

IMPACTUL EXPUNERII SOLARE ASUPRA
DERMATOZELOR BULOASE DE TIP PEMFIGUSSUN EXPOSURE AS A TRIGGER FOR EXACERBATION OF
PEMPHIGUS-TYPE BULLOUS DERMATOSES

ADINA-ELENA MICU*, ALINA STÎNCANU*, LAURA GHEUCĂ-SOLOVĂSTRU*,**

Rezumat

Dermatozele buloase autoimune, în special pemfigusul vulgar (PV), sunt boli cronice rare, caracterizate prin apariția veziculelor și a eroziunilor post-buloase pe piele și pe mucoase. Deși predispoziția genetică joacă un rol esențial în dezvoltarea acestor afecțiuni, diferiți factori de mediu, inclusiv radiațiile solare, medicamentele, infecțiile și stresul, pot declanșa sau agrava boala. Acest studiu evaluează impactul expunerii la soare asupra exacerbării PV, concentrându-se pe patru pacienți cunoscuți cu PV, aflați în evidența Clinicii de Dermatovenerologie din Iași. Aceștia au prezentat episoade de agravare a bolii după expunerea prelungită la soare în lunile de vară.

Studiul evidențiază rolul radiațiilor UV în declanșarea exacerbărilor PV, toți pacienții prezentând leziuni agravate după expunerea la soare. Exacerbările au fost observate în principal în zonele expuse la soare, cum ar fi toracele, membrele și scalpul. Pacienții au fost tratați cu corticosteroizi sistemici, tratamente topice și terapie imunosupresoare, înregistrându-se o ameliorare clinică.

Rezultatele sugerează că expunerea la soare, în special în lunile mai calde, poate agrava simptomele PV. Se recomandă utilizarea de creme fotoprotectoare cu factor de protecție ridicat (SPF 50) și evitarea expunerii directe la soare pentru a reduce riscul de recurențe.

În concluzie, radiațiile UV și temperaturile ridicate pot contribui la creșterea incidenței exacerbărilor și spitalizărilor PV, subliniind importanța măsurilor preventive

Summary

Autoimmune bullous dermatoses, particularly pemphigus vulgaris (PV), are rare chronic diseases characterized by blisters and post-bullous erosions on the skin and mucous membranes. While genetic predisposition plays a crucial role in their development, various environmental factors, including solar radiation, medications, infections, and stress, can trigger or exacerbate the disease. This study evaluates the impact of sun exposure on the exacerbation of PV, focusing on four patients under medical care at the Dermatology and Venereology Clinic in Iași. These patients experienced flare-ups after prolonged sun exposure during summer months.

The study highlights UV radiation's role in triggering PV flare-ups, with all patients showing worsened lesions after sunlight exposure. Exacerbation was observed mainly in sun-exposed areas such as the thorax, limbs, and scalp. Patients were treated with systemic corticosteroids, topical treatments, and immunosuppressive therapy, with clinical improvement noted.

The findings suggest that sun exposure, particularly during warmer months, can worsen PV symptoms. High SPF sunscreens and avoidance of direct sunlight are recommended for PV patients to minimize flare-ups. In conclusion, UV radiation and high temperatures may contribute to the increased incidence of PV exacerbations and hospitalizations, emphasizing the importance of

* Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa", Iași.

"Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iași.

** Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sf. Spiridon", Iași.

"Saint Spiridon" Emergency County Clinical Hospital, Iași.

pentru reducerea factorilor de mediu declanșatori în fazele active ale bolii.

Cuvinte-cheie: Pemfigus Vulgar, Dermatoze Buloase Autoimune, Expunere la Soare, Radiații Ultraviolet, Exacerbare, Corticosteroizi.

Intrat în redacție: 11.02.2025

Acceptat: 11.03.2025

preventive measures to reduce environmental triggers during active disease phases.

Keywords: Pemphigus Vulgaris, Autoimmune Bullous Dermatoses, Sun Exposure, Ultraviolet Radiation, Exacerbation, Corticosteroids.

Received: 11.02.2025

Accepted: 11.03.2025

Introducere

Dermatozele buloase autoimune reprezintă un grup heterogen de afecțiuni cronice rare caracterizate clinic prin prezența bulelor și eroziunilor post-buloase la nivel cutaneo-mucos. Se clasifică în două grupuri mari: grupul pemfigoid și grupul pemfigus, în funcție de profunzimea procesului autoimun la nivelul pielii [1]. În grupul pemfigusului se întâlnesc diverse forme, precum: pemfigusul vulgar (PV), pemfigusul vegetant, pemfigusul eritematos, pemfigusul foliaceu și pemfigusul paraneoplazic.

Actualmente, se consideră faptul că predispoziția genetică este esențială pentru dezvoltarea acestor boli autoimune, însă factorii exogeni joacă un rol important în inducerea și exacerbarea acestora. Spre exemplu, radiațiile solare sau multiple medicamente, precum Captoprilul, Penicilamina, Aspirina, Rifampicina și Levodopa, dar și antiinflamatoarele nesteroidiene, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau blocantele canalelor de calciu sunt incriminate ca fiind factori declanșatori pentru PV [2]. Mai mult, ipoteza dezvoltării PV și pemfigusului foliaceu ca urmare a infecției cu virusul herpes simplex sau citomegalovirus, dar și în urma imunizărilor artificiale, a fost susținută de mulți autori, sugerând că acest fenomen nu este atât de rar întâlnit [3]. De asemenea, PV poate fi agravat de alți factori, cum ar fi unele alimente (usturoiul), pesticide, alte boli autoimune sau neoplasme.

