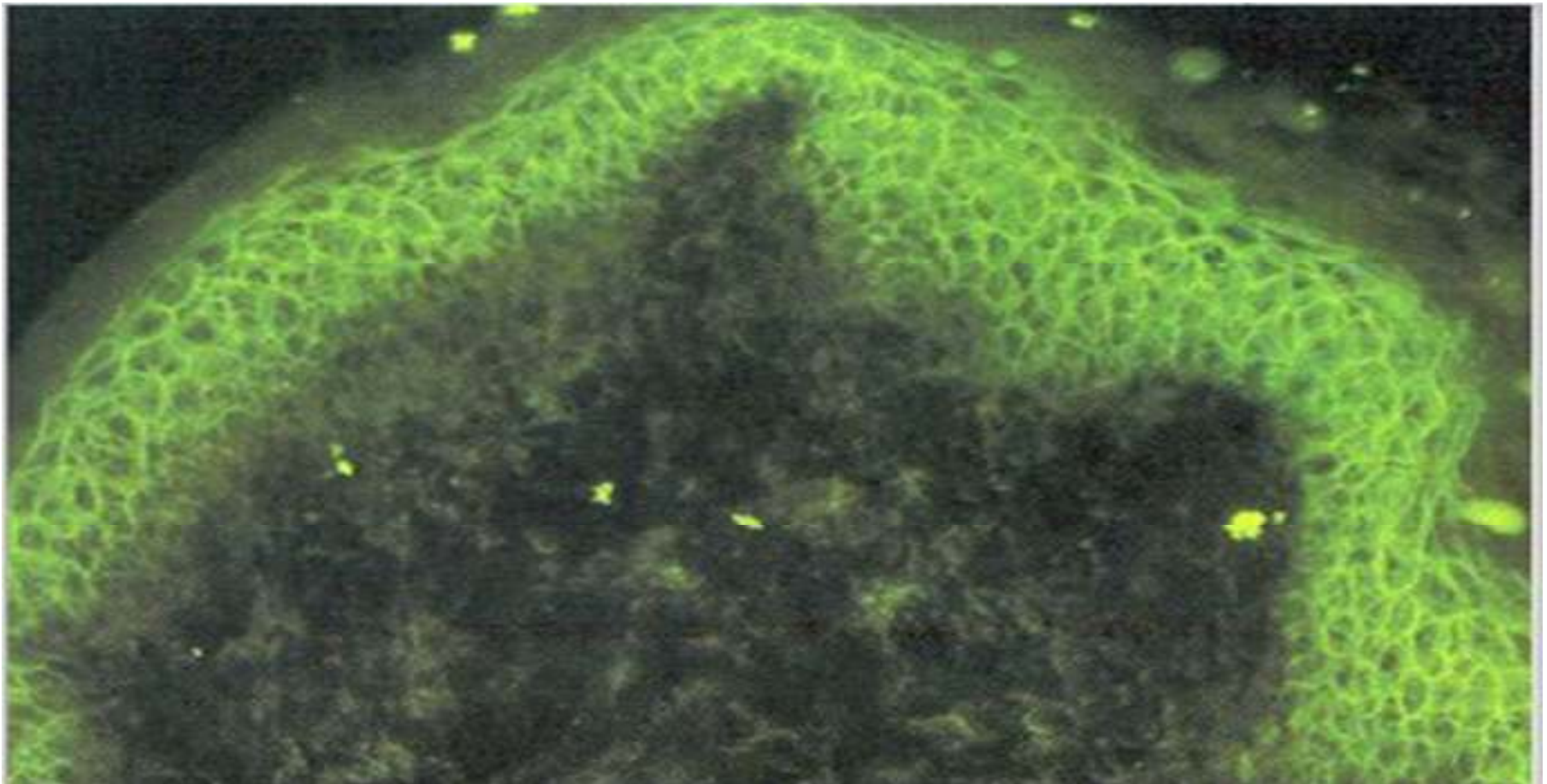
## IMUNOFLUORESCENȚA DIRECTĂ

In pemfigusul vulgar se observă depozitarea IgG în spațiile intercelulare ale stratului spinos



## IMUNOFLUORESCENȚA DIRECTĂ

In pemfigusul foliaceu se observă depozite de IgG in straturile superficiale ale epidermului

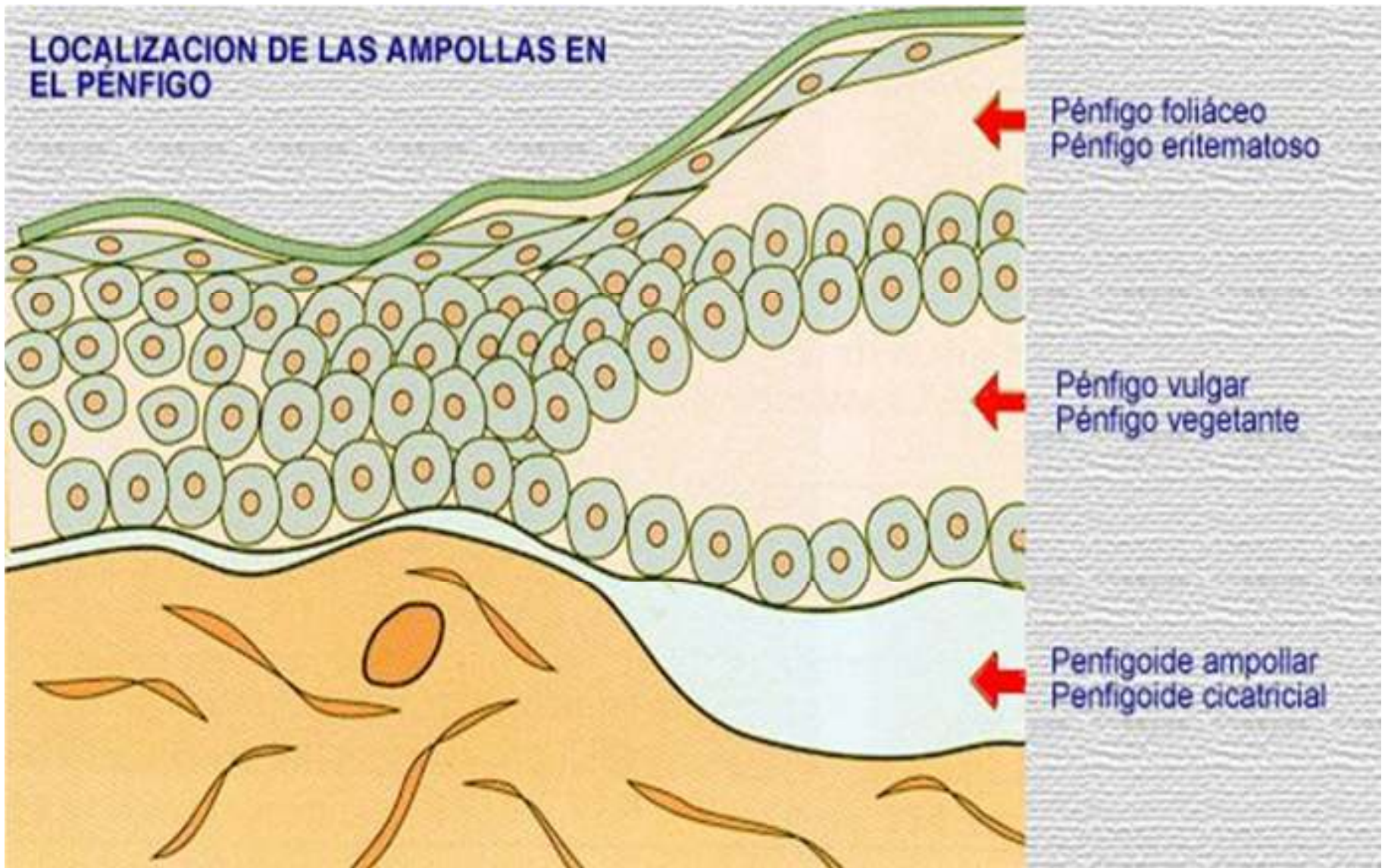


## 2. Investigații paraclinice

### ➤ **Imunofluorescența indirectă:**

- Evidențiază autoanticorpi circulanți IgG antisubstanță intercelulară în serul bolnavului de pemfigus.
- Acești Ac. se evidențiază la 80% din bolnavii cu pemfigus vulgar, titrul lor seric variind direct proporțional cu intensitatea erupției și activitatea bolii .
- Determinarea acestor Ac. poate fi utilizată și ca metodă de apreciere a eficacității măsurilor terapeutice.
- Imunofluorescența permite o diferențiere precisă pe criterii imunologice a pemfigusului vulgar de celelalte dermatoze buloase majore, în general, și de celelalte pemfigusuri - în special.

