

PERCORSO ASSISTENZIALE PER LA PATOLOGIA RARA DERMATOLOGICA: “EPIDERMOLISI BOLLOSA ACQUISITA”

- a) **PREMESSA:** L'epidermolisi bollosa acquisita (EBA) è una rara dermatosi bollosa cronica, non ereditaria, della giunzione dermo-epidermica (GDE), con un quadro morfologico ed evolutivo diverso nelle sue differenti varietà cliniche così come la sua sintomatologia soggettiva (Tabella 1). La malattia, resistente al trattamento con corticosteroidi sistemici, si caratterizza per la specifica sede ultrastrutturale di formazione della bolla, immediatamente al di sotto della lamina densa (cui corrisponde la sede del deposito di IgG e complemento) e per la specificità antigenica degli anticorpi circolanti e fissati, che sono rivolti contro il collagene VII. Il meccanismo patogenetico delle lesioni cutaneo-mucose è simile a quello di altre malattie autoimmuni organo-specifiche della GDE, e cioè l'attivazione del complemento a opera degli autoanticorpi precedentemente citati con successivo richiamo di granulociti neutrofili responsabili della lesione cutanea.
- b) **PERCORSO ASSISTENZIALE ATTUALE:** nella nostra Regione i pazienti con EBA non hanno la possibilità di ottenere con certezza una diagnosi certa, che può essere posta solo con l'identificazione di anticorpi circolanti anti-collagene VII. Attualmente le metodiche a disposizione (immunofluorescenza diretta e indiretta su cute splittata) permettono solo di porre una diagnosi di probabilità; tuttavia, è stato recentemente sviluppato un kit ELISA per la ricerca degli anticorpi circolanti anti-collagene VII la cui validità diagnostica deve essere ancora confermata. Gli anticorpi anti-collagene VII possono inoltre essere individuati mediante indagini immunoenzimatiche ad hoc in laboratori specializzati, che tuttavia non sono disponibili nella Regione Toscana.
- b') **PERCORSO ASSISTENZIALE OTTIMALE:** 1) Occorre provvedere alla validazione del test ELISA per la ricerca degli autoanticorpi anti-collagene VII presso un centro selezionato. Questo centro per unanime consenso dovrebbe essere localizzato presso il Laboratorio di Immunopatologia Cutanea della Clinica Dermatologica, ASL 10 di Firenze.
- c) **PERCORSO DIAGNOSTICO:** La diagnosi di EBA, sospettata sulla base della presentazione clinica e dell'esame istologico, si avvale delle seguenti metodiche: 1) ELISA; 2) immunoelettromicroscopia; 3) immunofluorescenza su salt split skin o su substrati particolari (cute priva di collagene VII; cute di rana).

1) L'ELISA è una metodica utilizzata routinariamente nei laboratori maggiormente attrezzati; permette di riconoscere specificamente gli anticorpi anti-collagene VII, individuando anche l'epitopo verso cui sono rivolti. Con questa metodica, quindi, è possibile porre la diagnosi differenziale tra EBA e lupus eritematoso sistemico (LES) bolloso: entrambe le malattie presentano anticorpi anti-collagene VII, ma nell'EBA sono rivolti verso il dominio aminoterminale non collagenico, mentre nel LES bolloso verso il dominio aminoterminale collagenico. Come abbiamo in precedenza rilevato, molto recentemente è stato sviluppato un kit ELISA commerciale per la ricerca degli autoanticorpi anti-collagene VII, la cui validità diagnostica deve essere ancora confermata. Una possibile alternativa è quella di allestire un'indagine ELISA *ad hoc*, con maggior dispendio di tempo e risorse.

2) L'immuno-elettromicroscopia identifica gli anticorpi fissati a livello delle fibrille ancoranti, costituite da collagene VII e localizzate in regione sub-lamina densa. Tale metodica è estremamente complessa e costosa e non è a disposizione nella routine diagnostica; inoltre, non permette di discriminare tra EBA e lupus eritematoso sistemico bolloso.

3) L'immunofluorescenza è una metodica ben nota e standardizzata da oltre 40 anni; molti laboratori sono in grado di eseguirla correttamente, è poco costosa e relativamente semplice da eseguire. Inoltre, le biopsie cutanee da sottoporre a questo esame sono facili da trasportare (con adatti "transport media") anche a temperatura ambiente.

Eseguita su cute "splittata", consente di precisare la sede del deposito degli specifici autoanticorpi, che nell'EBA si localizza sempre a livello del versante dermico. Tuttavia, l'uso di questo substrato non permette di fare la diagnosi differenziale con alcune forme particolari di dermatosi bollose della giunzione (tra cui il LES bolloso, il pemfigoide delle mucose da anticorpi anti-laminina 5, il pemfigoide bolloso da anticorpi anti-p105 e anti-p200). Utilizzando altri substrati, quali la cute priva di collagene VII (molto difficile da reperire) o la cute di rana, è possibile fare la diagnosi differenziale con tutte le malattie sopra elencate, con l'eccezione del LES bolloso.

