



# **UNIVERSITÁ DEGLI STUDI DI PADOVA**

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA - DIMED

Direttore: Prof. Roberto Vettor

UNITA' OPERATIVA DI CLINICA DERMATOLOGICA

TESI DI LAUREA

## **PEMFIGOIDE CICATRIZIALE STUDIO OSSERVAZIONALE SU UNA CASISTICA DI 41 PAZIENTI**

Relatore: Ch.mo Prof. Mauro Salvatore Alessandro Alaibac

Laureando: Diletta Micochero

ANNO ACCADEMICO 2021/2022



# INDICE

<b>ABSTRACT .....</b>	<b>pag. 1</b>
<b>RIASSUNTO.....</b>	<b>pag. 3</b>
<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>pag. 5</b>
1. Malattie bollose autoimmuni .....	pag. 5
1.1 Pemfigo .....	pag. 5
1.1.1 Pemfigo volgare.....	pag. 6
1.1.1.1 Epidemiologia.....	pag. 6
1.1.1.2 Patogenesi.....	pag. 7
1.1.1.3 Clinica .....	pag. 9
1.1.1.4 Diagnosi.....	pag. 12
1.1.1.5 Prognosi.....	pag. 14
1.1.1.6 Trattamento.....	pag. 14
1.1.2 Pemfigo foliaceo.....	pag. 16
1.1.3 Altre forme .....	pag. 18
1.1.3.1 Pemfigo da farmaci .....	pag. 19
1.1.3.2 Pemfigo neonatale.....	pag. 19
1.1.3.3 Pemfigo paraneoplastico .....	pag. 20
1.1.3.4 Pemfigo ad IgA.....	pag. 21
1.2 Pemfigoide.....	pag. 23
1.2.1 Dermatosi a IgA lineari.....	pag. 24
1.2.2 Epidermolisi bollosa acquisita.....	pag. 25
1.2.3 Dermatite erpetiforme.....	pag. 27
1.2.4 Pemfigoide gestazionale .....	pag. 28
1.2.5 Pemfigoide bollosa .....	pag. 29
1.2.5.1 Epidemiologia.....	pag. 30
1.2.5.2 Sintomi e caratteristiche cliniche .....	pag. 31
1.2.5.3 Fattori di rischio e condizioni associate .....	pag. 32

1.2.5.4 Eziopatogenesi.....	pag. 32
1.2.5.5 Diagnosi .....	pag. 33
1.2.5.6 Trattamento .....	pag. 35
1.2.6 Pemfigoide cicatriziale.....	pag. 36
1.2.6.1 Generalità .....	pag. 36
1.2.6.2 Epidemiologia e storia naturale.....	pag. 38
1.2.6.3 Fisiopatologia .....	pag. 38
1.2.6.4 Eziologia .....	pag. 39
1.2.6.5 Clinica .....	pag. 40
1.2.6.6 Classificazione.....	pag. 44
1.2.6.7 Diagnosi .....	pag. 46
1.2.6.8 Terapia .....	pag. 47
1.2.6.9 Complicanze.....	pag. 48
<b>SCOPO DELLO STUDIO .....</b>	<b>pag. 50</b>
<b>MATERIALI E METODI .....</b>	<b>pag. 51</b>
3.1 Metodi statistici .....	pag. 52
<b>RISULTATI .....</b>	<b>pag. 53</b>
<b>DISCUSSIONE E CONCLUSIONI .....</b>	<b>pag. 60</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>pag. 63</b>
<b>Ringraziamenti.....</b>	<b>pag. 72</b>

## **ABSTRACT**

### **Background**

Cicatricial pemphigoid, or mucous membrane pemphigoid (MMP) is an autoimmune disease that leads to the formation of mucocutaneous blisters, the healing of which can leave scarring. It especially affects the oral and conjunctival mucosa, so that the ocular cicatricial pemphigoid (OCP), object of the study, is defined as a subtype of MMP, that causes chronic autoimmune conjunctivitis which, if left untreated, produces a decrease in vision and eventually blindness. It occurs more frequently in females and among the elderly. The diagnosis is made by documenting the clinical features and using direct immunofluorescence on conjunctival biopsies for the research of autoantibodies BP180 and BP230, which, however, given the low sensitivity, can be falsely negative and whose negativity, therefore, does not exclude the diagnosis. The therapy is based on corticosteroids and systemic immunosuppressants, with the addition of artificial tears and topical steroids, and the earlier it is undertaken, the more effective it is in slowing down the progression of the disease.

### **Aim**

The purpose of the study is to analyze the evolution of the outcomes of cicatricial pemphigoid especially at the ocular level on 41 patients who refer to the dermatological clinic and also to the eye clinic for periodic check-ups. The aim was to describe from a statistical point of view the improvements or worsening of the clinical characteristics of the disease, based on sex and age of onset, but above all in relation to the administration of topical and systemic immunosuppressive therapy and the need to eventually resort to the monoclonal antibody rituximab.

### **Materials and methods**

We evaluated 41 patients followed from 06/09/2011 to the current period, observing over time the time of onset and the duration of the disease, the autoantibodies, the visual acuity, the main clinical characteristics, extraocular involvement,

complications, co-morbidities and therapy, comparing the differences found between the first and last visit carried out in the dermatological clinic and in the ophthalmology clinic, of considerable support for the follow-up of these patients. As regards the formulation of tables and graphs, the Excel program was used and the statistical analyses were performed using the Chi-square test.

## **Results**

We demonstrated that the clinical features symblepharon and epitheliopathy worsened between the first and last visit and that there is a decreasing trend (statistically significant in the case of topical steroids) of the visual acuity parameter over time, greater in the group of patients treated with immunosuppressants, rituximab and ikervis compared to controls, suggesting only partial efficacy of the systemic therapy in controlling the disease.

## **Conclusions**

In conclusion, according to our study, there appears to be, in some patients, a progression of the disease despite the therapy, probably because it has been diagnosed late and already at an advanced stage. Or it can be assumed that the disease progresses in some patients until adequate immunosuppressive therapy is initiated. On the other hand, it is true that not all patients are candidates for immunosuppressive therapies, due to previous comorbidities or risk of complications, and it is essential to carry out the necessary investigations before starting this therapy and during its continuation. However, the sample of patients available to us was relatively large, considering the rarity of the disease, but limited for the purposes of statistical analyses, so it would be useful to expand it in future studies.

## RIASSUNTO

### **Presupposti dello studio**

Il pemfigoide cicatriziale, o pemfigoide delle membrane mucose (MMP) è una malattia autoimmune che porta alla formazione di bolle mucocutanee, la cui guarigione può lasciare esiti cicatriziali. Colpisce specialmente la mucosa orale e congiuntivale, tant'è che il pemfigoide cicatriziale oculare (OCP), oggetto dello studio, è definito come un sottotipo del MMP, che provoca una congiuntivite autoimmune cronica che, se non trattata, porta a un calo del visus ed infine a cecità. Si manifesta con maggior frequenza nel genere femminile e fra gli anziani.

La diagnosi viene effettuata tramite l'osservazione delle caratteristiche cliniche e l'immunofluorescenza diretta su biopsia congiuntivale per la ricerca di autoanticorpi BP180 e BP230, che tuttavia può risultare falsamente negativa data la scarsa sensibilità e la cui negatività, pertanto, non esclude la diagnosi.

La terapia è a base di corticosteroidi e immunosoppressori sistemici, coadiuvata da lacrime artificiali e cortisonici di superficie, ed è tanto più utile ad arrestare la progressione della malattia quanto più precocemente viene intrapresa.

### **Scopo dello studio**

Lo scopo dello studio è analizzare l'evoluzione degli esiti del pemfigoide cicatriziale specialmente a livello oculare su 41 pazienti che afferiscono alla clinica dermatologica e a quella oculistica per visite di controllo periodiche.

Si è mirato a descrivere dal punto di vista statistico i miglioramenti o i peggioramenti delle caratteristiche cliniche della patologia, in base al sesso e all'età di insorgenza, ma soprattutto in relazione alla somministrazione di terapia immunosoppressiva topica e sistemica e alla necessità di ricorrere eventualmente all'anticorpo monoclonale rituximab.

### **Materiali e Metodi**

Abbiamo valutato 41 pazienti seguiti dal 06/09/2011 al periodo attuale, osservandone nel tempo le caratteristiche anagrafiche, l'epoca di esordio e la durata di malattia, gli autoanticorpi, il visus, le principali caratteristiche cliniche, il coinvolgimento extraoculare, complicanze, comorbidità e terapia in atto, confrontando le differenze riscontrate tra prima e ultima visita effettuate nella

clinica dermatologica e nella clinica oculistica, di notevole supporto per il follow-up di questi pazienti.

Per quanto riguarda la formulazione di tabelle e grafici, è stato utilizzato il programma Excel e le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il test Chi-quadrato.

### **Risultati**

Abbiamo dimostrato che le caratteristiche cliniche simblefaron ed epiteliopatia hanno subito un peggioramento tra la prima e l'ultima visita e che c'è una tendenza (statisticamente significativa nel caso del cortisone topico) al peggioramento nel tempo del parametro visus, maggiore nel gruppo di pazienti sottoposti a terapia con immunosoppressori, rituximab e ikervis rispetto ai controlli, suggerendo un'efficacia solo parziale della terapia sistemica nel controllo della patologia.

### **Conclusioni**

In conclusione, in base al nostro studio, sembra esserci, in alcuni pazienti, una progressione della patologia nonostante la terapia, probabilmente perché è stata diagnosticata in ritardo e già in stadio avanzato. Oppure si può ipotizzare che in alcuni pazienti la malattia progredisca fintanto che non si inizia una terapia immunosoppressiva adeguata. È d'altra parte vero che non tutti i pazienti sono candidabili a terapie immunosoppressive, per eventuali comorbidità o rischio di complicanze, ed è indispensabile eseguire i necessari accertamenti prima di iniziare tale terapia e durante la prosecuzione della stessa. Tuttavia, il campione di pazienti a nostra disposizione era relativamente ampio, se considerata la rarità della patologia, ma limitato ai fini delle analisi statistiche, quindi sarebbe utile ampliarlo in studi futuri.

## INTRODUZIONE

### 1. MALATTIE BOLLOSE AUTOIMMUNI

Le malattie bollose autoimmuni sono patologie caratterizzate dalla presenza di autoanticorpi diretti contro le molecole di adesione della cute e delle mucose, che portano alla formazione di bolle. [1]

Si possono dividere in base alle proteine bersaglio e al livello della cute interessato in:

- Malattie bollose autoimmuni intraepidermiche (pemfigo)
- Malattie bollose autoimmuni subepidermiche (gruppo del pemfigoide)

Il pemfigo è caratterizzato dalla presenza di autoanticorpi specifici diretti contro i desmosomi, strutture designate all'ancoraggio dei cheratinociti adiacenti, oltre che dalla presenza di bolle intraepidermiche.

Le malattie del gruppo del pemfigoide, invece, presentano autoanticorpi specifici diretti contro gli emidesmosomi, strutture che ancorano i cheratinociti al derma sottostante, oltre alla formazione di bolle subepidermiche (o dermo-epidermiche).

La diagnosi si basa sulla clinica e sugli esami di laboratorio, in particolare sulla biopsia, sulla rilevazione di autoanticorpi circolanti e degli anticorpi legati ai tessuti.

#### 1.1 PEMFIGO

Il pemfigo è un gruppo di malattie autoimmuni caratterizzato dalla presenza di autoanticorpi IgG, diretti in particolare verso le desmogleine (Dsg1 e Dsg3), due glicoproteine di peso molecolare rispettivamente di 130 e 160 kDa, appartenenti alla struttura desmosomiale. (Figura 1)

Le tipologie più frequenti di pemfigo sono il pemfigo volgare (PV) e il pemfigo foliaceo (PF).

Il loro diverso fenotipo dipende dalle molecole coinvolte: nel pemfigo volgare gli auto-anticorpi inizialmente legano la Dsg3 e successivamente (e in maniera minore) la Dsg1, mentre nel pemfigo foliaceo colpiscono solo la Dsg1. Questo comporta che nel PV le bolle si localizzeranno all'interno dell'epidermide, al di sopra dello strato basale, al contrario nel PF verranno a formarsi superficialmente, a livello subcorneo.

Altri anticorpi che si possono rilevare, ma in minore quantità, sono anticorpi diretti contro le desmocolline (Dsc), tuttavia si trovano in una percentuale inferiore al 5%.

[2]

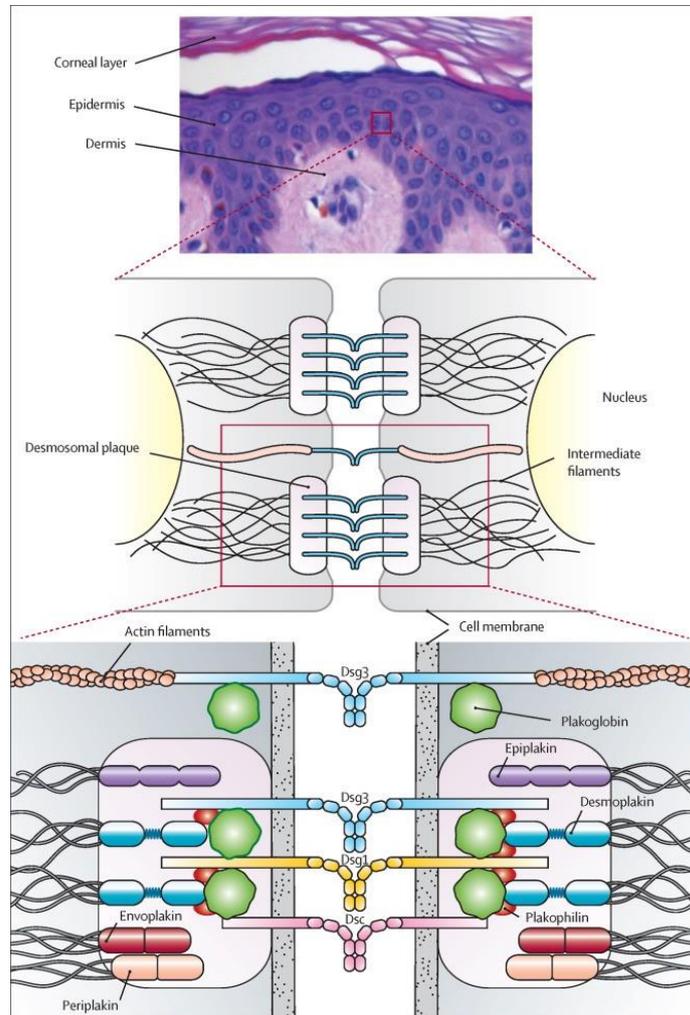


Fig. 1. Illustrazione schematica del desmosoma epidermico. Sono raffigurate le interazioni omofile ed eterofile tra desmogleine e desmocolline. Dsg= desmogleina Dsc=desmocollina  
(Tratto da: Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. The Lancet. 7 settembre2019;394(10201):882–94)

### 1.1.1 Pemfigo volgare

#### 1.1.1.1 Epidemiologia

A livello globale, la distribuzione del pemfigo volgare è disomogenea, fatto in parte dovuto a fattori genetici, in parte a fattori ambientali, con una frequenza maggiore nelle popolazioni mediterranee ed ebraiche ashkenazite.