# Examenul histopatologic



## ➤ ***Examenul histopatologic:***

- Pentru confirmarea diagnosticului de pemfigus acantolitic, biopsia se va face dintr-un fragment cutanat cu bula intactă, pentru a determina localizarea intra-epidermală a acesteia.
  - Examenul histopatologic este cel care confirmă diagnosticul de certitudine pe următoarele caractere, în funcție de forma clinică:
- *În P. vulgar:* bula este localizată în stratul malpighian, cu păstrarea a cel puțin unui rând de celule spinoase suprabazale și marginile bulei fiind neregulate; în dermul papilar este prezent un infiltrat discret limfocitar.

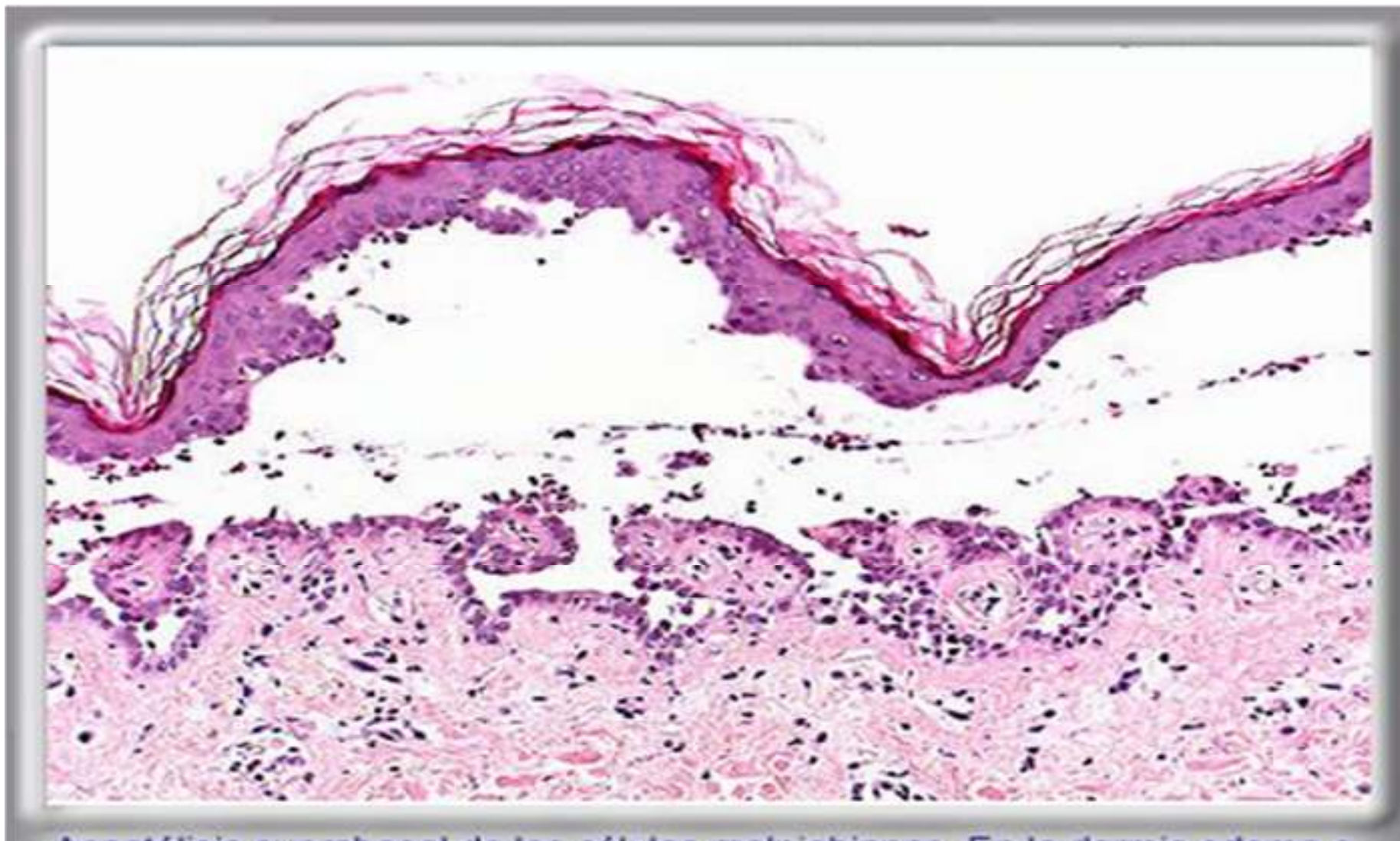
## ➤ ***Examenul histopatologic:***

- În *P. vegetant*: este prezentă o hiperkeratoză cu papilomatoză, dând un aspect pseudoepiteliomatos, în unele zone apare o acantoză intermalpighiană; prezența bulelor este consemnată intramalpighian.
- În *P. foliaceu*: bulele sunt situate în partea superioară a epidermului, în stratul granulos (subcornos, supra-malpighian); coexistă și zone de hiper-acantoză.
- În *P. seboreic*: bulele sunt superficiale, în stratul granulos, dar domină procesul de hiperkeratoză foliculară.

## **PEMFIGUSUL VULGAR:**

ACANTOLIZA SUPRABAZALĂ;

