



## Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: Pemfigoide benigno delle mucose/RL0050

(Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962 del 2017 (DPCM 12/01/2017)  
vedi [www.malattiarare.toscana.it](http://www.malattiarare.toscana.it))

Professionista Responsabile del PDTA Marzia Caproni- Azienda USL Toscana Centro -

### 1. Definizione

Il pemfigoide delle mucose (PM, MMP mucous membrane pemphigoid) è una rara patologia bollosa cronica, a patogenesi autoimmunologica, che interessa prevalentemente le mucose. Attualmente è considerata non una singola entità morbosa, ma piuttosto un gruppo immunologicamente eterogeneo di dermatosi bollose sub epiteliali (Murrell 2015). Le lesioni del PM presentano una spiccata tendenza alla recidiva nelle sedi iniziali di comparsa ed evolvono, nella maggioranza dei casi, con un caratteristico esito cicatriziale.

La sede più frequentemente coinvolta è rappresentata dal cavo orale, dove le lesioni, tuttavia, risolvono generalmente con restitutio ad integrum; a livello delle altre mucose invece, l'esito cicatriziale rappresenta la regola e determina la prognosi della malattia (Chan 2002). In particolare, il coinvolgimento delle mucose oculari può determinare cecità, mentre quello a livello di altre sedi mucose (faringe, esofago, laringe, genitali) può determinare stenosi e restringimenti con importanti esiti funzionali associati ad elevata morbilità e mortalità.

### 2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

*Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.*

**CRITERIO EPIDEMIOLOGICO** Il PM è una malattia rara, con un'incidenza variabile tra 0.9 e 2 casi ogni milione di abitanti, mentre la prevalenza si aggira intorno ai 25 casi ogni milione di abitanti. Non è stata riscontrata una differenza tra i due sessi per quanto riguarda l'incidenza della malattia, mentre l'età media di insorgenza è di 60-65 anni (Kridin 2018). Non sono documentate predilezioni etniche o geografiche.

**CRITERIO CLINICO** Le condizioni che devono sollevare il sospetto di PM e che pertanto necessitano di ulteriori accertamenti per confermare la diagnosi, sono rappresentate dalla presenza di lesioni ad andamento cronico e con scarsa tendenza alla guarigione localizzate a livello delle mucose dotate di un epitelio squamoso stratificato (in ordine di frequenza cavo orale, congiuntiva, mucose genitali, retto, faringe, esofago, laringe, mucose delle cavità nasali). Tali lesioni, in particolare al cavo orale, sono rappresentate inizialmente da eritema, edema, vescicole o piccole bolle, che tuttavia evolvono rapidamente in erosioni. A livello oculare, altra sede preferenziale di coinvolgimento della malattia, le manifestazioni cliniche nelle fasi iniziali della malattia sono maggiormente aspecifiche, potendo consistere esclusivamente nella presenza di iperemia congiuntivale associata a sensazione di secchezza o di corpo estraneo. In altre sedi, la presenza di erosioni, di sintomatologia dolorosa o



urente, oppure di alterazioni funzionali quali la disfagia per quanto riguarda il coinvolgimento faringeo, deve indurre al sospetto di PM e quindi far avviare l'iter diagnostico.

### 3. Criteri diagnostici

*Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara*

#### PREMESSA/INTRODUZIONE

IL PM è una malattia autoimmune organo-specifica indotta da fattori predisponenti e fattori scatenanti tra i quali alcuni farmaci utilizzati nella comune pratica clinica (D-penicillamina, proctololo, clonidina, indometacina). La storia farmacologica di questi pazienti dunque risulta importante e dovrebbe essere sempre raccolta al fine della sospensione preventiva dei possibili fattori causali. La diagnosi di PM, sospettata sulla base della presentazione clinica e dell'evoluzione cicatriziale delle lesioni e di un quadro istopatologico compatibile, si avvale di indagini immunopatologiche specifiche da eseguire in laboratori specializzati, tra cui l'immunofluorescenza diretta, l'immunofluorescenza indiretta e l'ELISA (Chan 2002, Witte 2018). Il PM è indotto da autoanticorpi rivolti verso un gruppo di autoantigeni della giunzione dermoepidermica rappresentati dal PB180 (COL17, Collagene XVII), PB230, laminina 332, integrina  $\alpha 6/\beta 4$ , collagene VII (COL7); la porzione C-terminale del PB180 (COL17) e la laminina 332 sono gli antigeni maggiori del PM mentre gli autoanticorpi anti-integrina  $\alpha 6/\beta 4$  sono associati alla forma oculare (Kamaguchi M 2019). Le difficoltà diagnostiche del PM sono attribuibili da un lato al basso titolo di autoanticorpi e dall'altro alla estrema eterogeneità degli autoantigeni.

#### ELEMENTI CLINICI

Il PM clinicamente esordisce in modo insidioso e circoscritto interessando una singola mucosa; successivamente le manifestazioni possono estendersi andando a coinvolgere anche altre sedi. La sede più frequentemente coinvolta è la mucosa orale (80-90%), seguita dalla mucosa congiuntivale (50%), dalla cute (20%), dalla mucosa genitale (15%), dalla mucosa anale (10%), dalla faringe, esofago e laringe (<10%). Nella maggioranza dei casi (80%) il coinvolgimento della malattia avviene esclusivamente a livello mucoso, mentre nel rimanente 20% dei casi può essere presente un concomitante coinvolgimento cutaneo.

Sono state distinte su base clinica tre forme: – PM ad interessamento esclusivo delle mucose, la varietà più frequente circa 80% dei casi; – PM ad interessamento mucoso e cutaneo, 19% circa dei casi; – PM ad esclusivo interessamento cutaneo, meno dell'1% dei casi di PM, denominato pemfigoide di Brusting e Perry.

