

8. MALATTIE BOLLOSE AUTOIMMUNI

(prof.ssa Piraccini – prof.ssa Dika)

8.1 INTRODUZIONE

Le **malattie bollose autoimmuni** si inseriscono nel grande capitolo delle **malattie bollose**, malattie di interesse dermatologico che, nel corso della malattia, inducono la formazione di bolle. In realtà molte patologie possono portare a manifestazioni bollose (come infezioni, ustioni, ecc.), ma in questo capitolo ci si soffermerà sulle **MBA – Malattie Bollose Autoimmuni**. Esse vengono analogamente definite come **bollosi/bullosi autoimmuni**.

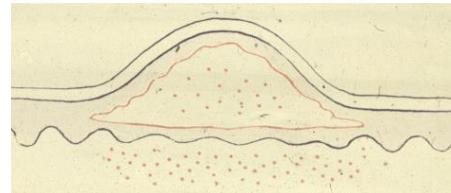
Le malattie bullose autoimmuni sono considerate rare e devono pertanto essere seguite in centri specialistici.

8.1.1 Classificazione

Le MBA (e in generale tutte le malattie bollose) possono essere distinte in base al *tipo di bolla*:

- Malattie bollose autoimmuni **intraepidermiche**

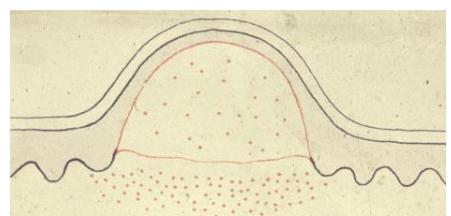
Sono tipiche del gruppo di malattie che fanno capo al *pemfigo*. In questo caso il distacco bolloso si verifica a livello dello strato spinoso dell'epidermide determinando la formazione di una bolla dove sia il tetto che il pavimento rimangono intraepidermici. Fanno esempio tutte le *patologie del gruppo pemfigo*.



- Malattie bollose autoimmuni **subepidermiche**

A questa seconda categoria appartengono invece alle malattie del gruppo dei *pemfigoidi*. Il distacco che porta alla formazione della bolla si verifica tra i due strati della cute: il tetto rimarrà di pertinenza dell'epidermide, mentre la base sarà costituita dal derma. Esempî:

- pemfigoide (bolloso, mucoso, gravidanza);
- dermatite erpetiforme di Düring;
- dermatite a IgA lineari;
- epidermolisi bollosa acquisita.



8.1.2 Bolla – eziopatogenesi

La **bolla** si forma a causa del distacco di uno o più strati dell'epidermide e del derma, quindi le cellule si allontanano tra loro formando uno spazio luminale. Le patologie che inducono questo tipo di alterazione sono molte e con meccanismi differenti.

Dal punto di vista patogenetico sono di estrema importanza le *proteine* di adesione intercellulare, che permettono il contatto e l'adesione tra i cheratinociti. Esempî noti sono i *desmosomi* nel rapporto cellula-cellula e gli *emidesmosomi* nel contatto cheratinociti (epidermide)-derma.

Le *bolle intraepidermiche* si vengono a formare per la separazione di cellule epidermiche; le cause possono essere differenti a seconda della malattia: in caso di infezione da *Herpes Simplex* si ha la formazione di bolle per edema intracellulare; in caso di *eczema* si riscontra invece edema intercellulare; invece nel caso del *pemfigo* le cellule si distaccano per acantolisi [ovvero per distruzione dei ponti intercellulari].

Le *bolle subepidermiche*, invece, possono svilupparsi per modificazioni dei cheratinociti basali (*lichen planus*), per alterazioni della giunzione dermo-epidermica (*pemfigoide bolloso*) o del derma superficiale (*epidermolisi bollosa acquisita*).

8.2 PEMFIGO

Def. Più propriamente si parla di **malattie del gruppo del pemfigo**, definite come gruppo di patologie infiammatorie cutanee caratterizzate dalla formazione di *bolle intraepidermiche, acantolitiche, autoimmuni*. Le malattie del gruppo pemfigo sono malattie *cutanee e mucosali*. Sono patologie gravi! L'andamento è cronico e progressivo e, se non curato tempestivamente, può risultare addirittura *fatale* (malattia mortale in epoca pre-corticosteroidi).

Hanno un picco di incidenza bimodale: giovanile e anziano (differenza pemfigoidi).

8.2.1 Eziologia

Il pemfigo è sicuramente una **patologia multifattoriale**: vi è una predisposizione genetica sulla quale agiscono fattori aggravanti di tipo ambientale. Per quanto riguarda la *predisposizione genetica* sono state evidenziate forti associazioni con **alotipi HLA** [HLA-D: RB1*0402 e DQB1*0503], mentre i *fattori ambientali* sono riconducibili all'acronimo “**PEMPHIGUS**” [*Pesticides* (pentacloro-fenolo), *Malignancy* (malattie linfoproliferative), *Pharmaceuticals* (gruppi sulfidrilici, tiolici, fenolici ed altri), *Hormones* (terapia estro-progestinica), *Infections* (HSV, HHV8), *Gastronomy* (famiglia delle alliacee, tannini), *Ultraviolet radiation* (UVA, UVB, X e infrarossi), *Stress*].

8.2.2 Patogenesi

La trattazione della patogenesi non può che partire dalla spiegazione delle strutture che connettono tra loro i cheratinociti cutanei e mucosali: i **desmosomi** [formanti giunzioni aderenti].

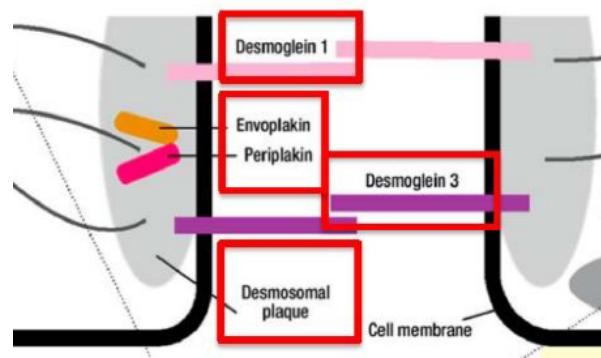
Si ricordi che i cheratinociti sono tenuti assieme da una classe di proteine che prende il nome di **caderine**. Sono proteine transmembrana distinguibili in due grandi famiglie: *caderine desmosomiche* deputate alla formazione delle giunzioni desmosomiali (es: **desmogleina 1 e 3**) e *caderine “classiche”* deputate alla formazione di giunzioni aderenti.

Il primo tipo di caderine citate è componente strutturale fondamentale dei **desmosomi**. Essi sono delle complesse strutture disposte a “ponte” tra diversi cheratinociti. Sono costituiti da:

- La **placca desmosomiale** (o placca di adesione), ovvero una resistente struttura citosolica che funge da scaffold per le altre proteine: la placca intracellularare è costituita da *desmoplachina* e la *placoglobina*, proteine con una funzione strutturale fondamentale → connettere le caderine allo scheletro cellulare.
- Le **caderine desmosomiche** che sono le vere strutture d’interfaccia; proteine che, ancorate alla placca, si portano dal versante citosolico a quello extracellulare attraversando la membrana e raggiungendo lo spazio intercellulare, dove “cercano” caderine analoghe per la costituzione del vero e proprio ponte.

Tra le caderine desmosomiali si ricordano la **desmocollina**, la **desmoplachina** e la **desmogleina**, delle quali si riconoscono diversi istotipi: tra i più importanti si ricordano sicuramente la *desmogleina 1* (Dsg-1, isoforma cutanea superficiale) e la *desmogleina 3* (Dsg-3, tipica delle mucose e degli strati profondi della cute). Queste proteine sono le protagoniste del pemfigo, in quanto attaccate da immunoglobuline della classe G auto-reattive.

La patogenesi del pemfigo è dunque **autoimmune**: si formano degli Ab di classe **IgG** che, legandosi coi propri Ag, si fissano alla membrana plasmatica dei cheratinociti,



causandone il distacco per interferenza diretta sulla funzione adesiva della desmogleina. Questi Ab sono:

- **Ab-anti-desmoplachina;**
- **Ab-anti-desmocollina;**
- **Ab-anti-Dsg3 (mucosale);**
- **Ab-anti-Dsg1 (cutanea).**

Questi ultimi per *epitopi conformazionali EC1 ed EC2* per la desmogleina 1 e la desmogleina 3.

