

PERCORSO ASSISTENZIALE PER LA PATOLOGIA RARA DERMATOLOGICA RARA: “DERMATITE ERPETIFORME”

1) Percorso Assistenziale

Com'è noto, la DE è una dermatosi rara, attualmente considerata come l'espressione fenotipica cutanea della malattia celiaca (MC), con cui condivide il substrato genetico.

L'incidenza della DE è di 0,9-2,6/100000 a differenza della MC la cui incidenza è stimata intorno a 1:133. In quanto malattia rara, la diagnosi della DE è difficile e spesso la malattia risulta misdiagnosticata per anni, determinando così un ritardo nell'introduzione della dieta priva di glutine, con conseguente peggioramento dell'interessamento intestinale e aumentato rischio di complicanze potenzialmente mortali. Il ritardo nella diagnosi sembra inoltre favorire l'associazione con altre patologie autoimmuni (tireopatie, diabete, vitiligine, alopecia areata, lupus eritematoso etc).

Le patologie con le quali viene confusa spesso sono patologie cutanee molto più frequenti come la dermatite atopica, la scabbia, altre patologie bollose autoimmuni come la dermatite ad IgA lineari.

Un'altra problematica è rappresentata dalla difficoltà del paziente ad accettare la dieta priva di glutine, in quanto spesso nella DE i sintomi dell'enteropatia, almeno nelle prime fasi, risultano lievi. Tali pazienti richiedono quindi un continuo supporto psicologico, una corretta informazione riguardo allo stile di vita e un continuo monitoraggio.

2) Percorso Assistenziale Ottimale

Il momento determinante per un percorso assistenziale ottimale è rappresentato dall'esecuzione di accertamenti diagnostici che possano consentire una sicura precisazione nosologica della malattia cutanea cui deve seguire una dieta rigorosamente priva di glutine. La complessità di queste indagini richiede la necessità di un centro di riferimento regionale per questa patologia con lo scopo di: 1) intervenire in tutti i casi controversi e di difficile approccio diagnostico, 2) di valutare i risultati e uniformare le metodiche nei vari presidi di rete, 3) svolgere un'attività educativa e di ricerca.

Riteniamo che le competenze acquisite dalla U.O. Complessa di Dermatologia I della ASL 10 di Firenze (che in collaborazione con il Gruppo Italiano di Immunopatologia Cutanea SIDeMAST ha promulgato le linee guida diagnostico-terapeutiche per la gestione, la terapia e il monitoraggio dei pazienti affetti da DE), possano rappresentare un valido presupposto per indicare questa struttura come centro di riferimento regionale con la proposta di diventare centro di riferimento nazionale.

3) Percorso Diagnostico

Il percorso diagnostico della DE si attiene alle linee guida condivise fra componente dermatologica e gastroenterologica nell'ambito del gruppo di lavoro CSN-AIC che ha preso spunto dalle linee guida per la diagnosi di MC, elaborate dal CSN-AIC e pubblicate sul supplemento della Gazzetta Ufficiale del 7 febbraio 2008 ⁽²²⁾, e dal recente articolo, pubblicato sul Journal of European Academy Dermatology and Venereology nel 2009 dal Gruppo Italiano di Immunopatologia Cutanea, comprendente Prof. Fabbri e Dr.ssa Caproni. Il percorso prevede criteri diagnostici di I livello e di II livello.

A) Criteri Diagnostici di I livello

Tabella I: Criteri Diagnostici I Livello

Clinica
Istologia
Immunofluorescenza diretta (IFD)
Sierologia (anticorpi anti- tTG)*
* EMA (anti-endomisio) come test di conferma da eseguirsi in centri di riferimento nei casi dubbi; AGA (antigliadina) e AGA tipo II da ricercarsi solo nei bambini di età inferiore a 2 anni

La diagnosi di DE sospettata sulla base dei reperti clinico-morfologici e dei risultati dell'esame istologico viene posta in base alla ricerca in IFD di depositi granulari di IgA alla sommità delle papille dermiche su cute sana perilesionale (da considerarsi sicuramente al momento il "gold standard" diagnostico) e la ricerca sierologica, basata, come test elettivi, sulla ricerca degli anticorpi anti-tTG (transglutaminasi tissutale) di classe IgA, non trascurando gli antiendomisio (EmA) IgA o i DGP-AGA (antigliadina deamidata) di classe IgG soprattutto nei bambini al di sotto di 2 anni. Come test di conferma in caso di positività per anti-tTG IgA, e, come possibile opzione futura, potranno essere ricercati anticorpi IgA anti-TG3 (transglutaminasi epidermica) non ancora disponibili di routine.

B) Criteri di II livello

Nei casi di diagnosi dubbia per la non concordanza dei risultati immunologici tissutali e sierologici è necessario ricorrere agli esami di II livello ossia alla **biopsia intestinale e alla precisazione degli aplotipi HLA.**

Reperti istopatologici intestinali: Enteropatia digiunale, confermata mediante endoscopia duodeno-digiunale con prelievo biotico (appiattimento dei villi, infiltrazione di linfociti e plasmacellule nella lamina propria, presenza di linfociti intra-epiteliali, allungamento delle cripte).