Principala caracteristică a acestor boli este reprezentată de autoanticorpii împotriva proteinelor structurale de aderență din piele și mucoase, iar în ultimii ani s-a aprofundat înțelegerea mecanismului de acțiune al acestora datorită caracterizării extensive a țintelor lor.

În pemfigoidul bulos (BP), cea mai frecventă boală buloasă autoimună subepidermică, autoanticorpi sunt direcționați împotriva proteinelor de ancorare hemidesmozomale BP180 și BP230.

Introduction

Autoimmune bullous dermatoses represent a heterogeneous group of rare chronic diseases clinically characterized by the presence of blisters and post-bullous erosions on the skin and mucous membranes. They are classified into two major groups: the pemphigoid group and the pemphigus group, depending on the depth of the autoimmune process in the skin [1]. The pemphigus group includes various forms such as pemphigus vulgaris (PV), vegetative pemphigus, erythematous pemphigus, foliaceous pemphigus, and paraneoplastic pemphigus.

Currently, it is considered that genetic predisposition is essential for the development of these autoimmune diseases, but exogenous factors play a significant role in triggering and exacerbating them. For example, solar radiation or various medications such as Captopril, Penicillamine, Aspirin, Rifampicin, and Levodopa, as well as nonsteroidal anti-inflammatory drugs, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and calcium channel blockers, have been implicated as triggering factors for PV [2]. Moreover, the hypothesis that PV and foliaceous pemphigus can develop following infection with the herpes simplex virus or cytomegalovirus, as well as after artificial immunizations, has been supported by many authors, suggesting that this phenomenon is not so rare [3]. Additionally, PV can be aggravated by other factors such as certain foods (garlic), pesticides, other autoimmune diseases, or neoplasms.

The primary characteristic of these diseases is the presence of autoantibodies against structural adhesion proteins in the skin and mucous membranes. In recent years, the understanding of their mechanism of action has deepened due to extensive characterization of their targets.

Pe de altă parte, în cazul pemfigusului vulgar (PV), autoanticorpii IgG orientați împotriva desmogleinei 1 (Dsg-1) și desmogleinei 3 (Dsg-3) sunt responsabili pentru formarea leziunilor buloase. Aceste desmogleine se găsesc în desmozomii din keratinocitele aflate în apropierea stratului bazal al epidermului, iar în urma formării complexului anticorp-desmogleină se produce separarea keratinocitelor și înlocuirea lor cu lichid, rezultând bula. De asemenea, răspunsurile imune agresive și aberante contribuie la dezvoltarea și progresia PV prin diferite mecanisme, inclusiv prin producerea de autoanticorpi de către limfocitele B plasmatică și prin activarea, respectiv acțiunea limfocitelor T helper CD4+ și limfocitelor T CD8+ [4].

În timp ce PV este întâlnit predominant la indivizii cu vârsta între 40-60 de ani, PB interesează mai frecvent persoanele cu vârsta peste 60 de ani. Totodată, PV este mai des întâlnit la femei, comparativ cu sexul masculin și predomină în rândul pacienților de origine mediteraneană, evreiască și asiatică (în special indiană și japoneză).

Din punct de vedere clinic, PV se caracterizează prin bule flasce, cu pereți subțiri, umplute cu lichid clar, care se rup ușor, provocând eroziuni post-buloase dureroase și prurit. În majoritatea cazurilor, mucoasa orală este prima afectată, leziunile cutanate dezvoltându-se consecutiv afectării orale. Implicarea orală pare a fi mai puțin frecventă în alte variante, cum ar fi pemfigusul eritematos și pemfigusul foliaceu [5]. Mai mult, leziunile buloase și eroziunile post-buloase apar cel mai adesea pe partea superioară a toracelui antero-posterior, la nivelul faciesului și pe scalp. Semnul Nikolsky este pozitiv.

Totodată, pentru diagnosticul PV este necesară o evaluare clinică succintă a pacientului, citodiagnosticul Tzanck efectuat dintr-o bulă și o biopsie a pielii adiacente leziunii buloase. Diagnosticul este ulterior confirmat prin imuno fluorescența directă a secțiunilor de biopsie cutanată care obiectivează prezența anticorpilor IgG sau a complementului pe suprafața celulară a keratinocitelor. De asemenea, histopatologia arată, de obicei, keratinocite rotunjite și separate imediat deasupra stratului bazal al epidermului – acantoliză intraepidermică.

În ceea ce privește mecanismul de acțiune al radiațiilor ultraviolete la nivel cutanat, se

In bullous pemphigoid (BP), the most common subepidermal autoimmune bullous disease, autoantibodies are directed against the hemidesmosomal anchoring proteins BP180 and BP230. In contrast, in pemphigus vulgaris (PV), IgG autoantibodies targeting desmoglein 1 (Dsg-1) and desmoglein 3 (Dsg-3) are responsible for the formation of bullous lesions. These desmogleins are found in desmosomes of keratinocytes near the basal layer of the epidermis. The formation of the antibody-desmoglein complex leads to the separation of keratinocytes and their replacement with fluid, resulting in blister formation. Additionally, aggressive and aberrant immune responses contribute to PV development and progression through different mechanisms, including autoantibody production by plasma B lymphocytes and activation of CD4+ helper T lymphocytes and CD8+ T lymphocytes [4].