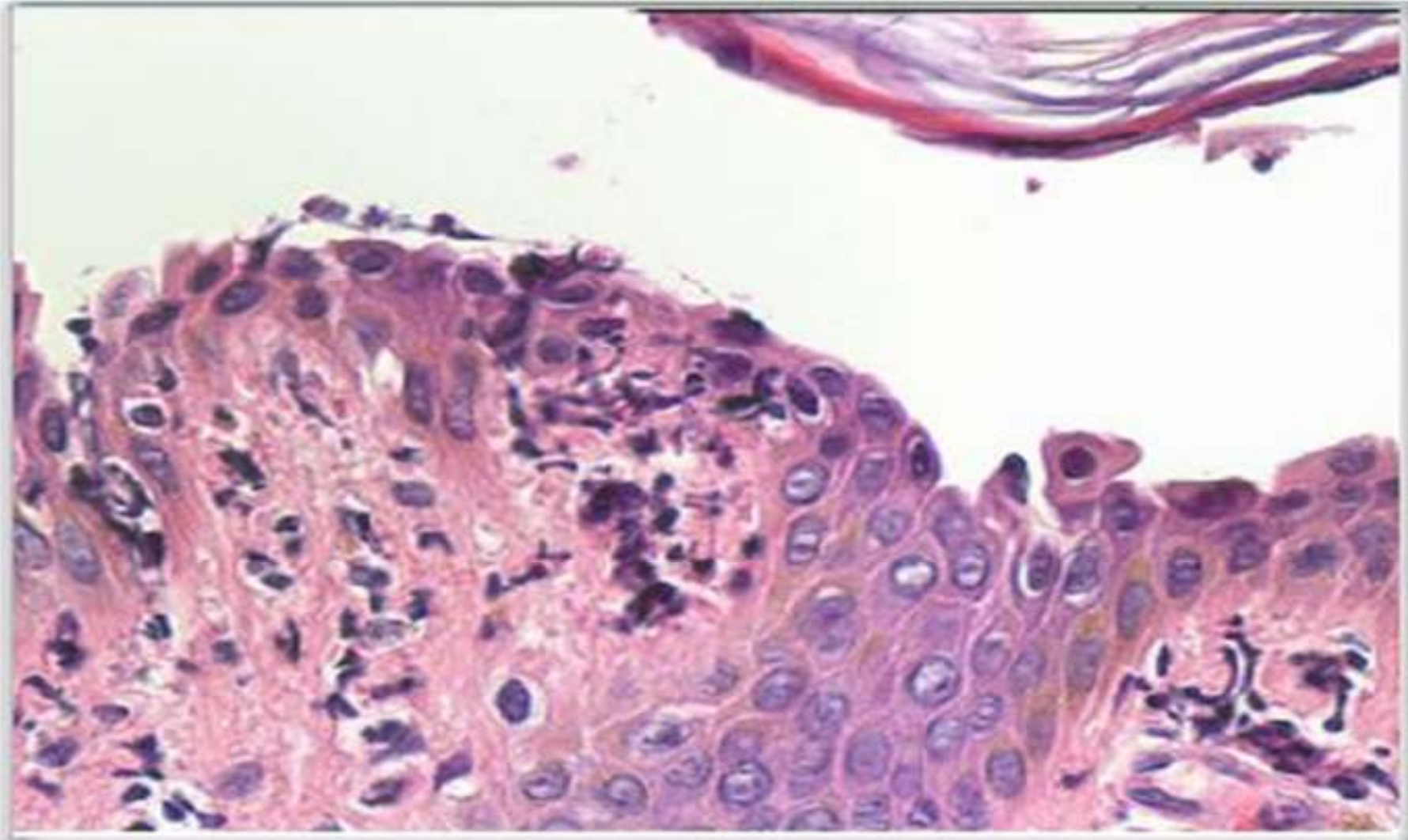
IN DERM – EDEM ȘI INFILTRAT INFLAMATOR





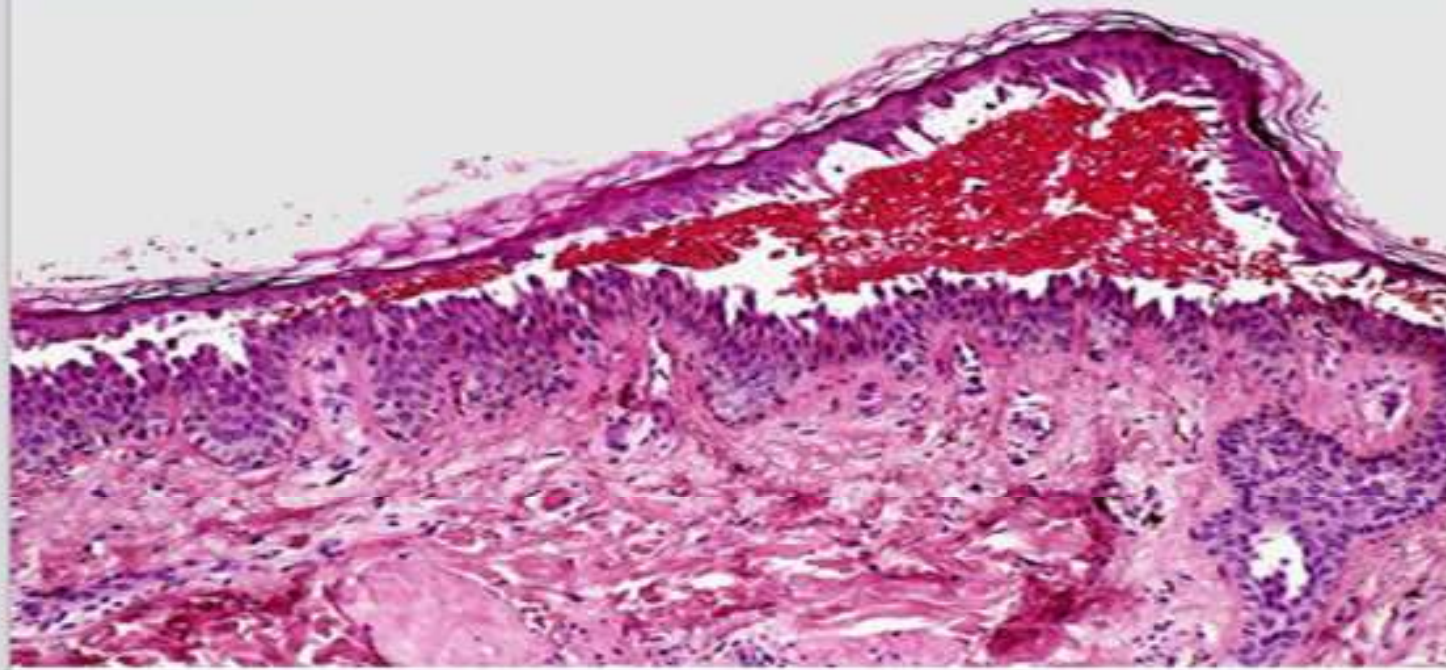
## **PEMFIGUSUL FOLIACEU:**

**Acantoliza are loc în stratul subcornos, granular**



## **PEMFIGUSUL ERITEMATOS:**

**Acantoliza are loc în straturile superficiale,  
subcorneal, granular**



Acantólisis de las capas superficiales de la epidermis, usualmente subcórneas

**PÉNFIGO ERITEMATOSO**

## ➤ ***Metode noi de laborator:***

- imunoprecipitarea și imunoblotingul (permit identificarea antigenelor „țintă” din maladiile buloase)
  - studii cromozomiale
  - reacția de polimerază în lanț
  - analiza secvențială a nucleotidelor și aminoacizilor
  - producerea formelor recombinante de autoantigene umane
  - localizarea ultrastructurală a autoantigenelor
  - testarea patogenității autoanticorpilor specifici
  - analiza RFLP (*restriction fragment length polymorphism*)
  - tehnologia transgenică etc.
- Aceste metode sunt foarte utile pentru investigarea și confirmarea maladiilor buloase.

## ➤ ***Alte explorări complementare:***

- Hemoleucograma, VSH, VDRL, sumarul de urină, uroporfirine, ureea, determinarea tulburărilor hidroelectrolitice (calcemia, natriemia, kaliemia), probele de disproteinemie (TGO, TGP-crește titrul seric al lor), probele ficatului, glicemia statică și dinamică, coagulograma, testul HIV, dozarea complementului, examenul bacteriologic și antibiograma din leziunile pustuloase,
- Consultul specialiștilor: internistului, endocrinologului, stomatologului, ginecologului, altor specialiști la necesitate.

## Evoluția și pronosticul pemfigusului vulgar

- Atît evoluția cît și pronosticul pemfigusului vulgar rămîn a fi rezervate.
- Netratată afecțiunea evoluează în pusee succesive de gravitate crescândă, ducînd la exitus de la 6 luni la 2 ani, datorită complicațiilor infecțioase loco-sistemice, anemiei, dezechilibrelor hidroelectrolitice și proteice, cașexiei etc.
- Tratamentele moderne au schimbat substanțial evoluția bolii: prognosticul depinde în primul rînd de răspunsul bolnavului la corticoterapie și de complicațiile pe care aceasta le induce în timpul administrării îndelungate.



**TRATAMENTUL  
PEMFUGUSULUI**  
*/consultă protocolul clinic/*

# TRATAMENTUL PEMFUGUSULUI

Cuprinde:

## I. Tratamentul sistemic

/are la bază terapia cu corticosteroizi și citostatice/

## II. Tratamentul topic

/are la bază terapia cu dezinfectante/antiseptice/

## III. Tratamentul simptomatic

/este în dependență de complicațiile asociate evolutiv/

# Principii de tratament

- Modularea tratamentului se face în funcție de:
  - Tipul de pemfigus
  - Extinderea leziunilor cutaneo-mucoase
  - Răspunsul la tratament
  - Titrul anticorpilor circulanți
  - Complicațiile iatrogene
  - Maladiile asociate
  - Starea generală a pacientului



# Varietăți terapeutice

➤ **Tratamentul sistemic** - imunosupresor și se desfășoară în 3 etape:

1. = **tratament de atac** – permite controlul activității bolii, avînd ca scop inducerea rapidă a remisiunii manifestărilor clinice;
2. = **tratament de consolidare** – permite controlul puseelor și se menține pînă la vindecarea leziunilor;
3. = **tratament de întreținere** – în care doza de corticoid este diminuată pînă la un nivel minim posibil.

➤ **Tratamentul topic:**

= dezinfectante

= epitelizante

= antibacteriene

= antiinflamatoare

➤ **Tratamentul simptomatic:**

= este în dependență de complicașiile asociate evolutiv.