[La formazione dell'immunocomplexo induce la produzione di proteasi per il loro smaltimento, le quali in ultima analisi portano alla *dissoluzione dei desmosomi*.] La dissoluzione dei desmosomi viene definita **acantolisi** e ha come conseguenza diretta il distacco dei cheratinociti. Questo allontanamento delle singole cellule cheratinocitiche predispone alla formazione di una cavità, successivamente colmata da siero prodotto dal derma sottostante: il risultato finale è dunque una *bolla intraepidermica* che può formarsi per meccanismi autoimmuni sia a livello della cute che a livello della mucosa.

8.2.3 Varietà di pemfigo

Come detto, esistono diverse malattie appartenenti al gruppo pemfigo. Tra queste vanno ricordate:

1. *Pemfigo Volgare*, con acantolisi profonda (soprabasale), la variante più importante sia come epidemiologia sia come clinica (80% dei casi);
2. *Pemfigo Foliaceo*, con acantolisi superficiale (sottocornea);
3. *Pemfigo Foliaceo Endemico*, variante del foliaceo;
4. *Pemfigo Eritematoso o Seborroico*, anch'esso con acantolisi superficiale;
5. *Pemfigo Paraneoplastico*, associato a neoplasie maligne;
6. *Pemfigo a IgA*, caratterizzato da autoanticorpi tutti di classe IgA;
7. *Pemfigo indotto da farmaci*;
8. *Pemfigo Vegetante*, variante del volgare.

Pemfigo volgare

Def. Grave dermatosi caratterizzata da un'eruzione monomorfa di elementi bollosi che interessa la *cute* e le *mucose*, a decorso *cronico* e a evoluzione *progressiva*, con esito spesso *fatale*.

- Il pemfigo volgare è una *dermatosi bollosa grave*, che può portare a esito anche fatale.
- Presenta andamento cronico: si alternano momenti di esacerbazione e riaccensione della malattia con momenti di remissione e stasi.
- Si ha prima coinvolgimento delle mucose e solo successivamente coinvolgimento cutaneo. Questo è un aspetto caratteristico da ricordare perché dimostra l'aspetto insidioso della malattia che si presenta in soggetti apparentemente sani. Il motivo di tale andamento risulta nel fatto che inizialmente si hanno solo **Ab-anti-Dsg3** (tipici mucosali) e solo successivamente vengono prodotti anche **Ab-anti-Dsg1** (cutanei).

Epidemiologia

Il *pemfigo volgare* rappresenta circa l'80% dei casi totali di pemfigo, colpendo indistintamente uomini e donne, in particolare nella fascia d'età tra i 40 e i 60 anni.

Ha incidenza differenze a seconda delle aree geografiche: Iran, Giappone e Medio Oriente. In generale è una patologia con incidenza in aumento.

La mortalità era altissima prima dell'avvento dei corticosteroidi sistemicci, oggi abbiamo a disposizione corticosteroidi e altre molecole come il Rituximab (anticorpo monoclonale anti-CD20) che ci hanno ampiamente aiutato nella gestione di questi pazienti. Oggi la mortalità rimane stabile a 1,6-12%.

Quadro clinico

Il pemfigo volgare ha un decorso cronico e ingravescente, che vede l’alternarsi di momenti di stasi e attività della malattia.



Esordio (mucosale): nella fase iniziale le *lesioni* sono spesso localizzate e insidiose in soggetti apparentemente sani. Nella maggior parte dei casi esordisce con *erosioni del cavo orale*. Tali erosioni sono esiti di rottura di bolle intraepidermiche di aspetto torbido e maleodoranti. Col tempo, si può avere anche compromissione del derma e si avrà **dolore**. La mucosa può rimanere l'unica localizzazione visibile anche per molto tempo. Sono possibili sintomi soggettivi come **dolore, bruciore, e cattivo odore**.

Più frequentemente si riscontrano a livello di *guance e gengive*, ma possono essere colpite anche labbra, mucosa geniena, lingua, palato duro e molle, epiglottide, faringe, laringe, arrivando a causare persino disfonia e disfagia, nonché dispnea. A volte si ha erosione del colletto dentario, il che costringe il paziente a recarsi dal dentista.



Quindi normalmente la prima manifestazione è a livello del cavo orale e solo successivamente a livello cutaneo. Inoltre, è molto raro osservare lesioni bollose integre, poiché le bolle vanno facilmente incontro a rottura per stress meccanico soprattutto a livello orale.

La facilità con la quale erodono giustifica l'insorgenza del dolore e la loro evoluzione ed estensione senza riparare o rigenerarsi a seguito di trattamento: hanno forte tendenza a *recidivare* per mesi nelle stesse sedi. Sono erosioni che riepitelizzano con molta difficoltà, per cui il paziente lamenterebbe **dolore, disfagia** per esacerbazione del dolore alla deglutizione, **alito fetido** per eventuale sovrainfusione batterica, **raucedine** per eventuale coinvolgimento laringeo.

Evoluzione (cutanea): a questo punto è lecito parlare di **eruzione bollosa generalizzata** con coinvolgimento cutaneo esteso. L'esordio cutaneo è *brusco* (talora settimane o mesi, ma raramente). Si presentano *bolle flaccide, a contenuto limpido* inizialmente e di dimensioni variabili. Insorgono normalmente su cute sana, non eritematoso.



Dopo la fase di eruzione bollosa si passa velocemente alla fase *squamo-crostosa*, dove le bolle flaccide iniziali vanno *rapidamente* incontro a *rottura*, lasciando arre rosse intenso ed *erosioni* circondate da lembi di epidermide scollata e infine si avranno *esiti cicatriziali pigmentari*. L'estensione delle erosioni si verifica per il progressivo scollamento dei margini e la comparsa di nuove bolle a gittate successive.

La spiegazione di questo caratteristico *esordio mucoso* e successiva *evoluzione cutanea* riflette la sierologia della malattia: inizialmente vengono prodotti solo **Ab-anti-Dsg3** (tipici delle mucose e dell'epidermide profonda) e in una seconda fase compaiono anche **Ab-anti-Dsg1** [l'esatto contrario del pemfigo foliaceo]. [Questo giustifica anche la rapidità della fase evolutiva della malattia: la cute viene inizialmente danneggiata nei suoi strati più profondi a causa delle proteasi che distruggono i ponti di desmogleina 3; quando compaiono anche gli anticorpi anti-Dsg1, la cute si sfalda molto rapidamente essendo già gravemente compromessa]. Questi cambiamenti sono riscontrabili anche a livello sierologico nel paziente.

Col coinvolgimento cutaneo si ha positività al **segno di Nikolski**: in seguito a pressione e/o sfregamento su cute *sana* si assiste al distacco degli strati superficiali epiteliali per slittamento di quelli sottostanti. La spiegazione del fenomeno è concettualmente semplice: la malattia è sistematica, coinvolge tutta la cute e tutte le mucose. Quindi si avranno certamente delle sedi anatomiche maggiormente interessate a causa della loro posizione particolarmente soggetta alle lesioni, ma essendo la desmogleina ubiquitaria, gli anticorpi auto-reactivi non si troveranno solo esclusivamente nelle aree in cui insorgono le bolle, ma ovunque. Per questo motivo il segno di Nikolski insegna come sia possibile evocare la bolla semplicemente sollecitando la cute. È un segno di grande valore, ma non è costante e neanche patognomonico. Altra caratteristica clinica rilevante è il cosiddetto *polimorfismo lesionale evolutivo*, che in realtà è un **falso polimorfismo**: la malattia, infatti, è monomorfa (ovvero induce la formazione di sole bolle!), ma appare polimorfa a un occhio inesperto a causa dell'evoluzione a cui le lesioni vanno incontro. Il decorso infatti vede: **bolle ⇒ erosione ⇒ crosta ⇒ esiti discromici temporanei**. Si ribadisce il concetto che quando si parla di "*polimorfismo lesionale*" si indica semplicemente la presenza di più lesioni elementari della cute che però non sono diretta conseguenza della patologia. Essa induce solamente la formazione di bolle (lesioni elementari primarie), le quali vanno incontro a rottura o evoluzione per fattori che non derivano direttamente dall'autoimmunità patologica (lesioni elementari secondarie).



Diverso è invece il caso dell'evoluzione: in questo caso si parla infatti di vero e proprio **polimorfismo evolutivo terminale**, con tante possibilità cliniche e prognostiche differenti. Attenzione: quello che cambia non è mai l'esordio della malattia, il quale risulta sempre mucoso e successivamente cutaneo. Qui si parla di polimorfismo evolutivo terminale, ovvero l'andamento della malattia dopo che si è manifestata genericamente in tutto l'organismo.