While PV is predominantly found in individuals aged 40–60 years, BP more frequently affects individuals over 60 years old. Moreover, PV is more commonly seen in women than in men and is predominant among Mediterranean, Jewish, and Asian (especially Indian and Japanese) populations.

Clinically, PV is characterized by flaccid blisters with thin walls filled with clear fluid, which rupture easily, causing painful post-bullous erosions and pruritus. In most cases, the oral mucosa is the first to be affected, with cutaneous lesions developing subsequently. Oral involvement appears to be less common in other variants, such as erythematous pemphigus and foliaceus pemphigus [5]. Furthermore, bullous lesions and post-bullous erosions most often appear on the upper anterior-posterior thorax, face, and scalp. Nikolsky's sign is positive.

For PV diagnosis, a concise clinical evaluation of the patient, a Tzanck cytodiagnosis from a blister, and a biopsy of the skin adjacent to the bullous lesion are required. The diagnosis is subsequently confirmed by direct immunofluorescence of skin biopsy sections, revealing IgG antibodies or complement on the keratinocyte cell surface. Additionally, histopathology usually shows rounded and separated keratinocytes just above the basal layer of the epidermis - an intraepidermal acantholysis.

cunoaște faptul că radiațiile UVA penetrează cu ușurință epidermul, acționând asupra stratului proliferativ bazal și constituenților celulari în mod indirect, prin mecanisme oxidative ce implică formarea speciilor reactive de oxigen. Acestea contribuie ulterior la fenomenul de îmbătrânire prematură a pielii. Pe de altă parte, radiațiile UVB au o energie mai mare comparativ cu UVA și sunt absorbite direct de o serie de constituenți celulari (acizi nucleici, proteine, acid urocanic). Rezultatul constă în exercitarea unui efect mutagen la nivel cutanat, fiind responsabile de apariția cancerului cutanat [6].

Legat de mecanismul de acțiune al radiațiilor UV în pemfigus, procesul acantolitic indus de iradierea UVB la nivelul tegumentului pacienților cu pemfigus a fost studiat imunohistologic folosind anticorpi monoclonali care se leagă de determinanții antigenici prezenți în complexul C5b9. Acest complex de atac membranar a putut fi detectat după 5 ore de iradiere, moment în care nu a existat acantoliză. La 24 de ore, s-a putut observa intraepidermic clivajul suprabazal cu celule epidermice acantolitice. Aceste descoperiri sugerează că radiațiile UVB pot fi implicate în procesul de acantoliză intraepidermică în cazul pacienților cu PV [7].

Unele studii din literatură abordează impactul expunerii solare asupra acutizării pemfigusului. Încă din anii 1995, unii autori au raportat în urma unui studiu efectuat în perioada 1980-1995, în Bulgaria, că primele manifestări ale PV au avut loc primăvara și vara la aproximativ 3/4 dintre pacienți, în timp ce, pe perioada iernii, debutul sau acutizarea bolii a fost mai rar întâlnită [8].

Un alt studiu efectuat în Italia în perioada 2006-2020, având o durată de 15 ani, pe un eșanșon de 892 de pacienți diagnosticați cu PV și pemfigoid bulos (PB), dintre care 530 de femei și 362 de bărbați, a dorit să evalueze modul în care sezonabilitatea poate afecta tendința de acutizare a acestor două dermatoze buloase. A fost evaluat numărul total de internări în cele 12 luni ale anului și s-a înregistrat un vârf al acutizărilor PV, respectiv PB cu prezentare în cadrul spitalului în lunile iunie, iulie și septembrie [9].

Într-un studiu efectuat în Turcia între 1989-2018 în care au fost incluși 68 de pacienți cu pemfigus foliaceu, autorii au raportat o incidență mai mare a debutului pemfigusului și a recăderilor acestuia în perioada primăvară-vară.

Regarding the mechanism of ultraviolet (UV) radiation on the skin, it is known that UVA radiation penetrates the epidermis easily, acting indirectly on the basal proliferative layer and cellular components through oxidative mechanisms involving the formation of reactive oxygen species. These contribute to premature skin aging. On the other hand, UVB radiation has higher energy than UVA and is directly absorbed by various cellular components (nucleic acids, proteins, urocanic acid), leading to mutagenic effects on the skin and being responsible for the development of skin cancer [6].

Concerning the mechanism of UV radiation in pemphigus, the acantholytic process induced by UVB irradiation in the skin of pemphigus patients has been studied immunohistologically using monoclonal antibodies that bind to antigenic determinants present in the C5b9 complex. This membrane attack complex was detected five hours after irradiation, at which point no acantholysis was observed. However, after 24 hours, suprabasal intraepidermal cleavage with acantholytic epidermal cells was observed. These findings suggest that UVB radiation may be involved in the intraepidermal acantholysis process in PV patients [7].

Several studies in the literature address the impact of solar exposure on pemphigus exacerbation. As early as 1995, some authors reported, based on a study conducted in Bulgaria between 1980 and 1995, that the first manifestations of PV occurred in the spring and summer in about three-quarters of patients, while disease onset or exacerbation was less common in winter [8].

Another study conducted in Italy between 2006 and 2020 over 15 years on a sample of 892 patients diagnosed with PV and BP (530 women and 362 men) aimed to evaluate how seasonality affects exacerbation trends in these two bullous dermatoses. The total number of hospital admissions over 12 months was analyzed, and a peak in PV and BP exacerbations with hospital presentations was recorded in June, July, and September [9].