Si è osservato come in queste ultime ci sia una forte correlazione con HLA-DRbeta1\*04 e HLA-A\*10. [3]

Al contrario, nel pemfigo che si manifesta nella popolazione italiana, austriaca e giapponese, prevale l'allele HLA-DRbeta\*1401.

Per quanto riguarda il PV nel territorio europeo, in Finlandia osserviamo un'incidenza di 0.8 casi per milione all'anno [4], in Svizzera 0,6 casi per milione all'anno [5], in UK 6.8 casi per milione all'anno [6], in Grecia 8 casi per milione all'anno [7], In Germania gli stranieri presentano circa 6 volte l'incidenza del PV rispetto ai nativi tedeschi. [8]

Uno studio retrospettivo di coorte condotto da Micali indica l'incidenza del PV in Sicilia di 6 casi per milioni all'anno. [9]

Per quanto riguarda i paesi extraeuropei l'incidenza in Tunisia è di 2.4 casi per milione all'anno [10] e in Israele di 16.1 casi per milione all'anno. [11]

Negli Stati Uniti la popolazione ebrea ashkenazita presenta 8 volte l'incidenza del PV rispetto alla popolazione generale. [12]

L'incidenza è in crescita con un tasso di incidenza pari all'11% all'anno in UK. [6]

La prevalenza è stimata a 94.8 /milione di abitanti [13]

La malattia compare in più dell'80% dei casi durante la quinta decade, con un picco di età compreso tra la quarta e la sesta decade di vita, ma può manifestarsi anche negli anziani o nei bambini. [14]

Il PV è generalmente più comune nelle femmine rispetto ai maschi, il rapporto maschi-femmine è compreso tra 1,1 e 2,3. [15]

#### 1.1.1.2 Patogenesi

In soggetti con predisposizione genetica, le cellule APC presentano, attraverso le loro molecole HLA di classe II, gli antigeni dei peptidi Dsg ai linfociti T dotati di autoreattività, questi ultimi stimolano la produzione di anticorpi da parte dei linfocitiB autoreattivi. [14]

Gli autoanticorpi patogeni sono prevalentemente di tipo IgG4 durante la fase acuta della malattia e riconoscono in massima parte gli epitopi localizzati nella porzione distale extracellulare di queste proteine che sono coinvolte nell'adesione intercellulare [16]

I meccanismi d'azione che portano all'acantolisi sono da riferire:

- ad un ingombro sterico che causa un'alterazione dei rapporti tra desmogleina-desmogleina e desmogleina-desmocollina tra cheratinociti adiacenti causato dalla fissazione degli autoanticorpi;
- da un'alterazione delle vie di segnalazione attraverso la MAPK p38, PKC, JNK, RhoA e diverse caspasi (tra cui FasL) che svolgono un ruolo critico nella regolazione dell'apparato citoscheletrico e nella funzione di adesione dei desmosomi [17];
- all'internalizzazione e deplezione di Dsg3 dalla membrana plasmatica. Oltre a meccanismi umorali, sono descritti anche meccanismi cellulari, nei quali si trovano coinvolti linfociti T helper autoreattivi e linfociti T regolatori che riconoscono gli epitopi di Dsg1 e Dsg3. [18]

Ulteriori ricerche sono state indirizzate al riconoscimento di altri tipi di molecole coinvolte nell'acantolisi, in particolare la ricerca di anticorpi verso altre proteine desmosomiali (per esempio desmocolline) e verso proteine non desmosomiali (ad esempio la pemfexina): è stato provato che gli anticorpi anti-desmocollina 3 sono in grado di provocare acantolisi in vivo. [19]

Per quanto riguarda la localizzazione delle lesioni, a livello patogenetico ci si riferisce alla teoria della compensazione della desmogleina che dimostra come la presenza di un solo tipo di Dsg è bastevole ad impedire che la malattia insorga a livello cutaneo o mucoso. (Figura 2)

La Dsg 3 è fortemente espressa a tutti i livelli di profondità della mucosa, mentre la desmogleina 1 lo è meno.

Al contrario, nella cute la desmogleina 3 e la desmogleina 1 hanno localizzazioni preferenziali differenti, la prima è si trova soprattutto nello strato basale mentre la seconda nello strato granuloso di superficie.

Nel PF le lesioni si localizzano solamente a livello cutaneo, dal momento che gli anticorpi riconoscono solamente la Dsg1, che non è vicariata dalla Dsg3.

Nel PV mucoso viene colpita in particolare la Dsg3, che nella pelle è vicariata dalla Dsg1, mentre a livello delle mucose, data la minore presenza della Dsg1, genera lesioni mucose negli strati profondi.

Nel PV muco-cutaneo, invece, troviamo colpite sia la Dsg1 che la Dsg3, con formazione di lesioni cutanee e mucose. [20].

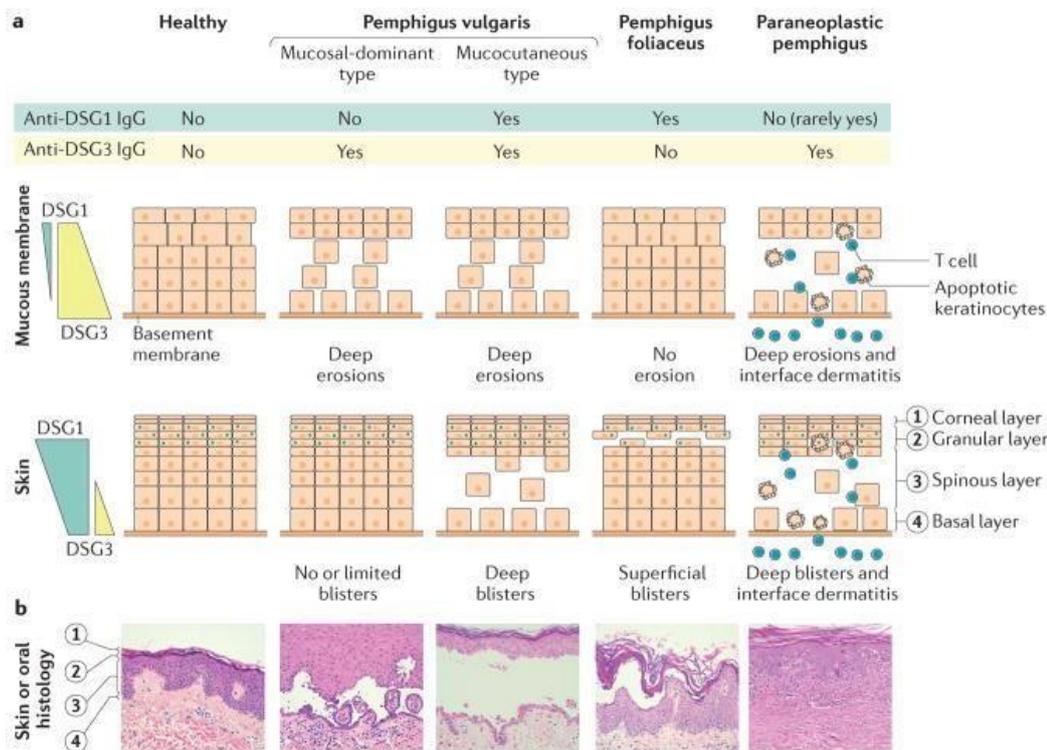


Fig. 2 Compensazione delle desmogleine nel pemfigo: nelle localizzazioni in cui la Dsg1 o la Dsg3 non è funzionale e l'altra Dsg non è presente per vicariare, compare una bolla.

(Tratto da Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T:

The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Feb; 40(2 Pt 1):167-70)

### 1.1.1.3 Clinica

Le lesioni iniziali del pemfigo volgare sono spesso dolorose, a differenza del pemfigoide (oggetto dello studio), e si manifestano dall'inizio sulle superfici mucose, in particolare a livello del cavo orale. [21] Successivamente, possono essere interessati altri siti, quali l'area nasale, genitale e congiuntivale. Le manifestazioni cutanee si localizzano prevalentemente a livello del cuoio capelluto, collo, ascelle e parte superiore del busto. [14]

Sulla pelle si formano delle bolle flaccide che tendono alla rottura, essudazione, fino all'ulcerazione della cute. [22] (Figura 3 e Figura 4)

Le lesioni in seguito guariscono senza lasciare cicatrici, eccetto nei siti complicati da infezioni secondarie o da ferite indotte meccanicamente.



Fig. 3. Pemfigo volgare: coinvolgimento della mucosa (a – f): erosioni della gengiva (a, b), mucosa buccale (c), lingua (d), palato duro (e), congiuntiva (f). Interessamento cutaneo (g – j): erosioni crostose del viso (g), del tronco (h), del cuoio capelluto (i), paronichia (j) (Tratto da: Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2011;9(10):844–57)



Fig. 4. Manifestazioni cliniche di pemfigo volgare: erosioni della mucosa che ricopre il palato duro, rottura di bolle cutanee ed erosioni crostose a livello del dorso. Su gentile concessione della clinica dermatologica Università di Padova (Prof. Alaibac)

Nella fase clinicamente attiva, si possono indurre i segni di Nikolsky, utili alla diagnosi differenziale con il pemfigoide bolloso:

- il segno diretto di Nikolsky in cui si esercita una pressione tangenziale attorno alla lesione che permette la esfoliazione e la separazione dermo-epidermica;
- il segno indiretto di Nikolsky nel quale attraverso la pressione digitale la bolla si sposta lateralmente e aumenta di dimensioni. [23]

Una forma particolare di pemfigo è il pemfigo vegetante, che colpisce i siti intertriginosi e ha una spiccata tendenza a dare vegetazioni papillomatose e verrucose, con interessamento primario spesso della mucosa orale.

Inizialmente, la lesione può essere monofocale per successivamente estendersi all'intera superficie cutanea. (Figura 5), coinvolgendo anche ampie aree (Figura 6).



Fig. 5. Pemfigo vegetante: Placche mammellonate formate dalla unione e dalla fusione di lesioni carnosse vegetanti. (Tratto da: Ruocco V, Ruocco E. Pemphigus. In: Giannetti A, ed. Textbook of Dermatology and Sexually Transmitted Diseases. Padova, Italy: Piccin Nuova Libreria, S.p.A. 2013;1023–1048)

Fig. 6. Questa immagine mostra erosioni e placche vegetanti fungiformi nell'ascella derivanti dal pemfigo vegetante. (Immagine per gentile concessione di Karen McKoy, MD)

#### 1.1.1.4 Diagnosi

La diagnosi di pemfigo volgare è basata sulla copresenza di lesioni cliniche caratteristiche, istologia di acantolisi e un'immunofluorescenza diretta positiva. Quest'ultima è un elemento diagnostico imprescindibile. Risulta fondamentale anche la ricerca di anticorpi sierici mediante test ELISA, che generalmente rivela una concordanza con la diagnosi anatomopatologica e clinica del tipo di pemfigo.

Per l'esame bioptico si utilizza una bolla di recente insorgenza, la si inserisce all'interno di un punch di 4 mm o, in alternativa, si può prelevare l'area perilesionale.[24] Il campione è sottoposto a fissazione in formalina al 10%.

L'aspetto di una bolla di piccole dimensioni è caratterizzato da:

- clivaggio intraepidermico con acantolisi localizzata nella regione sovrabasale;
- ritenzione di cheratinociti basali lungo la membrana basale, con un aspetto a “palizzata”;
- presenza di eosinofili e neutrofili a livello dermico. [25] (Figura 7)

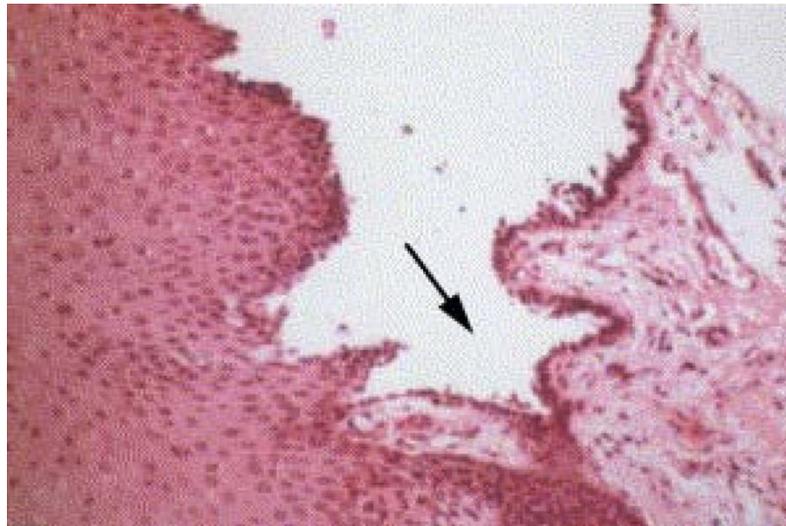


Fig. 7. Esame istopatologico: colorazione con ematossilina ed eosina del pemfigo volgare che mostra una bolla sovrabasale (freccia) con acantolisi. (Tratto da: Santoro FA, Stoopler ET, Werth VP. Pemphigus. Dent Clin North Am [Internet]. ottobre 2013 [citato 2 settembre 2020];57(4))

L'esame in immunofluorescenza diretta ricerca gli anticorpi legati ai tessuti e se il sospetto clinico persiste va eseguita anche in caso di un esame istologico negativo. Essa consente di dimostrare la presenza di IgG e/o di C3 depositati a livello della membrana citoplasmatica dei cheratinociti responsabili di un caratteristico aspetto a reticolo. (Figura 8)

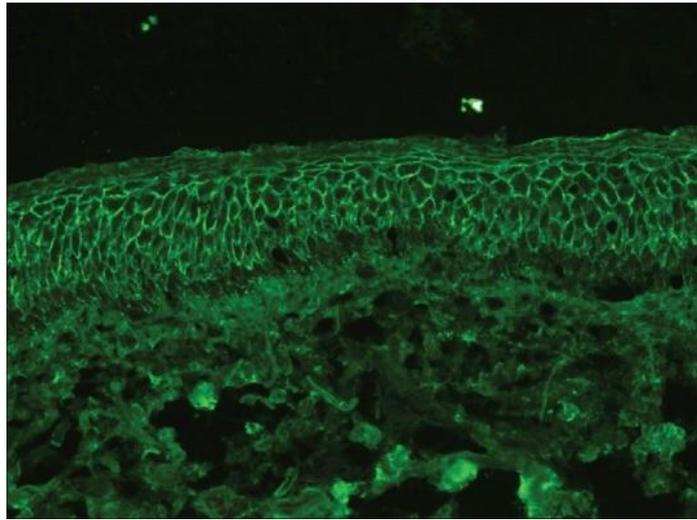


Fig. 8. Immunofluorescenza diretta: colorazione intercellulare dell'epidermide con IgG nel pemfigo volgare (isotiocianato di fluoresceina,  $\times 200$ ) (Tratto da: Shetty VM, Subramaniam K, Rao R. Utility of immunofluorescence in dermatology.

L'immunofluorescenza indiretta viene utilizzata come conferma alla diagnosi e dimostra gli anticorpi circolanti nel siero, dove si individua la presenza di IgG in grado di legarsi alla membrana plasmatica dei cheratinociti, circa nell'80% dei casi. Tuttavia, questi anticorpi possono non essere rilevati, in particolare nelle forme iniziali e/o localizzate. Inoltre, non sono totalmente specifici, dal momento che si possono trovare talvolta anche in alcuni rash cutanei da farmaci o in ustioni estese.

