

DEZVOLTAREA PEMFIGUSULUI FOLIACEU ÎN TIMPUL SARCINII DUPĂ VACCINAREA ANTI-COVID19 - PREZENTARE DE CAZ

DEVELOPMENT OF PEMPHIGUS FOLIACEUS DURING PREGNANCY FOLLOWING COVID-19 VACCINATION - CASE REPORT

ANCA COJOCARU*, IOACHIM PREDĂ NAUMESCU**, LILIANA GABRIELA POPA*,**,
GINA WAFI*, BEATRICE BĂLĂCEANU*, ALEXANDRA MARIA DOROBANȚU*, SIBEL ALI*,
OLGUȚA ANCA ORZAN*,**

Rezumat

Pemfigusul se referă la un grup de boli buloase autoimune rare și severe. Autoanticorpii sunt direcționați împotriva suprafeței celulare a keratinocitelor, rezultând un proces numit acantoliză.

Având în vedere că pemfigusul are un mecanism molecular și că există o alterare a răspunsului imun în timpul bolii, au fost luați în considerare mai mulți factori declanșatori, inclusiv sarcina. Cu toate acestea, pemfigusul este o boală care apare rar în timpul sarcinii.

Ca răspuns la pandemia COVID-19, au fost dezvoltate diferite vaccinuri anti-COVID-19. În literatură, există cazuri extrem de rare de exacerbări sau de apariție a bolilor autoimune, cum ar fi pemfigusul vulgar și pemfigoidul bulos, în decurs de 2 săptămâni de la vaccinarea COVID-19.

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 34 de ani, din mediul urban, care a fost internată în clinică pentru o erupție bine delimitată formată din eroziuni crustoase localizate pe o bază eritematoasă, cu distribuție seboreică, incluzând scalpul, fața și trunchiul, fără afectarea mucoaselor. Leziunile au apărut în urmă cu două luni, în al treilea trimestru de sarcină, la 5 zile după a doua doză de vaccin COVID-19. Debutul bolii a fost subtil cu o mică veziculă flască, tranzitorie, localizată la nivelul sânelui

Summary

Pemphigus refers to a group of rare and severe autoimmune blistering diseases. Autoantibodies are directed against the cell surface of keratinocytes, resulting in a process called acantholysis.

Considering that pemphigus has a molecular mechanism and that there is an immune response alteration during the disease, several possible triggers have been discussed, including pregnancy. However, pemphigus is a disease that rarely occurs during pregnancy.

In response to the COVID-19 pandemic, various anti-COVID-19 vaccines have been developed. In the literature, there are extremely rare cases of flares or de novo development of autoimmune diseases, such as pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid, within 2 weeks after COVID-19 vaccination.

We are presenting the case of a 34-year-old patient, from an urban area, who is admitted to the hospital for a well demarcated eruption consisting of crusted erosions placed on an erythematous base, with a seborrheic distribution, including the scalp, face and trunk, with no mucous membrane involvement. The lesions appeared two months ago, in the third trimester of pregnancy, 5 days after the second-dose of COVID-19 vaccine. The onset of the disease was subtle with a transient small flaccid blister

* Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București, România.
„Elias” Emergency University Hospital, Bucharest, Romania.

** Facultatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.
University of Medicine and Pharmacy „Carol Davila”, Bucharest, Romania.

stâng, urmată de afectarea scalpului și a trunchiului. Pentru confirmarea diagnosticului clinic a fost efectuată o biopsie cutanată care a stabilit diagnosticul de pemfigus foliaceu. Având în vedere starea postpartum a pacientei la momentul spitalizării și aspectul clinic al bolii, s-a decis inițierea terapiei sistemice cu metilprednisolon, aproximativ 1 mg/kg/zi care s-a redus treptat.

Având în considerare debutul relativ recent după vaccinare și incidența scăzută a pemfigusului în sarcină, putem ridica ipoteza că vaccinul ar putea fi de fapt factorul declanșator.

Cuvinte cheie: pemfigus foliaceu, boli autoimune, sarcină, vaccin COVID-19.

Intrat în redacție: 23.05.2022

Acceptat: 20.06.2022

located on her left breast, followed by the scalp and trunk involvement. In order to confirm the clinical diagnosis, a skin lesion biopsy was performed that certified the diagnosis of foliaceous pemphigus. Given the patient's postpartum status at the time of hospitalisation and the clinical appearance of the disease, it was decided to initiate systemic therapy with methylprednisolone, approximately 1 mg/kg/day that was slowly tapered.