A study conducted in Turkey between 1989 and 2018, which included 68 patients with foliaceous pemphigus, reported a higher incidence of pemphigus onset and relapses in spring and summer. Retrospective data analysis of these

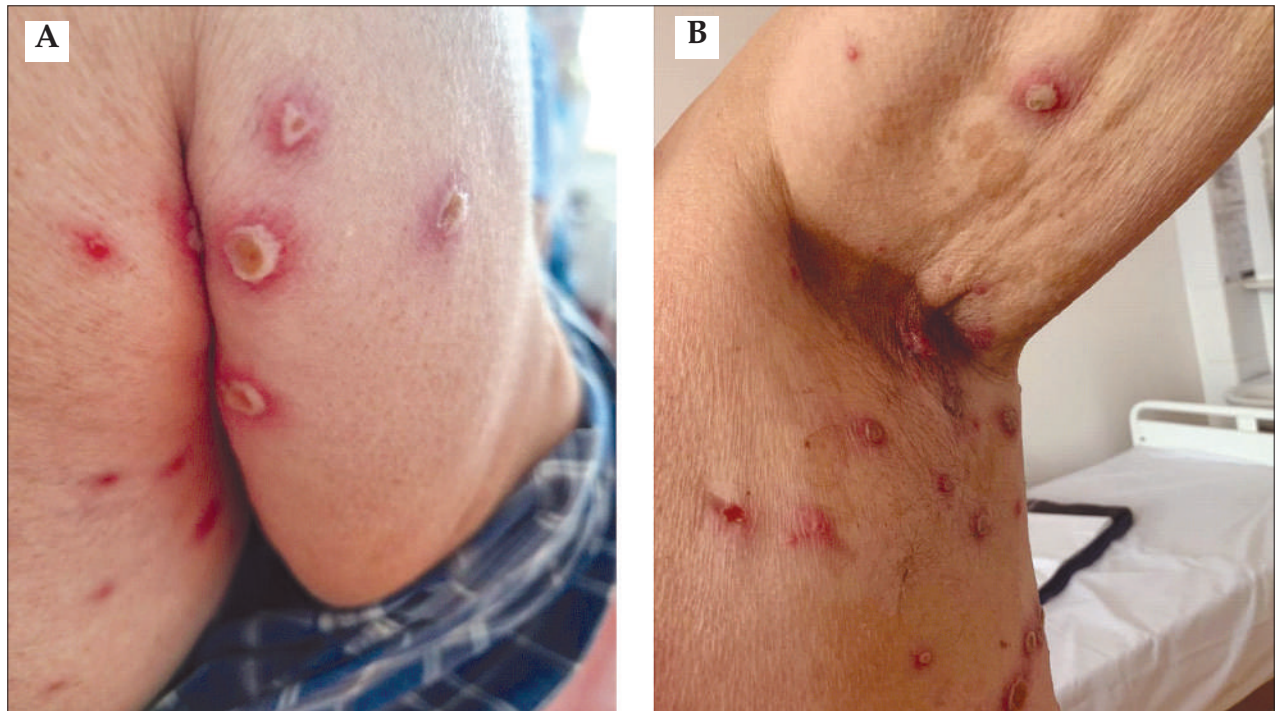


Figura 1. CAZUL 1 - Imagini realizate la prima prezentare în Clinică. A. Eroziuni post-buloase și bule flasce la nivelul feței dorsale a brațului drept. B. Eroziuni post-buloase și bule flasce la nivel axilar stâng.

Figure 1. CASE 1 - Images taken at the first presentation in the Clinic. A. Post-bullous erosions and flaccid blisters on the dorsal surface of the right arm. B. Post-bullous erosions and flaccid blisters in the left axillary region.

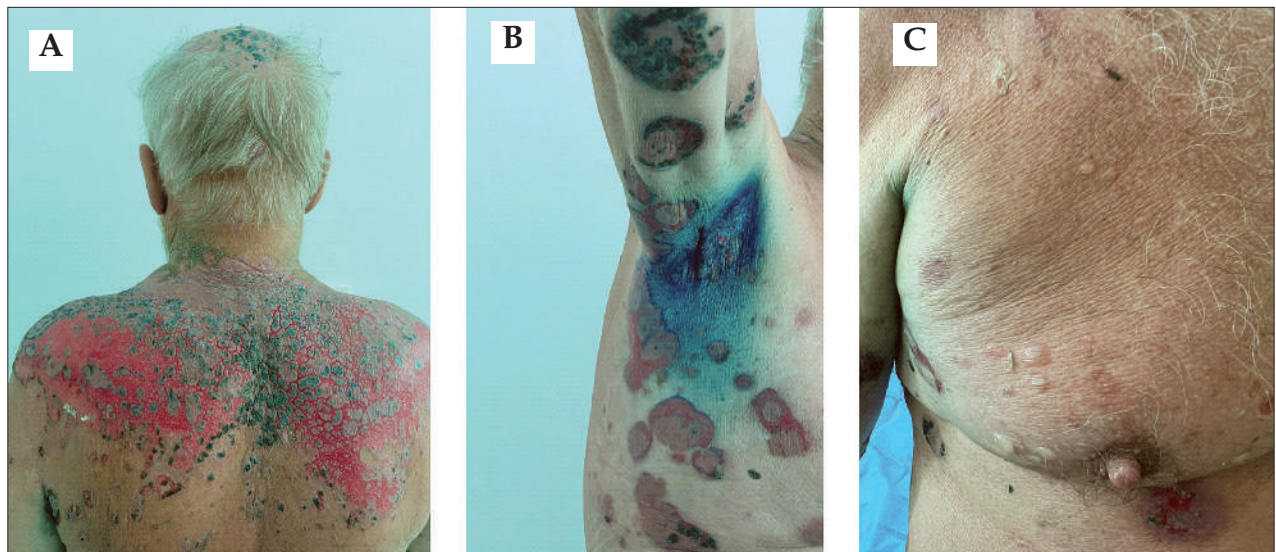


Figura 2. CAZUL 1 - Imagini realizate la a doua prezentare în Clinică. A. Eroziuni post-buloase suprapuse cu zone de arsură solară. B. Eroziuni post-buloase și bule flasce la nivel axilar drept. C. Bule flasce glandă mamară dreaptă.