ALGORITMO DIAGNOSTICO: sulla base dei dati della Letteratura, è stato proposto un algoritmo per la diagnosi di EBA (vedi allegato 1).

d) PERCORSO TERAPEUTICO: Al momento attuale, per l'estrema rarità della malattia, non sono disponibili in letteratura delle linee guida terapeutiche per l'EBA vista l'assenza di studi clinici randomizzati e controllati. Sono stati proposti vari tipi di terapia medica topica o sistemica, tra cui il dapsona (a partire da 50 mg/die), la colchicina (1-2 mg/die), gli

steroidi topici ad alta potenza, gli steroidi sistemici (prednisone: 1 mg/kg/die), la ciclosporina (5-9 mg/kg/die), altri immunosoppressori (micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida), il rituximab, le immunoglobuline endovena, la fotochemioterapia extracorporea, la plasmaferesi. Attualmente, tuttavia, non è possibile stabilire quale sia il trattamento maggiormente efficace.

TRADUZIONE DEI PERCORSI NELLA RETE DEI PRESIDI

I dati fin qui esaminati sui percorsi diagnostico-terapeutici relativi all'EBA ci consentono di affermare che allo stato attuale è possibile effettuare una diagnosi di probabile EBA sulla base dei dati clinici e dei dati ottenuti con l'immunofluorescenza diretta eseguita su cute slittata o indiretta su cute di rana (indagini disponibili solo nel laboratorio della Clinica Dermatologica della ASL 10 di Firenze). Non è possibile fare una diagnosi di certezza di EBA in quanto non ci sono risorse sufficienti per allestire indagini ELISA ad hoc per l'identificazione di anticorpi rivolti verso il dominio aminoterminale non collagenico del collagene VII; tuttavia, se il kit ELISA per la ricerca di anticorpi circolanti anti-collagene VII recentemente sviluppato e messo in commercio si dimostrasse sensibile e specifico, sarebbe possibile porre con certezza la diagnosi di EBA.

I partecipanti alla conferenza esprimono un parere favorevole alla creazione nella nostra Regione di un centro con le risorse necessarie per la diagnosi di EBA (mediante l'utilizzo del kit ELISA recentemente sviluppato, se questo si dimostrasse sensibile e specifico, oppure dotato delle attrezzature necessarie per allestire indagini ELISA ad hoc per la ricerca degli anticorpi circolanti specifici). Per competenze acquisite questa struttura di riferimento per l'intera regione può essere rappresentata dal laboratorio di immunopatologia cutanea della U.O. Clinica Dermatologica I della ASL 10 di Firenze

A questo centro dovrebbero essere inviati i campioni sierici dei pazienti da parte di tutte le UU.OO. della rete per le indagini del caso.

RIFERIMENTI AD ASSOCIAZIONI LEGATE ALLA PATOLOGIA

Non esistono attualmente in Italia specifiche associazioni di pazienti affetti da EBA. Tali pazienti possono tuttavia fare riferimento all'associazione dei pazienti per il pemfigo e per i pemfigoidi.

INFORMAZIONI UTILI DA COMUNICARE AI PAZIENTI

Allo stato attuale, il centri in Toscana maggiormente attrezzato per la diagnosi di EBA è rappresentato dalla I Clinica Dermatologica dell'ASL 10, Ospedale di Santa Maria Nuova, Firenze diretta dal Prof. Paolo Fabbri. Tutti i presidi della rete toscana possono indirizzare i loro pazienti a questo centro per approfondire e confermare la diagnosi in caso di sospetta EBA.

LINEE GUIDA / PROTOCOLLI DI RIFERIMENTO

In questa relazione abbiamo evidenziato le modalità con cui eseguire la diagnosi di EBA, le carenze attuali a livello della nostra regione, le proposte operative per colmare le lacune presenti dal punto di vista diagnostico.

Dal punto di vista terapeutico, non esistendo a livello internazionale delle linee guida per il trattamento dell'EBA, data anche la rarità della malattia si consiglia di affidare i pazienti ai presidi della rete regionale con esperienza nella gestione delle malattie bollose autoimmuni.

BIBLIOGRAFIA

Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F, Khumalo N. Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. Cochrane Database Syst Rev 2003; (1): CD004056.

Woodley DT, Remington J, Chen M. Autoimmunity to type VII collagen: epidermolysis bullosa acquisita. Clin Rev Allergy Immunol 2007; 33: 78-84.

Lehman JS, Camilleri MJ, Gibson LE. Epidermolysis bullosa acquisita: concise review and practical considerations. Int J Dermatol 2009; 48: 227-35.

Ishii N, Hamada T, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S, Zillikens D, Hashimoto T. Epidermolysis bullosa acquisita: what's new? J Dermatol 2010; 37: 220-30.

Tabella 1. Varietà cliniche di EBA

- Classica
- PB-like
- PC-like
- A tipo pemfigoide di Brusting- Perry
- A tipo dermatite a IgA lineari