La clinica del PM varia in base alla localizzazione della malattia. A livello della mucosa orale è particolarmente frequente l'interessamento delle gengive (70%), della mucosa geniale (60%), del palato (27%), della mucosa della lingua e delle labbra (13%). Le manifestazioni cliniche del PM del cavo orale possono variare per gravità: da lievi e limitate a molto estese, gravi e persistenti. Le lesioni del cavo orale sono caratterizzate da una fase iniziale eritemato-edematosa che è seguita poi dalla formazione di una, o più raramente, poche bolle tese, di piccole dimensioni che si rompono rapidamente lasciando un'abrasione superficiale a lenta risoluzione. L'evoluzione della lesione erosiva comunque evolve verso la guarigione spontanea che si accompagna talora a lieve atrofia. Le lesioni erosive si accompagnano a dolore urente e sanguinamento che aumentano dopo il pasto, difficoltà alla masticazione. In casi molto rari è stata dimostrata un'evoluzione sclero-



atrofica, che si esprime con lesioni biancastre a reticolo, oppure con una sinechia tra mucosa gengivale e mucosa genienna (Arduino 2017). Le lesioni vengono interpretate come malattia parodontale determinando un ritardo diagnostico.

L'interessamento congiuntivale, prima unilaterale poi bilaterale, si esprime abitualmente con una congiuntivite cronica, che può successivamente evolvere con la formazione di vescicole e/o bolle tese. Coesiste edema palpebrale. L'evoluzione delle lesioni erosive è verso un esito cicatriziale che può determinare la formazione di striature fibrotiche sottoepiteliali, una progressiva riduzione dei fornici congiuntivali per la formazione di sinechie che congiungono la congiuntiva bulbare e palpebrale (symblefaron) (Hong 2018). Conseguenze della retrazione palpebrale possono essere l'entropion, che porta alla trichiasi e alla cheratite punctata; più rare e più gravi sono le ulcerazioni corneali e le neovascolarizzazioni corneali che possono portare a cecità. La sintomatologia soggettiva è caratterizzata da bruciore, dolore, secchezza, fotofobia (Hong 2018).

L'interessamento delle altre mucose è più raro, ma può determinare gravi complicanze correlate all'evoluzione cicatriziale delle lesioni erosive: stenosi laringea, esofagea ed uretrale (Zehou 2017).

L'interessamento cutaneo è abitualmente circoscritto ad alcune specifiche aree quali il volto, il cuoio capelluto, il collo; più raro l'interessamento dei genitali, dell'ombelico, delle spalle, delle estremità. Sulla cute le lesioni del PM sono rappresentate da bolle di piccola taglia, tese, a contenuto sieroso su fondo eritemato-edematoso. Gli elementi bollosi sono abitualmente unici o poco numerosi, in questo caso con tendenza al raggruppamento. Le lesioni cutanee evolvono in genere verso l'erosione e quindi la sclero-atrofia; sono talora asintomatiche, talvolta accompagnate da prurito o da sensazione di dolore (Chan 2002).

## ELEMENTI STRUMENTALI

L'**immunofluorescenza diretta**, che rappresenta il gold standard per la diagnosi, dimostra la presenza di un deposito lineare di IgG, IgA e/o complemento a livello della membrana basale nella quasi totalità dei casi con interessamento del cavo orale. In caso di negatività, è consigliata la ripetizione dell'indagine (Shimanovic 2017).

La sede ottimale per l'esecuzione della biopsia è la mucosa perilesionale; tuttavia, recenti studi hanno dimostrato che l'immunofluorescenza diretta eseguita su mucosa sana ha percentuali di sensibilità sovrapponibili alla mucosa perilesionale (Carey, 2019).

Nelle forme a prevalente od esclusivo interessamento oculare, l'immunofluorescenza diretta eseguita su mucosa congiuntivale può risultare negativa in una percentuale rilevante dei casi. Nonostante non esista un consenso unanime al riguardo, alcuni autori suggeriscono che la negatività dell'immunofluorescenza diretta non giustifichi l'esclusione della diagnosi di PM e che, se i criteri clinici sono compatibili e sono escluse altre possibili malattie oculari con esito cicatriziale, debba comunque essere posta diagnosi di PM ed il paziente debba essere sottoposto a terapia immunomodulante o immunosoppressiva (Chan 2002; Dart 2017; Labowsky 2017; Margolis 2018; Ong 2018).

L'immunofluorescenza diretta può essere eseguita anche su cute "splittata", ovvero separata in corrispondenza della lamina lucida in seguito alla sua incubazione con NaCl 1M per 48-72h. In questo caso la fluorescenza nel PM potrà localizzarsi sul versante epiteliale (tetto della bolla), sul versante sotto-epiteliale (pavimento di bolla), oppure su entrambi i versanti. Questo reperto è di estrema utilità perché riflette l'eterogeneità immunopatologica della malattia, a sua volta risultato dell'interessamento di diversi possibili antigeni. L'utilizzo di cute "splittata" permette cioè di individuare più subsets di malattia, che differiscono per l'antigene coinvolto (BP180, BP230,



integrina $\alpha$ 6/ $\beta$ 4 per i depositi a livello epidermico, laminina 332 o collagene VII per i depositi a livello dermico) a cui corrispondono differenti caratteristiche in termini di localizzazione delle lesioni, comorbidità, resistenza alla terapia (Kamaguchi 2019).

L'**esame istopatologico** documenta la presenza di una bolla sottomucosa o sottoepidermica associata a un infiltrato misto, costituito da linfomonociti, da granulociti neutrofili ed eosinofili e da plasmacellule (particolarmente abbondanti a livello del cavo orale dove invece è scarsa la presenza di granulociti eosinofili). L'estensione del distacco dermo-epidermico lungo l'infundibolo follicolare è considerato un tratto peculiare di lesione cutanea recente. Nelle lesioni più tardive l'infiltrato cellulare è più modesto ed è presente una proliferazione di fibroblasti associata a una fibrosi lamellare ed angioplasia. In una percentuale rilevante dei casi, tuttavia, l'esame istopatologico risulta aspecifico o può documentare quadri sovrapponibili a quelli del lichen planus orale; per questo motivo è sempre fondamentale eseguire le indagini immunopatologiche per confermare la diagnosi (Benzaquen 2019).