## Tratamentul pemfugus-urilor

- Tratamentele moderne au schimbat totalmente evoluția bolii.
- De la o mortalitate de 50% în primul an și imposibilitatea vindecării leziunilor s-a ajuns la o mortalitate de 8-10% după 5 ani de evoluție, cu vindecarea relativ ușoară a leziunilor cutanate.
- Până în prezent tratamentul de bază al bolii rămâne a fi un tratament morbistatic, care realizează doar regresivitatea leziunilor cutaneo-mucoase, însă nu poate duce la vindecarea definitivă a afecțiunii.

## 1. *Tratamentul de atac*

➤ Conduce la remisiunea clinică a bolii:

**I. Corticoizii** (prednisolon, metylprednisolon) se administrează în doze mari: 1,5 - 2,0 - 3,0 mg/kg/corp/zi per os, sau 10-20 mg/kg/corp/zi în perfuzii i/v – 3 zile consecutiv, definită ca puls-terapie.

- Se merge cu această cantitate 2-3 săptămâni.
- Dacă nu se observă o ameliorare în evoluție sau apare o agravare în această perioadă doza se dublează.
- Dacă nici acum nu apar modificări, după 3 săptămâni se mai dublează o dată, ajungând la doze "mamut" de până la 1g/zi.
- Doza inițială de atac se administrează până la ștergerea leziunilor cutaneo-mucoase ( ap. 8-10 săptămâni).
- Metylprednizolon: 15-20 mg/kg/corp/zi, perfuzie i/v, timp de 3 zile (se administrează p/u o remisiune mai rapidă), definită ca puls-terapie.

## ***2. Tratamentul de consolidare***

- Odată cu stagnarea bolii și regresivitatea leziunilor clinice doza zilnică de corticoizi se reduce, utilizând scheme variate:
  - la început reducerea este mai radicală (20-30% din doză);
  - apoi este cu mult mai lentă - 1mg la 3-8 zile;
  - ajungându-se la o doză de întreținere capabilă să mențină reparația de noi leziuni și o stare generală satisfăcătoare a pacientului, aceasta variind între 10-40 mg/zi, pe care bolnavul trebuie să-o administreze timp îndelungat, practic toată viața.
- Există și alte scheme de reducere a corticoizilor:
  - metoda alternativă = o zi se reduce, alta nu
  - pînă cînd doza de întreținere va fi primită de pacient peste o zi.

## ***2. Tratamentul de consolidare***

- Corticoterapia în doze mari (Lever), câte 200-500 mg/zi duce la involuție rapidă în 2-3 săptămâni, în 5-10 săptămâni leziunile cutanate fiind vindecate totalmente.
- Se scade apoi la 40 mg/zi - 1 săptămână, la 30 mg - 1 săptămână și se continuă cu 25 mg/zi, ca tratament de întreținere.
- Acest tratament a redus considerabil decesele în pemfigus.
- Întreruperea corticoterapiei se face foarte încet, numai cu avizul specialistului, de obicei după 4-6-10 ani de tratament de întreținere, ținând cont de statutul general al pacientului.

## II. Citostaticele:

- Se pot utiliza fie în asociație cu corticoizii, fie ca singură medicație.
- În asociație cu corticoizii.
- La scoaterea bolnavului din puseu cu corticoizi și la începerea reducerii dozei zilnice se asociază citostaticele.
- De obicei aceasta are loc după 6-8 săptămâni de corticoterapie, când doza a ajuns la 40mg/zi prednison, se introduce citostaticul.
- Prin această asociere scăderea dozei de corticoizi se va face de 2 ori mai repede (2-3 mg la 4-8 zile), iar doza de întreținere poate fi mai mică.
- Ca singură medicație, citostaticele se administrează doar atunci, când corticosteroizii sunt contraindicați.

## ✓ Citostaticele utilizate:

- Azathioprina (Imuran) de la 75-250 mg/zi, în mediu 100-150 mg/zi, 30-40 zile la o cură de tratament.
  - Ciclofosfamida: 100-200 mg/zi sau 1-3 mg/kg corp/zi, pe cale orală sau i/m;
  - Methotrexatul: 5 mg/zi (2 tab.); sau i/m, i/v 25 -50 mg/săptămână; sau în serii săptămânale astfel, 3t - dimin., 2t - seara, 2t - dimin., de obicei timp de 1 lună.
- Utilizarea acestor medicamente pe o perioadă de luni și ani de zile implică o serie de complicații; mai bine este tolerată ciclofosfamida, care poate fi administrată în doză de întreținere de 100 mg/săptămână mai multe luni.
  - Cele mai favorabile rezultate se obțin prin asocierea de corticoizi + ciclofosfamidă.

### **III. Corticoizii + sulfonele:**

- Prednisolon + Disulone (100-150 mg/zi) se administrează până la vindecarea clinică.
- Apoi se continuă doar cu Disulon 50 mg/zi, pentru prevenirea recidivei.
- Prin această combinație se obțin vindecări clinice în P. eritematos și P. foliaceu.

### **IV. Corticoizii + antimalaricele:**

- Prednisolon + Plaquenil 200 mg/zi câteva luni.
- Se indică în P. eritematos și P. foliaceu.

### **V. Corticoizii + retinoizii aromatici:**

- Prednisolon + Neotigason în doză de 1mg/kg/corp/zi în cură de 8 săptămâni.
- Se indică în P.vegetant.



**VI. Plasmafereza:** este un tratament utilizat din ce în ce mai frecvent în rezolvarea cazurilor clinice dificile, care conduce la scăderea titrului de Ac serici.

**VII. Gamaglobulinele:** se utilizează în cazurile rezistente la tratament, ca imunomodulator, 400 mg/kg corp/zi, i/v, 3-5 zile consecutiv, asociate la corticoizi.

**VIII. Fotochimioterapia (fotoferenza extracorporală):** se utilizează numai în formele clinice care nu răspund la alte tratamente: se fac lunar 2 ședințe a câte 2 zile consecutiv.

**IX. Sărurile de aur** (Tauredon, Solganal) au fost utilizate în trecut în cazurile rebele, sau care aveau contraindicații la corticoizi și cicostatice.

**X. Anticorpri monoclonali:**

- Rituximab

Conduce la complicații f. grave: unii pacienți decedază timp de 24 ore de la prima doză din cauza leucoencefalopatiei multifocale progresive - LMP.

### ***3. Tratamentul de întreținere***

- Are drept scop utilizarea celei mai mici doze de corticoizi și/sau citostatice, care să mențină boala în remisiune stabilă:
  - prednisolon: 10-40mg/zi, timp îndelungat, practic toată viața.
  - azatioprina: 100-150 mg/zi de sinestătător, sau 1-2 ori/săptămână asociată la steroizi.

## Recomandări speciale

- În prezent se recomandă ca tratamentul să fie monitorizat și modulat în dependență de concentrația anticorpilor specifici în ser, sau la nivelul pielii:
  - dacă anticorpii dispar se indică un tratament discontinuu;
  - dacă această situație se menține mai multe luni se poate întrerupe tratamentul, bolnavul fiind supravegheat serologic.
- Tendința la recidivă este semnalată de reapariția anticorpilor, situație în care se reia tratamentul fără a mai aștepta apariția leziunilor cutanate; în felul acesta dozele administrate sunt mai mici.

## Recomandări speciale

- Monitorizarea și modularea tratamentului în dependență de concentrația anticorpilor (și nu „vizavi” de leziunile cutanate) deschide noi perspective în această boală.
- În felul acesta accidentele postterapeutice fiind mult mai rare și de o gravitate mai mică, iar rezultatele mult mai bune.
- În acest context modularea și monitorizarea tratamentului trebuie efectuată după următoarele criterii:
  - aspectele clinice;
  - rezultatele paraclinice (titrul anticorpilor circulanți, cât și de alți parametri);
  - apariția complicațiilor iatrogene.
- Așa dar, tratamentul trebuie să fie monitorizat pînă la remisiunea definitivă a erupției și dispariția completă a Ac. circulanți, timp ce necesită ani de zile.

## *Tratament simptomatic*

- Este administrat în dependență de apariția complicațiilor ca rezultat al tratamentului imunosupresor (complicațiile corticoterapiei și citostaticelor):
  - preparate anabolice
  - preparate de calciu și kaliu
  - vitamine
  - heparină
  - plasmă
  - etc.