I substrati utilizzati più comunemente sono la cute umana normale (prelevata da prepuzio, seno o palpebra) e l'esofago di scimmia. Hanno specificità sovrapponibile, ma l'esofago di scimmia presenta una migliore sensibilità. [26]

I test ELISA utilizzano proteine ricombinanti che permettono di quantificare gli anticorpi anti-dsg 3 e anti-dsg 1, importanti per la caratterizzazione dei tipi di pemfigo volgare. Nel PV mucoso si riconoscono IgG contro Dsg3, mentre nel PV muco-cutaneo vengono misurati sia IgG verso Dsg1 che verso Dsg3. [14]

La sensibilità e la specificità di questi kit ELISA sono superiori al 90% secondo uno studio di Harman, tale test pertanto costituisce attualmente la metodica di riferimento. [27] (Figura 9)

Gli anticorpi anti-Dsg1 e anti-Dsg3 correlano inoltre con la attività di malattia per cui il test ELISA può essere utilizzato anche per seguire il paziente nel tempo. [28]

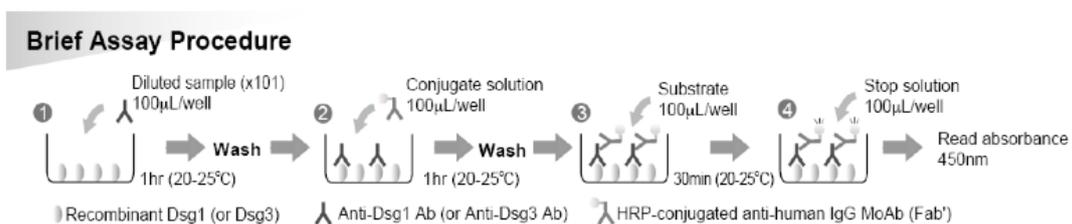


Fig. 9. Test ELISA per la ricerca di anticorpi contro Dsg-1 e Dsg-3

Su gentile concessione della clinica dermatologica Università di Padova  
(Prof. Alaibac)

#### 1.1.1.5 Prognosi

Il pemfigo volgare è una patologia grave. Prima dell'introduzione della terapia corticosteroidica, metà dei pazienti moriva già dopo 2 anni per complicanze metaboliche o sovrainfezioni.

Ad oggi, la mortalità è diminuita al 10%, sebbene resti significativa. [29]

#### 1.1.1.6 Trattamento

Lo scopo iniziale del trattamento è indurre la remissione della malattia. Successivamente si attua un periodo di trattamento di mantenimento con le minime dosi di farmaci necessarie per controllare la malattia minimizzando in questo modo gli effetti collaterali della terapia. Sono accettate bolle sporadiche, segno che il paziente non è ipertrattato. Lo scopo finale dovrebbe essere la sospensione definitiva del trattamento e recenti studi hanno riportato tassi di remissione del 38%, 50% e 75% a 3, 5 e 10 anni dalla diagnosi.

La maggior parte dei pazienti è trattata con corticosteroidi sistemici, che si sono dimostrati efficaci. Insieme ad essi, si impiegano ulteriori farmaci c.d. risparmiatori di steroidi, con lo scopo di aumentare l'efficienza e per mantenere i corticosteroidi a dosaggi inferiori in modo da ridurre gli effetti collaterali, soprattutto in caso di terapia prolungata. [30]

Il trattamento di prima linea nelle forme severe si basa sull'utilizzo di prednisone orale (1-1.5 mg/kg/die). Utilizzare dosi maggiori, non sembra avere beneficio rispetto alla terapia sopra riportata. In alternativa, è possibile somministrare la terapia corticosteroidica in boli endovenosi, sebbene non siano state segnalate differenze significative rispetto alla terapia orale. [31] [32] Alla remissione clinica della patologia, si scala progressivamente la dose di corticosteroidi, fino ad arrivare a una dose minima sufficiente per il controllo della malattia.

Per evitare un'esposizione ad elevate dosi di glucocorticoidi nel tempo, si possono utilizzare immunosoppressori c.d. "risparmiatori di steroidi", quali azatioprina (1-3mg/kg/die), micofenolato mofetile (30mg/kg-45mg/kg/die), sebbene il primo sia favorito per la sua efficacia.[32]

La terapia immunosoppressiva in boli con ciclofosfamide presenta efficacia simile agli altri due agenti, sebbene possa ridurre la fertilità. [33]

Altre terapie sono l'immunoassorbimento, immunoglobuline endovenose (IVIg), il metotrexato e la plasmaferesi. [21]

In caso di forme resistenti ai corticosteroidi e/o agli immunosoppressori è indicato il rituximab, un anticorpo monoclonale anti-CD20 (2 infusioni endovenose di 1000mg a 15 giorni di distanza) in monoterapia.

Nonostante il ripristino dell'integrità mucosa e cutanea possa durare molti mesi, l'utilizzo di anticorpi anti-CD20, anche nelle forme più gravi, permette di ottenere la remissione nell'80% dei casi dopo 6-8 settimane.

Nelle forme lievi si può scegliere inizialmente il prednisone a basse dosi (0,5 mg/kg/die) per passare a un trattamento a giorni alterni, esso può essere associato a una terapia corticosteroidica topica.

Le complicazioni gravi della terapia generale includono leucopenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, alopecia, ematuria, epatotossicità, nefrotossicità, neuropatia, Sindrome di Cushing, osteoporosi, diarrea e infezioni opportunistiche. [91].

### 1.1.2 Pemfigo foliaceo

Il Pemfigo foliaceo (PF) si presenta con bolle ed erosioni interessanti solo le superfici cutanee. Solitamente, le lesioni hanno una distribuzione centrale e il segno di Nikolsky è positivo. Il PF presenta anche due varianti, il fogo selvagem e il pemfigo eritematoso. Il fogo selvagem è una forma endemica di PF limitata ad alcune zone del Sud America. (Figura 10). Si pensa che la trasmissione sia a carico di un insetto vettore. La causa del Pemfigo foliaceo endemico non è nota e i suoi aspetti clinici, istopatologici e immunologici sono indistinguibili da quelli del PF sporadico. In Brasile la malattia è più comune nelle zone rurali, nelle quali è presente il “*Simulium nigrimanum*”, che alcuni studi indicano come insetto vettore. Tale insetto potrebbe trasmettere un'infezione la quale scatenerrebbe poi il Pemfigo foliaceo endemico. [24]



Fig. 10. Fogo selvagem. Pemfigo foliaceo endemico in Sud America.  
Su gentile concessione della clinica dermatologica Università di  
Padova (Prof. Alaibac)

Le lesioni cutanee del PF sono tipicamente eritematose, placche, o erosioni molto superficiali che interessano il tronco e il volto. Raramente si osservano bolle intatte.

Il PF, nelle forme estese, può causare un'eritrodermia desquamativa, molto simile a quello causato da malattie papulo-squamose. [25]

Nel pemfigo foliaceo è presente un interessamento esclusivo della cute corneificata, a differenza del pemfigo volgare, mentre le mucose sono risparmiate. [22]

Le localizzazioni principali sono il viso (distribuzione a farfalla), il cuoio capelluto, le regioni presternale e interscapolare. Non si hanno delle ampie erosioni, sebbene possa essere presente un rischio di sovra-infezione. [14]

Il pemfigo foliaceo interessa individui di tutte le razze, età e sesso; si manifesta più frequentemente in persone tra i 50-60 anni ed ha incidenza inferiore al pemfigo volgare (2-10 casi per anno per milione di persone). [24]

La cute lascia il posto ad aree eritematose che danno un quadro di eritrodermia esfoliativa essudativa. (Figura 11)



Fig. 11. Pemfigo foliaceo: Coinvolgimento preferenziale delle aree seborroiche (a, c), formazione di squame, croste e ipercheratosi (b, d).

(Tratto da: Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases.

Part 1: Clinical manifestations. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2011;9(10):844–57)

Erosioni sovrastate da croste su base eritematosa a livello del tronco e della testa. Su gentile concessione della clinica dermatologica

Università di Padova (Prof. Alaibac)

**PEMFIGO VOLGARE**

- Anticorpi anti-desmogleina 3 (DSG-3) ed anti-desmogleina 1 (DSG-1)
- Bolle soprabasali
- Frequente interessamento della mucosa orale

**PEMFIGO FOLIACEO**

- Anticorpi anti-desmogleina 1 (DSG-1)
- Bolle subcornee
- Assente interessamento della mucosa orale

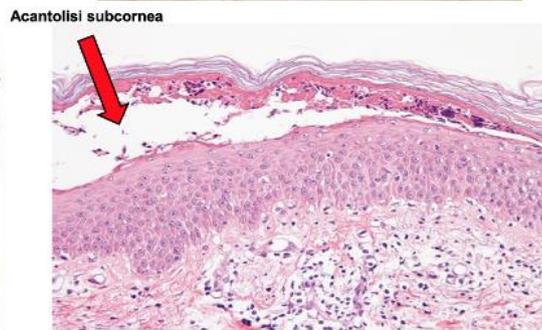
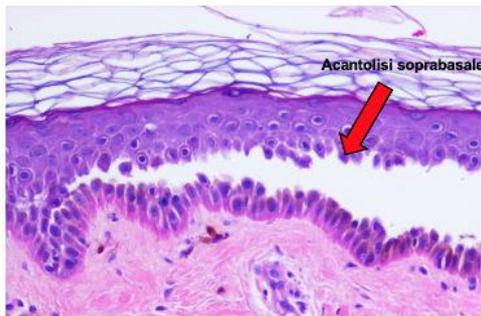


Figura 12: Evidenzia le differenze tra pemfigo volgare e pemfigo foliaceo a livello di anticorpi coinvolti, localizzazione delle bolle e interessamento della mucosa orale. L'istologia sottostante mostra acantolisi soprabasale nel caso di pemfigo volgare e acantolisi subcornea nel caso du pemfigo foliaceo. Su gentile concessione della clinica dermatologica Università di Padova (Prof. Alaibac)

**1.1.3 Altre forme**

Tra le altre forme di pemfigo, si citano il pemfigo da farmaci, il pemfigo neonatale, il pemfigo paraneoplastico e il pemfigo da IgA.

Pemfigo volgare	Desmogleina (Dsg) 3, Dsg1
Pemfigo foliaceo	Dsg1
Pemfigo paraneoplastico	Periplachina/Envoplachina, Desmoplachina I/II, BP230, HD1/Plectina, 170 kD Dsg3, Dsg1
Pemfigo da farmaci	Dsg1, Dsg3 (INT)
Pemfigo a IgA	Desmocolline 1-3 (SPD)

Tabella I: mostra le positività anticorpali delle principali tipologie di pemfigo. Su gentile concessione della clinica dermatologica Università di Padova (Prof. Alaibac)

#### 1.1.3.1 Pemfigo da farmaci

Il Pemfigo da farmaci inizialmente si presenta come un'eruzione orticarioide. Nella maggior parte dei pazienti l'eruzione esordisce poche settimane dopo l'inizio dell'assunzione del farmaco. La progressione delle lesioni continua anche dopo la sospensione del farmaco. I farmaci più frequentemente associati al pemfigo da farmaci sono le penicilline, il captopril, le penicillamine, il ceftazidime, rifampicina, i b-bloccanti, eroina e i composti pirazolici. [39]



Figura 13. Pemfigo da farmaci. Su gentile concessione della clinica dermatologica Università di Padova (Prof. Alaibac)

#### 1.1.3.2 Pemfigo neonatale

I bambini nati da madri affette da PV possono presentare segni clinici, istologici ed immunopatologici del pemfigo.

Se il neonato sopravvive, la malattia regredisce una volta catabolizzate le IgG materne. Anche madri con PF possono trasferire i loro autoanticorpi al feto, e sebbene meno frequente della forma volgare, ci sono casi di pemfigo foliaceo neonatale. Il Pemfigo neonatale va distinto dal pemfigo foliaceo o volgare che può insorgere nei bambini in modo del tutto simile a quello degli adulti. [40]

### 1.1.3.3 Pemfigo paraneoplastico

Il pemfigo paraneoplastico è una malattia bollosa autoimmune della pelle generalmente associata a neoplasie quali le malattie linfoproliferative: il linfoma non-Hodgkin che è la neoplasia più comune (38,6%), seguita dalla leucemia linfocitica cronica (18,4%), la malattia di Castleman (18,4%), il timoma (5,5%), la macroglobulinemia di Waldenstrom (1,2%), il linfoma di Hodgkin (0,6%) e la gammopatia monoclonale (0,6%). Inoltre sono stati descritti in associazione i carcinomi da cellule epiteliali (8,6%) e i sarcomi da linee mesenchimali (6,2%). Le neoplasie più comunemente associate a pemfigo paraneoplastico sono illustrate in Figura 14.

Mostra un tasso di mortalità fino al 90% e la sua diagnosi precoce non è semplice, motivo per cui, seppur rara, è considerata la forma più grave di pemfigo. [42]

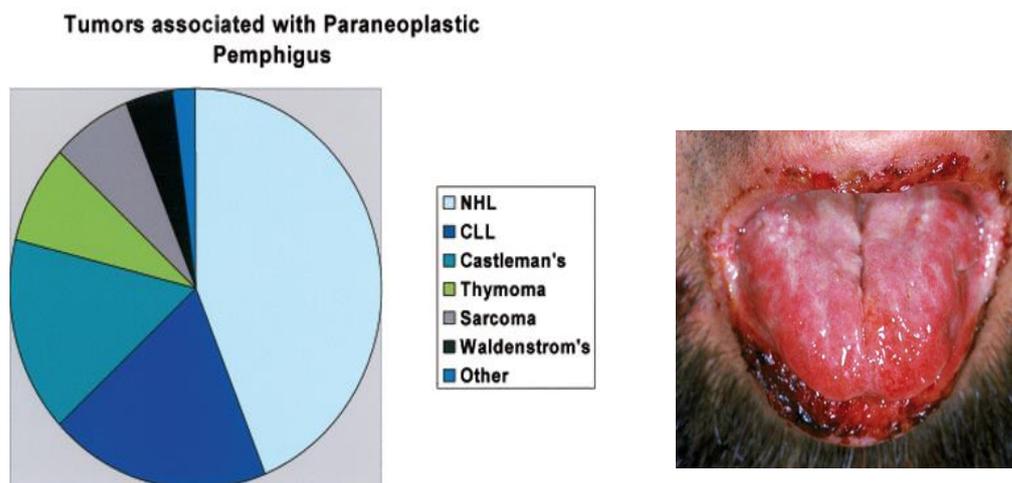


Fig. 14. Illustra le neoplasie associate a pemfigo paraneoplastico.

Fig. 15. Mostra una manifestazione clinica di pemfigo paraneoplastico a livello della lingua e delle labbra. Su gentile concessione della clinica dermatologica Università di Padova (Prof. Alaibac)

La malattia di solito esordisce con bolle nella mucosa orale, erosioni ed ulcerazioni diffuse e molto dolorose; frequenti sono le stomatiti. (Figura 15) Il coinvolgimento oculare si verifica nel 70% dei pazienti: sono stati riportati come sintomi oculari casi di irritazione oculare dolorosa e secrezione mucosa, mentre i segni clinici possono includere erosioni congiuntivali, peggioramento della vista, ispessimento del margine palpebrale, erosioni corneali e congiuntivite pseudomembranosa. [43].