#### **DATI LABORATORISTICI**

L'**immunofluorescenza indiretta** eseguita sul siero del paziente dimostra la presenza di depositi lineari di IgG alla membrana basale in una percentuale di pazienti variabile in base al substrato utilizzato. Se viene utilizzato l'esofago di scimmia, la sensibilità della metodica è inferiore al 10-20%, mentre utilizzando la cute sana "splittata" tale sensibilità è incrementata fino a raggiungere valori del 60-80%. Recentemente è stato suggerito come la mucosa umana normale possa rappresentare il substrato maggiormente sensibile per la ricerca degli anticorpi circolanti nei pazienti con PM mediante la metodica dell'immunofluorescenza indiretta (Kamaguchi 2018); uno studio successivo, tuttavia, non ha confermato questo dato (Maglie 2019).

L'indagine **ELISA** permette di riscontrare anticorpi anti-BP180 e/o anti-BP230 in circa la metà dei casi (Cozzani 2016). Tuttavia, i kit ELISA attualmente disponibili in commercio identificano esclusivamente anticorpi di classe IgG rivolti contro l'epitopo dominante NC16A del BP180 e gli anti-BP230, mentre non sono disponibili kit per la ricerca degli autoanticorpi rivolti contro altri epitopi del BP180 o contro gli altri autoantigeni implicati nella malattia. Tali autoanticorpi, come quelli rivolti contro l'integrina $\alpha$ 6/ $\beta$ 4 che rappresenta il principale bersaglio antigenico del PM con interessamento oculare (Li 2016), possono essere al momento individuati esclusivamente mediante *home made* ELISA, immunoprecipitazione o immunoblotting, che si avvalgono di procedimenti complessi non eseguibili nella routine diagnostica (Bernard 2013; Yasukochi 2016; Izumi 2017; Kamaguchi 2019).

Negli ultimi mesi, è entrato in commercio un substrato per l'immunofluorescenza indiretta, allestito mediante la metodica del *biochip*, che permette di riconoscere gli anticorpi anti-laminina 332 (Goletz 2019).

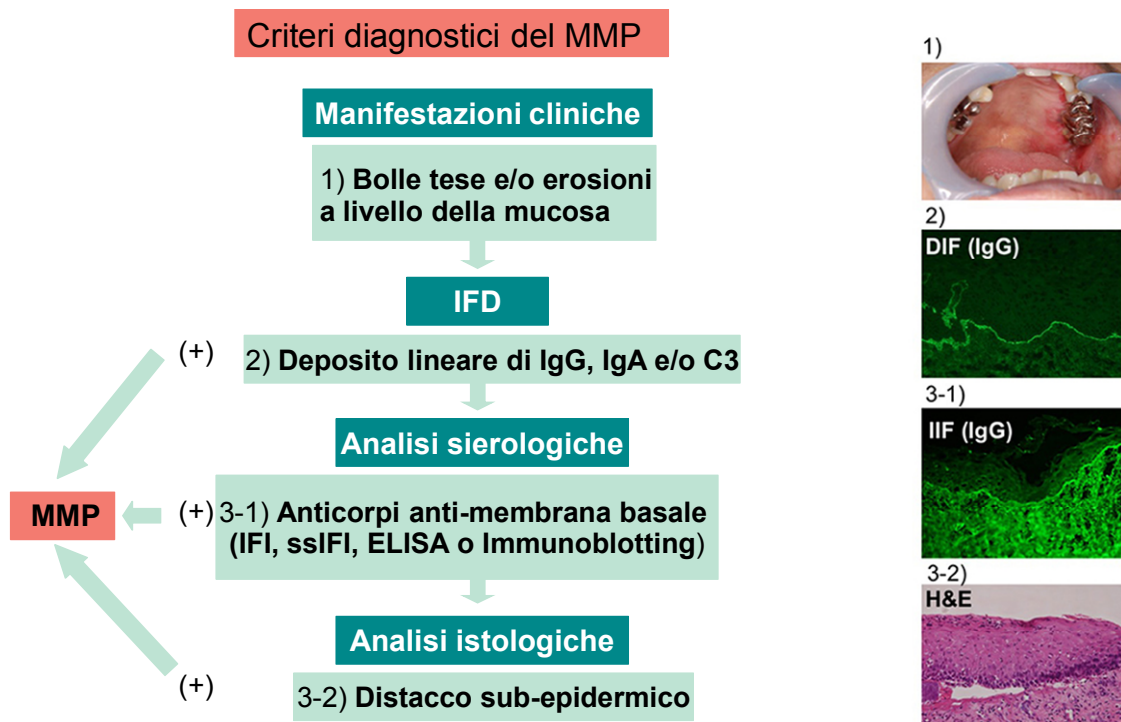


## DIAGNOSI DIFFERENZIALI

Il PM entra in diagnosi differenziale con le malattie infiammatorie delle mucose caratterizzate da lesioni erosive (pemfigo volgare cronico, sindrome di Stevens-Johnson, lichen erosivo, lupus eritematoso) e con le parodontopatie; le indagini immunopatologiche in questo caso sono dirimenti.

Più difficile è la diagnosi differenziale con gli altri pemfigoidi in particolare con l'epidermolisi bollosa acquisita e la dermatite ad IgA lineari; in base ad una Consensus conference del 2002, la prevalente o esclusiva localizzazione mucosa è da considerare il criterio discriminante, anche se gli autoanticorpi circolanti sono rivolti contro il collagene VII e gli autoanticorpi circolanti appartengono alla classe IgA (Chan 2002).

Per il pemfigoide delle mucose congiuntivali la principale diagnosi differenziale si pone con lo pseudo-pemfigoide oculare, una congiuntivite ad evoluzione cicatriziale che consegue a trattamenti prolungati con colliri contenenti pilocarpina, epinefrina, guanetidina, efedrina o idrossiuridina. Di recente alla lista dei farmaci capaci di indurre questa particolare forma di congiuntivite ad evoluzione cicatriziale si sono aggiunti anche alcuni farmaci biologici (Torre 2004).





## ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Non presenti

### ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Per quantificare l'entità del coinvolgimento della malattia, sono stati proposti numerosi score clinici; alcuni di essi prendono in considerazione la malattia nel suo complesso (come il Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index) (Murrell 2015), mentre altri prendono in considerazione con maggior dettaglio il coinvolgimento oculare, che risulta anche prognosticamente il più importante. Al momento, tuttavia, nessuno degli score clinici a disposizione sembra soddisfare appieno le esigenze del clinico, in particolare per la mancanza di differenziazione tra la valutazione dell'attività di malattia e degli esiti cicatriziali (Lee 2018).

### CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

I pazienti con PM hanno un incrementato rischio di sviluppare **neoplasie**. Le neoplasie riportate in corso di PM includono malattie ematologiche (quali la leucemia linfatica cronica di tipo B, i linfomi non-Hodgkine la leucemia mieloide acuta) e tumori solidi (pancreas, polmone, fegato, ovaio, cervice uterina, carcinomi a cellule squamose). Il rischio di sviluppare neoplasie nell'arco della vita è del 6.8%, e sale al 15.4% entro il primo anno dall'insorgenza della malattia bollosa autoimmune (Kartan 2017). I pazienti con PM positivi agli anticorpi anti-laminina 332 hanno un rischio ancora maggiore, presentando una neoplasia (che può insorgere prima o dopo la diagnosi di PM) nel 30% dei casi (Goletz 2019). Per questo motivo, può essere utile eseguire degli screening volti ad escludere la presenza di eventuali neoplasie nei pazienti con diagnosi recente di PM. Inoltre, i pazienti con PM oculare hanno una elevata prevalenza di glaucoma (fino al 50% dei casi), anche secondario alle terapie utilizzate e alle alterazioni vascolari e cicatriziali legate alla malattia che determinano un aumento della pressione intraoculare (Tsai 2006). I pazienti con PM del cavo orale presentano una aumentata suscettibilità alle **malattie parodontali**, favorite da una ridotta igiene dei pazienti (il traumatismo tende a scatenare la comparsa di lesioni ed i pazienti tendono quindi a limitare l'igiene orale), dalle terapie immunosoppressive e da possibili meccanismi patogenetici comuni (Jascholt 2017).

### ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

NB: ABILITA A RUOLI IN RTMR di DIAGNOSI CLINICA

*Azienda USL Toscana Centro Firenze – Dermatologia - Dr. Marzia Caproni, SOS Malattie Rare Dermatologiche U.O. Dermatologia I° P.O. Piero Palagi, USL Toscana Centro; Ruolo: **Diagnosi Clinica***

*AOU Careggi-Oculistica -Dr. Rita Mencucci -Dirigente Medico I Livello, Sezione Oculistica Dipartimento Neurofarba; Ruolo: **Diagnosi Clinica***

*Azienda USL Toscana Centro Firenze –Oculistica- Dr.Gianna Palendri Responsabile Oculistica P.O. Piero Palagi, USL Toscana Centro; Ruolo: **Diagnosi Clinica***



AOU Careggi Odontoiatria e Stomatologia Dr.ssa Ida Rubino Centro di Riferimento Regionale  
patologie cavo orale, Ruolo: **Diagnosi Clinica**

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE  
DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

Le indagini immunopatologiche specifiche per ottenere la diagnosi di PM vengono eseguite nel laboratorio di Immunopatologia del Presidio Piero Palagi: l'immunofluorescenza diretta, split dermo-epidermico (ovvero separazione in corrispondenza della lamina lucida in seguito alla sua incubazione con NaCl 1M per 48-72h), l'immunofluorescenza indiretta, ELISA per PB 180 e PB230, *biochip*, per gli anticorpi anti-laminina 332.

*Azienda USL Toscana Centro Firenze – Dermatologia* - Dr. Marzia Caproni, SOS Malattie Rare Dermatologiche U.O. Dermatologia I° P.O. Piero Palagi, USL Toscana Centro; Ruolo: **Diagnosi di Laboratorio**

ELENCO STRUTTURE PER COMPLETAMENTO DIAGNOSTICO

*AOU Careggi Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare* -Prof. Daniela Massi, Direttore Istologia Patologica e Diagnostica Molecolare; Ruolo: **Diagnosi Istopatologica**

ELENCO STRUTTURE PER CERTIFICAZIONE/COMPLETAMENTO DIAGNOSTICO  
NB: ABILITA AL RUOLO CERTIFICAZIONE PER ESENZIONE IN RTMR

*Azienda USL Toscana Centro Firenze – Dermatologia* - Dr. Marzia Caproni, SOS Malattie Rare Dermatologiche U.O. Dermatologia I° P.O. Piero Palagi, USL Toscana Centro; Ruolo: Certificazione per esenzione

*AOU Careggi-Oculistica* -Dr. Rita Mencucci -Dirigente Medico I Livello, Sezione Oculistica Dipartimento Neurofarba, Ruolo: Certificazione per esenzione

*Azienda USL Toscana Centro Firenze –Oculistica-* Dr. Gianna Palendri Responsabile Oculistica P.O. Piero Palagi, USL Toscana Centro; Ruolo: Certificazione per esenzione

*AOU Careggi Odontoiatria e Stomatologia* Dr. Ida Rubino Centro di Riferimento Regionale Patologie cavo orale, Ruolo: Certificazione per esenzione



## 4. Criteri terapeutici

### TERAPIE MEDICHE

#### *INTRODUZIONE*

Al momento attuale, data la rarità della malattia, non è possibile usufruire di linee guida per il trattamento del PM, come evidenziato da alcune revisioni sistematiche (Kirtschig 2003; Taylor 2015). Tuttavia, un gruppo di lavoro, individuato dall'European Dermatology Forum (EDF) sta cercando di mettere a punto specifiche linee guida condivise a livello pluridisciplinare. I più recenti dati della letteratura sembrano suggerire un diverso percorso terapeutico per i casi di malattia localizzata esclusivamente al cavo orale, responsiva ai corticosteroidi topici potenti (clobetasolo propionato, desametasone) o agli inibitori della calcineurina, e i casi di malattia severa polidistrettuale o a rischio di importanti esiti funzionali (in particolare il pemfigoide oculare), nei quali è necessario introdurre un trattamento sistemico (Buonavoglia 2019; Georgoudis 2019).