Più frequentemente:

- La *riparazione* normalmente è *molto lenta*: le erosioni interessano gran parte della superficie cutanea e la perdita di siero è spesso abbondante in (*fase avanzata*).
- Nella *fase terminale* della malattia si avrà addirittura la scomparsa dell'eruzione bollosa.
- Si accompagnano segni di progressivo decadimento delle condizioni generali come *anorexia*, *dimagrimento*, *vomito*, *turbe digestive*, *diarrea* e *cachessia*.
- A tutto questo si possono associare anche *complicanze secondarie*, quali: *processi bronco-pneumonici* (frequentati *ab ingestis*), *sepsi*, *insufficienza cardiocircolatoria* e *insufficienza renale*.



Altri segni e sintomi clinici:

- Il *prurito* è assente, ma le lesioni causano tipicamente un *intenso dolore e bruciore*, non perché le bolle siano direttamente dermiche, ma perché l'erosione che esita nella bolla spesso si complica per altre cause.
- I pazienti soffrono di terribile *alitosi*, in quanto le lesioni mucosali vanno incontro a *sovrainfezioni*.
- Si possono associare a: *timoma, miastenia gravis* e altre *patologie autoimmuni*, così come *neoplasie epiteliali ed emolinfopoietiche*.

L'andamento è **cronico e progressivo**; è fondamentale fare diagnosi precoce poiché, in assenza di trattamento, la malattia può estendersi dalle mucose a tutto l'ambito cutaneo fino a un coinvolgimento viscerale. Infatti, la maggiore preoccupazione per questi pazienti è che la diffusione di queste erosioni può portare anche a problematiche di natura generale, come il **decadimento delle condizioni generali, squilibri idroelettrolitici, sovrainfezioni batteriche**. Ci può essere associazione con **anoressia e dimagrimento** per difficoltà alla nutrizione, **vomito, diarrea, processi broncopneumonici, insufficienza cardiocircolatoria, insufficienza renale**. Prima dell'avvento dei cortisonici, infatti, il pemfigo volgare era mortale entro 1-3 anni per complicanze di tipo infettivo, perdita di liquidi e malnutrizione.

Entra in **diagnosi differenziale** con tante altre patologie che interessano la mucosa orale:

- dermatosi autoimmuni come il pemfigoide bolloso e il pemfigoide mucoso;
- stomatiti erpetiche;
- eritema polimorfo;
- lichen planus delle mucose;
- ulcere aftose.

Pemfigo vegetante

Può essere un'evoluzione del pemfigo volgare o insorgere primitivamente.

È una variante particolare di pemfigo, in quanto raramente si possono rilevare bolle e raramente c'è coinvolgimento mucosale. Quindi nonostante faccia parte delle MBA le sue manifestazioni più tipiche sono *lesioni vegetanti* a livello delle *pieghe* del corpo.

Possono assomigliare a delle verruche, ma si definiscono come erosioni che riparano con *vegetazioni papillomatose* che ne determinano la denominazione.

Il coinvolgimento delle mucose è raro e le localizzazioni cutanee tipiche sono le **pieghe** (piega ascellare, piega inguinale), dove l'attrito porta alla formazione di queste lesioni vegetanti.



Pemfigo foliaceo

Forma rara di una malattia rara. Assomiglia molto all'*eritrodermia*. Si manifesta con bolle superficiali e successiva desquamazione. Caratterizzata da un'**acantolisi molto superficiale (subcorneale)**; clinicamente ricorda un'*eritrodermia esfoliativa generalizzata (DD)*. Insorge anch'esso in persone di mezza età (50-60 anni).

Le bolle sono definite *bolle flaccide*, dunque bolle superficiali localizzate subito sotto lo strato corneo (tetto molto sottile) colme di *siero* proveniente dal derma sottostante.

La relativa fragilità della bolla è comprovata dalla *desquamazione*. La pelle che si desquastra può essere ampia, ma rimane comunque confinata agli strati superficiali dell'epidermide; per questo le lesioni si riparano più velocemente senza lasciare forti tracce.

La caratteristica superficialità delle lesioni si spiega dalla sola presenza di **Ab-anti-Dsg1**. Viene quindi colpita solo la desmogleina 1, tipica della cute superficiale, e non viene alterata la desmogleina 3. Ciò permette una minore aggressività clinica, in quanto la desmogleina 3 permette di compensare laddove la fragilità dell'isoforma 1 non permetterebbe un'adeguata funzione strutturale; è per questo che la malattia non si presenterà mai a livello mucosale o degli strati profondi dell'epidermide.

[Il problema principale è rappresentato dalle sovrainfiezioni].



Pemfigo foliaceo endemico

Variante più aggressiva del pemfigo foliaceo endemica in Brasile e in Nord Africa, caratterizzata da **erosioni molto superficiali a estensione molto rapida** con possibile interessamento di tutto l'ambito cutaneo.

È anche detto *focus selvagno* perché associato a un **bruciore molto intenso**.

[*Si presenta in bambini e giovani adulti.*]

Rimane assente il coinvolgimento mucoso, ma è una forma più aggressiva e più grave. Le lesioni sono dolorose (giunzione?)].

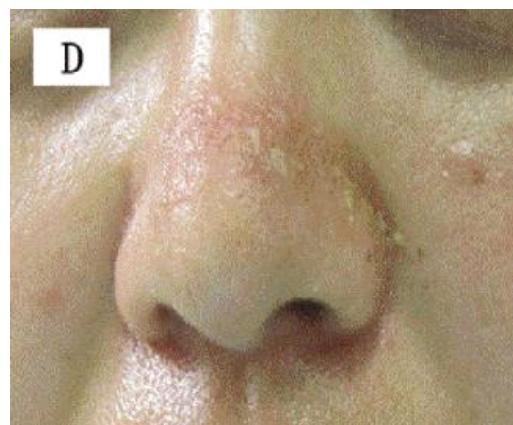
Pemfigo eritematoso o seborroico

Il pemfigo eritematoso è una forma benigna dell'età adulta.

Altra variante rara dall'acantolisi molto superficiale (subcorneale). Si tratta di una forma "benigna" che rimane molto circoscritta e non è associata a mortalità.

Il coinvolgimento tipico riguarda le regioni seborroiche (naso, guance, orecchie), dove si formano delle **bolle estremamente sottili** che evolvono in **chiazzze eritemato-squamose e squamo-croste**; clinicamente ricorda dermatite seborroica (DD), tant'è che viene detto anche *P. seborroico* per la tipica compromissione in aree seborroiche.

Può essere scambiato col **lupus eritematoso** in quanto le regioni anatomiche colpite e il rossore cutaneo possono erroneamente far pensare a una forma di eritema a farfalla.

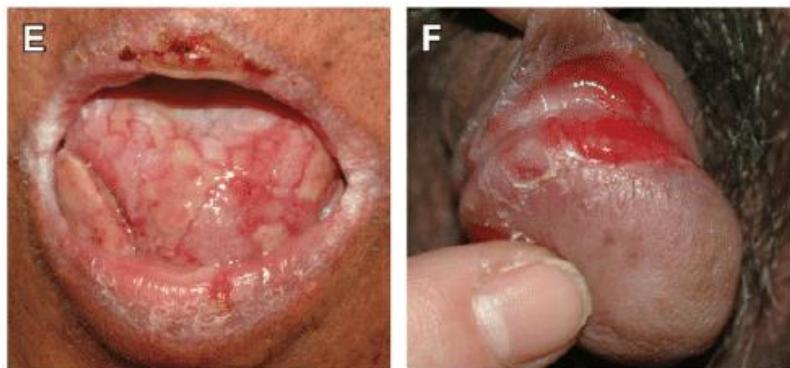


Pemfigo paraneoplastico

Questa forma di pemfigo si associa caratteristicamente a *neoplasie emo-linfo-proliferative* (leucemie e linfomi), per questo motivo sarà tipica di tutte le età ed etnie di pazienti in linea con l'epidemiologia della patologia oncologica di base.

Presenta caratteristiche cliniche atipiche rispetto al pemfigo classico: solitamente si ha un coinvolgimento mucoso molto severo con vere e proprie **ulcerazioni della mucosa orale**, mentre il coinvolgimento cutaneo rimane aspecifico con un aspetto polimorfo: eritema diffuso, vescicole, papule, placche squamose, eritroderma esfoliativo, erosioni, ulcerazioni e lesioni a bersaglio che ricordano un eritema polimorfo (DD). Il coinvolgimento cutaneo è tipico della superficie palmo-plantare e ricorda le lesioni "a coccarda" tipiche dell'*eritema polimorfo*. Il coinvolgimento mucosale (sempre presente in questo caso) solitamente si localizza in maniera estesa a livello della mucosa orale. Non solo, anche la congiuntiva e la mucosa genitale possono essere colpite, simulando la **sindrome di Stevens Johnson**.

