

### **PERCORSO ASSISTENZIALE PER LA PATOLOGIA RARA DERMATOLOGICA: “PEMFIGOIDE BOLLOSO”**

- a) **PREMESSA:** Il pemfigoide bolloso (PB) è una rara dermatosi bollosa cronica, non ereditaria, della giunzione dermo-epidermica, a patogenesi autoimmunologica.

La malattia colpisce essenzialmente soggetti anziani (VI-VII decade di vita) e non mostra predilezione di sesso, né razziale o geografica. L'incidenza è stimata attorno a 7-10 nuovi casi/milione di abitanti/anno. Dopo una fase prodromica di durata variabile da pochi giorni a molti mesi, caratterizzata da un'eruzione orticarioide non specifica o anche esclusivamente da prurito, il PB esordisce con bolle tese su base eritemato-edematosa che si sviluppano simmetricamente a livello dell'addome e della radice degli arti, talora (10% dei casi) accompagnate da manifestazioni erosive, spesso asintomatiche e autorisolutive, delle superfici mucose (prevalentemente il cavo orale). La malattia, che presenta diverse varianti cliniche così come forme circoscritte o diffuse, è solitamente sensibile al trattamento con corticosteroidi e può avvalersi, in casi selezionati, di terapie adiuvanti con dapsonsone, tetracicline o farmaci immunosoppressori. Come dimostrabile nei comuni preparati istologici (peraltro non diagnostici) la sede di formazione della bolla è la membrana basale. La microscopia elettronica permette di localizzare la deiscenza dermo-epidermica a livello della porzione più superficiale della lamina lucida, dove sono situati gli antigeni del PB, proteine transmembranarie degli emidesmosomi distinte in un antigene maggiore (BPAg1) ed un antigene minore (BPAg2) con peso molecolare rispettivamente di 180 e 230 KD.

A livello di queste molecole si fissano in vivo gli anticorpi IgG caratteristici del PB, che si possono reperire in circolo in una percentuale di pazienti variabile dal 50 all'80% in fase di attività di malattia. Il legame antigene-autoanticorpo, attivando la cascata complementare e immuno-infiammatoria (reclutamento di linfociti, eosinofili e neutrofili, rilascio di citochine proinfiammatorie) esita nella produzione delle lesioni cutanee, in congiunzione all'attività di linfociti T autoreattivi polarizzati prevalentemente in senso Th2.

- b) **PERCORSO ASSISTENZIALE ATTUALE:** nella nostra Regione i pazienti con PB hanno la possibilità di ottenere una diagnosi di certezza, posta attraverso l'identificazione degli anticorpi circolanti rivolti contro il BPAg1, ed in particolare contro il suo epitopo immunodominante, il dominio NC16A.

c) **PERCORSO DIAGNOSTICO:** La diagnosi di PB, sospettata sulla base della presentazione clinica e di un quadro istopatologico compatibile, si può avvalere delle seguenti metodiche:

- 1) IMMUNOELETTROMICROSCOPIA
- 2) IMMUNOFLUORESCENZA INDIRETTA (IFI)
- 3) IMMUNOFLUORESCENZA DIRETTA (IFD)
- 4) IFI o IFD su cute splittata
- 5) IMMUNOBLOTTING
- 6) ELISA