In particolare nel pemfigoide oculare la terapia medica locale non è in grado da sola di arrestare la progressione della malattia, ma viene utilizzata in aggiunta alla terapia immunosoppressiva sistemica a scopo sintomatico, di mantenimento e di prevenzione delle complicanze a carico della superficie oculare. Sono infatti importanti la gestione della blefarite, basata su impacchi caldi e igiene palpebrale e il trattamento della secchezza oculare mediante sostituti lacrimali, gel o unguenti. In caso di infiammazione acuta, soprattutto nei casi più lievi possono essere utili brevi cicli di steroidi topici (Feizi 2019, Georgoudis 2019).

Nelle forme lievi-moderate il trattamento sistemico si avvale dell'utilizzo di Dapsone, antibiotici o di Metotrexate anche in associazione con Azatioprina e Micofenolatomofetile. Nelle forme gravi, a rapida evoluzione il farmaco di prima scelta è il prednisone (alla dose di 1 mg/Kg/die) in associazione ad uno "steroid-sparing agent" (azatioprina, micofenolatomofetile), oppure ciclofosfamide nei casi più gravi in rapporto all'esperienza clinica del prescrittore e alla risposta terapeutica (Buonavoglia 2019; Georgoudis 2019; Arash 2008; McCluskey 2004).

Nei casi refrattari alla terapia corticosteroidica e/o immunosoppressiva, il rituximab sembra fornire una adeguata risposta terapeutica nella maggior parte dei pazienti (Le Roux-Villet 2011; Shetty 2013; Maley 2016; Lamberts 2018). Nel caso in cui anche il rituximab non sia in grado di determinare la remissione o il miglioramento delle manifestazioni, un ulteriore approccio possibile è rappresentato dalla somministrazione di immunoglobuline endovena (Sami 2004; Leuci 2018).





| Terapia                  | Dosaggio da utilizzare                                                                                                                                      | Criteri per iniziare la terapia  | Criteri per terminare la terapia                                        |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Dapsone                  | 50-150 mg/die                                                                                                                                               | <i>Malattia in fase attiva</i>   | <i>Remissione completa della malattia</i>                               |
| Metotrexato              | 7,5-20 mg/settimana                                                                                                                                         | <i>Malattia in fase attiva</i>   | <i>Remissione completa della malattia</i>                               |
| Azatioprina              | 100-200 mg/die                                                                                                                                              | <i>Risparmiatore di steroidi</i> | <i>Remissione completa della malattia</i>                               |
| Micofenolatomofetile     | 1-2 g/die                                                                                                                                                   | <i>Risparmiatore di steroidi</i> | <i>Remissione completa della malattia</i>                               |
| <i>Prednisone</i>        | <i>1 mg/kg/die</i>                                                                                                                                          | <i>Risparmiatore di steroidi</i> | <i>Remissione completa della malattia</i>                               |
| Ciclofosfamide           | 1-2 mg/kg/die                                                                                                                                               | <i>Malattia refrattaria</i>      | <i>Remissione completa della malattia o entro 12-18 mesi di terapia</i> |
| Rituximab                | Infusione di 1 g da ripetere dopo 14 giorni; un eventuale secondo ciclo (costituito da 2 infusioni a distanza di 14 giorni) può essere ripetuto dopo 6 mesi | <i>Malattia refrattaria</i>      | <i>Remissione completa della malattia</i>                               |
| Immunoglobuline endovena | Infusione di 2 g/kg in 3-5 giorni da ripetere una volta al mese                                                                                             | <i>Malattia refrattaria</i>      | <i>Remissione completa della malattia</i>                               |

#### ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

(N.B. ABILITA AL RUOLO TERAPIA PER INSERIMENTO PIANO TERAPEUTICO IN RTMR)

*Azienda USL Toscana Centro Firenze – Dermatologia - Dr. Marzia Caproni, SOS Malattie Rare Dermatologiche U.O. Dermatologia I° P.O. Piero Palagi, USL Toscana Centro; Ruolo: Terapia*

*AOU Careggi Odontoiatria e Stomatologia Dr. Ida Rubino Centro di riferimento Regionale Patologie cavo orale. Ruolo: Terapia*

*AOU Careggi-Oculistica -Dr. Rita Mencucci -Dirigente Medico I Livello, Sezione Oculistica Dipartimento Neurofarba, Ruolo: Terapia*

*Azienda USL Toscana Centro Firenze -Odontoiatria -Dr. Marco Massagli, Responsabile U.O.C. Odontoiatria,P.O. Piero Palagi; Dr. Alessandro Marchesi; Ruolo: Terapia*



## INTERVENTI CHIRURGICI

Molti sono gli specialisti potenzialmente coinvolti nella terapia chirurgica degli esiti cicatriziali del PM come gli urologi, ginecologi, otorino, gastroenterologi.

E'importante precisare che qualsiasi procedura chirurgica può esacerbare severe riacutizzazioni del processo infiammatorio, per cui si consiglia di evitare qualsiasi intervento in presenza di infiammazione attiva e di monitorizzare attentamente il periodo postoperatorio. (Feizi 2019). Tuttavia nel pemfigoide oculare può essere necessario eseguire interventi di correzione deimalposizionamenti palpebrali causati dal processo cicatriziale (entropion) o rimuovere le ciglia in trichiasi tramite epilazione meccanica o elettrolisi dei follicoli piliferi. Nei casi di severe ulcerazioni corneali è talvolta necessario eseguire interventi di apposizione di membrana amniotica. (Feizi 2019, Georgoudis 2019)

| Tipo di intervento                                                 | Indicazioni                                                      |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Correzione di entropion palpebrale cicatriziale                    | Entropion palpebrale cicatriziale                                |
| Elettrolisi o criocoagulazione dei follicoli piliferi delle ciglia | Trichiasi delle ciglia                                           |
| Apposizione di membrana amniotica                                  | Ulcera corneale/perforazione corneale                            |
|                                                                    |                                                                  |
| Riduzione delle stenosi cicatriziali                               | Urologiche, ginecologiche, laringo-faringee, gastroenterologiche |

### *ELENCO STRUTTURE COINVOLTE*

*AOU Careggi-Oculistica* -Dr. Rita Mencucci -Dirigente Medico I Livello, Sezione Oculistica  
Dipartimento Neurofarba **Ruolo: Terapia chirurgica**

*Azienda USL Toscana Centro Firenze –Oculistica-* Dr. Gianna Palendri Responsabile Oculistica P.O.  
Piero Palagi, USL Toscana Centro **Ruolo: Terapia chirurgica**

Tutti i presidi chirurgici di riferimento specialistico.