Gli autoanticorpi in questo caso sono **Ig-anti-desmoplachina**, una caderina desmosomiale situata a livello profondo dell'epidermide e delle mucose. Per questo motivo, oltre alle morbilità intrinseche legate alla patologia neoplastica di base, si associa una patologia molto aggressiva rappresentata dal pemfigo paraneoplastico. La prognosi, infatti, è sempre infausta ed è legata al coinvolgimento di epitelii vitali come quello polmonare e bronchiolare.



Pemfigo a IgA

Anche chiamato **dermatosi a IgA intercellulare**. Si formano pustole flaccide di forma anulare a livello delle pieghe corporee (inguine e ascelle), ma anche cuoio capelluto, ecc. Raro coinvolgimento mucoso.

Forma "benigna" che si contraddistingue per l'esclusiva presenza di autoanticorpi di classe IgA, diversamente dalle altre varianti in cui si hanno autoanticorpi di classe IgM o IgG a seconda che ci si trovi nella fase acuta o cronica.

La presentazione clinica consiste in **pustole flaccide di forma anulare cercinata** che si sviluppano soprattutto sulle pieghe (ascelle, inguine, porzione prossimale degli arti). La presenza delle pustole è giustificata all'istologia dalla presenza di un infiltrato neutrofilico nell'epidermide e di depositi intercellulari di IgA.

Il coinvolgimento delle mucose è raro.

Se ne distinguono due tipologie:

- **dermatosi ematofilica intraepidermica**;
- **dermatosi subcornea pustolosa**, che ricorda la Sneddon-Wilkinson (dermatosi neutrofila non associata ad autoanticorpi).

La diagnosi si basa infatti sulla dimostrazione di IgA con l'immunofluorescenza.

Pemfigo indotto da farmaci

Ancora una volta, si tratta di una reazione che può essere indotta da una grande varietà di farmaci, alcuni di uso anche piuttosto comune: *antibiotici*, *pirazolici*, *FANS* (è stata dimostrata associazione anche con l'aspirina), *A-II inibitors*, *ACE-inibitori*, ma anche farmaci di interesse neurologico, anti-citochine e tanti altri. Questa patologia sta acquisendo un'importanza sempre maggiore a causa della grande variabilità di farmaci coinvolti, del loro utilizzo in cronico e dell'aumento dell'incidenza diagnostica del pemfigo. Tali farmaci non

sono solo da considerarsi come *induttori*, ma possono anche determinare un *peggioramento della patologia* nei pazienti già affetti da pemfigo. Questo è infatti un grave problema, in quanto bisogna fornire a questi pazienti un elenco dettagliato (e purtroppo molto ampio) di farmaci controindicati.

Farmaci tiolici (*penicillamina, captopril e tiopronina*): contengono un gruppo sulfidrilico –SH che promuove l'acantolisi stimolando enzimi che disaggregano i cheratinociti come l'attivatore tissutale del plasminogeno e inibendo enzimi che ne facilitano l'aggregazione.

Farmaci fenolici (*aspirina, eroina, rifampicina e levodopa*: interrompono l'integrità dei meccanismi di aderenza cellulare stimolando i cheratinociti a rilasciare citochine proinfiammatorie. Il rilascio del fattore di necrosi tumorale α e dell'interleuchina-1 dalle cellule guida il complemento e l'attivazione della proteasi che contribuiscono all'acantolisi.

Altri agenti possono causare acantolisi attraverso percorsi alternativi come l'attivazione di autoanticorpi o l'alterazione della struttura dell'antigene bersaglio sui cheratinociti; esempio sono farmaci non steroidei, antinfiammatori e bloccanti dei canali del calcio.

[Questa patologia sta acquisendo un'importanza sempre maggiore a causa della grande variabilità di farmaci coinvolti, del loro utilizzo in cronico e dell'aumento dell'incidenza diagnostica del pemfigo. Tali farmaci non sono solo da considerarsi come induttori, ma possono anche determinare un peggioramento della patologia nei pazienti già affetti da pemfigo.]

Vengono adesso riprese alcune delle caratteristiche citate in correlazioni a queste malattie.

Disease	Patients	Cutaneous distribution	Mucosal involvement	Lesions	Disease associations	Treatment	Prognosis
Pemphigus vulgaris	Middle age	Scalp, face, flexures, may be generalized	Always oropharynx, conjunctiva, genital	Flaccid blisters, erosions, flexural vegetations	Autoimmune disease, thymoma	Steroids, immunosuppressives, dapsone	Variable, may remit
Pemphigus vegetans	Middle age	Flexural	Oral	Vesicles, pustules, erosions, vegetating plaques		Steroids, immunosuppressives, dapsone	Variable, may remit
Pemphigus foliaceus	Middle age	Scalp, face, chest, upper back, rarely generalized 'seborrhoic'	None	Scaly papules, crusted erosions, erythroderma		Steroids (topical, intralesional, systemic), immunosuppressives	Benign but chronic
Endemic pemphigus foliaceus	Children, young adults	Head, neck, generalized	Uncommon	Flaccid blisters, erosions, verrucous lesions, erythroderma		Steroids, immunosuppressives, antimalarials	Chronic mortality <10%
Intercellular IgA dermatosis	Adults, children	Axillae, groins, face, scalp, proximal limbs	Uncommon	Flaccid pustules annular or circinate configuration	IgA monoclonal gammopathy	Dapsone	Chronic indolent
Paraneoplastic pemphigus	Adults, children	Upper body, palmoplantar	Severe mucositis	Polymorphous, bullae, erosions, 'target lesions'	Lymphoproliferative disease, Castleman's, other malignancies	Tumour resection, steroids, immunosuppression	Very poor

8.2.4 Diagnosi: caratterizzazione delle malattie del gruppo Pemfigo

Il pemfigo può essere caratterizzato attraverso lo studio della clinica, della citologia, dell'istologia e dell'immunoblotting. Per quanto riguarda l'istologia si ricorda in particolare l'immunofluorescenza diretta e indiretta e l'immunomicroscopia elettronica.

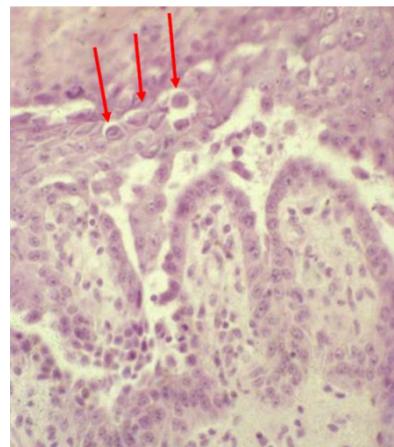
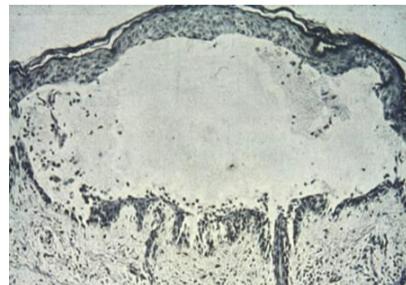
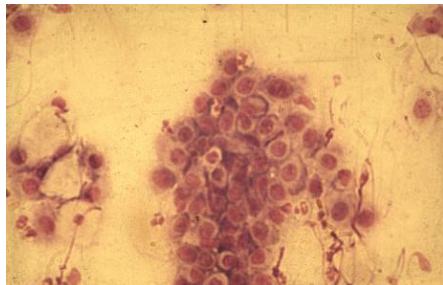
- **Citologia** [esame citologico di Tzanck]

Il materiale citologico viene raccolto per raschiamento del fondo di un'erosione e successivamente colorato con **May-Grunwald-Giemsa**. Alla citologia è possibile osservare il processo dell'*acantolisi*: si riconoscerà sotto forma di cellule epiteliali staccate le une dalle altre per mancanza di giunzioni desmosomiche intercellulari. Vengono infatti definiti come "cellule acantolitiche". [immagine a sx]

Con la citologia è mandatorio fare diagnosi differenziale con le altre forme di malattie bollose intraepidermiche, quali l'*Herpes Simplex* nel quale si nota la degenerazione vacuoliforme dei cheratinociti, in questo caso invece assente.

- **Istologia**

All'istologia è possibile osservare le stesse cellule acantolitiche, ma soprattutto la bolla nel suo complesso. Dunque, è possibile confermare la natura della bolla (intra-epidermica o dermo-epi) e la composizione della stessa (es. strati che compongono il tetto). [imm. centro e dx]



- **Immunofluorescenza diretta (gold standard)**

L'esame consiste nell'inserimento di Ab fluorescenti (reagenti per Ab-anti-Dsg3 e Dsg-1) nel preparato istologico di *cute perilesionale* o *sana* ⇒ lavaggio ⇒ Se al microscopio a luce UV si osserva densa concentrazione di Ab fluorescenti, significa che il preparato è positivo per tali auto-anticorpi.