## *Tratamentul topic*

- Tratamentul topic nu are valoare curativă semnificativă pentru pemfigus, se aplică doar ca medicație adjuvantă.
- Acesta urmărește:
  - împiedicarea suprainfectării erupției
  - reducerea pierderii de lichide
  - grăbirea epitelizării.
- Se utilizează:
  - coloranți anilinici (soluții apoase)
  - soluții slab dezinfectante, neiritante
  - corticoizi topici: emulsie, spray-uri
  - topice antibacteriene (la suprainfectarea leziunilor): pomezi, creme, spray-uri
  - preparate epitelizante: pomezi, ulei-uri

# DERMATITA HERPETIFORMĂ DÜHRING-BROCQ

# GENERALITĂȚI

- ❖ **Dermatita herpetiformă Duhring-Brocq (D.H.D-B sau DH):**
- Afecțiune cronică-recidivantă, ce se manifestă clinic printr-o erupție cutanată polimorfă:
  - = placarde eritematoase pseudo-urticariene cu vezicule și bule, de regulă, grupate;
  - = cu dispoziție simetrică;
  - = însoțită de parestezii și prurit intens.
- Maladia este asociată, de regulă, cu:
  - enteropatie de intoleranță la gluten,
  - o stare generală bună sau satisfăcătoare.





## GENERALITĂȚI

- Patologia este întâlnită de 2 ori mai frecvent la bărbați decît la femei.
- La o vîrsta de după 40 ani.
- La copii este o raritate.
- În clinica noastră observăm contrariu - la femei este mai frecventă.
- Peste 90% pacienți cu **D.H.D-B** au enteropatie de hipersensibilitate la gluten, însă numai 20% fac simptoame intestinale.

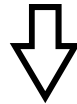


## GENERALITĂȚI

- În 1884 Louis Adolpus Duhring (Pennsylvania) descrie detaliat o patologie cutanată sub denumirea de „dermatita herpetiformă”.
- Aceasta a fost prima boală de piele descrisă de un dermatolog american, în așa mod izolând-o de pemfigus.
- În 1888 Jean Louis Brocq (Paris) patologiei date îi definește complet caracterele clinice, denumind-o „dermatita polimorfă pruriginoasă”.
- L. B. Mașchileison (1965) la **D.H.D-B** asociază herpesul gestationes, ca varietate clinică.

# DERMATITA HERPETIFORMĂ DÜHRING-BROCQ

## ETIOPATOGENEZĂ



**Autoimună**

**Paraneoplazie  
cutanată**

## ETIOPATOGENEZA

- Etiopatogenia este încă discutabilă.
- **Natura autoimună** este argumentată prin:
  - fixarea de IgA în zona cutanată afectată;
  - identificarea Ac: anti-gliadină, anti-reticulină și anti-endomisium.
- Însă pînă în prezent nu s-a clarificat antigenul țintă implicat.
- Auto-antigenul presupus la nivelul pielii este transglutaminaza epidermală (descoperită în 2003).
- Se presupune că un rol important în dezvoltarea bolii îl au factorii externi.

## **FORMELE CLINICE:**

- **Forma tipică (erupție polimorfă)**
- **Forma veziculo-buloasă**
- **Forma veziculoasă**
- **Forma eritemato-papuloasă**

## **MANIFESTĂRILE CLINICE:**

- **bule tensionate pe un fond de eritem și edemație**
- **urtice și papule pe fond eritematos**
- **vezicule tensionate pe fond de eritem și edemație**
- **eroziuni, cruste, excoriații, pigmentații**

## **DISTRIBUȚIA ERUPȚIEI:**

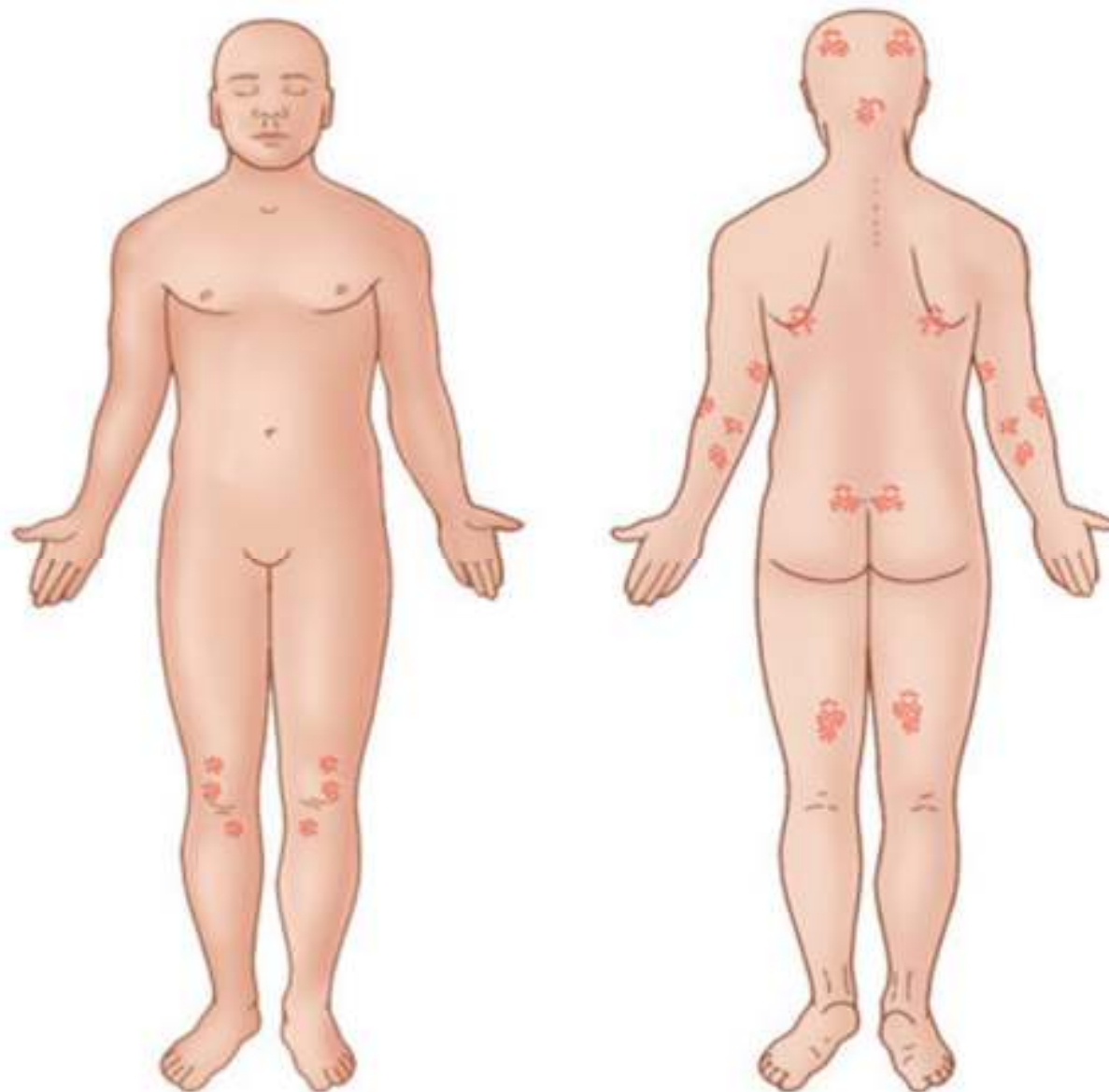
- **părțile extenzorii ale membrelor**
- **spate, fese, scalp**
- **pe față, membre-părțile extenzorii**
- **în plicile axilare, inghinale**