Le lesioni cutanee si verificano ovunque sul corpo, soprattutto sul tronco, sulla testa, sul collo e sulle estremità prossimali e sono molto variabili nell'aspetto, confondendo questa forma di pemfigo con altre forme di malattie della pelle quali il pemfigo volgare, l'eritema multiforme, il pemfigoide bolloso e il lichen planus. Si possono avere macchie rosse ed infiammate, placche squamose, bolle piene di liquido o lesioni ulcerative che possono provocare un intenso prurito. [44]

Il pemfigo paraneoplastico fino al 93% dei casi colpisce anche l'epitelio del tratto respiratorio, causando dispnea, malattia polmonare ostruttiva e bronchiolite obliterante, principale causa di morte in questi pazienti. [45] [46]. La caratterizzazione degli autoanticorpi nel siero dei malati di Pemfigo paraneoplastico rivela la presenza di anti-Dsg3, come quella di autoanticorpi diretti contro alcune plachine (il cui ruolo eziologico non è ancora ben chiarito). Sono inoltre stati ritrovati nel siero dei pazienti autoanticorpi diretti contro l'epitelio respiratorio, che hanno un ruolo eziologico nello sviluppo della bronchiolite obliterante in tali pazienti. Non è chiaro come si formino questi autoanticorpi. L'apparente relazione esistente tra l'eradicazione della malattia di Castleman e la scomparsa del pemfigo paraneoplastico suggerisce che uno o più fattori solubili prodotti dalla neoplasia potrebbero scatenare la reazione autoimmune. [41]

#### 1.1.3.4 Pemfigo ad IgA

Il pemfigo ad IgA è stato descritto per la prima volta da Wallach e collaboratori nel 1982 con il nome di dermatosi pustolosa subcorneale ad IgA monoclonale.

Esistono due varianti cliniche di pemfigo ad IgA: la dermatosi pustolosa subcorneale e la dermatosi intraepidermica neutrofilica.

Il pemfigo ad IgA rientra nel gruppo delle malattie bollose autoimmuni intraepidermiche ed è una delle forme più rare di pemfigo. Sembra colpire in un'ampia fascia di età inclusa da 1 mese agli 85 anni. [47]

Il pemfigo ad IgA è una malattia vescicopustolosa in cui dapprima le lesioni cutanee, causate da acantolisi, appaiono come bolle tese, translucide e piene di liquido chiaro; successivamente a causa dell'accumulo dei neutrofili, si trasformano in pustole che tendono a coalizzarsi per formare uno schema circolare con possibili croste nell'area centrale. [48]

Nella dermatosi pustolosa subcorneale, l'eruzione pustolosa sterile coinvolge tipicamente le regioni flessorie del tronco e quelle delle estremità prossimali, e le bolle sviluppano sotto l'epidermide nello strato subcorneale, mentre nel pemfigo ad IgA di tipo intraepidermico neutrofilico le pustole sono presenti nell'epidermide più profonda. In generale i siti di predilezione colpiti sono le aree ascellari e inguinali, il tronco e gli arti prossimali. Generalmente non c'è coinvolgimento delle mucose e circa la metà dei pazienti avvertono prurito.

Sebbene non sia ancora chiaro il meccanismo tramite il quale le immunoglobuline di classe IgA producono lesioni cutanee, è noto che nella forma dermatosi pustolosa subcorneale gli autoanticorpi si legano alla proteina desmosomiale desmocollina 1 (Dsc1). Una caratteristica chiave del pemfigo ad IgA sono gli autoanticorpi circolanti di tipo IgA che legano i recettori per le IgA sulla membrana dei monociti e dei granulociti. [49]

Dato il numero limitato dei casi di pemfigo ad IgA, non è facile definire un trattamento efficace. Generalmente si somministrano ai pazienti corticosteroidi orali e topici per ridurre l'infiammazione; altri farmaci utili per il trattamento del pemfigo ad IgA sono l'isotretinoina e l'acitretina. Recentemente sono stati usati l'anticorpo monoclonale adalimumab e l'immunosoppressore micofenolato mofetile, già noti per essere efficaci per il trattamento del pemfigo classico. L'azatioprina, comunemente usato come immunosoppressore nel pemfigo, invece, non è risultato essere un trattamento efficace per il pemfigo ad IgA. [50]

## 1.2 PEMFIGOIDE

Le malattie del gruppo del pemfigoide condividono alcune caratteristiche cliniche, quali bolle tese e pruriginose, un segno di Nikolsky negativo e la separazione subepidermica, tutte caratteristiche che le differenziano dal pemfigo. (Figura 16). Il bersaglio degli autoanticorpi sono le desmogleine di tipo 1 (Dsg-1), il cui attacco porta alla formazione di bolle subcornee con cute perilesionale infiammata.

Il coinvolgimento delle mucose è inesistente perché in tale sede Dsg1 è assente e le lesioni hanno l'aspetto di croste e squame, piuttosto che di erosioni, tanto che la diagnosi differenziale si effettua con le lesioni eritematosquamose, quale per esempio la psoriasi. [51] (Tabella II)

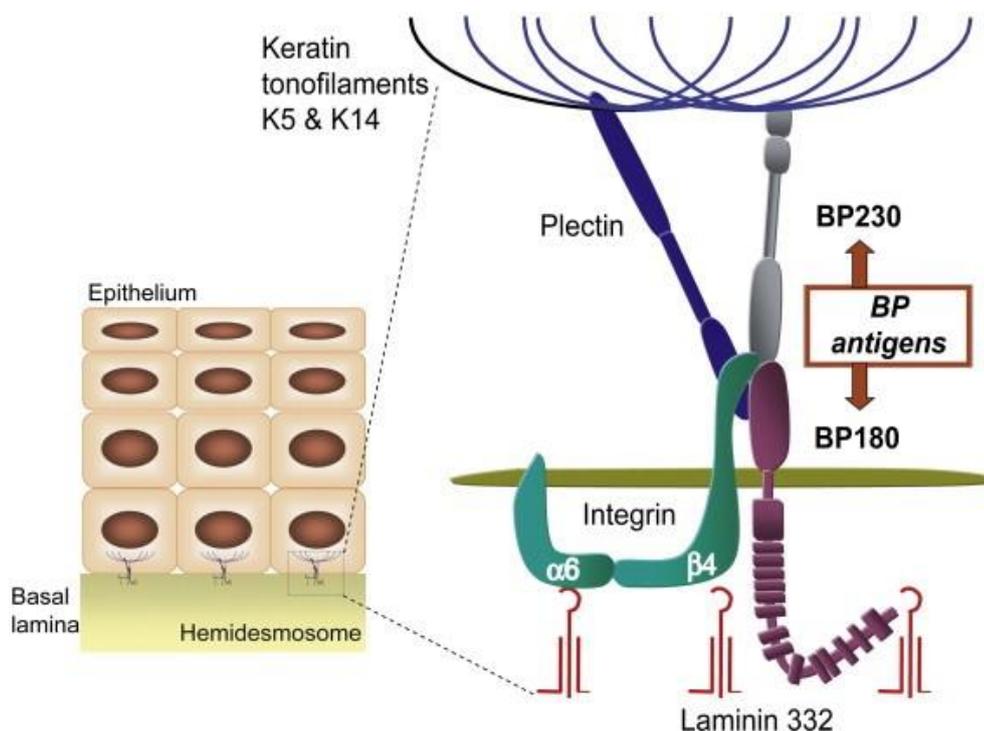


Fig. 16. Membrana basale epidermica: il diagramma raffigura i principali componenti della giunzione dermo-epidermica. (Tratto da: Di Zenzo G, Della Torre R, Zambruno G, Borradori L. Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. Clin Dermatol. febbraio 2012;30(1):3-16)

	<b>Pemphigus Vulgaris</b>	<b>Bullous pemphigoid</b>
Epidemiology	Average age 40-60	Elderly >60
Time course	Chronic, relapsing	Chronic, relapsing
Symptoms	Painful	Itchy
Mucosal involvement	Common	10-30%
Bullae	Flaccid, many already ruptured	Tense
Nikolsky sign	Positive	Negative
Antibodies	Autoantibodies against desmoglein 1 and 3	Hemidesmosomal bullous pemphigoid antigens BP 230 and BP180
Histology	Suprabasilar clefting, "row of tombstone" pattern of basal keratinocytes.	Subepidermal clefting
Direct Immunofluorescence	Intercellular IgG deposits	Linear IgG deposits at basement membrane
Treatment	Systemic glucocorticoids +/- nonsteroidal immunomodulator	Systemic or topical glucocorticoids +/- nonsteroidal immunomodulator

Tabella II. Caratteristiche del pemfigo volgare vs pemfigoide bolloso. (Tratto da Freedberg IM Eisen AZ Wulff K Austen KF Goldsmith LA Fitzpatrick's dermatology in general medicine. McGraw Hill, New York 1999)

Si possono distinguere:, dermatosi da Ig-A lineari, epidermolisi bollosa acquisita, dermatite erpetiforme, pemfigoide gestazionale, pemfigoide bolloso e pemfigoide delle membrane mucose.

### 1.2.1 Dermatosi da Ig-A lineari

La dermatosi da Ig-A lineari (LAD) presenta un'incidenza stimata di solo 0,5 casi per milione. Si manifesta tipicamente, nell'infanzia tra i 4 e i 5 anni e nell'età adulta, tra i 20 e i 40 anni [22].

Le lesioni nel bambino sono pruriginose e tipicamente si presentano come vescicole tese disposte in modo centrifugo, simili a collane di perle, esternamente all'eritema infiammatorio. Le lesioni negli adulti hanno prurito incostante e comprendono placche orticarioidi e papule con vescicole e bolle. (Figure 17 e 18) In circa la metà dei casi è presente coinvolgimento della mucosa orale. Le localizzazioni principali sono a livello di tronco, gambe, viso e pieghe del corpo. [22] Esistono poi casi di LAD indotta da farmaci in particolare la vancomicina, penicillina, ACE-inibitori, FANS.

I principali antigeni interessati sono LABD97 e LAD-1, che sono frammenti di peso molecolare diverso del dominio extracellulare di BP180, verso i quali sono indirizzati anticorpi di tipo IgA. (Figura 19)

La terapia è dapsonsone come prima linea (bambini: 0.5-2 mg/kg/die, adulti: 50-150 mg/die. prima fare analisi G6PD per escludere favismo). Eventualmente sulfapiridina, sulfametossipiridazina, colchicina o immunosoppressori.



Fig. 17. Questa foto mostra un'eruzione vescicolare sul tronco di un adulto con malattia IgA.



Fig. 18. Dermatosis bollosa ad IgA: da notare il fondo eritematoso dopo la rottura della bolla; in basso a sinistra si nota molto bene la disposizione ad anello della lesione.

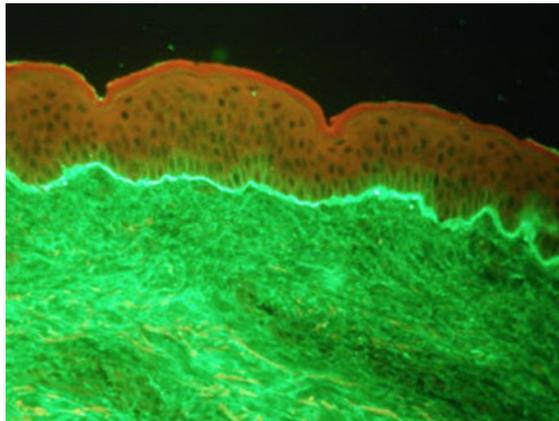


Fig. 19. Dermatosis bollosa ad IgA vista alla IFD: da notare il deposito lineare di IgA lungo la giunzione dermo-epidermica. Immagini tratte da Springer Science+Business Media

### 1.2.2 Epidermolisi bollosa acquisita

L'epidermolisi bollosa acquisita (EBA) è una rara malattia bollosa autoimmune subepidermica che presenta autoanticorpi diretti contro il collagene VII sia a livello sierico che a livello tissutale.

L'EBA colpisce prevalentemente l'adulto, l'incidenza maggiore si ha tra i 40 e i 60 anni con 0,2-0,5 nuovi casi per milione di abitanti all'anno. [56]

I sottotipi più comuni sono la forma classica (meccano-bollosa) e la forma infiammatoria i cui sottotipi sono EBA simile al pemfigoide, EBA simile al MMP, EBA simile alla dermatosi da IgA e la forma simile al pemfigoide di Brunsting-Perry.

La variante classica è la forma meccano-bollosa, non infiammatoria. Essa colpisce prevalentemente le superfici estensorie e le zone di sfregamento della cute, al contrario sono meno interessate le mucose [57] con presenza di bolle fragili ed erosioni. Le localizzazioni più comuni sono gomiti, ginocchia, mani (Figura 21) ed area sacrale. La guarigione può esitare nei casi più gravi in alopecia cicatriziale e onicodistrofia. [56]

Nella EBA simile al pemfigoide, sono presenti bolle tese di solito su una base eritematosa o orticarioide. [22] Non sono presenti granuli di miglio e cicatrici. Nella forma simile al MMP troviamo un interessamento prevalente della mucosa.

La variante simile al pemfigoide di Brunsting-Perry è caratterizzata da bolle subepidermiche, erosioni e cicatrici atrofiche a livello della testa e del collo senza coinvolgimento delle mucose. (Figura 20)

Pertanto, la diagnosi differenziale con il pemfigoide bolloso passa necessariamente attraverso l'utilizzo dell'immunofluorescenza diretta che va a valutare i depositi anticorpali a livello del lato dermico della lesione. [57]

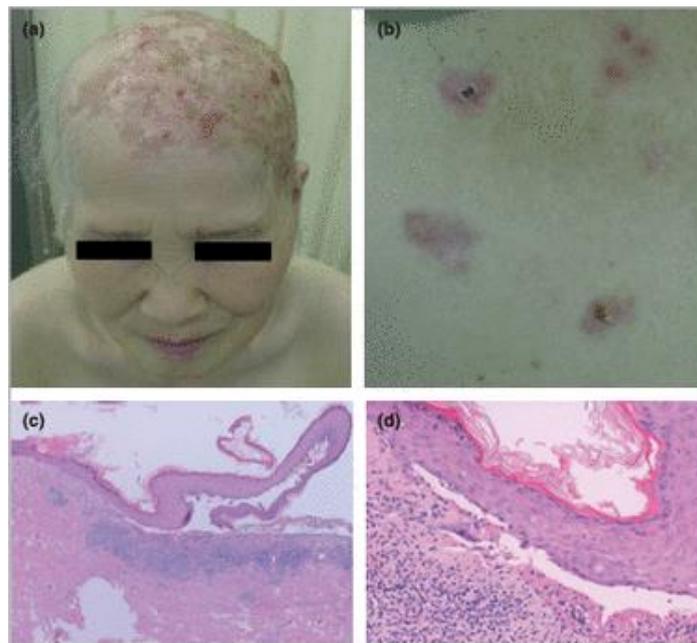


Fig 20. Clinica del paziente con Pemfigoide tipo Brunsting-Perry: multiple vescicole, erosioni, croste emorragiche e cicatrici atrofiche sullo scalpo (a) e sul tronco (b). Il cuoio capelluto presenta inoltre diffusa alopecia cicatriziale. Reperti istologici: separazione subepidermica con infiltrato infiammatorio sul derma superficiale. Ematossilina ed eosina. Ingrandimento 20x (c) e 100x (d). Tratto da: Journal compilation 2008 © British Association of Dermatologists. British Journal of Dermatology 2008 159 pp. 979-995



Fig. 21. EBA non infiammatoria (classica): fragilità cutanea e formazione di bolle tese non infiammatorie in sede di microtraumi, in questo caso a livello delle mani. Su gentile concessione della clinica dermatologica Università di Padova (Prof. Alaibac)

### 1.2.3 Dermatite erpetiforme (DH)

La dermatite erpetiforme (malattia di Duhring) si manifesta a qualsiasi età, ma spesso tra i 25 e i 55 anni. Con un rapporto tra uomini e donne di 2:1.