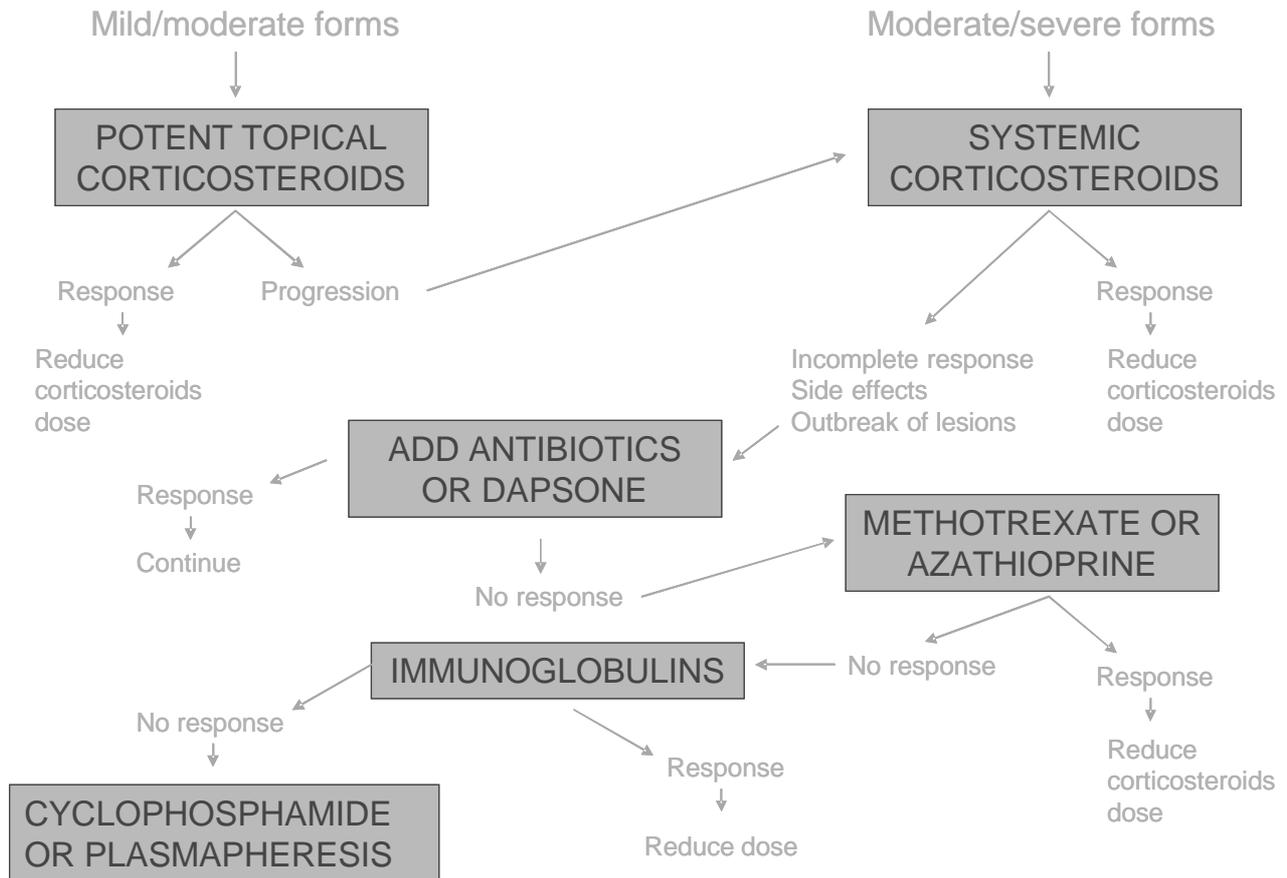
- 1) L'immunolettromicroscopia identifica gli anticorpi fissati in vivo con morfologia lineare a livello della lamina lucida, a stretto contatto con la membrana plasmatica dei cheratinociti dello strato basale e dei loro emidesmosomi. Tale metodica, tuttavia, è estremamente complessa e costosa e non è disponibile in Italia per la routine diagnostica
- 2) L'IFI, che consiste nel cimentare il siero del paziente con substrati antigenici adeguati (esofago di scimmia) permette di rilevare la presenza degli anticorpi circolanti del PB. Tuttavia, in fase di attività di malattia questa metodica è positiva solo nel 70% circa dei casi. La morfologia della fluorescenza è di tipo lineare e la localizzazione, come premesso, è a livello della membrana basale.
- 3) L'IFD, condotta su cute perilesionale, evidenzia la presenza di un pattern lineare di fluorescenza a livello della membrana basale nel 100% dei pazienti. Tale deposito è costituito da IgG e complemento o da solo frammento C3 del complemento. Questa tecnica, ormai utilizzata routinariamente per la sua sensibilità, non è però altrettanto specifica, perché non permette di discriminare tra PB e altre malattie bollose autoimmuni della giunzione dermo-epidermica (MMP, EBA, ...).
- 4) e 5) IFI e IFD possono essere eseguite anche su cute umana splittata, ovvero separata in corrispondenza della lamina lucida attraverso incubazione con NaCl 1M. In questo caso PB apparirà sul versante epidermico del clivaggio, ovvero adesa all'epidermide che rappresenta il tetto della bolla. Questo reperto è di estrema utilità per la diagnosi differenziale nei confronti di altre dermatosi bollose a patogenesi immunologica (alcuni casi di MMP, EBA, lupus eritematoso sistemico bolloso).
- 6) L'immunoblotting su estratti di epidermide umana permette di identificare gli antigeni del PB attraverso il loro peso molecolare. Per quanto sensibile e specifica, tale metodica è molto indagosa e costosa, per cui è stata soppiantata per la diagnosi nella routine di laboratorio dalla metodica ELISA. Viene perciò dedicata alla ricerca o a varianti immunologiche rare (ad esempio il pemfigoide anti-p200 o anti-p105).