Considering the relatively recent onset after vaccination and the low incidence of pemphigus in pregnancy, we can hypothesise that the vaccine might actually be the trigger.

Keywords: pemphigus foliaceus, autoimmune diseases, pregnancy, COVID-19 vaccine.

Received: 23.05.2022

Accepted: 20.06.2022

Introducere

Pemfigusul se referă la un grup de boli autoimune buloase rare și severe. Numele provine din grecescul pemphix, care înseamnă veziculă sau bulă. Autoanticorpii sunt direcționați împotriva suprafeței celulare a keratinocitelor, mai exact împotriva a două proteine de adeziune desmozomale, desmogleina 1 și desmogleina 3, rezultând un proces numit acantoliză. Pemfigusul poate fi împărțit în 2 tipuri majore: vulgar și foliaceu. Pacienții cu pemfigus vulgar prezintă eroziuni ale mucoasei, vezicule cutanate și eroziuni. Veziculele se dezvoltă în partea profundă a epidermului, chiar deasupra stratului bazal. Pacienții cu pemfigus foliaceu prezintă doar afectare cutanată. Veziculele se dezvoltă în stratul granular [1,2].

Având în vedere că pemfigusul are un mecanism molecular și că există o alterare a răspunsului imun în timpul bolii, au fost luați în considerare mai mulți factori declanșatori: medicamente, infecții, precum hepatita cronică B și infecții cu virusul imunodeficienței umane (HIV), cancer, afecțiuni autoimune, radioterapie, nutrienți și micronutrienți, stres, sarcină. Pemfigusul este o boală rară în timpul sarcinii, pemfigusul foliaceu fiind mai puțin frecvent decât pemfigusul vulgar [3].

Ca răspuns la pandemia COVID-19, au fost dezvoltate diferite vaccinuri anti-COVID-19. După injectare, aceste vaccinuri au diferite reacții adverse comune, majoritatea minore, precum: eritem, durere și tumefiere la locul injectării.

Introduction

Pemphigus refers to a group of rare and severe autoimmune blistering diseases. The name is derived from the Greek pemphix, meaning blister or bubble. Autoantibodies are directed against the cell surface of keratinocytes, more precisely against two desmosomal adhesion proteins, desmoglein 1 and desmoglein 3, resulting in a process called acantholysis. Pemphigus can be divided into 2 major types: vulgaris and foliaceus. Patients with pemphigus vulgaris have mucosal erosions, cutaneous blisters and erosions. The blisters develop in the deeper part of the epidermis, just above the basal cell layer. Patients with pemphigus foliaceus only have cutaneous involvement. The blisters develop in the granular layer [1,2].

Considering that pemphigus has a molecular mechanism and that there is an immune response alteration during the disease, several possible triggers have been discussed: drugs, infections, such as chronic hepatitis B and human immunodeficiency virus (HIV) infections, cancer, autoimmune conditions, radiotherapy, nutrients and micronutrients, stress, pregnancy. Pemphigus is a rare disease in pregnancy, pemphigus foliaceus being less common than pemphigus vulgaris [3].

In response to the COVID-19 pandemic, various anti-COVID-19 vaccines have been developed. Following injection, these vaccines have different common side effects, mostly not severe, such as: local redness, pain or swelling. After antiviral vaccinations, the clinical

După vaccinare, apariția bolilor autoimune, inclusiv bolilor neurologice, reumatice și hematologice este rară. Au existat cazuri extrem de rare de agravare a unor dermatoze buloase autoimune, cum ar fi pemfigusul vulgar și pemfigoidul bulos [4].

Prezentarea cazului

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 34 de ani, din mediul urban, care a fost internată în clinică pentru o erupție bine delimitată formată din eroziuni crustoase localizate pe o bază eritematoasă, cu distribuție seboreică, incluzând scalpul, fața și trunchiul, fără afectarea mucoaselor [Fig. 1 A,B]. Semnul Nikolsky a fost prezent. Leziunile au apărut în urmă cu două luni, în al treilea trimestru de sarcină, la 5 zile după a doua doză de vaccin COVID-19. Debutul bolii a fost subtil cu o mică veziculă flască, tranzitorie,

appearance of autoimmune diseases, including neurological, rheumatic and hematological diseases is rare. There have been extremely rare cases of flares of autoimmune bullous dermatoses such as pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid [4].