L'incidenza annuale è di circa 1 nuovo caso/milione per anno. [22]

La patologia è caratterizzata dalla presenza di eruzioni papulo-vescicolose pruriginose e simmetriche nei glutei, nei gomiti e nelle ginocchia. (Figura 22)

Essa è spesso associata all'enteropatia da glutine (celiachia), sebbene l'80-90% dei pazienti non presenti sintomi enterici, ma è possibile comunque osservare atrofia villare alla biopsia endoscopica quando si ricerca la malattia celiaca. [57]. Gli antigeni caratteristici sono la transglutaminasi epidermica (TG2) e la transglutaminasi tissutale (TG3).

La ricerca avviene tramite esame immunosierologici andando a ricercare gli anticorpi IgA anti-TG3 e IgA anti-TG2, sebbene i primi siano più specifici e direttamente coinvolti nella patogenesi della malattia.

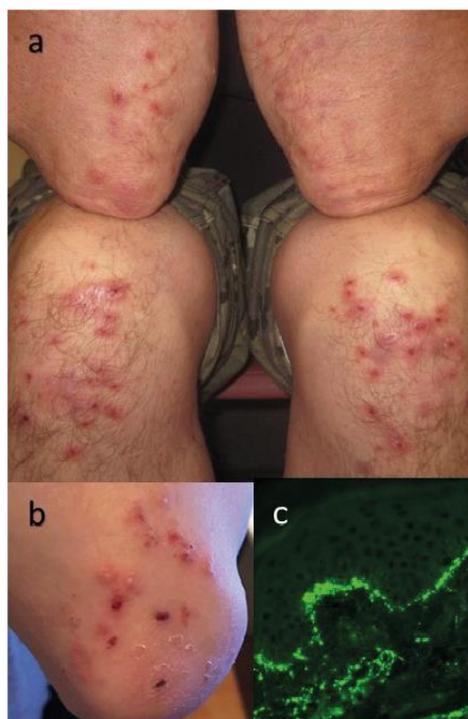


Fig. 22. Caratteristiche cliniche della dermatite erpetiforme (DH). (a) Un tipico quadro clinico di dermatite erpetiforme (DH) con vesciche escoriate e papule sui gomiti e sulle ginocchia. (b) Vesciche, papule e croste intatte ed escoriate sul gomito. (c) Reperto di immunofluorescenza diretta ( $\times 40$ ) in DH; depositi granulari di IgA nella zona della membrana basale e nel derma. Tratto da: Journal compilation 2008 © British Association of Dermatologists. British Journal of Dermatology 2008 284 pp. 375-384

#### 1.2.4 Pemfigoide gestazionale

Il pemfigoide gestazionale (PG) è una rara dermatosi bollosa subepidermica autoimmune che compare nella gravidanza o nel periodo post-partum, L'incidenza annuale è stimata tra 0.5-2 casi per milione di persone. [58]

Questa malattia condivide alcune somiglianze con il pemfigoide bolloso sugli aspetti clinici, istologici e fisiopatologici con la maggior parte dei pazienti che sviluppa anticorpi contro le proteine emidesmosomiali, BP180 e meno frequentemente BP230.()

Il fattore scatenante per lo sviluppo di autoanticorpi rimane sconosciuto. La placenta è nota per essere la principale fonte di anticorpi paterni e può quindi presentare un bersaglio immunologico durante la gestazione.

Inizialmente si presenta con prurito intenso, lesioni papulari e placche orticarioidi a volte a bersaglio, spesso in regione periombelicale ma possono estendersi anche a livello del tronco. Dopo alcune settimane, tendono alla guarigione spontanea.[22]. (Figura 23).



Fig. 23. Pemfigoide gestazionale. Papule pruriginose, placche orticarioidi, vescicole e bolle che cominciano dall'addome diffondendosi ad altre sedi (risparmiando in genere volto e mucose). Su gentile concessione della clinica dermatologica Università di Padova (Prof. Alaibac)

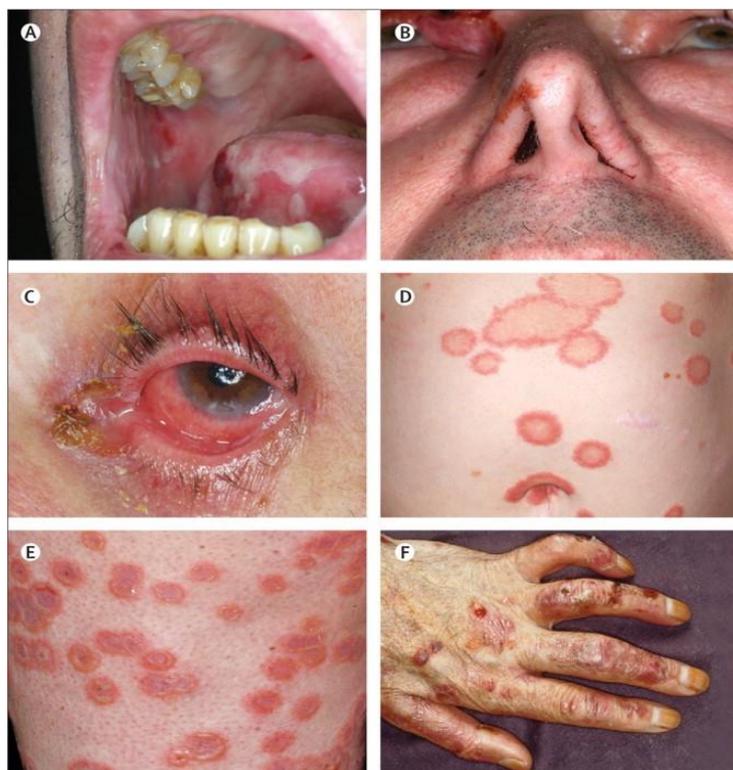


Fig. 24. Manifestazioni delle malattie del gruppo del pemfigoide: placche fibrinose nella cavità orale(A), croste emorragiche nelle narici (B) congiuntivite e symblepharon (C) nel pemfigoide delle membrane mucose; placche circolari sull'addome (D) nel pemfigoide gestazionale, placche ad anello eritematose (E) nella dermatosi ad Ig-A lineare, vescicole ed erosioni sulle dita nell'epidemolisi bollosa acquisita (F). (Tratto da: Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. Lancet.

### 1.2.5 Pemfigoide bolloso

Il pemfigoide bolloso (BP) è la malattia bollosa autoimmune più comune facente parte del gruppo del pemfigoide. Presenta anticorpi IgG circolanti contro BP180 (antigene 2 del PB/BPAG2 o collagene XVII) e BP230 (antigene 1 del PB/BPAG1) e bolle subepidermiche.

Tali proteine compongono gli emidesmosomi, ovvero complessi dermo-epidermici sopramolecolari associati alla membrana plasmatica che fungono da ponte fra il citoscheletro dei cheratinociti basali e le strutture all'interno del derma papillare.



Figura 25. Pemfigoide bolloso. Su gentile concessione della clinica dermatologica Università di Padova (Prof. Alaibac)

#### 1.2.5.1 Epidemiologia

L'incidenza varia tra i 2.5 e i 42,8 nuovi casi/milione/anno e tende ad essere maggiore fra gli anziani con più di 80 anni, con circa 150-330 nuovi casi/milione/anno [58] [59] ed è probabile che con il miglioramento delle condizioni sanitarie e l'invecchiamento della popolazione, l'incidenza cresca ulteriormente. [60]

Di rado si riscontra negli individui di età inferiore ai 50 anni (meno di 0,5 nuovi casi per milione/anno) sebbene la forma sia più severa e più attiva rispetto a quella dell'età avanzata. Tale tendenza sembra essere dovuta ad una maggiore espressione di autoanticorpi anti BP180. [51]

Andando a valutare l'incidenza nei vari stati europei, in Italia è stimata a 10 nuovi casi per milione di abitanti [58], in Francia a 21.7 nuovi casi per milione di abitanti tra il 2000 e il 2005 [59] e in Germania a 13.4 nuovi casi per milione di abitanti. [60]. L'incidenza riportata in studi Europei è pari a 2,5-42,8 nuovi casi/anno su un milione di persone.

Il rischio di sviluppare il pemfigoide bolloso è maggiore nei pazienti con età superiore ai 60 anni, tuttavia può insorgere anche in giovani adulti; è invece raro nei neonati e nei bambini. Non sembra avere particolare predilezione di sesso ed etnia. [64]

### 1.2.5.2 Sintomi e caratteristiche cliniche

Nelle fasi iniziali il pemfigoide bolloso presenta come sintomo principale un grave prurito accompagnato da lesioni, eczematose o orticarioidi. Segue la comparsa di vescicole e bolle che si formano per lo più su pelle eritematosa, ma possono anche presentarsi su una pelle apparentemente normale, insieme a papule infiltrate ed orticarioidi e placche o lesioni eczematose. Le lesioni possono essere localizzate in un'area o più frequentemente distribuite sul tronco, sull'addome e sulle estremità prossimali in modo simmetrico ; possono avere aspetto anulare o figurato. (Figura 26) La loro guarigione può causare cambiamenti post-infiammatori quali iperpigmentazione ed ipopigmentazione, più raramente milia.



Fig. 26. Sinossi clinica di diverse manifestazioni di pemfigoide bolloso. (A) Stadio prodromico con placche orticarioidi senza formazione di vesciche. (B) tipico pemfigoide bolloso completamente sviluppato caratterizzato da placche eritematose con vesciche tese. (C) Variante clinica del pemfigoide bolloso che mostra caratteristiche di prurigo cronico; singole lesioni presentano un aspetto ombelicato e sono limitate ad aree soggette a sfregamento persistente. (D) pemfigoide bolloso in un paziente psoriasico; quadro clinico eczematoso limitato a placche psoriasiche preesistenti. (E)

Tratto da Niebel, D.; Wilsmann-Theis, D.; Bieber, T.; Berneburg, M.; Wenzel, J.; Braegelmann, C. Bullous Pemphigoid in Patients Receiving Immune-Checkpoint Inhibitors and Psoriatic Patients—Focus on Clinical and Histopathological Variation. *Dermatopathology* 2022, 9, 60-81

### 1.2.5.3 Fattori di rischio e condizioni associate

È possibile che il pemfigoide bolloso si sviluppi in persone affette da malattie della pelle, quale psoriasi, e può essere accelerato dal trattamento, ad esempio di quest'ultima, con la fototerapia. Altri possibili fattori scatenanti l'insorgenza della malattia potrebbero essere: uso di farmaci, quali penicillina, etanercept, sulfasalazina e furosemide; un infortunio; un'infezione della pelle; esposizione a luce ultravioletta o radioterapia. In associazione al pemfigoide bolloso sono state descritte diverse malattie autoimmuni quali artrite reumatoide, tiroidite di Hashimoto, dermatomiosite, lupus eritematoso, trombocitopenia autoimmune; inoltre sembrano essere correlate anche le neoplasie maligne, quale il carcinoma gastrico [66] e le malattie neurologiche quali ictus, demenza, morbo di Parkinson e sclerosi multipla. [67]

### 1.2.5.4 Eziopatogenesi

Il pemfigoide bolloso è causato da un malfunzionamento del sistema immunitario che, per errore, si rivolge contro i cheratinociti basali dell'epidermide, portando alla formazione di immunoglobuline di classe IgG specifiche per due proteine emidesmosomiali:

- la glicoproteina transmembrana BP180
- l'antigene intracellulare BP230

Gli emidesmosomi sono strutture che assicurano alle cellule epidermiche, dette cheratinociti, di aderire al derma in modo da creare una barriera protettiva e impermeabile. Il legame degli autoanticorpi e il conseguente il rilascio di citochine dalle cellule T e dai cheratinociti comportano l'attivazione del complemento, il reclutamento di neutrofili e di eosinofili e il rilascio di enzimi proteolitici. Il taglio proteolitico del BP180 e la sua internalizzazione e conseguente diminuzione sulla membrana del cheratinocita indotta dal legame degli autoanticorpi circolanti porta all'indebolimento degli emidesmosomi ed al distacco dermo-epidermico con formazione della bolla. [68] [69]

### 1.2.5.5 Diagnosi

Per confermare la diagnosi, dopo un'iniziale valutazione delle caratteristiche cliniche, il medico può prescrivere una biopsia cutanea, ovvero il prelievo di un piccolo campione della pelle interessata dalla bolla e/o della pelle infiammata vicino alla bolla. L'analisi istologica mostra un distacco dermo-epidermico con spesso infiltrato dermico di eosinofili e un infiltrato neutrofilico incostante. (Figura 27)

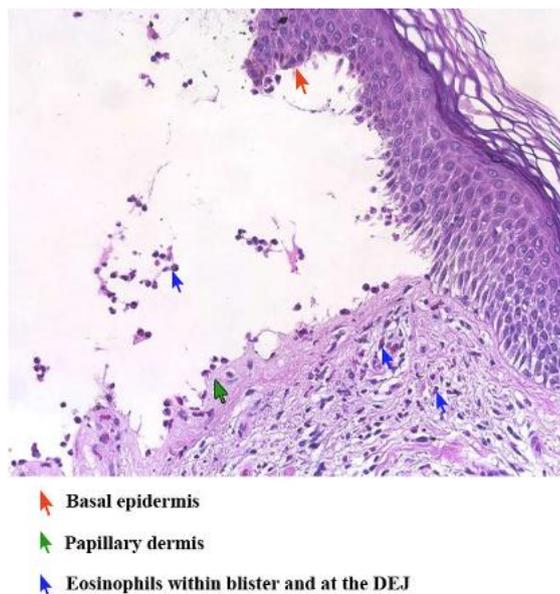


Fig. 27. Istologia di pemfigoide bolloso. Si nota un distacco dell'epidermide basale dal derma papillare e presenza di eosinofili nella bolla e sulla giunzione dermo-epidermica. Su gentile concessione della clinica dermatologica Università di Padova (Prof. Alaibac)

Tuttavia, l'analisi d'elezione per la diagnosi di pemfigoide bolloso è l'immunofluorescenza diretta che verrà condotta su cute perilesionale. La diagnosi di pemfigoide bolloso verrà confermata dalla presenza di depositi lineari di IgG lungo la giunzione dermo-epidermica o di frammenti del complemento (ad esempio il C3), o di entrambi [71]. (Figura 29). Per individuare gli anticorpi circolanti anti-BP180 e anti-BP230, invece, si ricorre a test di immunofluorescenza indiretta o ELISA su siero di paziente. Nel primo caso si usa un substrato quale cute umana o esofago di scimmia e lo si pone a contatto con il siero del paziente, per poi evidenziare, con un anticorpo anti-Ig umana marcato con una sostanza fluorescente, la presenza degli autoanticorpi che legano la giunzione dermo-epidermica.