## 5. Aspetti assistenziali

Il consulente odontoiatra monitorizza ed avvia la prevenzione della patologia parodontale educando il paziente alla gestione quotidiana delle lesioni mucose e dei rischi correlati (placca, infezioni locali, dismicrobismo intestinale) e motivando il paziente all'igiene dentale. Il paziente dovrà inoltre avere indicazioni riguardo alla consistenza, alla temperatura e acidità dei cibi ingeriti. Le lesioni cutanee saranno medicate secondo indicazione dermatologica e talora segnalate al servizio territoriale infermieristico con adeguate istruzioni per la gestione domiciliare. Può essere importante il supporto psicologico per favorire l'aderenza terapeutica e potenziare la competenza del paziente nella gestione della malattia.

Transizione pediatrico/adulto: Indicare modalità operative

*Essendo una malattia che colpisce nella quasi totalità soggetti adulti, non è previsto un percorso di transizione pediatrico/adulto.*

La patologia interessa la popolazione adulta

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

*Azienda USL Toscana Centro Firenze - Odontoiatria - Dr. Marco Massagli, Responsabile U.O.C. Odontoiatria, P.O. Piero Palagi; dr. Alessandro Marchesi; Ruolo: Terapia*

## 6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

*PREMESSA/INTRODUZIONE*

Essendo una malattia cronica con necessità di terapie immunomodulanti e/o immunosoppressive di lunga durata, il PM richiede uno stretto monitoraggio clinico e accertamenti ematochimici volti a valutare gli eventuali effetti collaterali della terapia.

Dal punto di vista clinico in base alle mucose interessate e alla presenza di eventuali esiti funzionali, assumono un ruolo rilevante anche le altre figure specialistiche che si occupano della malattia (ginecologi, gastroenterologi, urologi, otorinolaringoiatri, endocrinologi).

Per il monitoraggio della terapia e degli eventuali effetti tossici della stessa, sono utili accertamenti specifici in base al tipo di farmaco utilizzato (vedi sotto).



| Esame/procedura                                                | Indicazioni                                                            |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Valutazione della funzionalità epatica                         | <i>Dapsone, micofenolato, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamide</i> |
| Valutazione della funzionalità renale                          | <i>Dapsone, micofenolato, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamide</i> |
| Emocromo                                                       | <i>Dapsone, micofenolato, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamide</i> |
| Reticolociti, metaemoglobina                                   | <i>Dapsone</i>                                                         |
| Monitoraggio pressione arteriosa                               | <i>Prednisone</i>                                                      |
| Monitoraggio profilo glicemico e della sindrome da sospensione | <i>Prednisone</i>                                                      |
| Screening infettivologico e neoplastico                        | <i>Farmaci immunosoppressori</i>                                       |
|                                                                |                                                                        |
| Screening e profilassi dell'osteoporosi                        | <i>Prednisone</i>                                                      |

#### ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

| Visita specialistica  | Indicazioni                                                                                                              |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Dermatologica</i>  | <i>Monitoraggio e gestione terapeutica della malattia</i>                                                                |
| Odontostomatologica   | Monitoraggio e gestione terapeutica dell'interessamento del cavo orale e delle sue complicanze (quali la parodontopatia) |
| Oculistica            | Monitoraggio e gestione terapeutica dell'interessamento oculare e delle sue complicanze                                  |
| Ginecologica          | Monitoraggio e gestione terapeutica dell'interessamento genitale femminile e delle sue complicanze                       |
| Urologica             | Monitoraggio e gestione terapeutica dell'interessamento genitale maschile e delle sue complicanze                        |
| Gastroenterologica    | Monitoraggio e gestione terapeutica dell'interessamento esofageo e delle sue complicanze                                 |
| Otorinolaringoiatrica | Monitoraggio e gestione terapeutica dell'interessamento oro-faringeo, laringeo e delle sue complicanze                   |



#### ELENCO STRUTTURE COINVOLTE in CONTROLLI/MONITORAGGIO

*Azienda USL Toscana Centro Firenze – Dermatologia* - Dr. Marzia Caproni, SOS Malattie Rare Dermatologiche U.O. Dermatologia I° P.O. Piero Palagi, USL Toscana Centro, Ruolo: Controllo

*AOU Careggi-Oculistica* -Dr. Rita Mencucci -Dirigente Medico I Livello, Sezione Oculistica Dipartimento Neurofarba Ruolo: Controllo

*Azienda USL Toscana Centro Firenze –Oculistica-* Dr. Gianna Palendri Responsabile Oculistica P.O. Piero Palagi, USL Toscana Centro. Ruolo: Controllo

*AOU Careggi Odontoiatria e Stomatologia* Dr. Ida Rubino Centro di Riferimento Regionale Patologie cavo orale, Ruolo: Controllo

#### SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

##### **Dati anamnestici e di base**

*Età di esordio e durata della malattia, sedi interessate, sintomatologia locale (dolore urente, disfagia, disturbi visivi, disfunzioni dell'apparato uro-genitale)*

##### **Dati legati al singolo controllo clinico**

*Sintomatologia soggettiva, modificazioni cliniche delle lesioni, estensione della malattia, risposta alla terapia, effetti indesiderati legati alla terapia, comparsa di complicanze*

#### ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

Tempo per ottenere il controllo della malattia (assenza di nuove lesioni e guarigione delle lesioni preesistenti)