Case Presentation

We are presenting the case of a 34-year-old patient, from an urban area, who was admitted to the hospital for a well demarcated eruption consisting of crusted erosions placed on an erythematous base, with a seborrheic distribution, including the scalp, face and trunk, with no mucous membrane involvement [Fig. 1A,B]. The Nikolsky sign was present. The lesions appeared two months ago, in the third trimester of pregnancy, 5 days after the second-dose of COVID-19 vaccine. The onset of the disease was

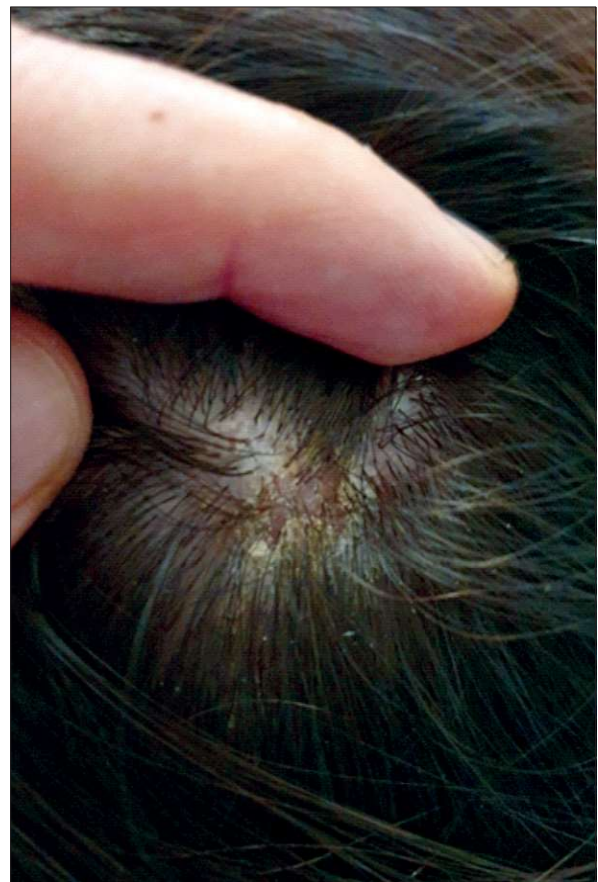


Figura 1. Eroziuni crustoase localizate pe o bază eritematoasă: (A) trunchi, (B) scalp.
Figure 1. Crusted erosions placed on an erythematous base: (A) trunk, (B) scalp.

localizată la nivelul sânului stâng, urmată de afectarea scalpului și a trunchiului [Fig. 2].

Istoricul medical al pacientei nu a dezvăluit altă patologie semnificativă sau istoric familial.

La examenul clinic efectuat la internare am constatat o pacientă supraponderală, cu restul examenului clinic în limite fiziologice. Testele de laborator au fost normale.

Pentru confirmarea diagnosticului clinic s-a efectuat o biopsie cutanată. Examenul histopatologic a evidențiat detașarea straturilor superioare ale epidermului de cele inferioare cu aspect de bulă suprabazală, cu neutrofile, cu detașare focală a keratinocitelor rotunjite din straturile superioare (acantoliză). Infiltratul inflamator perivascular și interstițial este compus din leucocite și neutrofile [Fig. 3]. Examenul histopatologic a diagnosticat pemfigus și a recomandat testul de imunofluorescență directă (IFD) pentru imunoglobulina G (IgG) pentru a

subtle with a transient small flaccid blister located on her left breast, followed by the scalp and trunk involvement [Fig. 2].

The patient's medical history reveals no other significant pathology or family history.

The physical examination performed on admission found an overweight patient, otherwise clinically normal. The laboratory tests were normal.

In order to confirm the clinical diagnosis, a skin lesion biopsy was done. The histopathology revealed detachment of the upper layers of the epidermis from the lower ones with the appearance of a suprabasal bulla, with neutrophils, with focal detachment of rounded keratinocytes from the upper layers (acantolysis). The perivascular and interstitial inflammatory infiltrate is composed of leukocytes and neutrophils [Fig. 3]. The histopathology diagnosed pemphigus and recommended direct immunofluorescence (DIF)