Figure 2. CASE 1 - Images taken at the second presentation in the Clinic. A. Post-bullous erosions with areas of sunburn. B. Post-bullous erosions and flaccid blisters in the right axillary region. C. Flaccid blisters on the right mammary gland.



Figura 3. CAZUL 2 - Imagini realizate la prima prezentare în Clinică (2020). A. Eroziuni post-buloase și bule flasce localizate la nivelul toracelui anterior și abdomenului. B. Eroziuni post-buloase la nivelul cavității orale și vestibulului nazal. C. Eroziuni post-buloase și bule flasce localizate la nivelul zonei inghinale stângi și feței anterioare a coapsei stângi.
Figure 3. CASE 2 - Images taken at the first presentation in the Clinic (2020). A. Post-bullous erosions and flaccid blisters located on the anterior chest and abdomen. B. Post-bullous erosions in the oral cavity and nasal vestibule. C. Post-bullous erosions and flaccid blisters located in the left inguinal region and the anterior part of the left thigh.



Figura 4. CAZUL 2 - Imagini realizate la a doua prezentare în Clinică (iulie 2024). A. Eroziuni post-buloase localizate la nivelul lizierei anterioare a scalpului. B. Eroziuni post-buloase și bule flasce localizate la nivelul toracelui anterior.
Figure 4. CASE 2 - Images taken at the second presentation in the Clinic (July 2024). A. Post-bullous erosions located at the anterior hairline of the scalp. B. Post-bullous erosions and flaccid blisters located on the anterior chest.



Figura 5. CAZUL 3 - Imagini realizate la prima prezentare în Clinică (aprilie 2024). A. Eroziune post-buloasă localizată la nivelul cicatricii post-cezariană.

Figure 5. CASE 3 - Images taken at the first presentation in the Clinic (April 2024). A. Post-bullous erosion located at the site of the cesarean scar.



Figura 6. CAZUL 3 - Imagini realizate la a doua prezentare în Clinică (iulie 2024). A. Eroziune post-buloasă localizată la nivelul scalpului. B. Eroziune post-buloasă localizată la nivelul cicatricii post-cezariană.

Figure 6. CASE 3 - Images taken at the second presentation in the Clinic (July 2024). A. Post-bullous erosion located at the site of the scalp. B. Post-bullous erosion located at the site of the cesarean scar.



Figura 7. CAZUL 4 - Imagini realizate la prezentarea în Clinică (mai 2023). A. Eroziuni post-buloase localizate la nivelul toracelui anterior. B. Eroziuni post-buloase localizate la nivelul zonei frontale

Figure 7. CASE 4 - Images taken at the presentation in the Clinic (May 2023). A. Post-bullous erosions located on the anterior chest. B. Post-bullous erosions located on the frontal area.



Figura 8. CAZUL 4 - Imagine realizată la a doua prezentare în Clinică (iulie 2024). A. Eroziuni post-buloase localizate la nivelul toracelui anterior.

Figure 8. CASE 4 - Image taken at the second presentation in the Clinic (July 2024). A. Post-bullous erosions located on the anterior chest.

Datele pacienților au fost analizate retrospectiv și s-a concluzionat faptul că la 42 dintre pacienți au apărut 117 recăderi pe parcursul primăverii și verii [10].

Un alt studiu a folosit date din eșantionul național de spitalizare din perioada 2002–2012 din SUA, eșantion reprezentat de 68.476.920 de pacienți (copii și adulți). Studiul a dorit să evidențieze impactul expunerii la ultraviolete, al factorilor climatici și al poluanților asupra pemfigusului și dacă acești factori sunt asociați cu exacerbarea bolii. Studiul a obiectivat faptul că cele mai multe prezentări în spital pentru acutizarea pemfigusului au avut loc în lunile de vară și toamnă (iunie-noiembrie), cu cele mai mari rate în iulie și octombrie. Astfel, studiul a concluzionat că temperaturile crescute, expunerea la UV și poluarea aerului sunt asociate cu o incidență crescută a ratei de spitalizare în cazul pacienților cu pemfigus [11].

Materiale și Metode

Raportăm patru cazuri de pemfigus vulgar controlat medicamentos, cunoscute Clinicii de Dermatovenerologie Iași, care au prezentat exacerbarea leziunilor cutanate buloase după

pacienții concluzia că 42 de ei au experimentat 117 relapsuri în timpul primăverii și verii [10].

Alt studiu a folosit date din National Inpatient Sample (2002–2012) în SUA, cuprinzând 68,476,920 pacienți (copii și adulți). Studiul a avut scopul de a evidenția impactul expunerii la UV, factorii climatici și poluanții asupra pemfigusului și dacă acești factori sunt asociați cu exacerbarea bolii. Studiul a obiectivat faptul că cele mai multe prezentări în spital pentru acutizarea pemfigusului au avut loc în lunile de vară și toamnă (iunie-noiembrie), cu cele mai mari rate în iulie și octombrie. Astfel, studiul a concluzionat că temperaturile crescute, expunerea la UV și poluarea aerului sunt asociate cu o incidență crescută a ratei de spitalizare în cazul pacienților cu pemfigus [11].