Percentuale di pazienti in remissione completa

Tempo per ottenere la remissione completa delle lesioni

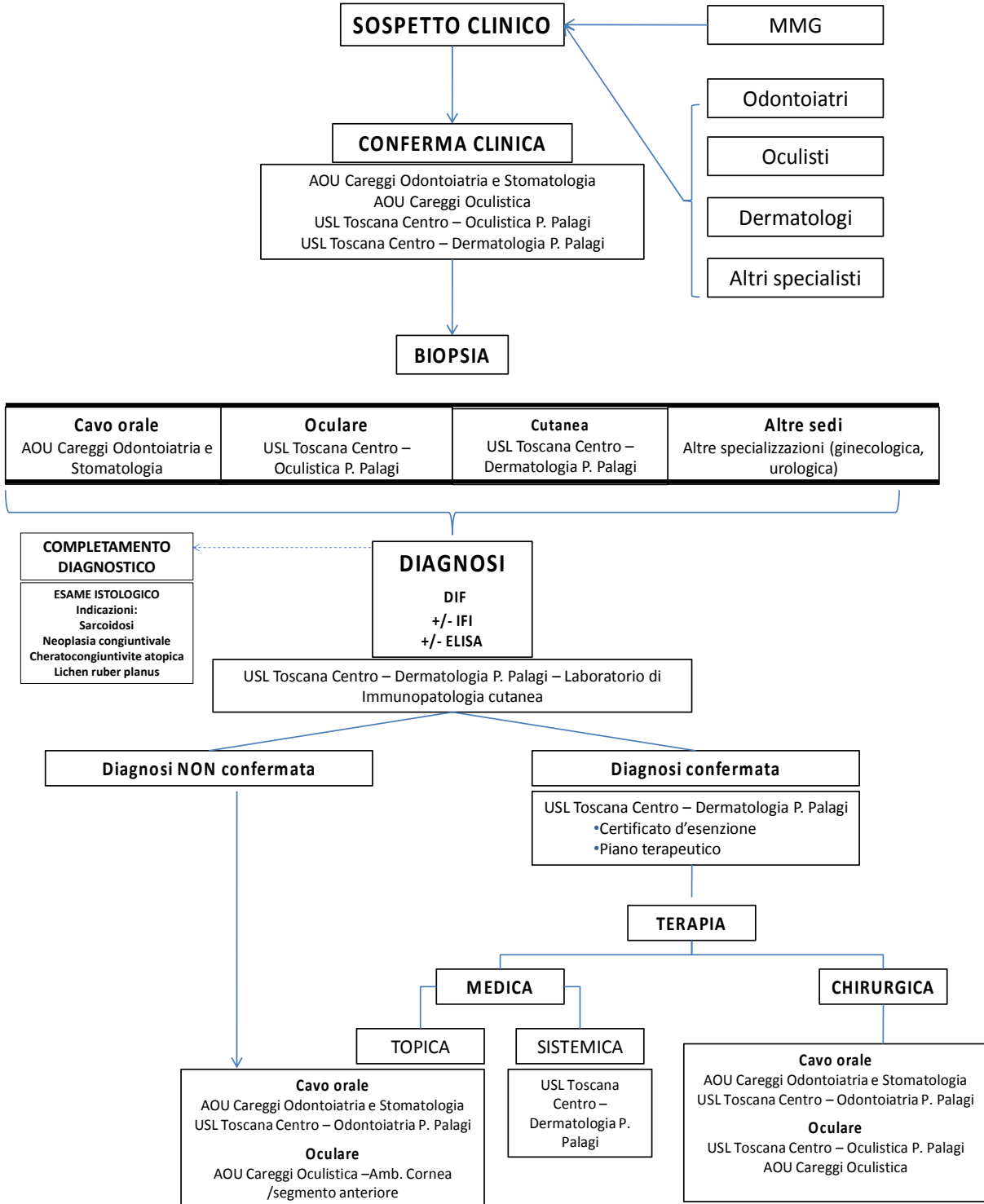
Numero delle recidive

Percentuale di pazienti con disturbi visivi permanenti

Percentuale di pazienti con esiti funzionali (apparato urogenitale, esofago, laringe)



## 7. Algoritmo





## 8. Associazioni coinvolte

ANPPI - Associazione Nazionale Pemfigo/Pemfigoide Italy  
[www.pemfigo.org](http://www.pemfigo.org)

## 9. Ulteriori informazioni

### CRR presenti nell'Azienda

Coordinamento Dermatologico Regionale per le Malattie Rare Dermatologiche e Centro di Riferimento Europeo SKIN-ERN per le rare dermatologiche

*Azienda USL Toscana Centro Firenze – Dermatologia - Dr. Marzia Caproni- Ambulatorio Malattie Rare Dermatologiche*