Più sensibile e informativo è il saggio di immunofluorescenza indiretta su cute separata. (Figura 28). Consiste nel separare il derma dall'epidermide immergendo la cute in soluzione salina per 48 ore. Essa permetterà di evidenziare il legame degli autoanticorpi sul versante epidermico, oppure epidermico e dermico confermando la diagnosi di pemfigoide, oppure sul versante solo dermico compatibile con epidermolisi bollosa o pemfigoide delle mucose.

<b>DIF BMZ</b>	<b>n-serration</b>	<b>u-serration</b>		
				
<b>IIF on salt-split skin</b>				
	<b>Epidermal binding</b>	<b>Dermal binding</b>	<b>Epidermal binding</b>	<b>Dermal binding</b>
<b>Pemphigoid variant</b>	BP NBP LAD (lamina lucida-type) PG	Anti-p200 Anti-LN-332*		EBA LAD (sublamina densa-type)

Fig. 28. La combinazione dei risultati di DIF e IIF su cute separata (salt-split skin) è utile per differenziare le varianti di pemfigoide. Figura adattata da Terra et al.14 BMZ, membrana basale; BP, pemfigoide bolloso; DIF, microscopia a immunofluorescenza diretta; EBA, epidermolisi bollosa acquisita; IIF, microscopia a immunofluorescenza indiretta; LAD, malattia da IgA lineare; LN-332, laminina-332; NBP, pemfigoide non bolloso; p200, proteina 200 kDa; PG, pemfigoide gestationis. Tratto da: © 2019 British Association of Dermatologists Clinical and Experimental Dermatology(2019)44,pp721–727

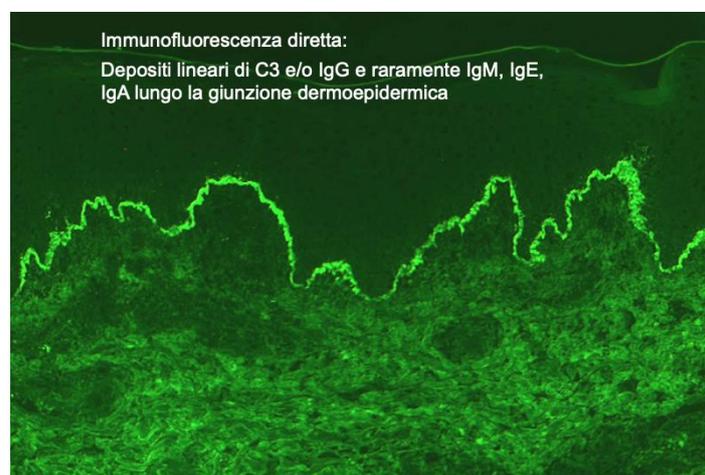


Fig. 29. Immunofluorescenza diretta (DIF). Depositi lineari di C3 e/o IgG e raramente IgM, IgE, IgA lungo la giunzione dermoepidermica. Su gentile concessione della clinica dermatologica Università di Padova (Prof. Alaibac)

Nel caso dell'ELISA, invece, si utilizzano proteine ricombinanti che comprendono il dominio immunodominante del BP180 (NC16A) e le porzioni relative alle due estremità del BP230 (COOH- e NH<sub>2</sub>-terminale). I saggi ELISA rispetto alla immunofluorescenza indiretta hanno il vantaggio di consentire test multipli, di essere rapidi e di facile esecuzione. I due tipi di saggi insieme identificano anticorpi specifici nella quasi totalità dei pazienti.

Per identificare anticorpi anti-BP180 nel 5-10 % dei pazienti che risultano negativi verso il BP180-NC16A e il BP230, si possono usare alcuni saggi di diagnostica avanzata disponibili solo in centri specializzati che identificano reattività verso altre regioni del BP180 non presenti nel saggio commerciale [72].

#### 1.2.5.6 Trattamento

L'obiettivo del trattamento è eliminare il disequilibrio immunologico, aiutando la pelle a guarire il più rapidamente possibile e alleviando il prurito. Se il pemfigoide è molto diffuso, si può ricorrere al ricovero ospedaliero per il trattamento e per medicare e bendare le bolle e le erosioni. Il medico può prescrivere una combinazione di farmaci che inibiscono le attività del sistema immunitario che causano l'infiammazione e la formazione di lesioni. Questi farmaci possono includere: corticosteroidi sistemici: il trattamento più comune è il prednisone, di solito assunto per via orale (da 0,5 a 0,75 mg/kg/die). La dose viene aggiustata fino a quando le bolle non saranno più visibili, per poi essere ridotta lentamente per un periodo di 6 mesi fino ad interrompere la terapia o mantenerla a 0,1 mg/kg/die.

In alternativa al prednisone e soprattutto nei casi di lesioni localizzate, può essere usata una terapia topica basata sul clobetasolo propionato, un unguento steroideo che può essere applicato due volte al giorno sulla zona interessata dalle lesioni e che causa minori effetti collaterali (da 10 a 40 g/die) [71] [56]

La scelta di un farmaco da affiancare ai corticosteroidi dipende dalle possibili controindicazioni, dalla necessità di ridurre la dose di corticosteroidi assunti e dalle comorbidità come diabete, osteoporosi e problemi cardiovascolari. I farmaci considerati possono essere: tetracicline, azatioprina, micofenolato, metotrexato, dapstone, clorambucile, ciclosporina.

Infine nei pazienti che non rispondono alle terapie convenzionali, si possono considerare altre opzioni terapeutiche come immunoglobuline endovena, immunoassorbimento, anticorpi monoclonali anti-CD20 e anti-IgE, ciclofosfamide, “plasma exchange” [70] [71]

## **1.2.6 Pemfigoide cicatriziale (o pemfigoide delle membrane mucose - MMP)**

### **1.2.6.1 Generalità**

Il pemfigoide cicatriziale o pemfigoide delle membrane mucose (MMP - mucous membrane pemphigoid), è caratterizzato da bolle ricorrenti a livello della mucosa, può portare o meno alla formazione di bolle sub-epiteliali, la cui guarigione porta alla formazione di cicatrici deformanti. [22]. Consiste in un gruppo di malattie infiammatorie croniche, ritenute autoimmuni, che si manifestano con ecchimosi sotto-epidermiche, colpiscono preferenzialmente le mucose e sono caratterizzate dal deposito di IgG, IgA o C3 lungo la membrana basale dell'epitelio. [58]

Il pemfigoide cicatriziale può coinvolgere l'occhio in circa il 70% dei casi ed in tal caso viene chiamato pemfigoide cicatriziale oculare (in inglese ocular cicatricial pemphigoid o OCP). Il pemfigoide cicatriziale oculare (OCP) è una forma di pemfigoide delle membrane mucose caratterizzato da congiuntivite cronica, recidivante e bilaterale [73].

Il coinvolgimento oculare si manifesta nelle fasi iniziali come una congiuntivite cronica e persistente. Con il passare degli anni la malattia oculare assume le caratteristiche di una congiuntivite cicatrizzante.

La congiuntivite può avere un andamento remittente (momenti in cui l'occhio si arrossa alternati a momenti in cui l'occhio è bianco). L'occhio può rimanere bianco senza episodi di infiammazione anche per lunghi periodi (anni). [74] Pazienti colpiti da questa malattia alla fine sperimenteranno cicatrizzazione congiuntivale e, nel caso di mancata risposta al trattamento od omissione del trattamento, si svilupperanno opacità corneali e perdita permanente della vista. Essa colpisce la pelle oltre che le membrane mucose della bocca, naso, esofago, genitali e ano, provocando erosioni, vesciche e retrazioni. Il pemfigoide cicatriziale oculare rappresenta circa il 60-70% delle manifestazioni della MMP. [74].

Il pemfigoide delle membrane mucose fa parte di un eterogeneo gruppo di malattie bollose subepiteliali autoimmuni che colpisce qualsiasi membrana mucosa compresa quella orale e cavità nasali, gola, esofago, trachea, retto, pene e cavità cervicale. Le manifestazioni sistemiche includono lesioni della bocca in 44% / o faringe nel 30% / esofago nel 27% / naso / seno nel 18% / e pelle nel 17% dei casi. [77] La congiuntiva non è la sola superficie mucosa colpita dalla malattia. Altre sedi, quali la mucosa della bocca, del naso, della faringe e laringe, dell'esofago, della vagina, dell'ano, la cute e lo scalpo, possono essere coinvolte dal processo autoimmune. [77]

La cicatrizzazione e la fibrosi della mucosa del naso e della bocca non è invalidante, anche se in alcuni casi le ulcere del cavo orale presente nella fase attiva della malattia possono essere molto dolorose. La gengivite desquamativa, presente in quasi tutti i pazienti, esita in una perdita progressiva di osso dentario che rende spesso necessaria l'estrazione dei denti. Il coinvolgimento di vagina, ano e uretra può portare a dei restringimenti (stenosi) degli orifizi. L'unica complicanza fatale che può insorgere in questi pazienti è il restringimento dell'esofago, che provoca morte per asfissia dovuta all'intrappolamento di materiale alimentare nelle zone di restringimento.

Le lesioni della cute possono essere di due tipi: lesioni vescicolo-bollose ricorrenti, e lesioni eritematose a carico della testa e del collo, pruriginose che esitano in chiazze atrofiche.

### 1.2.6.2 Epidemiologia e storia naturale

Il pemfigoide cicatriziale è raro. L'incidenza annuale è di 1,16 e 0,87 per milione di abitante in Francia e in Germania rispettivamente. Le femmine sono colpite da 1,5 a 2 volte più frequentemente dei maschi. È solitamente una malattia dell'anziano, con età media di insorgenza intorno ai 60 anni, ma può insorgere a qualsiasi età. È tipicamente una malattia cronica e progressiva, che può rimanere limitata al primo sito di insorgenza per anni. Raramente va in remissione spontanea. Le sedi e la gravità delle lesioni guidano il trattamento di scelta. La cicatrizzazione può solo essere prevenuta, ma non è reversibile. [61] Può manifestarsi anche nel bambino e le lesioni cutanee e mucose persistono anche in età adulta. [62]

Il pemfigoide cicatriziale oculare colpisce prevalentemente le femmine (M:F = 1:2) [75] e l'età di esordio è di circa 60 anni o più. L'OCP è più frequentemente diagnosticato dopo il 70° anno di vita, secondo Foster l'età media è di 65 anni [81]. In rari casi possono essere colpiti anche i bambini [82].

Si presume una predisposizione genetica in relazione alla presenza del gene HLA – DQ7 (HLA-DQB1\*0301). [81].

Nessuna predisposizione razziale o geografica è stata registrata [80].

Si stima che la malattia sia rara e la sua incidenza circa 1 su 10.000 a 50.000 [76]. Secondo l'Unità di sorveglianza oftalmologica britannica, l'incidenza di OCP è 0,7 per 1 000 000 della popolazione con variazione regionale a 1,1 per 1 000 000 di popolazione nella Greater London e 1,8 per 1 000 000 di popolazione nelle Midlands occidentali [77].

L'incidenza in Francia e la Germania è stata registrata a 1,3 – 2,0 per 1 000 000 all'anno [78,79].

### 1.2.6.3 Fisiopatologia

La fisiopatologia della malattia non è stata chiarita inequivocabilmente. In letteratura si afferma che L'OCP sia una reazione di ipersensibilità di tipo 2, caratterizzata da depositi lineari di anticorpi (immunoglobuline G, A, M e/o C3) lungo la membrana basale dell'epitelio. [86]

In un certo sottogruppo può essere rilevato l'autoanticorpo anti-integrina  $\beta 4$  [87]. Diverse citochine pro-infiammatorie sono risultate elevate nei tessuti congiuntivali dei pazienti con OCP. I livelli di interleuchina 1, fattore di necrosi tumorale alfa, fattore di inibizione della migrazione, fattore stimolante le colonie di macrofagi e IL-13 sono risultati aumentati. [96, 99] È stato scoperto che IL-13 ha un effetto pro-fibrotico e pro-infiammatorio sui fibroblasti congiuntivali e può essere implicato nella progressiva fibrosi congiuntivale che può verificarsi nonostante la quiescenza clinica. [99]

Inoltre, il test delle lacrime dei pazienti con OCP ha rilevato livelli elevati di IL-8, Metalloproteinasi (MMP) 8, MMP-9 e mieloperossidasi (MPO), che si ritiene derivino da infiltrato neutrofilo nei pazienti con OCP.[100][101]

#### 1.2.6.4 Eziologia

Gli aspetti immunopatologici dei pazienti con pemfigoide benigno delle membrane hanno suggerito che gli autoanticorpi (così come nel pemfigo e nel pemfigoide bolloso) abbiano un ruolo patogenetico.

I principali antigeni bersaglio degli autoanticorpi sono BP180 (con frequenza del 75% nel siero dei pazienti affetti) laminina-332, subunità beta4 dell'integrina alfa6beta4 e collagene di tipo VII. [53]

BPAG2 è il più importante autoantigene nei pazienti con pemfigoide cicatriziale con IgG che legano l'epidermide. I loro sieri tipicamente legano il dominio distale extracellulare di questa proteina, così come nel pemfigoide bolloso gli autoanticorpi legano il più prossimale epitopo NC16a. [86] Inoltre, recenti studi hanno dimostrato che il trasferimento passivo di IgG anti-laminina5 in topi neonati induce la formazione di bolle sottoepidermiche cutanee e mucose con le stesse caratteristiche cliniche, istologiche e immunologiche dei pazienti con pemfigoide cicatriziale e anti-integrina. [86]

In recenti esperimenti di iniezione di IgG dal siero di pazienti affetti da pemfigoide cicatriziale in topi SCID con un graft di cute umana si è osservata la formazione delle bolle subepidermiche confermando che questi autoanticorpi sono patogenetici in vivo [61] Negli ultimi 10 anni in molti studi è stata riportata un'alta associazione con l'HLA-DQB1\*0301.

In numerosi studi si riporta un coinvolgimento dell'immunità cellulare nella patogenesi del pemfigoide cicatriziale, soprattutto la presenza di un infiltrato ricco di linfociti T CD4+, di cui molti attivati, a livello della congiuntiva degli affetti da pemfigoide cicatriziale. Inoltre si pensa siano coinvolte anche le cellule di Langerhans. È possibile che nel meccanismo patogenetico siano coinvolte sia l'immunità umorale sia quella cellulare. Inoltre potrebbe essere coinvolto anche un meccanismo di mimetismo antigenico. [62]

#### 1.2.6.5 Clinica

I siti interessati sono a livello oculare, nella maggior parte dei casi, orale, nasofaringeo, laringeo e genitale. [22] [54]

Nei pazienti con interessamento laringeo, talvolta si rende necessaria la tracheotomia per prevenire l'asfissia.

Analoghe stenosi possono presentarsi a livello esofageo, faringeo, anale e vaginale [60]

Sebbene il pemfigoide cicatriziale sia una malattia relativamente benigna se limitato alle mucose nasale o orale, nel caso in cui siano coinvolte trachea o esofago, possono insorgere complicanze pericolose per la vita e la cecità può complicare la malattia oculare. [59].