Materials and Methods

We report four cases of medically controlled pemphigus vulgaris known to the Dermatology and Venereology Clinic in Iași, who presented with exacerbation of bullous skin lesions following prolonged sun exposure between June and July 2024.

expunerea prelungită la soare și care s-au adresat Clinicii în perioada iunie-iulie 2024.

Primul pacient, în vârstă de 67 de ani, cunoscut cu BPOC și disfonie persistentă, se prezintă pentru prima dată în Clinică în data de iunie 2024 în contextul apariției și persistenței de aproximativ 3 săptămâni anterior prezentării a unor bule și eroziuni post-buloase, dureroase, localizate la nivelul întregului corp, cavității bucale și zonei inghinale. Prezintă, de asemenea, hiperemie conjunctivală cu ectropion și secreții seroase în cantitate medie la nivelul ochiului stâng.

În luna iunie s-a efectuat imunofluorescență directă, citodiagnostic Tzanck și biopsie cutanată, investigații care au confirmat diagnosticul de pemfigus vulgar. Pe parcursul internării s-a administrat corticoterapie sistemică, antibioterapie, respectiv dermatocorticoizi topici și badijonaj bucal cu corticosteroid, cu evoluție clinică favorabilă.

În iulie 2024, pacientul revine în clinică cu leziuni acutizate de pemfigus vulgar, mult mai grave din punct de vedere clinic comparativ cu prima prezentare în spital, localizate la nivelul toracelui antero-posterior, membrilor superioare și inferioare, scalpului și trunchiului, alternând cu zone de arsură solară, consecutiv expunerii repetate și de lungă durată la soare, pacientul considerând că "soarele usucă bulele".

Un alt pacient în vârstă de 46 de ani, diagnosticat și confirmat anatomopatologic cu pemfigus vulgar în decembrie 2020, aflat sub tratament cronic sistemic cu imunosupresoare și corticosteroizi, se prezintă în iulie 2024 în Clinică pentru apariția și persistența unor bule flasce și eroziuni post-buloase, dureroase, bine delimitate, localizate la nivelul lizierei anterioare a scalpului și toracelui antero-posterior, după ce s-a expus la soare în mod repetat și excesiv în agricultură, pacientul fiind agricultor de meserie.

O altă pacientă, în vârstă de 23 ani, cunoscută și confirmată anatomopatologic cu pemfigus vulgar din aprilie 2024, atunci când a prezentat bule și eroziuni post-buloase, cu cruste gălbui pe suprafață, dureroase, localizate la nivelul cicatricii post-cezariană și axilar drept și la nivelul căroră s-au aplicat diferite preparate topice, dar și tratament sistemic cu Diprophos, cu evoluție clinică lent favorabilă, a revenit în Clinica de Dermatologie Iași în iulie 2024 pentru acutizarea leziunilor de pemfigus la nivelul cicatricii

The first patient, a 67-year-old man known to have COPD and persistent dysphonia, presented for the first time at the Clinic in June 2024 due to the appearance and persistence of bullae and post-bullous erosions for approximately three weeks before presentation, located on the entire body, oral cavity, and inguinal region (Fig. 1). He also presented conjunctival hyperemia with ectropion and moderate serous secretions in the left eye. In June, direct immunofluorescence, Tzanck cytodiagnosis, and skin biopsy were performed, confirming the diagnosis of pemphigus vulgaris. During hospitalization, systemic corticosteroids, antibiotics, topical corticosteroids, and oral corticosteroid rinses were administered, with favorable clinical evolution.

In July 2024, the patient returned to the clinic with significantly worsened PV lesions, much more severe clinically compared to the first hospital presentation. The lesions were located on the anterior-posterior thorax, upper and lower limbs, scalp, and trunk, alternating with areas of sunburn, following repeated and prolonged sun exposure, as the patient believed that "the sun dries the blisters" (Fig. 2).

Another patient, 46 years old, diagnosed and confirmed anatomopathologically with pemphigus vulgaris in December 2020 (Fig. 3), currently undergoing chronic systemic treatment with immunosuppressants and corticosteroids, presents in July 2024 at the Clinic due to the appearance and persistence of flaccid blisters and post-bullous erosions, painful, well-defined, located on the anterior hairline of the scalp and the anterior-posterior thorax (Fig. 4), after repeated and excessive sun exposure in agriculture, the patient being a farmer by profession.

Another patient, 23 years old, known and confirmed anatomopathologically with pemphigus vulgaris since April 2024, when she presented with blisters and post-bullous erosions, with yellowish crusts on the surface, painful, localized at the site of a cesarean scar and the right axilla (Fig. 5), and for which various topical preparations were applied, as well as systemic treatment with Diprophos, showing a slow, clinically favorable progression, returned to the Dermatology Clinic in Iași in July 2024 for the exacerbation of pemphigus lesions at the previously mentioned scar site and the appearance

anterior menționate și apariția unor leziuni noi pe scalp, după expunerea prelungită la soare în timpul zilei (38-40 grade C).