Figura 2. Veziculă mică tranzitorie localizată la nivelul sânului stâng

Figure 2. Transient small flaccid blister located on her left breast

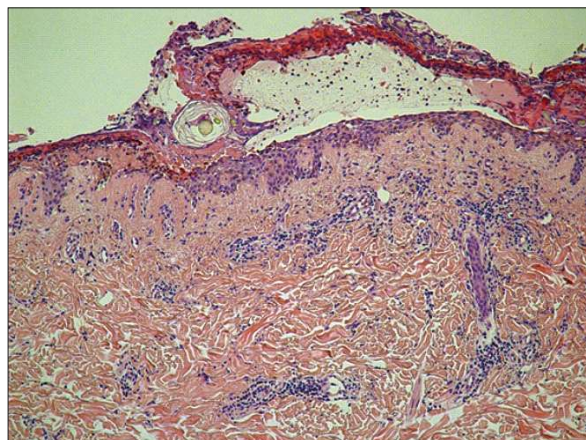


Figura 3. Examinarea histopatologică
Figure 3. Histopathological examination.

clarifica dacă este vorba despre un pemfigus vulgar sau foliaceu.

Pe baza aspectului clinic cu leziuni localizate strict la nivelul pielii (fără implicarea mucoaselor) și distribuția relativ limitată a leziunilor, s-a decis amânarea testării IFD, diagnosticul de pemfigus foliaceu fiind sugestiv.

Având în vedere starea postpartum a pacientei la momentul internării și aspectul clinic al bolii, s-a decis inițierea terapiei sistemice cu metilprednisolon, aproximativ 1 mg/kg/zi, urmată de scăderea lentă a dozei. Dacă boala persistă sau se răspândește, poate fi luată în considerare terapia cu imunoglobuline intravenoase.

Discuții

Pemfigusul foliaceu este o boală autoimună dobândită rară, care apare în mod egal la bărbați și femei și afectează toate rasele și etniile [5].

În ciuda modificărilor hormonale și imunologice din timpul concepției și al sarcinii, pemfigusul foliaceu poate să apară sau să se agraveze în timpul sarcinii. Kokolios și colab. Au raportat un caz al unei paciente de 36 de ani, fără antecedente de leziuni cutanate, care a fost internată în spital pentru apariția pemfigusului foliaceu în timpul sarcinii [6]. Un studiu realizat în perioada 1966-2014, a relevat un număr de 47 de cazuri de pemfigus, diagnosticate înainte sau după sarcină, dintre care doar două cazuri de pemfigus foliaceu cu debut în timpul sarcinii [7]. Daneshpazhooh și colab. au constatat un singur caz de pemfigus foliaceu în timpul sarcinii prin revizuirea dosarelor pacienților diagnosticați cu pemfigus între 1984 și 2006 [8].

În ceea ce privește legătura potențială dintre vaccinarea împotriva COVID-19 și apariția pemfigusului, Solimani și colab. au descris primul caz de pemfigus vulgar care a apărut la 5 zile după prima doză de vaccin și s-a agravat după a doua doză [9]. Un alt studiu a descris cinci cazuri de pemfigoid bulos și pemfigus vulgar ce au debutat la 2 săptămâni după prima doză de vaccin COVID-19 [10]. Knechtel et al. Au raportat un caz de pemfigus vulgar la un pacient de 89 de ani, care a apărut la o lună după vaccinarea COVID-19 [11].

test for immunoglobulin G (IgG) to clarify whether it is a pemphigus vulgaris or foliaceus.

Based on the clinical aspect with lesions located only on the skin (without the involvement of the mucous membranes) and relatively limited distribution, it was decided to delay the DIF test, pemphigus foliaceus being suggestive.

Given the patient's postpartum status at the time of hospitalisation and the clinical appearance of the disease, it was decided to initiate systemic therapy with methylprednisolone, approximately 1 mg/kg/day, followed by a slowly tapering of the dose. If the disease persists or spreads, intravenous immunoglobulin therapy may be considered.

Discussions

Pemphigus foliaceus is a rare acquired autoimmune blistering disease which appears equally in men and women and affects all races and ethnicities [5].

Despite the hormonal and immunological changes during conception and pregnancy, pemphigus foliaceus may occur or aggravate in pregnancy. Kokolios et al. reported a case of a 36-year-old female patient, with no history of skin lesions, who was admitted to the hospital with pemphigus foliaceus onset during pregnancy [6]. A study conducted during 1966-2014, revealed a number of 47 cases of pemphigus, diagnosed before or after pregnancy, of which only two cases of new onset pemphigus foliaceus during pregnancy [7]. Daneshpazhooh et al. found only one case of pemphigus foliaceus during pregnancy by reviewing the files of patients diagnosed with pemphigus between 1984 and 2006 [8].