Si riconosceranno quindi depositi di **IgG** e il complemento **C3** che si depositano a livello della membrana plasmatica dei cheratinociti, il cui aspetto caratteristico si definisce "a rete" o "a maglia". Questa tecnica è la più importante, rappresenta un valore diagnostico pressoché assoluto.

- **Immunofluorescenza indiretta**

L'esame consiste nell'inserimento del siero del paziente su un preparato noto (esempio: cute umana o esofago di scimmia) ⇒ Lavaggio ⇒ Successivamente si inseriscono Ab-anti-Ig umani immunofluorescenti ⇒ Eluizione ⇒ Infine, si osserva il preparato al microscopio a luce UV, se presenterà forte presenza di immunofluorescenza significa che nel siero del paziente sono presenti auto-Ab. Il vantaggio di tale metodica è che l'esame risulta quantitativo: permette di fare titolazioni, importante per il follow-up post-terapia.

Questo esame dimostra la presenza di Ab circolanti della classe IgG. Anche in questo caso si osserverà il tipico aspetto "a rete" nel preparato istologico.

- **Immunoblotting**

Con gli studi di immunoblotting, e in particolare quelli eseguiti tramite ELISA, è possibile caratterizzare la specificità degli Ab circolanti per i diversi Ag: *desmogleina 3*, *desmogleina 1*, *desmocollina*, *desmoplachine*.

La ricerca di questa vasta famiglia antigenica dipende dal fatto che a seconda della specifica malattia appartenente al gruppo del pemfigo, si hanno autoanticorpi che riconoscono diverse caderine come antigeni [viene citato quale esempio].

Disease	Direct IMF	Isotype	Target antigens
Pemphigus vulgaris/ pemphigus vegetans	Intercellular	IgG (few IgM, IgA)	Desmoglein 3, sometimes desmoglein 1 desmocollins
Pemphigus foliaceus	Intercellular	IgG	Desmoglein 1, sometimes desmocollins
Endemic pemphigus foliaceus	Intercellular	IgG	Desmoglein 1, sometimes desmocollins
Paraneoplastic pemphigus	Intercellular and subepidermal	IgG	Plakins (desmoplakin, envoplakin BP230, periplakin)

8.2.5 Prognosi

Come già detto, la prognosi può anche essere severa, con una mortalità che raggiunge numeri anche abbastanza elevati: 1,6-12%. È una patologia grave! Se non trattata, porta a morte entro 2 anni dalla diagnosi. La mortalità direttamente correlabile alla malattia si bassa sul decorso progressivo che aumenta di molto il rischio di complicanze quali: *infezioni gravi* (fino alla sepsi), *perdita di fluidi corporei* e *malnutrizione*. A questo dato si somma, nei pazienti più gravi, anche una mortalità correlata agli effetti collaterali dei farmaci corticosteroidi ad alte dosi (come le stesse infezioni).

È comunque da ricordare che la prognosi dei pazienti con solo lesioni orali è migliore di quella dei pazienti che presentano anche lesioni cutanee; così come alla sierologia chi presenta solamente Ab-anti-Dsg3 avrà prognosi migliore.

Insieme al coinvolgimento cutaneo si ha anche coinvolgimento viscerale: quello che è lo scollamento dell'epidermide può colpire anche i foglietti di rivestimento degli organi interni, come pleure e pericardio; in era pre-corticosteroidea, infatti, si osservavano sintomi multiorgano che erano spesso causa di morte. La professoressa Dika racconta che la sua prima paziente, una donna di 50 anni con pemfigo volgare, è deceduta per complicanze multiorgano con sovrapposizione di una sepsi; era stata isolata, ma con l'epidermide totalmente escoriata è molto difficile prevenire le infezioni. Ad oggi la prognosi di questi pazienti è cambiata: vengono in day hospital, fanno l'infusione di Rituximab e tornano dopo una settimana, e di solito stanno bene, a dimostrazione di come le nuove terapie spesso riescano a modificare il decorso di patologie un tempo mortali.

8.2.6 Terapia

Innanzitutto, è necessario informare bene il paziente riguardo la sua patologia, il suo decorso clinico, la prognosi e soprattutto l'importanza della terapia anche come effetti collaterali. È importante insegnare al paziente a riconoscere i segni e i sintomi di ricaduta della malattia in modo da adeguare il trattamento al primo segno di scompenso e riaccensione.

Importanti sono i gruppi di supporto per patologie croniche come queste, altamente destruenti con complicazioni che spesso portano a dover sopportare operazioni, traumi, forti farmaci e limitazioni negli alimenti. La qualità della vita è molto limitata.

Obiettivi della terapia:

- *guarigione dell'eruzione bollosa e della compromissione funzionale associata alla malattia;*
- *prevenire/limitare la comparsa di recidive;*
- *migliorare la qualità della vita dei pazienti;*
- *limitare gli effetti collaterali associati al trattamento immunosoppressivo o corticosteroideo a lungo termine.*

Le opzioni di scelta del **trattamento** sono:

- *corticosteroidi ad alte dosi;*
- in associazione con *azatioprina* o altri immunosoppressori;
- nel caso di forme refrattarie si può ipotizzare la plasmaferesi, le immunoglobuline, la ciclofosfamide e la ciclosporina;
- nuovi farmaci biologici come il *rituximab*, che oggi risulta la terapia di scelta per molti pazienti.

È bene segnalare i possibili **effetti avversi** di questi trattamenti: diabete, ipertensione, insufficienza cardiaca, disturbi mentali, epatite, miopatia, osteoporosi, osteonecrosi ischemica, glaucoma, cataratta, problemi respiratori, anemia, epatite...

Il **monitoraggio del decorso** sarà di pertinenza laboratoristica: si valuta l'efficacia terapeutica tramite la titolazione anticorpale: Ab-anti-Dsg1 (la presenza si correla maggiormente con scarsa possibilità di remissione della malattia) e Ab-anti-Dsg3 (la presenza si correla maggiormente con la severità della malattia). Se dunque gli Ab-anti-Dsg1 è un buon segno di risposta alla terapia, nonostante gli Ab-anti-Dsg3, sinonimo di gravità della patologia.

Linee guida per il trattamento delle malattie del gruppo del pemfigo

- 1) Corticosteroidi ad alta potenza ad alte dosi (1 mg/kg/die) / Rituximab.
- 2) Corticosteroidi + risparmiatori di steroidi (azatioprina / micofenolato).
- 3) Ig endovena / ciclofosfamide / ciclosporina / plasmaferesi.

Attualmente la prima linea terapeutica è il Rituximab!

First line	Second line /adjuvant	Third line
Prednisona 0.5-1.5 mg/kg/day Anti CD-20* 1000 mg twice (2 weeks apart) or 375 mg/m ² (1 week apart 4 times)	Azatioprine 1-3 mg/Kg/day Mycophenolate mofetil 2 g/day Mycophenolic acid 1440 mg/day	Intavenous immunoglobulins 2 gr/kg/month Immunoadsorption Cyclophosphamide 500 mg bolus or 2 mg/Kg/day Dapsone** 100 mg/day Methotrexate + folate 10-20 mg/week

8.3 MALATTIE BOLLOSE AUTOIMMUNI SUBEPIDERMICHE (MBAS)

Diversamente dalle malattie bollose autoimmuni intraepidermiche, rappresentate unicamente dal pemfigo (o meglio, malattie del gruppo pemfigo), le **Malattie Bollose Autoimmuni Subepidermiche** contengono al loro interno diverse entità nosograficamente distinte. Tra le quali:

- pemfigoidi:
 - pemfigoide boloso;
 - pemfigoide mucoso;
 - pemfigoide gestationis;
- dermatite erpetiforme di Düring;
- dermatosi a IgA lineari;
- epidermolisi bollosa acquisita.

Gli autoanticorpi coinvolti sono in alcuni casi simili, in altri molto diversi.