## **SIMPTOMELE SUBIECTIVE:**

- **prurit intens**
- **usturime**
- **durere**
- **Înțepături, parestezii**



## Dermatita herpetiformă: patern de distribuție



## Localizare clasică a leziunilor



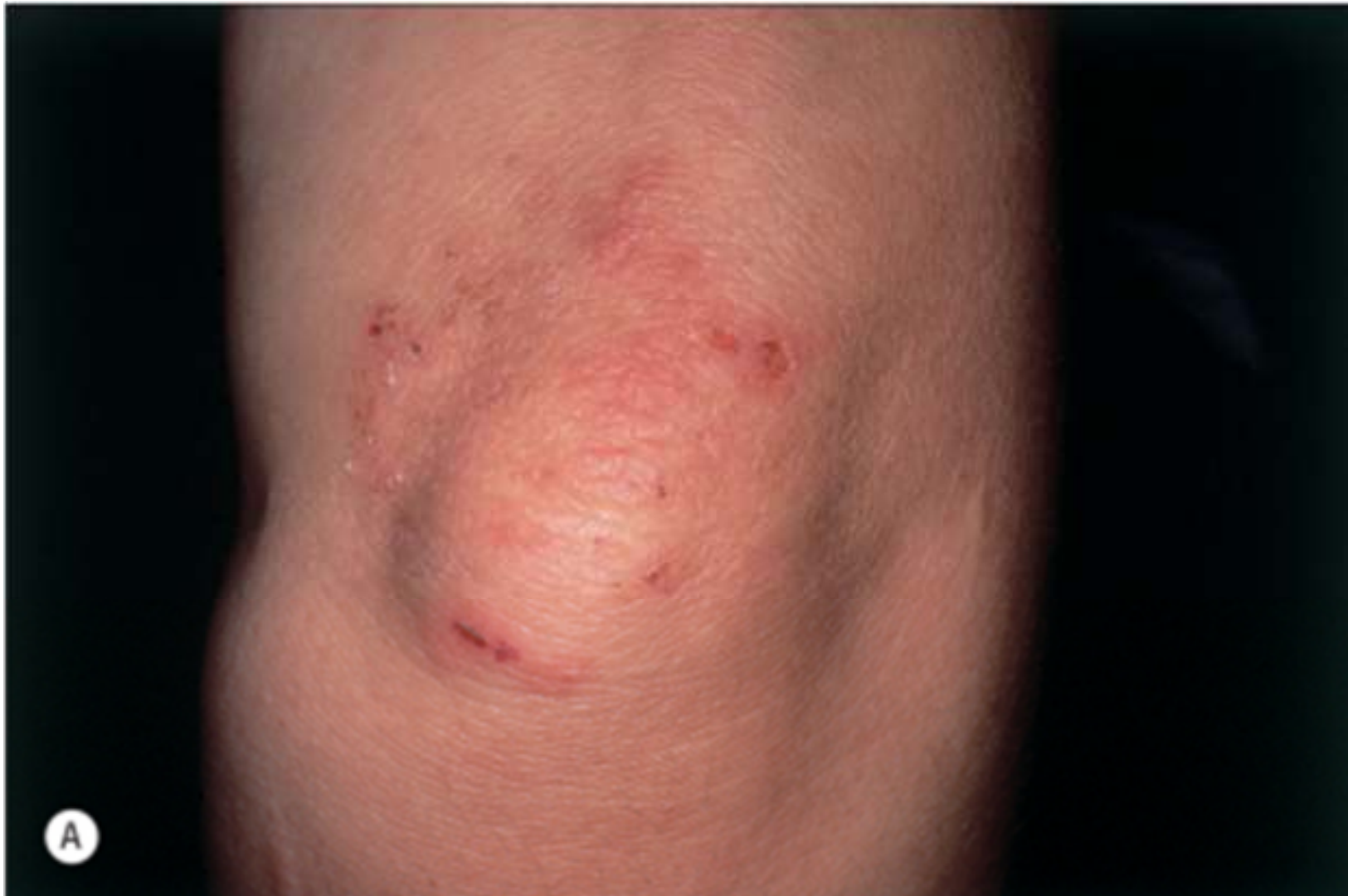
**Localizarea clasică a leziunilor: papule, vezici mici, cruste și eroziuni pe fon eritematos**



## Leziuni clasice grupate



## Leziuni clasice grupate



## Leziuni grupate



## Leziuni clasice grupate: pe scalp, gât și trunchiul superior



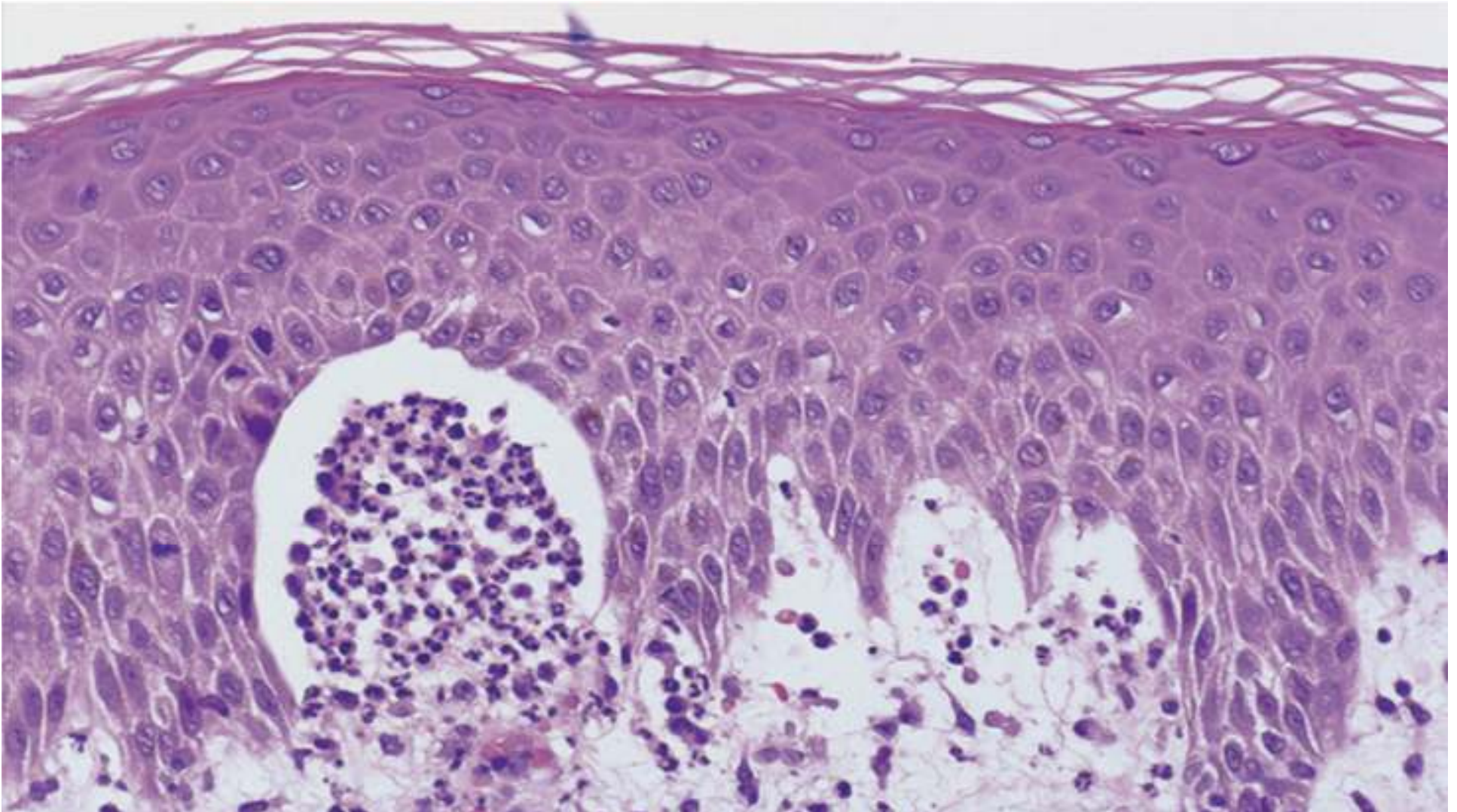
## INVESTIGAȚIILE PARACLINICE SPECIFICE BOLII

- **Citodiagnosticul Tzanck:**  
(determinarea eozinofilelor în conținutul bulelor/80%)
- **Imunofluorescența directă:**  
(depozite granulare de IgA și C3 în vârful papilelor dermice).
- **Imunofluorescența indirectă:**  
(Ac: anti-gliadină, anti-reticulină, anti-endomisium).
- **Biopsia cutanată:**  
(prezența în vârful papilelor dermice a microabceselor din neutrofile – Pierard Dupont)