- 7) L'ELISA è una metodica ormai utilizzata routinariamente nei laboratori maggiormente attrezzati che permette di riconoscere specificamente gli anticorpi anti-BPAg1 e anti-BPAg2. Sono attualmente disponibili in commercio, infatti, kit ELISA per la ricerca degli autoanticorpi anti-NC16A, che rappresentano pertanto il gold standard per la diagnosi di PB e per la diagnosi differenziale nei confronti delle altre patologie bollose autoimmuni della giunzione dermo-epidermica.

### **PERCORSO TERAPEUTICO**

Al momento attuale, i dati della letteratura ci permettono di estrapolare un algoritmo terapeutico per il PB (vedi PB.1) che distingue sostanzialmente i casi di malattia localizzata o comunque non particolarmente grave, che sono responsivi ai corticosteroidi topici potenti (clobetasolo propionato) dai casi di malattia severa, nei quali è necessario introdurre un trattamento sistemico. Il farmaco di prima scelta è il prednisone, alla dose di 0.5-0.75 mg/kg/die, da scalare progressivamente al raggiungimento della remissione. In casi particolari, laddove non si ottenga risposta terapeutica, o in pazienti nei quali sia opportuno uno “steroid sparing” possono essere introdotti in sequenza altri farmaci (antibiotici, dapsons, metotrexato, azatioprina ed infine immunoglobuline per via endovenosa) come precisato nello schema allegato.

**PB.1: Algoritmo terapeutico del pemfigoide bolloso.**



**TRADUZIONE DEI PERCORSI NELLA RETE DEI PRESIDI**

I dati fin qui esaminati sul percorso diagnostico-terapeutico del PB ci consentono di affermare che allo stato attuale è possibile effettuare una diagnosi di certezza sulla base dei dati clinici, istopatologici ed immunopatologici. Tuttavia alcune delle indagini di laboratorio necessarie (IF su cute splittata, ELISA) sono ad oggi disponibili solo presso la Clinica Dermatologica di Firenze.

I partecipanti alla conferenza esprimono pertanto un parere favorevole alla definizione del laboratorio di immunopatologia cutanea della U.O. Clinica Dermatologica I della ASL 10 di Firenze come struttura di riferimento per l'intera regione Toscana.

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**

In Italia è operativa un'associazione di pazienti affetti da pemfigo e pemfigoidi, cui possono adeguatamente far riferimento i pazienti affetti da PB, alcuni dei quali hanno peraltro assistito alla conferenza in oggetto.

## **INFORMAZIONI UTILI DA COMUNICARE AI PAZIENTI**

Allo stato attuale, i centri in Toscana maggiormente attrezzati per la diagnosi di PB sono la I Clinica Dermatologica dell'ASL 10 di Firenze, la Clinica Dermatologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Siena e la Dermatologia dell'ASL 4, Ospedale di Prato. Tutti i presidi della rete toscana possono indirizzare i loro pazienti a questi centri per approfondire e confermare la diagnosi in caso di sospetto PB.

## **LINEE GUIDA / PROTOCOLLI DI RIFERIMENTO**

In questa relazione abbiamo evidenziato le modalità con cui eseguire la diagnosi di PB, definito il test ELISA come gold standard e precisato il percorso terapeutico ottimale. Data la rarità della malattia si consiglia di affidare i pazienti ai presidi della rete regionale con esperienza nella gestione delle malattie bollose autoimmuni.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Mutasim DF. Autoimmune Bullous Dermatoses in the Elderly: an Update on Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Drugs Aging* 2010; 27(1): 1-19.
- Schmidt E, Zillikens D. Research in practice: diagnosis of subepidermal autoimmune bullous disorders. *JDDG* 2009; 7:296-300.
- Mihai S, Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Cell Mol Med* 2007; 11(3): 462-481.
- Kasperkiewicz M, Zillikens D. The Pathophysiology of Bullous Pemphigoid. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2007; 33:67-77.
- Leighty L, Li N, Diaz LA, Liu Z. Experimental models for the autoimmune and inflammatory blistering disease, bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res* 2007; 299:417-422.