Le zone più comunemente interessate dal pemfigoide cicatriziale sono la cavità orale (85%) e la congiuntiva (64,9%). I pazienti con interessamento congiuntivale inizialmente presentano secchezza oculare, sensazione di bruciore, irritazione, lacrimazione e fotofobia. In molti pazienti tali sintomi sono monolaterali. Tuttavia, se non trattata, la malattia può estendersi anche all'occhio controlaterale. [22][59]

La più comune modalità di presentazione a livello della cavità orale è la gengivite desquamativa (Figura 30). Tuttavia, possono essere interessate anche altre zone della mucosa orale. L'interessamento cutaneo, sebbene meno comune, è limitato a volto, gomiti, scalpo, ascelle, tronco ed estremità.

Uno degli aspetti fondamentali del pemfigoide cicatriziale è che le lesioni guariscono con cicatrizzazione e conseguente fibrosi sottomucosa.



Fig. 30. (a) gengivite desquamativa che interessa l'intero spessore della gengiva buccale e labiale in entrambe le arcate, con aree focali di ulcerazione; (b) ulcerazione della mucosa buccale sinistra che si estende fino al palato. Tratto da Takashi Hashimoto, Daisuke Tsuruta, Chiharu Tateishi, Norito Ishii, Nooshin Bagherani, Immunobullous Dermatoses, Atlas of Dermatology, Dermatopathology and Venereology, 10.1007/978-3-319-53808-2, (105-131), (2022). Le due immagini sulla destra sono state gentilmente concesse dalla clinica dermatologica Università di Padova (Prof. Alaibac)

Per quanto riguarda il pemfigoide cicatriziale oculare, nelle prime fasi della malattia si osserva diffusa iperemia, occhio secco e cheratocongiuntivite secca da distruzione di cellule caliciformi. I sintomi sono aspecifici: arrossamento persistente degli occhi, bruciore, irritazione, sensazione di corpo estraneo, lacrimazione, fotofobia, secchezza oculare e deterioramento del visus [85]. Queste presentazioni sono simili a quelle della sindrome dell'occhio secco e a molte altre infiammazioni del segmento anteriore dell'occhio.

I continui episodi di infiammazione della congiuntiva provocano delle modifiche fibrotiche della mucosa congiuntivale; l'ispessimento della congiuntiva porta ad una progressiva riduzione dello spazio occupato dalle pieghe congiuntivali (fornici). [86]

Il risultato di questa fibrosi congiuntivale è la formazione di tralci fibrotici (simblefaron) che partono dalle pieghe palpebrali e si dirigono verso il bulbo oculare.

L'ispessimento della congiuntiva provoca inoltre un alterato allineamento delle ciglia del bordo palpebrale che si dirigono verso l'interno dell'occhio. Questa alterazione delle ciglia chiamata trichiasi causa un danno abrasivo della superficie oculare ed in particolare della cornea, che va incontro ad opacizzazione, ulcere e, nei casi più gravi a perforazione. Negli stadi finali il quadro clinico del pemfigoide è caratterizzato da una secchezza oculare severa, e da una opacizzazione corneale di grado variabile. [89]

Nelle fasi avanzate della malattia le briglie fibrotiche che si sono formate (simblefaron) impediscono al bulbo di muoversi e impediscono la corretta chiusura delle palpebre; in questo caso si parla anche di anchiloblefaron in quanto il bulbo oculare non è più in grado di muoversi. [94] [95]

Il pemfigoide cicatriziale oculare colpisce la cornea e manifestazioni precoci includono erosioni epiteliali puntate, cheratite da esposizione, difetti epiteliali, infiltrati periferici, ulcere e neovascolarizzazione. Il peggioramento della condizione provoca insufficienza delle cellule staminali limbari. L'opacizzazione corneale è possibile nelle ultime fasi della malattia. Anche le palpebre sono interessate durante il processo e i primi segni di ciò includono blefarite, trichiasi ed entropion, a causa delle cicatrici subepiteliali e della cheratinizzazione del margine palpebrale. [96]

L'OCP è spesso mal diagnosticato e la diagnosi è ritardata a causa dell' insorgenza insidiosa e della presenza di segni e sintomi aspecifici nelle fasi iniziali della malattia [83].

Il pemfigoide colpisce di solito entrambi gli occhi, ma l'interessamento di un occhio rispetto all'altro non avviene sempre contemporaneamente; possono passare anche anni tra il coinvolgimento di un occhio rispetto all'altro (coinvolgimento asimmetrico). In casi eccezionali l'OCP può inizialmente essere unilaterale, successivamente l'altro occhio viene colpito entro 2 anni. [84]

Nei casi di pemfigoide oculare i pazienti possono avere cicatrizzazione e conseguente adesione della congiuntiva bulbare a quella palpebrale con riduzione del fornice. Se non trattato, può condurre a cecità. [94] (Figure 31, 32 e 33).



Fig. 31. Simblefaron nel fornice inferiore di un paziente con OCP.

Fig. 32. Paziente con malattia avanzata, allo stadio terminale. Notare l'estesa cheratinizzazione superficiale e simblefaron



Fig. 33. Cheratinizzazione completa della superficie oculare in un paziente con OCP terminale. Tutte le fotografie sono state tratte da: Eyewiki, American Academy of Ophthalmology

I pazienti con OCP variano in modo significativo nella gravità della malattia e nella velocità di progressione, ma la malattia non trattata spesso progredisce fino al 75% dei pazienti.[94][96] Inoltre, la fibrosi subepiteliale nell'OCP può progredire anche nonostante la quiescenza clinica.[102] Uno studio condotto nel Regno Unito ha rilevato che il 42% dei pazienti presentava una progressione della malattia in assenza di infiammazione clinica.[102] L'analisi istologica di questi pazienti ha riscontrato un significativo infiltrato cellulare infiammatorio nonostante l'aspetto bianco e tranquillo della congiuntiva clinicamente, e questo è stato definito "infiammazione bianca". Ciò è particolarmente importante poiché il 30% dei pazienti con fibrosi congiuntivale avanzata diventa cieco e rappresenta una sfida clinica per il trattamento della malattia.[103, 104].

### 1.2.6.6 Classificazione

Esistono diversi sistemi di punteggio clinico per l'OCP, incluso lo schema di Foster, Mondino e Tauber. [97] I medici variano in quale sistema utilizzano per classificare clinicamente la malattia e sebbene ci siano sostenitori per ciascun sistema, non esiste consenso su quale sia il sistema migliore da utilizzare. Lo schema di classificazione esistente è limitato dalla mancanza di una correlazione diretta con la progressione della malattia e quindi nessun sistema può essere utilizzato per prevedere la necessità di immunosoppressione. [94]

Il Sistema di *Classificazione di Mondino* si basa sulla profondità del fornice inferiore, il cui valore normale è di circa 11 mm. [94]

- Stadio I: fino al 25% di perdita di profondità del fornice inferiore
- Stadio II: 25-50% di perdita di profondità del fornice inferiore
- Stadio III: 50-75% di perdita di profondità del fornice inferiore
- Stadio IV: più del 75% di perdita di profondità del fornice inferiore [94].

Anche se nessuna classificazione riesce a soddisfare l'estrema variabilità clinica, nel sistema di *classificazione di Foster* si considerano schematicamente 4 stadi patologici: (Figura 34).

#### 1. Stadio I: Fase iniziale [94][96]:

Può includere sintomi non specifici e remittenti, alternati a periodi di benessere, che portano a un riconoscimento difficoltoso della malattia. [96, 97] Comunemente si presenta come blefaro-congiuntivite cronica, disfunzione lacrimale, scomparsa della plica semilunare, ipertrofia della congiuntiva palpebrale inferiore e fibrosi subepiteliale, che si manifesta con sottili strie grigio-bianche nel fornice inferiore. Segni e sintomi sono generalmente bilaterali e possono essere asimmetrici.

#### 2. Stadio II: Accorciamento dei fornici[94, 96]

Una normale profondità forniceale inferiore è di circa 11 mm. Una ridotta profondità del fornice inferiore è anormale e dovrebbe richiedere ulteriori indagini. [96]

### 3. Stadio III: formazione del Simblefaron [94, 96]

Può essere rilevato abbassando la palpebra inferiore mentre il paziente guarda in alto e viceversa.

### 4. Stadio IV: Anchiloblefaron [94]

Rappresenta lo stadio terminale, con cheratinizzazione della superficie e ampie aderenze tra la palpebra e il globo oculare, con conseguente riduzione della mobilità. Sono inoltre presenti trichiasi e neovasi. [105].



Fig. 34: Secondo Foster, l'OCP è classificato in 4 stadi. Il primo stadio è caratterizzato da fibrosi subepiteliale e cicatrici della congiuntiva. Lo ricerchiamo sulla congiuntiva tarsale della palpebra inferiore e superiore (fig. 1). Nella seconda fase si ha un appiattimento dei fornici (fig.2). Nel terzo stadio sono presenti simblefaron (fig. 3,4), e nell'ultimo quarto stadio ankyblepharon, in cui avviene la cheratinizzazione e la vascolarizzazione della cornea (fig. 5, 6). Tratto da: Čes. a slov. Oftal., 72, 2016, No. 1, p. 283–292 Czech and slovak ophthalmology 1/2016

### 1.2.6.7 Diagnosi

La diagnosi differenziale del pemfigoide benigno delle mucose include l'epidermolisi bollosa acquisita, il pemfigo volgare, la malattia da depositi lineari di IgA, il lupus eritematoso sistemico (LES), e il pemfigoide bolloso. La diagnosi di pemfigoide cicatriziale è confermata da studi istologici, immunopatologici e sierologici. L'istologia della biopsia di una lesione mostra la presenza di un denso infiltrato infiammatorio sottomucoso che è composto soprattutto da linfociti, eosinofili e neutrofilo. Fibrosi sopra le papille può essere riscontrata nei casi di cicatrizzazione. L'immunofluorescenza diretta del tessuto perilesionale dimostra la presenza di depositi lineari di IgG e C3 lungo la giunzione dermo-epidermica. Indagini sierologiche con immunofluorescenza indiretta e l'immunoblotting possono confermare la diagnosi [63]. (Figura 35).

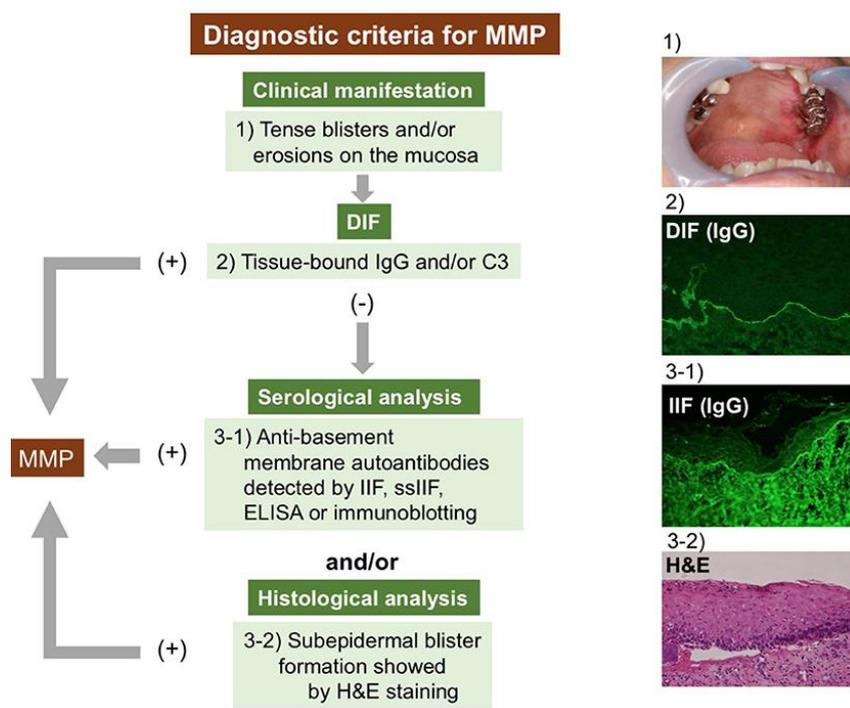


Fig. 35. Strategia diagnostica per MMP. La diagnosi di MMP è confermata da caratteristiche cliniche e risultati DIF positivi. Nei casi DIF-negativi o DIF-non disponibili, è necessario almeno un riscontro sierologico o istologico. DIF, immunofluorescenza diretta; IIF, immunofluorescenza indiretta; ELISA, test di immunoassorbimento enzimatico; Colorazione H&E, ematossilina ed eosina. Tratto da: Kamaguchi M and Iwata H (2019) The Diagnosis and Blistering Mechanisms of Mucous Membrane Pemphigoid. *Front. Immunol.* 10:34. doi: 10.3389/fimmu.2019.00034

La diagnosi di pemfigoide cicatriziale oculare è determinata sulla base dell'anamnesi e quadro clinico, ed è supportata con l'aiuto di immunofluorescenza diretta e indiretta. In caso di sospetto di OCP dovrebbe essere effettuata una biopsia della congiuntiva o della membrana buccale e inviata per esame immunostochimico. È meglio eseguire una biopsia della congiuntiva dal temporale quadrante superiore della congiuntiva bulbare, dove c'è il rischio più basso di cicatrici. [96, 97]. La biopsia non dovrebbe mai essere eseguita dal fornice inferiore per via del pericolo di accelerare la cicatrizzazione della congiuntiva [89] Viene prelevato un campione con una dimensione di 2-4 mm, inclusa la membrana basale (BM) della congiuntiva. Tuttavia in molti casi la biopsia può risultare negativa anche se è presente il pemfigoide (falso negativo). [97]

La diagnosi di pemfigoide è difficile soprattutto nei primi stadi della malattia. L'identificazione dei segni precoci di malattia è molto importante poiché una terapia adeguata iniziata tempestivamente può migliorare la prognosi visiva della malattia. [98]

#### 1.2.6.8 Terapia

La terapia è condotta su base strettamente individuale ed è più efficace se applicata nelle prime fasi della malattia [90]. Se la terapia non viene iniziata, la patologia può anche portare alla morte del paziente (spesso a causa di stenosi dell'esofago e della trachea). È necessario trattare fino al 75% dei pazienti con terapia immunosoppressiva generale [91]

Senza trattamento, la malattia progredisce fino al 75% dei pazienti.[106] Sebbene il trattamento sistemico arresti la progressione della cicatrizzazione nella maggior parte dei pazienti, fallisce in circa il 10% di essi.[106] La terapia sistemica è necessaria nell'OCP poiché il coinvolgimento oculare comprende un sottogruppo ad alto rischio di MMP e non è sufficientemente trattato con la sola terapia topica. Il trattamento sistemico è gestito al meglio da un medico formato nella gestione del trattamento antinfiammatorio e immunomodulatore, dato il rischio significativo di complicanze sistemiche che richiedono un frequente monitoraggio degli esami del sangue.[97][105] Diversi farmaci sono efficaci nel trattamento dell'OCP e si raccomanda un approccio graduale di escalation della terapia quando la risposta è insufficiente.[94]

La terapia topica può essere utilizzata come coadiuvante per la malattia di superficie, ma non deve essere utilizzata al posto della terapia sistemica. La terapia topica comprende l'ottimizzazione della lubrificazione della superficie oculare con lacrime artificiali e otturazioni puntuali.[94] Gli steroidi topici e sottocongiuntivali possono alleviare i sintomi ma sono inefficaci per il trattamento della malattia sottostante.[94]

La ciclosporina topica è risultata inefficace mentre il tacrolimus topico ha dimostrato di avere successo in piccole serie di casi.[97][105][94] La mitomicina-c sottocongiuntivale è stata studiata anche in piccole serie di casi con effetto variabile.[94]

Se la malattia rimane quiescente dopo alcuni anni di terapia sistemica, molti professionisti sono spesso in grado di interrompere con successo la terapia sistemica.[94] Tuttavia, è importante continuare a monitorare il paziente per la recidiva della malattia poiché fino al 22% dei pazienti ha una ricaduta.