Reperti immunopatologici intestinali

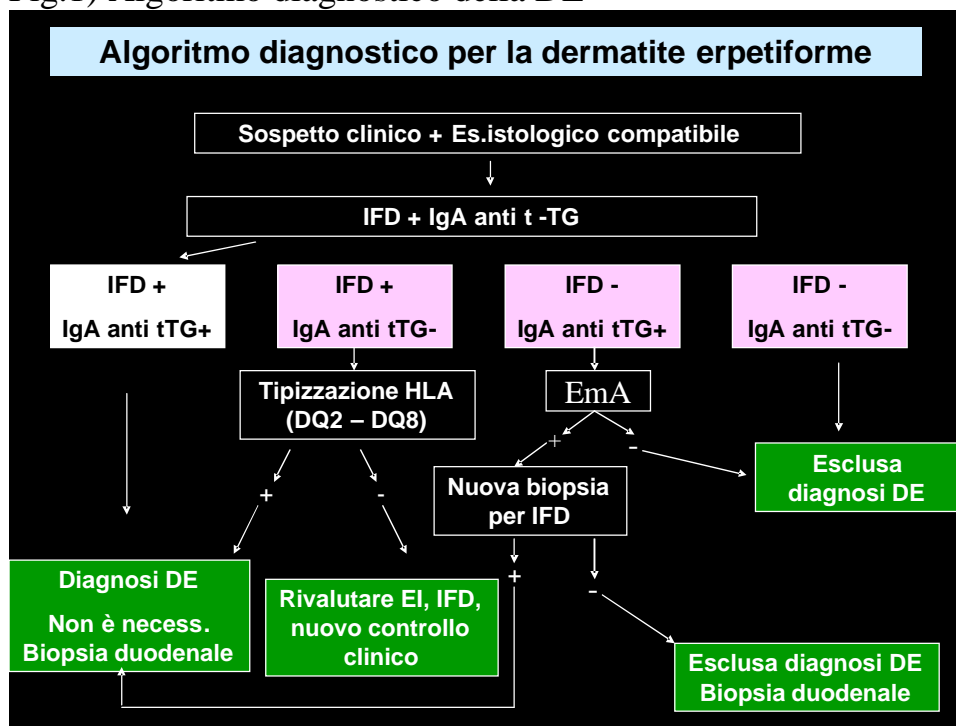
Le ricerche immunoistochimiche eseguite su biopsie intestinali nella DE hanno documentato depositi granulari di IgA alla giunzione tra epitelio e sottomucosa nel digiuno.

Un altro esame di secondo livello è rappresentato **dal test genetico** che è in grado di escludere il sospetto di dermatite erpetiforme in caso di assenza dell'HLA-DQ2 (DQA1*05, DQB1*02) e dell'HLA-DQ8 (DQB1*0302) (valore predittivo negativo assoluto). Il riscontro dell'HLA-DQ2 e – DQ8 non ha di per sé significato diagnostico, ma associato al riscontro di depositi granulari di IgA ed alla positività di anti-tTG IgA è un ulteriore elemento che supporta l'iter diagnostico.

Questioni aperte: da tempo si discute se **la biopsia intestinale** sia un esame indispensabile nel percorso diagnostico della DE. Al momento attuale questo accertamento viene ancora eseguito nella maggior parte dei pazienti con sospetto diagnostico o con diagnosi già accertata di DE. Peraltro le linee guida del National Institute of Health (NIH) hanno chiaramente stabilito già dal 2005 che, nei pazienti con diagnosi documentata di DE in base ai criteri sopra esposti, tale procedura invasiva non è indispensabile. Infatti, dal momento che la DE può essere definita a tutti gli effetti l'espressione cutanea della MC, una diagnosi sicura di DE dovrebbe già considerata come prova inconfutabile della presenza concomitante di un danno intestinale glutine-dipendente più o meno severo e come tale reversibile, come le lesioni cutanee, con la dieta aglutinata.

4) **Algoritmo Diagnostico:** è stato formulato di recente dal Comitato Scientifico Nazionale – Associazione Italiana Celiachia (CSN-AIC) nell'ambito del Gruppo di lavoro "celiachia e cute" e sinteticamente riportato nella figura 1.