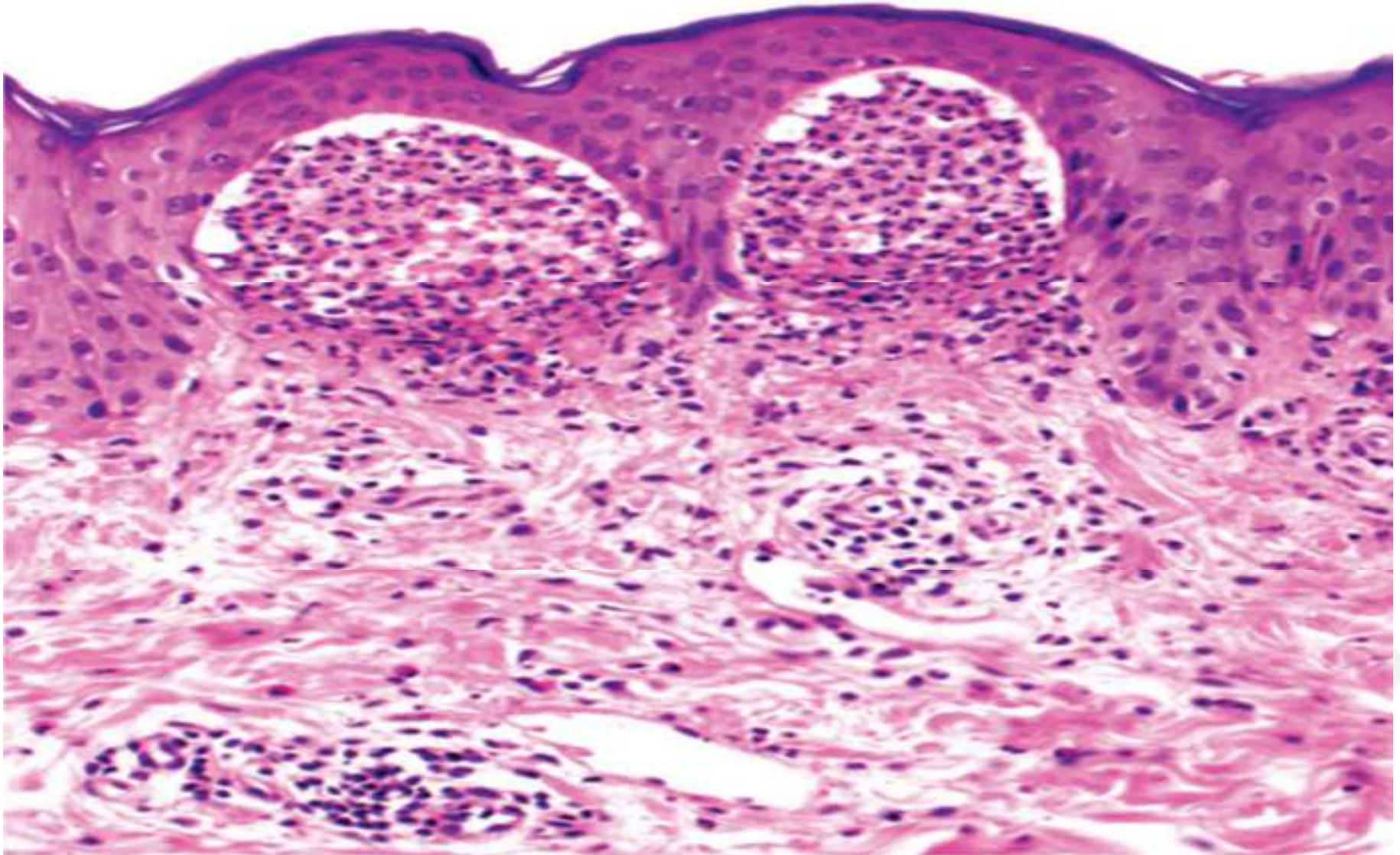


## **HISTOPATOLOGIE:**

**microabcese neutrofilice în papile dermice**

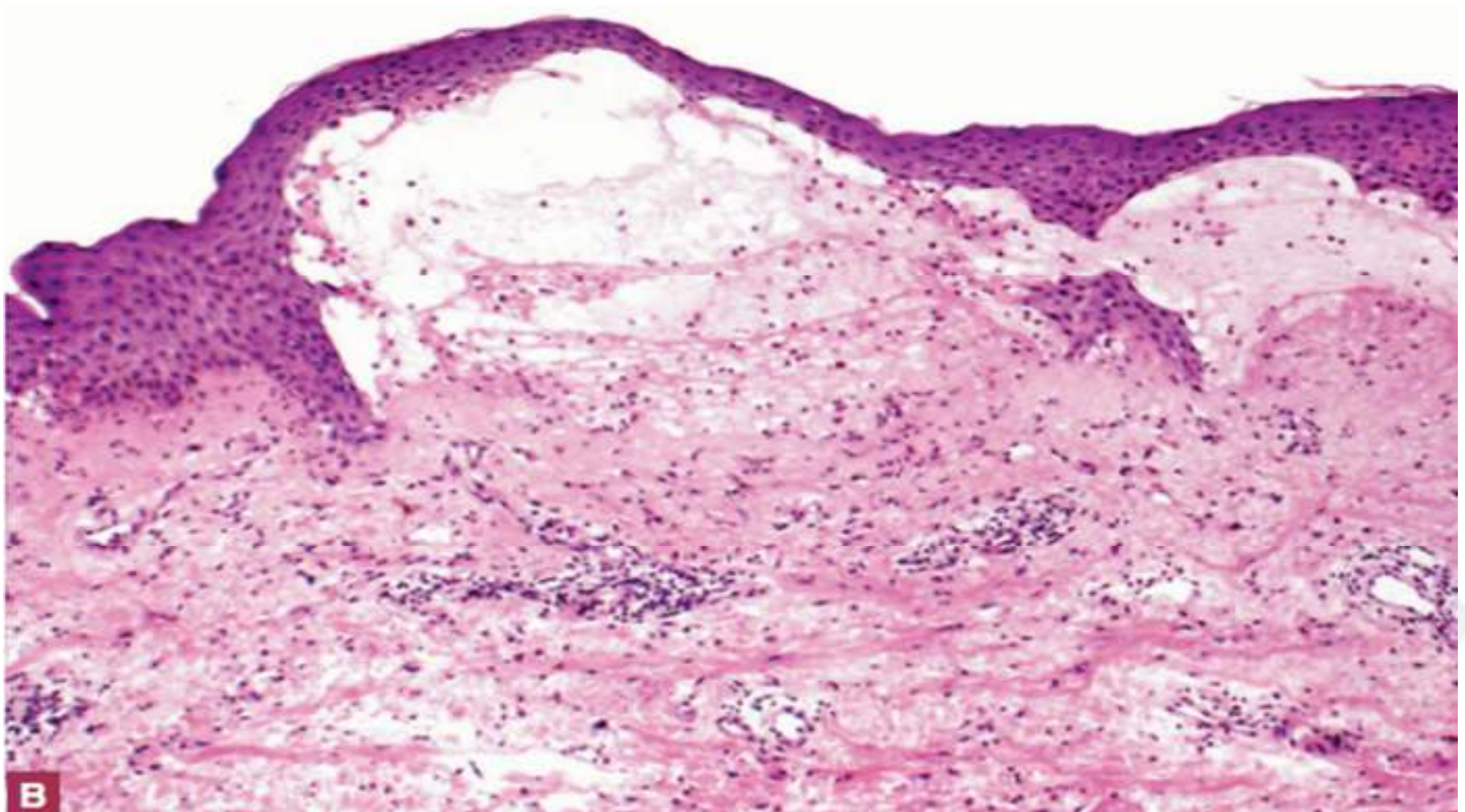


**HISTOPATOLOGIE:** microabcese neutrofilice în papile dermice, clivaj subepidermal.



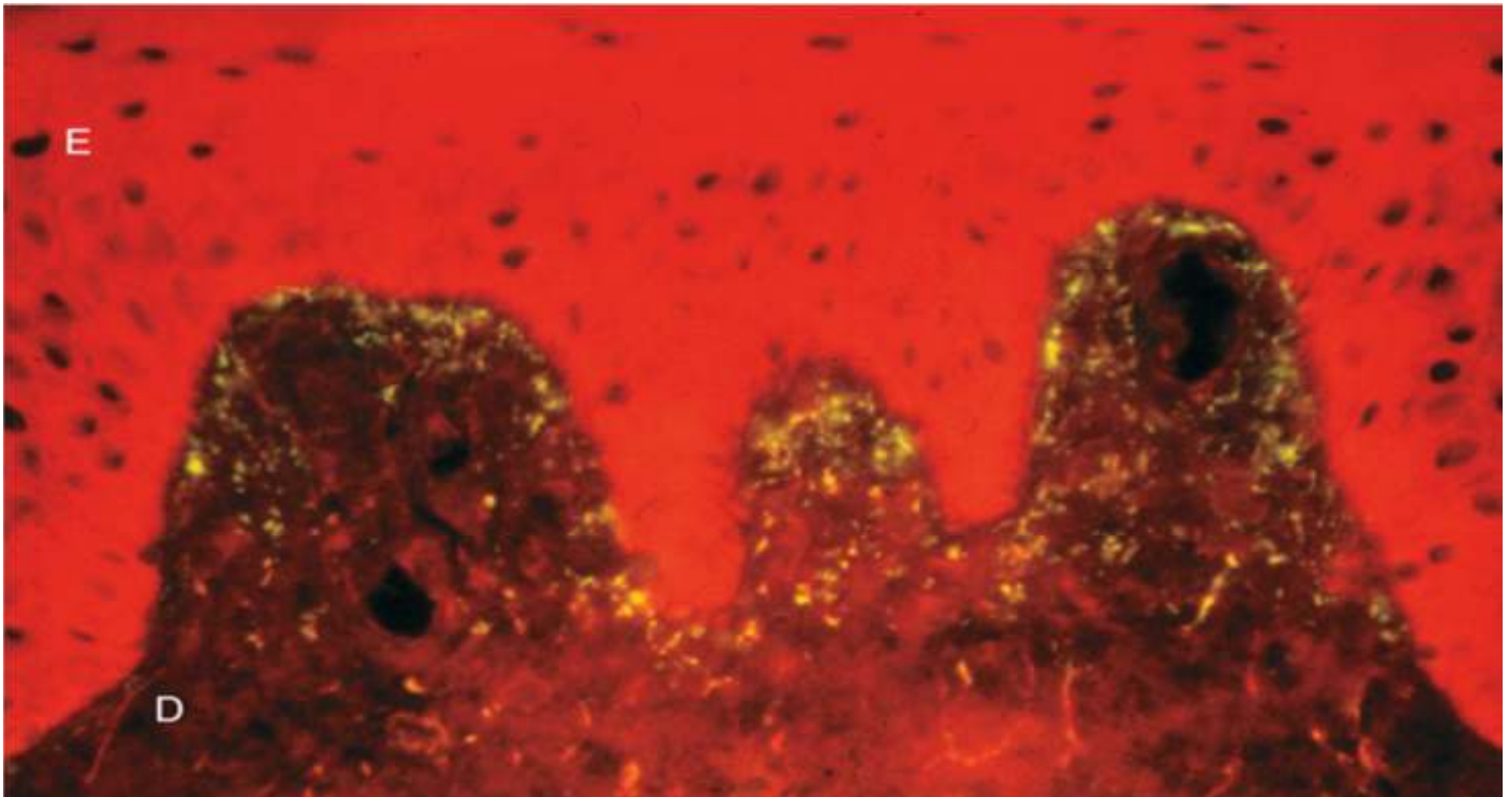
## **HISTOPATOLOGIE:**

- bula subepidermală conține neutrofile, eozinofile și fibrină;
- în derm: infiltrat perivascular și interstițial din limfocite, neutrofile și eozinofile.



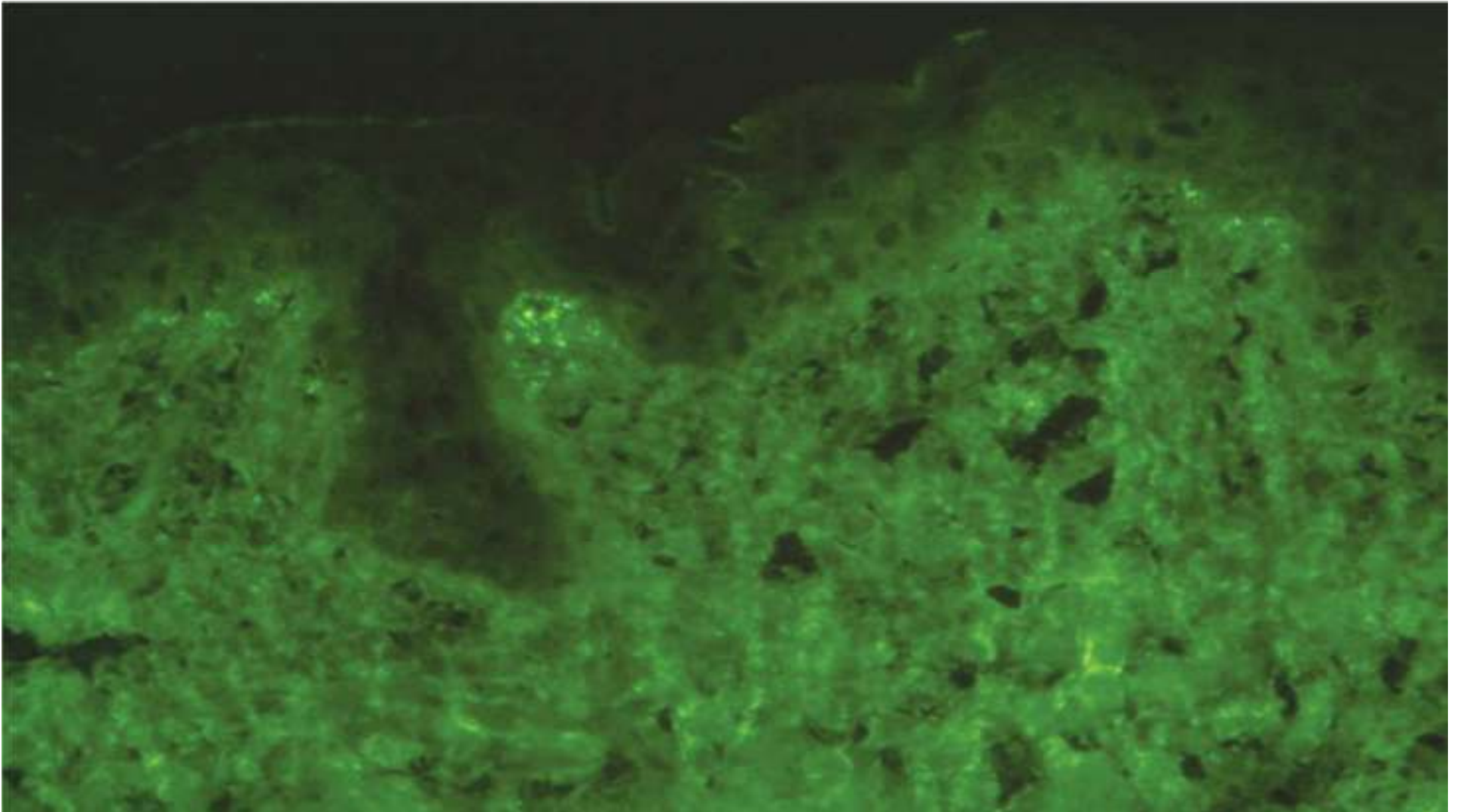
## **Imunofluorescența directă:**

depozitare granulară de IgA (galben) sub MB în pielea aparent intactă adiacentă cu leziune.

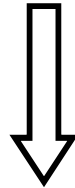


## **Imunofluorescența directă:**

depozitare granulară de IgA (galben) sub MB în pielea aparent intactă adiacentă la leziune.

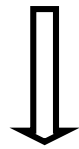


# **METODA DERMATOLOGICĂ SPECIALĂ DE CERCETARE**



**PROBA CU KALIU IOD 50%**  
**(testul lui Jadassohn)**

# DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL



- **Pemfigusul vulgar**
- **Eritemul exudativ polimorf**
- **Toxicodermiile**
- **Pemfigoidul bulos Lever**
- **Epidermoliza buloasă**

## **TRATAMENTUL**



- **Sulfone** /dapsona (disulone, DDS), sulfapiridina/
- **Corticosteroizi**



- **tratament simptomatic**
- **dietoterapie (aglutenică)**

## **PROFILAXIA**



- **dispensarizarea**