8.3.1 Pemfigoide boloso

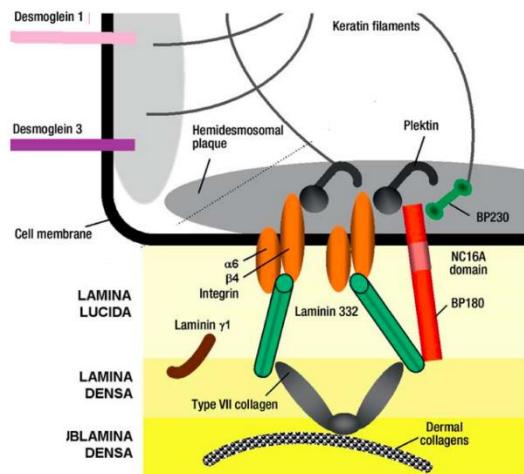
Epidemiologia

Il **pemfigoide boloso** è, fra le malattie di questo gruppo, la più frequente in assoluto, più frequente anche del pemfigo (sarebbe riconoscere, nella pratica clinica si incontra anche con maggiore frequenza di quelle che sono le stime di incidenza). L'incidenza è uguale in entrambi i sessi. L'andamento è cronico costellato di esacerbazioni. Lo stato generale nelle forme più avanzate può essere compromesso ma sempre in misura minore rispetto al pemfigo volgare. Generalmente le lesioni sono circoscritte. Ad essere interessati sono cute ed eventualmente cuoio capelluto, mentre il coinvolgimento delle mucose è molto circoscritto o addirittura assente. Il segno di Nikolski è negativo (perché il clivaggio non è intraepidermico ma giunzionale).

Insorge tipicamente in età avanzata (> 60 anni), che presentano uno *stato generale già compromesso*. È una MBAS in continuo aumento, essendo in aumento l'età media della popolazione con età a rischio. In questa caratteristica epidemiologica notiamo una differenza col pemfigo: esso ha un **andamento epidemiologico bimodale a seconda dell'età**, in questo caso invece il rischio aumenta dipendentemente con l'anzianità. In circa il 50% dei casi i soggetti presentano un'**eosinofilia ematica** molto marcata. È una malattia grave: la mortalità a un anno è molto alta: 25-40%.

Eziopatogenesi

La patogenesi è **autoimmune**, ma invece che formarsi Ab contro le proteine delle giunzioni desmosomiali, si vengono a formare nei confronti di proteine formanti gli **emidesmosomi**. Questi secondi servono per ancorare le cellule dello strato basale alla membrana basale a livello della *giunzione dermo-epidermica*. Appare semplice comprendere come in questo caso la *bolla* risulterà *subepidermica*, ovvero col tetto formato da tutti o quasi gli strati dell'epidermide e il pavimento che poggia sul derma. Più precisamente si vede che gli Ag bersaglio sono due, entrambi appartenenti alla famiglia dei *Bullous Pemphigoid Antigen*: *BPAg-2* di 180 kDa (anche detto *BP180*) e *BPAg-1* di 230 kDa (anche detto *BP230*).



Gli **Ab anti-BP180** sono ritenuti gli induttori del processo infiammatorio risultante nel distacco dermo-epidermico, in quanto sono i *primi* a essere prodotti e a essere riscontrati a livello sierologico. Essi agiscono su epitopi extracellulari che, andando a lesionare e “scoprire” la membrana cellulare, permetteranno poi l’accesso a epitopi altrimenti non raggiungibili, proprio come il BP230. Si analizzi l’immagine: BP180 si trova a cavallo della membrana cellulare, mentre BP230 è completamente citosolico. Per questo motivo gli **Ab anti-BP230** (non presenti nelle mucose) possono essere riscontrati solo in un secondo momento.

Quadro clinico

In questo caso il **polimorfismo lesionale** è *vero*, quindi effettivamente si possono trovare lesioni elementari primarie come macule, papule, croste ed erosioni senza previa formazione di bolla. Parallelamente vi è anche il **polimorfismo evolutivo** che accompagna sia il pemfigo che il pemfigoide con decorso clinico variabile, ma comunque cronico ed evolutivo.



L'**esordio** è ingannevole: la malattia inizia con *prurito sine materia, cronico e disturbante il sonno*. Può andare da lieve e severo e risulta intrattabile. Nonostante questo quadro, la patologia viene spesso diagnosticata

tardivamente, quando ormai il paziente presenta le *bolle subepidermiche* e uno stato di compromissione generale già avanzato.

Le *bolle sono profonde, larghe e tese*. Vanno più difficilmente incontro a rottura in quanto lo strato di epidermide che forma il tetto è più consistente rispetto alle bolle del pemfigo, ma l'*esito erosivo* rimane comunque la conseguenza. Anche per questo motivo, il segno di Nikolski è in genere negativo.

Altro aspetto da porre in d.d. col pemfigo risulta l'insorgenza di tali bolle a livello della *cute eritematoso*, in corrispondenza di superfici flessorie di avambracci e cosce, ascelle e pieghe inguinali. In realtà però, tali lesioni possono essere ubiquitarie.

La localizzazione mucosa è rara!

[In immagine si nota quanto detto pocanzi: bolle tese contenenti un fluido limpido, che, talvolta, può diventare emorragico. Presentano elevata resistenza alla rottura].



Fasi cliniche

Clinica

Fase pre-bollosa → L'esordio è subdolo. La comparsa delle bolle è infatti preceduta da una fase aspecifica caratterizzata da prurito sine materia (cronico, disturbante il sonno, intrattabile) eventualmente associato a lesioni aspecifiche come chiazze eritemo-edematose, eczematose, papulose. Questo quadro può persistere per settimane o mesi ed è difficile da inquadrare a livello diagnostico.



Fase bollosa → In questa fase fanno comparsa le lesioni caratteristiche e specifiche della malattia, delle bolle profonde, larghe e tese che insorgono su cute eritematoso (*importante differenza rispetto al pemfigo*). Si localizzano principalmente sulle superfici flessorie degli avambracci, superfici mediali delle cosce, pieghe ascellari e inguinali e nel basso ventre. Il mancato riconoscimento e trattamento possono comportare l'estensione di queste lesioni a tutta la superficie cutanea del corpo.



Fase erosiva e risolutiva → Le bolle, per sfregamento o frizione, vanno incontro a rottura lasciando il posto ad erosioni che, a differenza del pemfigo, tendono ad andare incontro a riepitelizzazione e restitutio ad integrum, con esiti pigmentari.



Tipicamente in uno stesso paziente si osserva uno spiccato **polimorfismo** con lesioni attive, lesioni in fase bollosa, lesioni erosive ed esiti pigmentari.

Nelle immagini a lato è possibile osservare

come le bolle abbiano un tetto teso e un contenuto sieroso, almeno nelle fasi iniziali. Sono tipicamente associate a lesioni erosive e lesioni crostose, nonché a esiti pigmentari di precedenti lesioni. Sono



bolle che hanno una resistenza maggiore alla rottura con segno di Nikolski negativo. L'interessamento della cute può essere diffuso.

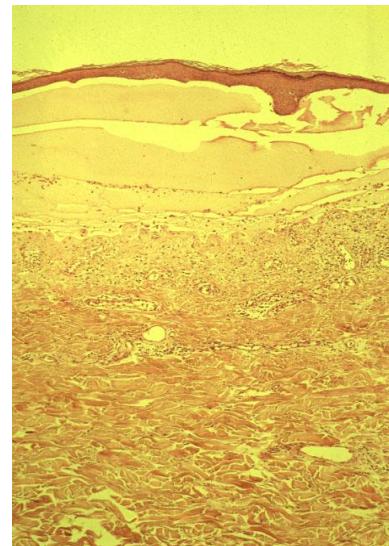
Diagnosi

A seguito dell'osservazione delle lesioni cliniche tipiche descritte, per fare diagnosi clinica [sospetto?] sono necessari almeno 3 dei seguenti 4 parametri:

- assenza di cicatrici atrofiche;
- assenza di coinvolgimento di testa e collo;
- assenza di coinvolgimento mucoso;
- età > 70 anni.

Si serve di tutte le tecniche in comune col pemfigo:

- **Esame citologico di Tzanck:** in questo caso risulta negativo, c'è assenza di cellule acantolitiche, presenza di cellule ematiche in particolare *eosinofili*!
- **Istologia:** bolla dermo-epidermica in assenza di acantolisi. Frequenti infiltrati infiammatori con prevalenza di eosinofili
- **Immunofluorescenza diretta:** depositi lineari di IgG e C3 lungo la membrana basale. È l'esame diagnostico.
- **Immunofluorescenza indiretta:** utile per la titolazione degli anticorpi a livello del siero.
- **Studi di immunoprecipitazione:** gli autoanticorpi vengono rilevati dal test con una sensibilità e una specificità che rasantano il 90%. Per questo motivo l'esame è molto più specifico dell'immunofluorescenza indiretta per la valutazione del titolo anticorpale.