Regarding the potential link between COVID-19 vaccination and the onset of pemphigus, Solimani et al. described the first case of pemphigus vulgaris which occurred 5 days after the first-dose of vaccine and worsened after the second-dose [9]. Another study described five cases of bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris with a flare up of the disease 2 weeks after the first-dose of COVID-19 vaccine [10]. Knechtel et al. reported a case of pemphigus vulgaris in an 89-year-old patient, which developed one month after COVID-19 vaccination [11].

Concluzii

În concluzie, raportăm un caz în care pemfigusul foliaceu a apărut în timpul sarcinii, în urma vaccinării COVID-19.

Având în considerare debutul relativ recent după vaccinare și incidența scăzută a pemfigusului în sarcină, putem ridica ipoteza că vaccinul ar putea fi de fapt factorul declanșator.

Conclusions

In conclusion, we report a case where pemphigus foliaceus developed during pregnancy, following COVID-19 vaccination.

Considering the relatively recent onset after vaccination and the low incidence of pemphigus in pregnancy, we can hypothesise that the vaccine might actually be the trigger.

Bibliografie / Bibliography

1. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. Lancet. 2019 Sep 7;394(10201):882-894. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31778-7. PMID: 31498102.
2. Melchionda V, Harman KE. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management. Clin Exp Dermatol. 2019 Oct;44(7):740-746. doi: 10.1111/ced.14041. Epub 2019 Aug 4. PMID: 31378971.
3. Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Arch Dermatol Res. 2018 Mar;310(2):95-106. doi: 10.1007/s00403-017-1790-8. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29110080.
4. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, Desai SR, French LE, Lim HW, Thiers BH, Hruza GJ, Blumenthal KG, Fox LP, Freeman EE. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. J Am Acad Dermatol. 2021 Jul;85(1):46-55. doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.092. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33838206; PMCID: PMC8024548.
5. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. Dermatol Clin. 2011 Jul;29(3):405-12, viii. doi: 10.1016/j.det.2011.03.012. PMID: 21605805; PMCID: PMC3108573.
6. Kokolios M, Lamprou F, Stylianidou D, Sotiriadis D, Patsatsi A. New onset pemphigus foliaceus during pregnancy: A rare case. Int J Womens Dermatol. 2017 Dec 8;4(2):109-112. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.10.010. PMID: 29872686; PMCID: PMC5986257.
7. Lin L, Zeng X, Chen Q. Pemphigus and pregnancy. Analysis and summary of case reports over 49 years. Saudi Med J. 2015 Sep;36(9):1033-8. doi: 10.15537/smj.2015.9.12270. PMID: 26318458; PMCID: PMC4613625.
8. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Valikhani M, Aghabagheri A, Mortazavizadeh SM, Barzegari M, Akhyani M, Hallaji Z, Esmaili N, Ghodsi SZ. Pemphigus and pregnancy: a 23-year experience. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2011 Jul-Aug;77(4):534. doi: 10.4103/0378-6323.82404. PMID: 21727712.
9. Solimani F, Mansour Y, Didona D, Dilling A, Ghoreschi K, Meier K. Development of severe pemphigus vulgaris following SARS-CoV-2 vaccination with BNT162b2. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Oct;35(10):e649-e651. doi: 10.1111/jdv.17480. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34169588; PMCID: PMC8447452.
10. Damiani G, Pacifico A, Pelloni F, Iorizzo M. The first dose of COVID-19 vaccine may trigger pemphigus and bullous pemphigoid flares: is the second dose therefore contraindicated? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Oct;35(10):e645-e647. doi: 10.1111/jdv.17472. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34169578; PMCID: PMC8447358.
11. Knechtel GV, Seyed Jafari SM, Berger T, Rammlmair A, Feldmeyer L, Borradori L. Development of pemphigus vulgaris following mRNA SARS-CoV-19 BNT162b2 vaccination in an 89-year-old patient. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Apr;36(4):e251-e253. doi: 10.1111/jdv.17868. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34897817.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Olguța Anca Orzan
Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București, România.
Secția Dermatologie Alergologie, Bdul Mărăști, București, România
e-mail: olguta@gmail.com

Correspondance address: Olguța Anca Orzan
„Elias” Emergency University Hospital,
Department of Dermatology and Allergology, 17 Mărăști Blvd, Bucharest, Romania,
e-mail: olguta@gmail.com