Ultimul pacient, în vârstă de 41 de ani, cunoscut Clinicii de Dermatologie Iași cu diagnosticul de pemfigus vulgar confirmat anatomopatologic din mai 2023, aflat sub tratament sistemic cu corticosteroizi, se prezintă în iulie 2024 pentru apariția unor noi eroziuni post-buloase, bine delimitate și a numeroase bule flasce, rotund-ovalare, bine delimitate, diseminate la nivelul toracelui anterior, după expunere prelungită la soare în vacanța la mare, în ultimele două săptămâni anterior prezentării.

Rezultate

Patru pacienți cu pemfigus vulgar (PV) controlat medicamentos au fost incluși în studiu, toți prezentând exacerbări după expunerea prelungită la soare. Pacienții aveau vârste cuprinse între 23 și 67 de ani, iar leziunile au apărut predominant în zonele expuse la soare, precum toracele, membrele și scalpul. Toți pacienții au prezentat bule flasce și eroziuni post-buloase, severitatea acestora variind în funcție de durata expunerii solare. S-a observat o creștere semnificativă a gravității leziunilor după expunerea la soare. Exacerbările au variat de la agravări ușoare la leziuni severe, însoțite de durere intensificată și prurit. În majoritatea cazurilor, leziunile au fost localizate pe toracele anterior și posterior, membrele superioare și scalp. Exacerbările au fost cele mai pronunțate în lunile de vară, iar severitatea leziunilor a crescut odată cu expunerea continuă la soare.

Pentru fiecare pacient, diagnosticul de PV a fost confirmat prin imunofluorescență directă, citodiagnostic Tzanck și biopsii cutanate. Aceste investigații au evidențiat prezența acantolizei intraepidermice, caracteristică PV. Imunofluorescența directă a relevat autoanticorpi IgG direcționați împotriva desmogleinei 1 și 3, confirmând astfel diagnosticul de PV.

Discuții

Etiopatogenia pemfigusului este în mare parte necunoscută. Au fost descriși mai mulți factori declanșatori care induc sau exacerbează boala, precum medicamentele, vaccinurile, sar-

of new lesions on the scalp (Fig. 6), after prolonged sun exposure during the day (38-40°C).

The last patient, 41 years old, known to the Dermatology Clinic in Iași with a diagnosis of pemphigus vulgaris confirmed anatomopathologically since May 2023 (Fig. 7), currently undergoing systemic corticosteroid treatment, presents in July 2024 with the appearance of new post-bullous erosions, well-defined, and numerous flaccid, round-oval, well-defined blisters, disseminated on the anterior chest (Fig. 8), after prolonged sun exposure during a seaside vacation in the two weeks prior to the presentation.

Results

Four patients with medically controlled pemphigus vulgaris (PV) were included in the study, all presenting with exacerbations following prolonged sun exposure. The patients were aged between 23 and 67 years, and their lesions primarily appeared on sun-exposed areas such as the thorax, limbs, and scalp. All patients exhibited flaccid blisters and post-bullous erosions, with varying degrees of severity based on the extent of sun exposure. All patients showed a significant increase in lesion severity after sun exposure. The exacerbations ranged from mild worsening to severe lesions with increased pain and pruritus. Lesions appeared on the anterior and posterior chest, upper limbs, and scalp in the majority of patients. The exacerbation was most notable during the summer months, with lesions becoming more severe with continued exposure to sunlight. For each patient, PV was confirmed through direct immunofluorescence, Tzanck cytodiagnosis, and skin biopsies. These diagnostic tests confirmed the presence of intraepidermal acantholysis, characteristic of PV. Direct immunofluorescence revealed IgG autoantibodies targeting desmoglein 1 and 3, aligning with the diagnosis of PV.

Discussions

The etiology of pemphigus is largely unknown. Several triggering factors have been described that induce or exacerbate the disease, such as medications, vaccines, pregnancy,

cina, radiațiile, stresul emoțional, infecțiile, dieta sau alți factori externi. Aceștia acționează sinergic cu factorii predispozanți, precum susceptibilitatea genetică și comorbiditățile coexistente [12].

Pemfigusul vulgar rezultă dintr-o reacție cu autoanticorpii IgG serici care sunt direcționați împotriva desmozomilor de pe keratinocite din membrana celulară, perturbând activitatea desmozomală. Moleculele desmozomale, în special desmogleina 3 și desmogleina 1, aparțin familiei cadherinei, aceasta fiind responsabilă pentru adeziunea celulelor epiteliale. În fazele inițiale ale bolii sunt prezente leziunile orale ca urmare a dezvoltării autoanticorpilor împotriva desmogleinei 3. În fazele mai avansate ale bolii, atunci când apar atât leziuni cutanate, cât și orale, sunt incriminați anticorpii împotriva desmogleinei 1 și desmogleinei 3. Acest lucru se datorează faptului că desmogleina 3 este exprimată mai ales în mucoasa bucală, în timp ce la nivel cutanat sunt prezente ambele tipuri de desmogleină. Anticorpii serici de tip IgG sunt responsabili în principal de dezvoltarea PV, luând în considerare faptul că IgG1 indică faza de remisie, iar IgG4 faza activă a bolii.

Atât cazurile din literatură anterior menționate, cât și cele din clinica de Dermatologie Iași sugerează o exacerbare a spitalizărilor de PV în lunile de vară. Acest fenomen ar putea fi asociat cu expunerea la soare și temperatura aerului. De fapt, primăvara și vara temperaturile ridicate și, de obicei, expunerea la soare mai frecventă comparativ cu iarna și toamna, pot incrimina aceste anotimpuri în afectarea procesului de epitelizare și, consecutiv, în inducerea PV.