L'evidenza degli anticorpi **Ab anti-BP180** e **Ab anti-BP230** a livello sierico è utile per l'inquadramento diagnostico ma non permettono diagnosi certa: per questo serve immunofluorescenza diretta, la quale prova la presenza di tali antigeni a livello cutaneo. L'utilità degli studi di immunoprecipitazione è relativa allo studio dei periodi di remissione/attività della malattia.

Forme atipiche

Anche nel caso del pemfigoide sono da citare forme cliniche atipiche (*senza bolle*):

- eruzione orticarioide;
- eczema diffuso;
- prurito isolato;
- forme localizzate in zone traumatizzate.

N.B. Ogniqualvolta ci si trova di fronte a un rash pruriginoso è mandatorio fare gli Ab anti-BP180 e anti-BP230. È da tenere presente l'insorgenza di tale patologia come conseguenza di **assunzione di farmaci**. Alcuni esempi sono: *pembrolizumab* (Ab monoclonali anti-PD-1 e PD-L1), *antidiabetici orali, diuretici tiazidici, spironolattone...* Dunque, risulta mandatoria nuovamente l'analisi sierologica in caso di presentazione di rash cutaneo a seguito di somministrazione prolungata di tali farmaci.

Prognosi

Considerando l'andamento maligno della patologia e le comorbidità dei tipici pazienti anziani, è possibile affermare come la *prognosi sia spesso negativa*.

Malattie neurologiche associate come Alzheimer o Parkinson possono peggiorare la prognosi. Potenziale associazione con patologie ematologiche (no screening per neoplasie maligne).

Terapia

- Come prima linea, la terapia prevede l'applicazione di *cortisonici topici* o in alternativa *cortisonici orali*, purché a basse dosi per il forte rischio di eventi collaterali relativi alla terapia corticosteroidea.
- In seconda battuta possono essere associati anche *immunosoppressori* (metotrexato, il più utilizzato), ma solo nei casi di fallita terapia primaria, in caso di controindicazioni o in associazione nei casi più severi.
- Infine, ricordiamo i nuovi *farmaci biologici* che potrebbero indurre miglioramento (non dimostrato).

In questo caso, quindi, non c'è indicazione ad utilizzare il Rituximab in prima linea nemmeno per le forme estese perché si tratta di forme a prognosi meno severa rispetto al pemfigo.

8.3.2 Pemfigoide mucoso (pemfigoide cicatriziale) – MMP

Def. Si definisce **MMP – pemfigoide delle mucose** (o **pemfigoide cicatriziale**) la malattia bollosa cronica a eziologia autoimmune che induce la formazione di bolle ricorrenti delle mucose o delle aree attigue agli orifizi con tendenza alla cicatrizzazione. Colpisce prevalentemente i soggetti anziani (> 60 anni) di sesso femminile.

A differenza del pemfigoide boloso, che va incontro a restitutio ad integrum, il pemfigoide delle mucose lascia inevitabilmente **esiti cicatriziali** in quanto le lesioni possono essere molto destruenti (chiamato per questo anche “*pemfigoide cicatriziale*”). Sono forme abbastanza refrattarie che rispondono più difficilmente alla terapia e recidivano abbastanza frequentemente (tutti elementi che devono far pensare a questo tipo di malattia).

Quadro clinico

Come si deduce dal nome, questa patologia colpisce prevalentemente le *mucose*, mentre il coinvolgimento cutaneo risulta più infrequente.

Comporta la formazione di *bolle profonde* che possono insorgere a livello del palato, della lingua, delle gengive, della congiuntiva, della cute e anche della mucosa genitale. Più precisamente si vede che:

- la **mucosa orale** è quasi sempre compromessa (90% dei casi);
- la **congiuntiva** è spesso compromessa (60%): si parla di *congiuntivite sinechiante* che, se non curata, può portare a simblefaron e cecità opacizzante corneale;



- l'**interessamento cutaneo** si ha solo nel 25% dei casi (le lesioni sono poco numerose, prediligono la testa e il collo e risolvono lasciando cicatrici atrofiche associate a grani di miglio). Sul cuoio capelluto l'esito è spesso alopecia cicatriziale;
- la **mucosa genitale** può essere interessata (15%) con *balanite* o *vulvite bollosa*;
- ci può essere **coinvolgimento faringo-laringeo ed esofageo** (4%) con possibile *stenosi cavitaria*.



Diagnosi

All'**istologia** sarà riscontrabile la *bolla subepidermica* priva di cellule acantolitiche peribullari. Ci sarà invece infiltrato infiammatorio polimorfo e aspecifico. L'esame ultrastrutturale dimostra che il clivaggio proteico si verifica sulla lamina lucida.

All'**immunofluorescenza diretta** si evidenziano *depositi lineari contigui* di IgG o di C3 lungo la membrana basale spesso associati ad IgA.

All'**immunofluorescenza indiretta** si evidenziano invece *anticorpi* quali **Ab anti-BP180** (il BP230 non è infatti presente nelle mucose) e **Ab anti-Laminina 5**.

N.B. Tutte le patologie bollose autoimmuni subepidermiche che interessano in modo predominante le mucose andrebbero etichettate come *"pemfigoide delle mucose"* indipendentemente dalla tipologia di autoanticorpi che si ritrovano (IgA per le mucose sempre presenti, IgG in caso di coinvolgimento cutaneo, e IgE spesso presenti).

8.3.3 Pemfigoide della gravidanza

Def. Malattia autoimmune rarissima che insorge durante la gravidanza (in qualsiasi momento dopo il primo mese) e fino al mese successivo al parto. Si formano anticorpi nei confronti di un antigene di 180 kDa sia a livello placentare che a livello cutaneo.

Le lesioni che si vengono a formare sono ovviamente *bolle subepidermiche, tese*.

Il coinvolgimento è **cutaneo** e interessa in tutti i casi primariamente la regione periombelicale con successiva estensione a gran parte della regione addominale ed eventuale estensione generalizzata anche in altre regioni corporee. Il coinvolgimento mucoso è raro se non assente. Le lesioni caratteristiche sono rappresentate da **bolle tese associate a placche orticarioidi con intenso prurito**. Generalmente si presenta per step:

1. placche orticarioidi intensamente pruriginose;
2. bolle tese e di grandi dimensioni;
3. erosioni.

Entra in diagnosi differenziale con tutte le altre dermatosi della gravidanza. Vi è il **rischio di recidiva nelle gravidanze successive**. Il trattamento è con **corticosteroidi**: topici per le forme limitate, sistemici per le forme estese e avanzate.



8.3.4 Diagnosi differenziale tra pemfigo e pemfigoide

- Nel pemfigo si ha polimorfismo evolutivo (falso), mentre nel pemfigoide è eruttivo (vero). Quindi nel pemfigoide le bolle insorgono su cute già arrossata e clinicamente presa.
- Nel pemfigoide è assente il segno di Nikolski.
- Il pemfigo non è pruriginoso, nel pemfigoide invece è un sintomo molto intenso e precoce.

Quindi se ci si trova di fronte erosioni mucose seguite da bolle flaccide in pazienti adulti, si prende in considerazione il pemfigo volgare. Se invece ci si trova bolle tese su cute eritematoso, localizzate alle aree flessurali di arti, tronco e inguine, con assenza di cicatrici/milia in anziani, si valuta il *pemfigoide bolloso*. Infine, se c'è presenza di cicatrici/milia, localizzazioni tipiche (aree di traumatismo meccanico per esempio) ⇒ prendere in considerazione altre forme.

8.3.5 Dermatite erpetiforme (di Düring)

Def. La **dermatite erpetiforme** è una forma rara di *malattia autoimmune cronica cutanea* sempre associata a *morbo celiaco*. Come tale, può colpire tutte le fasce d'età e ha maggiore frequenza nel sesso maschile.

La sua incidenza è in netta diminuzione grazie al programma di screening eseguito su pazienti celiaci (e soprattutto sui loro familiari).