Fig.1) Algoritmo diagnostico della DE



Come si può rilevare, in caso di sospetto clinico di DE e di reperti istopatologici compatibili (biopsia eseguita su cute lesionale) si procede alla ricerca dei depositi granulari di IgA in IFD (su cute sana perilesionale) e degli anticorpi anti-tTG di classe IgA:

- 1) se sono presenti sia i depositi granulari di IgA che gli anticorpi sierici anti-tTG IgA, può essere posta la diagnosi di dermatite erpetiforme e non è indispensabile eseguire la biopsia intestinale dal momento che tale condizione già implica la presenza di un danno intestinale glutine-dipendente;
- 2) se la ricerca dei depositi granulari di IgA in IFD è positiva, mentre gli anticorpi anti-tTG sono negativi in pazienti non a dieta aglutinata, è opportuno eseguire il test genetico per la determinazione degli aplotipi HLA. In caso di positività per HLA-DQ2 e/o DQ8 la diagnosi di dermatite erpetiforme è confermata. Se invece sia il DQ2 che il DQ8 sono negativi bisognerà rivalutare il paziente riconsiderando le manifestazioni cliniche, i reperti istologici, la sede della biopsia cutanea per l'IFD prendendo in considerazione la possibilità di eseguire un nuovo prelievo biotico della cute;
- 3) In caso di negatività per depositi granulari di IgA in IFD e positività per anti-tTG, è opportuno eseguire la ricerca degli EmA IgA (o dei DGP-AGA IgG) per confermare la specificità della positività degli anti-tTG:
 - a) Se gli EmA risultano negativi, la diagnosi di una patologia glutine-dipendente può essere esclusa ed il riscontro isolato degli anti-tTG può rientrare in quel 10% di falsi positivi che questo test, come è noto, può talvolta mostrare.
 - b) Se gli EmA risultano positivi, bisogna eseguire nuovamente una biopsia cutanea su cute sana perilesionale per la ricerca in IFD dei depositi granulari di IgA: nel caso questo si dimostri positivo, si conferma la diagnosi di dermatite erpetiforme; nel caso invece il test sia negativo, la diagnosi di dermatite erpetiforme può essere ragionevolmente esclusa ed a questo punto, data la grande specificità degli EmA per

patologia da glutine, è consigliabile eseguire la biopsia duodenale per verificare la presenza di celiachia.

- 4) Se sia i depositi granulari di IgA in IFD che gli anti-tTG sono negativi, la diagnosi di dermatite erpetiforme può essere esclusa.

Per la corretta diagnosi della DE è necessario che gli operatori sanitari che per primi entrano in contatto con i pazienti (medici di medicina generale, dermatologi) in base ad un sospetto clinico inviino tempestivamente il paziente in centri di riferimento (tra cui, a livello regionale, il Dipartimento di Scienze Dermatologiche della ASL 10 di Firenze) dove verranno eseguite le indagini necessarie. Una volta confermata la diagnosi, sarà approfondita, se necessaria, la valutazione del paziente sia a livello intestinale che generale.

5) Percorso Terapeutico

DIETA PRIVA DI GLUTINE

La terapia della DE si basa principalmente **sulla dieta rigorosamente priva di glutine** che è in grado di portare a risoluzione completa le lesioni cutanee e di ripristinare anche la normalità della mucosa intestinale. Peraltro, la dieta senza glutine è in grado di risolvere molto più rapidamente i sintomi gastrointestinali che il rash cutaneo, che talvolta richiede anche fino a 2 anni di dieta aglutinata per la sua completa risoluzione. In attesa che la dieta priva di glutine porti a risoluzione le manifestazioni cutanee può essere utilizzata una terapia topica con corticosteroidi ad elevata potenza insieme ad antistaminici per via sistemica. Il Dapsone (DDS) ritenuto il farmaco di elezione per la dermatite erpetiforme, deve essere utilizzato con prudenza data la sua potenziale tossicità (anemia emolitica, metaemoglobinemia, sindrome di Steven-Johnson, fotosensibilità, problemi neurologici, depressione, cefalea, insufficienza renale, ipotiroidismo, disturbi gastrointestinali) e solo nelle fasi iniziali del trattamento. Questo farmaco (peraltro non in commercio in Italia) può essere utilizzato alla dose di 0,5 mg/Kg/die. I depositi granulari di IgA tendono a permanere a lungo e possono scomparire dalla giunzione dermo-epidermica talora dopo anni di dieta aglutinata. In caso di reintroduzione di glutine anche involontaria (frequenti contaminazioni), si possono avere riaccensioni delle manifestazioni cutanee e nel derma possono ricomparire i depositi di IgA alla sommità delle papille dermiche.

Questioni aperte:

- § un regime alimentare strettamente privo di glutine può risultare difficile da adottare nella pratica quotidiana, richiedendo da parte del paziente un attento monitoraggio e scrupolosi controlli sui cibi ingeriti. Questo spiega il perché circa il 30% dei celiaci non riesce a seguire un regime dietetico ottimale.
- § altro punto fondamentale è la compliance del paziente che, nella maggior parte dei casi per disinformazione, tende a non seguire strettamente la dieta considerando la sua malattia esclusivamente una “eruzione cutanea”. In realtà, la dieta priva di glutine previene complicanze molto gravi tra cui l’adenocarcinoma intestinale, i linfomi T intestinali ed extraintestinali, la MC refrattaria e numerose malattie autoimmuni (tiroidite di Hashimoto, vitiligine, morbo di Addison, diabete mellito di tipo I, gastrite cronica atrofica).

Bibliografia essenziale

1. National Institutes of Health Consensus development conference statement on celiac disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1):S1-9.

2. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P, the Italian Group for cutaneous immunopathology. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:633-638. Epub 2009 Mar 10.