Totodată, în pofida faptului că afecțiunile buloase autoimune nu sunt considerate fotodermatoze, utilizarea unei creme de protecție solară cu SPF50+ și evitarea expunerii la soare sunt recomandate pentru acești pacienți.

Concluzii

Radiațiile UV implicate în imunosupresie și imunomodulare benefice în afecțiuni precum psoriazisul sunt nefavorabile în patologia buloasă autoimună prin inducerea acantolizei la nivel epidermic.

radiation, emotional stress, infections, diet, or other external factors. These act synergistically with predisposing factors such as genetic susceptibility and coexisting comorbidities [12]. Pemphigus vulgaris results from a reaction with serum IgG autoantibodies directed against desmosomes on keratinocytes in the cell membrane, disrupting desmosomal activity. Desmosomal molecules, especially desmoglein 3 and desmoglein 1, belong to the cadherin family, which is responsible for epithelial cell adhesion. In the early stages of the disease, oral lesions are present due to the development of autoantibodies against desmoglein 3. In more advanced stages of the disease, when both skin and oral lesions appear, antibodies against both desmoglein 1 and desmoglein 3 are implicated. This is because desmoglein 3 is primarily expressed in the mucosal epithelium, whereas both types of desmoglein are present in the skin. Serum IgG antibodies are primarily responsible for the development of PV, considering that IgG1 indicates the remission phase, while IgG4 indicates the active phase of the disease. Both the cases mentioned in the literature and those in the Dermatology Clinic of Iași suggest an exacerbation of PV hospitalizations during the summer months. This phenomenon could be associated with sun exposure and air temperature. In fact, high temperatures during spring and summer, as well as more frequent sun exposure compared to winter and autumn, may contribute to these seasons' impact on the epithelialization process and, consequently, on the induction of PV. Moreover, despite autoimmune blistering diseases not being considered photodermatoses, the use of a sunscreen with SPF50+ and avoiding sun exposure is recommended for these patients.

Conclusions

UV radiation, involved in immunosuppression and immunomodulation beneficial in conditions such as psoriasis, is unfavorable in autoimmune blistering pathologies by inducing acantholysis at the epidermal level. The increase in temperature and exposure to UV radiation could be associated with an increase in the incidence of hospitalization for pemphigus vulgaris.

Creșterea temperaturii și expunerea la radiații UV ar putea fi asociate cu creșterea incidenței spitalizării pemfigusului vulgar.

Pacienții cu pemfigus pot beneficia de evitarea acestor potențiali factori declanșatori de mediu și trebuie să reducă la minimum activitățile care pot traumatiza pielea și membranele mucoase în timpul fazelor active ale bolii.

Pemphigus patients may benefit from avoiding these potential environmental triggering factors and should minimize activities that may traumatize the skin and mucous membranes during active phases of the disease.

Bibliografie/Bibliography

1. Di Lernia V, Casanova DM, Goldust M et al. Pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid: Update on diagnosis and treatment. *Dermatol Pract Concept* 2020; 10(3): e2020050. <https://doi.org/10.5826/dpc.1003a50>
2. Pile HD, Yarrarapu SNS, Crane JS. Drug induced pemphigus. *StatPearls* 2023.
3. Mohammadi F, Khalili Z, Marashi SM et al. The potential roles of herpesvirus and cytomegalovirus in the exacerbation of pemphigus vulgaris. *Dermatol Pract Concept* 2018; 8: 262–271. <https://doi.org/10.5826/dpc.0804a03>
4. D'Astolfo R, Quintarelli L, Corrà A et al. Environmental factors in autoimmune bullous diseases with a focus on seasonality: New insights. *Dermatol Rep* 2023; 15(3): 9641.
5. Subadra K, S S, Warriar SA. Oral pemphigus vulgaris. *Cureus* 2021; 13(9): e18005. <https://doi.org/10.7759/cureus.18005>
6. Kang S, Kim KH, Kwon M, et al. The mechanisms of UV-induced skin aging and its prevention. *J Dermatol Sci* 2020; 98(2): 79-85. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.02.003>
7. Kawana S, Nishiyama S. Involvement of membrane attack complex of complement in UV-B-induced acantholysis in pemphigus. *Arch Dermatol* 1990; 126(5): 623–626.
8. Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, Kazandjieva J, Kuzeva V. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980–1995). *Int J Dermatol* 2000; 39(2): 104–108. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2000.00864.x>
9. D'Astolfo R, Quintarelli L, Corrà A et al. Environmental factors in autoimmune bullous diseases with a focus on seasonality: *New insights*. *Dermatol Rep* 2023; 15(3): 9641. <https://doi.org/10.4081/dr.2023.9641>
10. Moro F, Sinagra JL, Fania L et al. Pemphigus: trigger and predisposing factors. *Dermatology* 2023; 10: 1326359. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1326359>
11. Ren Z, Hsu D, Brieva J, Silverberg JI. Association between climate, pollution and hospitalization for pemphigus in the USA. *Clin Exp Dermatol* 2018; 44(2): 135–143. <https://doi.org/10.1111/ced.13650>
12. Moro F, Sinagra JLM, Salemme A et al. *Frontiers in Medicine*. *Front Med* 2023; 10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1326359>

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Adina-Elena Micu

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași
Strada Petre Andrei, nr. 31, ap. 5, Iași, România
adinaursache096@gmail.com

Correspondance address: Adina-Elena Micu

“Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iași
Street Petre Andrei, no. 31, apt. 5, Iași, Romania
adinaursache096@gmail.com