Patogenesi

Frequente è **l'associazione con la malattia celiaca**. Gli stessi fattori predisponenti genetici (HLA-DQ2 e HLA-DQ8) e fattori trigger ambientali della malattia celiaca si ritrovano anche nella dermatite erpetiforme e la patogenesi ha inevitabilmente degli aspetti in comune. La patogenesi del meccanismo autoimmune parte dall'**assenza di enzimi gastrici** deputati al catabolismo delle proteine del glutine (in particolare le gliadine), con conseguente assorbimento di **peptidi** completamente **indigeriti** che, a livello della lamina propria, attivano la **transglutaminasi tissutale**, enzima responsabile della modificazione chimica di questi peptidi i quali saranno in grado di stimolare più efficacemente la risposta immunitaria tramite un più stabile legame con le molecole HLA. La risposta autoimmune prevede l'attivazione dei **linfociti T** e la produzione di **IgA contro le gliadine e la transglutaminasi tissutale**. L'ipotesi che si sostiene maggiormente oggi è che, successivamente al meccanismo descritto, si sviluppi **anche una risposta antincorpale diretta contro la transglutaminasi epidermica** e questo sarebbe responsabile delle manifestazioni cutanee; motivo per cui, quasi tutti i pazienti con dermatite erpetiforme (99,9%) hanno celiachia (magari in forma asintomatica o ancora latente), mentre solo una parte di pazienti celiaci presenta dermatite erpetiforme. Ad oggi, grazie al riconoscimento precoce della celiachia e all'instaurazione immediata di dieta aglutinata come terapia, spesso si riesce a prevenire lo sviluppo del meccanismo autoimmune dermatologico. Nel paziente in cui si diagnostica dermatite erpetiforme è necessario indagare anche la presenza di malattia celiaca, a partire dai markers sierologici (IgG e IgA anti-transglutaminasi tissutale e anti-gliadina, IgA anti-endomisio), a seguire con esame endoscopico e biopsia, correlando eventualmente con l'analisi genetica degli aplotipi HLA a rischio. In presenza di sintomi, è bene proseguire anche con la ricerca di altre malattie autoimmuni associate per avere il più possibile un quadro completo.

Quadro clinico

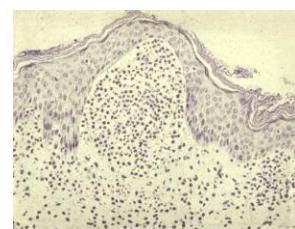
Si caratterizza per manifestazioni bollose cutanee (raramente mucose) estremamente polimorfe: si parla di **polimorfismo eruttivo [vero] ed evolutivo**.

La sintomatologia più classica è **prurito intollerabile con dolore**.

Le manifestazioni cutanee sono tutte di tipo eruttivo, ma comunque molto variegate: *bolle subepidermiche, vescicole, chiazze eritematoso, papule, manifestazioni pomfoidi*; la denominazione di "erpetiforme" deriva proprio dall'aspetto "a grappolo" delle mucose [herpes-simili].

Le superfici più frequentemente colpite sono: le *superfici estensorie degli arti*, i *gomiti*, le *ginocchia*, i *glutei* con tendenza all'*asimmetria*. L'interessamento del cavo orale è raro.

Anche in questo caso, essendo il clivaggio più profondo, il segno di Nikolski risulta negativo.



Diagnosi

Purtroppo, la diagnosi viene spesso sbagliata. Bisogna porre molta attenzione a:

- ricercare e diagnosticare la *malattia celiaca*: marker sierologici (Ab anti-gliadina, Ab anti-TG IgA e IgG, Ab anti-endomisio); biopsia intestinale. Nel 95% dei casi risulta una forma silente priva di sintomi, ma con sierologia e lesioni enteriche positive.
- predisposizione genetica (HLA-DQ2 e HLA-DQ8);
- presenza di disendocrinopatie (malattie tiroidee, morbo di Addison, diabete...) o altre *patologie autoimmuni associate*.

Al fine di una corretta d.d. si rendono comunque necessari:

- **Esame citologico di Tzanck**: assenti cellule acantolitiche; eosinofili e infiltrato positivi.
- **Esame istologico**: *bolla dermo-epidermica*; edema essudativo; distacco dell'epidermide dal derma (tetto della bolla intera = epidermide, pavimento = derma).
- **Immunofluorescenza diretta**: depositi granulari di IgA all'apice delle papille dermiche. Esame diagnostico.
- **Immunofluorescenza indiretta**: nessun interesse diagnostico.

Terapia

La *dieta priva di glutine* comporta una remissione totale (100%) delle alterazioni intestinali e la scomparsa delle lesioni cutanee in 1-6 mesi.

In alternativa, per le forme più gravi o refrattarie nonostante la ferrea dieta, è possibile somministrare *corticosteroidi topici* e/o sistemicamente e in ultimo il *DDS* (Diamino Difenil Solfone – anche noto come *dapsone*, un immunomodulatore attivo sulle sole lesioni cutanee, ma privo di qualsiasi effetto su quelle intestinali).

8.3.6 Dermatosi a IgA lineare

È lecito parlare di *dermatite cronica recidivante*: si ha una reazione infiammatoria indotta da una reazione autoimmune causata da anticorpi della classe IgA.

È tipica sia degli adulti di sesso femminile (tronco e arti) che dei bambini (più frequentemente a livello di perineo, faccia, tronco e arti). Il coinvolgimento mucoso è spesso presente, ma raramente severo.



Patogenesi

Gli anticorpi della classe IgA si vengono a formare nei confronti di numerosi antigeni. Essi possono essere presenti contemporaneamente: Ab anti-LAD1 (LAD1: proteina da 97 kDa costituente i filamenti di ancoraggio alla membrana); Ab anti-BP180 (180 kDa: danneggiano gli emidesmosomi); Ab anti-collagene tipo VII (290 kDa: costituente le fibrille di ancoraggio).



Quadro clinico

Le lesioni cutanee sono molto particolari, quasi patognomoniche: *lesioni di tipo vescicolo-bolloso* che si dispongono tipicamente “*a rosetta*” intorno a chiazze eritematoso, spesso palmo-plantari.

Le lesioni possono andare anche incontro a *evoluzione cicatriziale*. In questo caso si parla proprio di **dermatosi a IgA lineare variante cicatriziale**.

Il coinvolgimento mucoso è frequente: nel 50% dei casi in particolare a livello orale e oculare.

Diagnosi

In diagnosi è molto importante chiedere l'**anamnesi farmacologica**, in quanto frequentemente si può trovare associazione tra questa patologia e farmaci, la più frequente è la *vancomicina* in endovenosa.

Richiede i soliti esami. L'aspetto caratteristico all'immunofluorescenza diretta è proprio il deposito di IgA di tipo *lineare* lungo tutta la *membrana basale*.

Terapia

La terapia di prima scelta consiste nel *Dapsone* (*DDS Diamino Difenil Solfone*). Terapie alternative sono invece l'*eritromicina*, l'*oxacillina* ed eventualmente associata a corticosteroidi a basse dosi.

8.3.7 Epidermolisi Bollosa Acquisita – EBA

È una MBA di difficile identificazione clinica: in primo luogo poiché molto rara e in secondo luogo perché si presenta identica in immunofluorescenza al *pemfigoide boloso*.

Questa epidermolisi bollosa si differenzia dal punto di vista patogenetico da tutte le epidermolisi bollose su base ereditaria. È una malattia moltissima rara ad insorgenza in età pediatrica o giovane adulta.

La patogenesi in questo caso è autoimmune con produzione di autoanticorpi rivolti contro un **target antigenico** specifico che è il **collagene di tipo VII**: esso si trova a un livello molto profondo della giunzione dermo-epidermica, ovvero in corrispondenza della sub-lamina densa.

Colpisce prevalentemente a livello cutaneo e con raro coinvolgimento mucoso.

Le lesioni tipiche si presentano come *placche orticarioidei* associate a *bolle tese* la cui cute perilesionale risulta fragile a traumi e stress fisici. Caratteristici di questa malattia bollosa sono gli **esiti atrofici** con tendenza alla cicatrizzazione spontanea e i **milia** (perle di cheratina che rimangono nello strato corneo superficiale), come segni di guarigione.

Le lesioni hanno distribuzione generalizzata e variabile, ma con predisposizione per aree meccanicamente stressate come mani, piedi, gomiti e ginocchia.



Non è facile da diagnosticare in quanto l'**immunofluorescenza diretta** è identica a quella del pemfigoide boloso, ovvero mostra un deposito lineare giunzionale. Utilizzando, però, come substrato la cute umana trattata preventivamente con NaCl per 72 h (che provoca uno splittaggio a livello della giunzione) si riesce ad osservare un deposito molto profondo, caratteristico di questa malattia. Tecniche più specifiche come **ELISA o Immunoblot** possono tornare utili nella ricerca di anticorpi anti-collagene VII.

8.3.8 Take home message

Quando si vede una lesione bollosa o un'erosione, bisogna tenere in conto che si può trattare di una malattia bollosa autoimmune:

- se si tratta di bolle flaccide, pensare al **pemfigo volgare**;
- se si tratta di bolle tese su cute eritematoso con restitutio ad integrum, pensare al **pemfigoide**;
- se si tratta di bolle tese con esiti cicatriziali o milia, pensare anche a **forme più rare di malattie bollose autoimmuni subepidermiche**.