## 10. Estensori del documento (componenti del gruppo di lavoro)

Dr. Marzia Caproni – Azienda Usl Toscana Centro

Dr. Rita Mencucci – AOU Careggi

Dr. Gianna Palendri - Azienda Usl Toscana Centro

Dr. Ida Rubino – AOU Careggi

Annalisa Satta Rappresentante Regionale ANPPI



## 11. Bibliografia

1. Murrell DF, Marinovic B, Caux F, et al. Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jan;72(1):168-74.
2. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenetic factors, medical treatment and prognosis indicator. *Arch Dermatol* 2002;138:370-9.
3. Kamaguchi M, Iwata H. The Diagnosis and Blistering Mechanisms of Mucous Membrane Pemphigoid. *Front Immunol*. 2019 Jan24;10:34. doi: 10.3389/fimmu.2019.00034.
4. Kridin K. Subepidermal autoimmune bullous diseases: overview, epidemiology, and associations. *Immunol Res*. 2018 Feb;66(1):6-17.
5. Witte M, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Nov2;5:296. doi: 10.3389/fmed.2018.00296.
6. Arduino PG, Broccoletti R, Carbone M, et al. Describing the gingival involvement in a sample of 182 Italian predominantly oral mucous membrane pemphigoid patients: A retrospective series. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Mar 1;22(2):e149-e152.
7. Hong GH, Khan IR, Shifera AS, et al. Incidence and Clinical Characteristics of Ocular Involvement in Mucous Membrane Pemphigoid. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018 Apr 19:1-5.
8. Zehou O, Raynaud JJ, Le Roux-Villet C, et al. Oesophageal involvement in 26 consecutive patients with mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2017 Oct;177(4):1074-1085.
9. Shimanovich I, Nitz JM, Zillikens D. Multiple and repeated sampling increases the sensitivity of direct immunofluorescence testing for the diagnosis of mucous membrane pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct;77(4):700-705.e3.
10. Carey B, Joshi S, Abdelghani A, et al. The optimal oral biopsy site for diagnosis of mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2019 Apr 25. doi: 10.1111/bjd.18032.
11. Dart JK. The 2016 Bowman Lecture Conjunctival curses: scarring conjunctivitis 30 years on. *Eye* 2017;31(2):301–32.
12. Labowsky MT, Stinnett SS, Liss J, et al. Clinical Implications of Direct Immunofluorescence Findings in Patients With Ocular Mucous Membrane Pemphigoid. *Am J Ophthalmol*. 2017 Nov;183:48-55.
13. Margolis T. Evidence-Based Insights into the Utility of Conjunctival Biopsy in Mucous Membrane Pemphigoid. *Ophthalmology*. 2018 Apr;125(4):474-475.
14. Ong HS, Setterfield JF, Minassian DC, et al. Mucous Membrane Pemphigoid with Ocular Involvement: The Clinical Phenotype and Its Relationship to Direct Immunofluorescence Findings. *Ophthalmology*. 2018 Apr;125(4):496-504.
15. Benzaquen M, Suter VGA, Gschwend M, Feldmeyer L, Borradori L. Mucous membrane pemphigoid of the oral lichen type: a retrospective analysis of 16 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 May;33(5):e205-e207.





16. Kamaguchi M, Iwata H, Ujiie H, et al. Oral mucosa is a useful substrate for detecting autoantibodies of mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):e119-e121.
17. Maglie R, Borgi A, Caproni M, et al. Indirect immunofluorescence in mucous membrane pemphigoid: which substrate should be used? *Br J Dermatol*. 2019 May;180(5):1266-1267.
18. Hayakawa T, Furumura M, Fukano H, et al. Diagnosis of oral mucous membrane pemphigoid by means of combined serologic testing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117(4):483-496.
19. Cozzani E, di Zenzo G, Calabresi V, et al. Autoantibody profile of a cohort of 78 Italian patients with mucous membrane pemphigoid: Correlation between reactivity profile and clinical involvement. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(6):768-773.
20. Li X, Qian H, Sogame R, et al. Integrin  $\beta 4$  is a major target antigen in pure ocular mucous membrane pemphigoid. *Eur J Dermatol*. 2016;26:247-53.
21. Bernard P, Antonicelli F, Bedane C, et al. Prevalence and clinical significance of anti-laminin 332 autoantibodies detected by a novel enzyme-linked immunosorbent assay in mucous membrane pemphigoid. *JAMA Dermatology*. 2013;149(5):533-540.
22. Yasukochi A, Teye K, Ishii N, et al. Clinical and immunological studies of 332 Japanese patients tentatively diagnosed as anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid: A novel BP180 C-terminal domain enzyme-linked immunosorbent assay. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(6):762-767.
23. Izumi K, Nishie W, Mai Y, et al. Detection of mucous membrane pemphigoid autoantibodies by full-length BP180 enzyme-linked immunosorbent assay. *J Dermatol Sci*. 2017;88(2):247-248.
24. Kamaguchi M, Iwata H, Miyauchi T, et al. The identification of autoantigens in mucous membrane pemphigoid using immortalized oral mucosal keratinocytes. *J Oral Pathol Med*. 2019 Jan;48(1):60-67.
25. Goletz S, Probst C, Komorowski L, et al. A sensitive and specific assay for the serological diagnosis of antilaminin 332 mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2019;180:149-56.
26. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous Membrane Pemphigoid and Pseudopemphigoid. *Ophthalmology*. 2004;111(1):45-52.
27. Lee BWH, Tan JCK, Radjenovic M, et al. A review of scoring systems for ocular involvement in chronic cutaneous bullous diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 May 22;13(1):83. doi: 10.1186/s13023-018-0823-5.
28. Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F, et al. Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;(1):CD004056. doi:10.1002/14651858.CD004056
29. Taylor J, McMillan R, Shephard M, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: A systematic review of the treatment of mucous membrane pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;120(2):161-71.
30. Buonavoglia A, Leone P, Dammacco R, et al. Pemphigus and mucous membrane pemphigoid: An update from diagnosis to therapy. *Autoimmun Rev*. 2019 Apr;18(4):349-358.



31. Georgoudis P, Sabatino F, Szentmary N, et al. Ocular Mucous Membrane Pemphigoid: Current State of Pathophysiology, Diagnostics and Treatment. *Ophthalmol Ther*. 2019 Mar;8(1):5-17.
32. Arash A, Shirin L. The management of oral mucous membrane pemphigoid with dapsone and topical corticosteroid. *J Oral Pathol Med*. 2008;37(6):341-344.
33. McCluskey P, Chang JH, Singh R, et al. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology*. 2004;111(4):796-801.
34. Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Alexandre M, et al. Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2011;147(7):843-849.
35. Shetty S, Ahmed AR. Critical analysis of the use of rituximab in mucous membrane pemphigoid: a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Mar;68(3):499-506.
36. Maley A, Warren M, Haberman I, et al. Rituximab combined with conventional therapy versus conventional therapy alone for the treatment of mucous membrane pemphigoid (MMP). *J Am Acad Dermatol*. 2016 May;74(5):835-40.
37. Lamberts A, Euverman HI, Terra JB, et al. Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. *Front Immunol*. 2018 Feb 19;9:248. doi: 10.3389/fimmu.2018.00248.
38. Sami N, Letko E, Androudi S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with ocular-cicatricial pemphigoid: A long-term follow-up. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1380-1382.
39. Leuci S, Amato M, Calabria E, et al. Long-Term Follow-Up after Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients with Severe Ocular Mucous Membrane Pemphigoid Unresponsive to Conventional Therapy. *J Ophthalmol*. 2018 Sep 19;2018:8372146. doi: 10.1155/2018/8372146.