#### 1.2.6.9 Complicanze

Possiamo dividere le complicanze dell'OCP in complicanze oculari e complicanze della terapia generale con IS. Le complicanze oculari includono sindrome dell'occhio secco, cheratite filamentosa, carenza di cellule limbari, pannus, bolle corneali, ulcere corneali, perforazione della cornea, endoftalmite, trichiasi, entropion e lagofalmo [92]

Un intervento chirurgico apparentemente banale e un trauma congiuntivale possono portare a una grave esacerbazione della malattia.[96] L'intervento chirurgico, tale trattamento di trichiasi, entropion e cataratta dovrebbe essere differito, se possibile, fino al raggiungimento del controllo della malattia attiva.[94] In alcune situazioni ciò potrebbe non essere possibile ed è preferibile un approccio multidisciplinare.[97][105]

La plicatura del divaricatore della palpebra inferiore per la trichiasi evita l'intervento chirurgico sulla congiuntiva e si è dimostrata sicura ed efficace se eseguita in un OCP clinicamente quiescente.[107] La crioterapia per il trattamento della trichiasi ha anche dimostrato di essere sicura e moderatamente efficace quando intrapresa in un OCP clinicamente quiescente.[108]

L'esecuzione sicura e di successo della chirurgia della cataratta è stata dimostrata in diverse serie di casi di pazienti con OCP ben controllato. Si raccomanda un'incisione corneale definita per ridurre il rischio di esacerbazione.[110][111]

Il glaucoma è anche una possibile complicanza dell'OCP ed è particolarmente difficile da diagnosticare e trattare. Le misurazioni della IOP non sono affidabili e l'esame e i test ausiliari sono limitati dalla malattia della superficie oculare.

Una serie di casi di 61 pazienti con OCP grave ha rilevato che il 21% dei pazienti aveva anche glaucoma e un ulteriore 9% ha sviluppato glaucoma nel corso del follow-up.[112]

Il difetto epiteliale persistente può richiedere un innesto di membrana amniotica o Prokera®.

L'OCP è stato descritto in pazienti con altre malattie reumatologiche concomitanti tra cui artrite reumatoide, lupus e spondiloartropatie HLA-B27. [113]

## SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è stato quello di analizzare l'evoluzione degli esiti del pemfigoide cicatriziale (o pemfigoide delle membrane mucose, MMP), specialmente a livello oculare, seguendo nel tempo 41 pazienti che afferiscono alla clinica dermatologica e anche a quella oculistica per visite di controllo periodiche. L'obiettivo è quello di descrivere dal punto di vista statistico i miglioramenti o i peggioramenti delle caratteristiche cliniche della patologia, in base al sesso e all'età di insorgenza, ma soprattutto in relazione alla somministrazione di terapia immunosoppressiva topica e sistemica e anche alla necessità di shiftare più di un tipo di farmaco immunosoppressivo o di ricorrere all'immunosoppressione con anticorpo monoclonale rituximab.

Sono state oggetto di ricerca le correlazioni statisticamente significative tra terapia e modifica della clinica del tempo ed è stato analizzato l'impatto che i farmaci hanno avuto sul decorso della patologia. Il periodo di follow-up ha inizio dallo 06/09/2011; trattandosi di una patologia cronica e non essendoci stati decessi per altre cause durante il periodo coperto dal nostro studio, i pazienti partecipanti allo studio continuano a essere seguiti presso i nostri Centri.

## MATERIALI E METODI

Abbiamo valutato 41 pazienti seguiti dal 06/09/2011 al periodo attuale, osservandone nel tempo vari parametri, quali:

- le caratteristiche anagrafiche
- l'epoca di esordio e la durata di malattia
- l'acuità visiva (visus)
- gli autoanticorpi
- molteplici caratteristiche cliniche (simblefaron, trichiasi, CNV (neovascolarizzazione corneale), iperemia congiuntivale, atrofia della plica semilunare, epiteliopatia, coinvolgimento del limbus)
- coinvolgimento extraoculare
- presenza o meno di complicanze
- comorbidità
- terapia in atto

L'analisi è stata fatta confrontando le differenze riscontrate tra prima e ultima visita effettuate nella clinica dermatologica e nella clinica oculistica, poiché questi pazienti afferiscono anche al dipartimento per lo studio delle patologie della superficie oculare, essendo il pemfigoide cicatriziale una malattia sistemica con notevoli ripercussioni a livello dell'occhio. Si intende come data d'esordio la data della prima visita in assoluto in cui la malattia è stata clinicamente descritta.

In particolare, il focus del nostro studio è stato la valutazione di segni clinici obiettivabili come presenti o assenti, il numero e il tipo di terapia sistemica e topica e l'eventuale coinvolgimento extraoculare.

I farmaci utilizzati sono stati: ipotonizzanti (timogel, azopt, xalacom, azarga, lumigan, saflutan, cosopt), lacrime artificiali e lubrificanti (recugel, thealoz duo, theragel, hydrabak, hyalistil, celluvisc, lactosal, cationorm, hyabak, xailin, bluegel, oftayal, bluyal, lacrisek, optive), cortisonici lievi di superficie (cortivis, idroflog), cortisonici topici (lotemax, betabioptal, tobradex, netildex, etacortilen, fluaton, alfatex), colliri a base di ciclosporina (ikervis, ciclosporina collirio, ciqorin, nel complesso riferiti come ikervis), antibiotici (exocin, pensulvit, monoflox, floxigen, miraclin, minocin), integratori (resolvis, astar), immunosoppressori (deltacortene, azatioprina, metotrexato, dapsone, rituximab) ed è stato valutato il numero di immunosoppressori shiftati.

### 3.1 Metodi statistici

Per quanto riguarda la formulazione di tabelle e grafici contenuti nella tesi è stato utilizzato il programma Excel.

La sintesi dei parametri in studio è stata effettuata mediante i consueti metodi previsti dalla statistica descrittiva: media, deviazione standard, mediana e intervallo di variazione (valore minimo e valore massimo) per i parametri espressi con misura quantitativa continua; frequenza assoluta e relativa (percentuale) per i parametri espressi con modalità qualitativa.

Al fine di poter sintetizzare con un valor medio l'acutezza visiva del paziente (decimi), alle modalità "Percezione Luce (PL)" e "Motu manu (MM)" sono stati attribuiti rispettivamente i valori 0.0026 e 0.0052.

L'associazione statistica tra trattamenti ipotonizzante vs. cortisone e ipotonizzante vs. topico è stata verificata mediante test esatto di Fisher.

L'analisi della variazione dei vari parametri in seguito al trattamento è stata condotta mediante test di McNemar per quelli espressi in modalità qualitativa e mediante Analisi della varianza (ANOVA) per misure ripetute su entrambi gli occhi del paziente per quanto riguarda il Visus.

Il ruolo dei vari trattamenti farmacologici sulla variazione del Visus è stato verificato con modello ANOVA a due fattori (Tempo e Assunzione di farmaco) considerando la significatività del fattore interazione (Tempo x Farmaco) quale indicatore della correlazione. Mentre la loro associazione con la presenza di anticorpi è stata analizzata mediante modello Log-Lineare a due fattori principali (anticorpi e farmaco) con interazione (anticorpi x farmaco).

Anche l'analisi dell'evoluzione dei segni clinici in relazione al trattamento farmacologico somministrato è stata effettuata mediante modello Log-Lineare a tre fattori principali (segno clinico, farmaco e tempo) con interazione (segno x farmaco x tempo) in cui il fattore interazione è rappresentativo della correlazione ricercata.

L'analisi statistica è stata effettuata mediante software SAS® 9.14 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

I test statistici sono stati interpretati come significativi se  $P < 0.05$ .

## RISULTATI

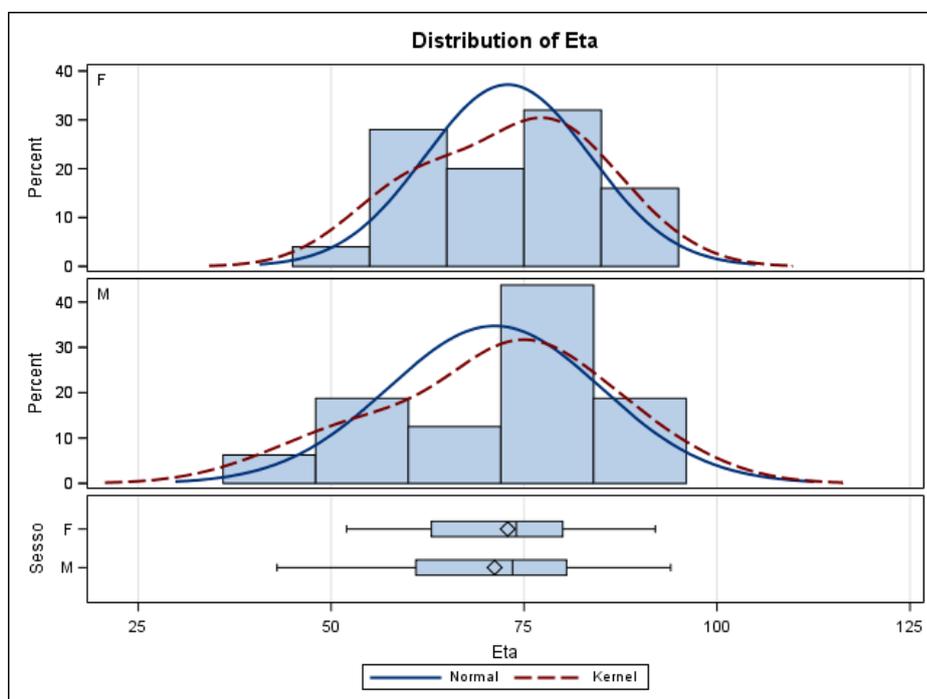
Sesso	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
<b>F</b>	25	60.98	25	60.98
<b>M</b>	16	39.02	41	100

La tabella 1 riassume i dati riguardanti il sesso del campione. Sono stati valutati 41 pazienti (25 femmine, 61% e 16 maschi, 39%). Notiamo come più del 60% siano donne e questo è in linea con la maggior prevalenza delle malattie di origine autoimmune in generale nella popolazione femminile.

Analysis Variable : Età

Sesso	N Obs	N	Mean	Std Dev	Minimum	Median	Maximum
<b>F</b>	25	25	72.9	10.7	52.0	74.0	92.0
<b>M</b>	16	16	71.2	13.8	43.0	73.5	94.0

La tabella 2 prende in considerazione l'età di insorgenza della patologia nel nostro campione. È interessante notare come la media, la mediana e l'età massima siano grossomodo sovrapponibili tra maschi e femmine, lo stesso non si può dire per l'età minima che è minore nella popolazione maschile, nonostante il numero minore di osservazioni. N Obs = numero di osservazioni. Std Dev = deviazione standard



Il grafico I rappresenta quanto esposto nella tabella sovrastante. La linea blu indica la distribuzione normale o Gaussiana [114] e la linea viola tratteggiata la stima Kernel di densità [115].

In entrambi i sessi c'è una tendenza della curva a spostarsi verso età maggiori e i diagrammi a scatola e baffi sottostanti sono pressochè sovrapponibili, ad eccezione dell'età minima.

### Prima visita

AC	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
-	9	60.00	9	60.00
+	6	40.00	15	100.00

Frequency Missing = 26

La tabella 3 prende in considerazione la presenza/assenza di anticorpi, laddove sono stati ricercati. La ricerca non è stata effettuata su tutti i pazienti e va notato che in molti casi la biopsia congiuntivale per la ricerca degli autoanticorpi BP180 e BP230 può risultare negativa anche in presenza della malattia. [97]. 6 pazienti sono risultati positivi agli autoanticorpi e 9 pazienti negativi.

Extraoculare	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
1	1	33.33	1	33.33
1: cuoio capelluto (grattamento)	1	33.33	2	66.67
anale	1	33.33	3	100.00

Mucose	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
orale	3	60.00	3	60.00
orale e nasale	2	40.00	5	100.00

La tabella 4 illustra la presenza di lesioni a livello delle mucose e in siti extraoculari nel campione considerato.

Segni clinici	Frequency	Percent*
Simblefaron	29	70.73
Trichiasi	11	26.83
CNV	12	29.27
Iperemia	8	19.51
Atrofia	23	56.10
Epiteliopatia	15	36.59
Limbus	4	9.76
Ulcera	11	26.83

\*) Su 41 pazienti

La tabella 5 elenca invece le maggiori complicanze oculari date dalla malattia. Come illustrato, la complicanza più frequente è stata il simblefaron, con una percentuale maggiore del 70%. CNV: neovascolarizzazione corneale. Iperemia: iperemia congiuntivale. Atrofia: atrofia della plica semilunare. Limbus: coinvolgimento del limbus.

## Evoluzione

Complicanze	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
NO	19	46.34	19	46.34
SI	22	<b>53.66</b>	41	100.00

Stabilità	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
NO	39	95.12	39	95.12
SI	2	<b>4.88</b>	41	100.00

Comorbidità	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
NO	22	53.66	22	53.66
SI	19	<b>46.34</b>	41	100.00

La tabella 6 illustra le complicanze insorte durante il periodo di follow-up e ascrivibili direttamente alla progressione della patologia, se la malattia era stabile o meno all'epoca dell'ultima visita e se il paziente presentava comorbidità di rilievo di tipo tumorale, data l'associazione tra terapia immunosoppressiva a cui parte dei pazienti erano sottoposti e sviluppo di patologia neoplastica.

## Trattamenti e numero di shift

Numero di shift

Farmaco	Frequency	Percent*	Mean	Std Dev	Min	Median	Max
Lacrime	32	78.05	1.66	1.04	1.00	1.00	5.00
Immunosoppressori	27	65.85	1.63	0.69	1.00	2.00	3.00
Cortisonici	25	60.98	1.04	0.20	1.00	1.00	2.00
Topici	19	46.34	1.37	0.60	1.00	1.00	3.00
Integratori	18	43.90	1.06	0.24	1.00	1.00	2.00
Ipotonizzanti	9	21.95	1.33	1.00	1.00	1.00	4.00
Ikervis	8	19.51	1.50	0.53	1.00	1.50	2.00
Blephagel	8	19.51	1.00	0.00	1.00	1.00	1.00
Rituximab	7	17.07	1.00	0.00	1.00	1.00	1.00
Antibiotici	5	12.20	1.40	0.55	1.00	1.00	2.00
KeratovitA	4	9.76	1.00	0.00	1.00	1.00	1.00
Indom	1	2.44	1.00	.	1.00	1.00	1.00

\*) Su 41 pazienti.

La tabella 7 evidenzia i trattamenti utilizzati sui pazienti e i cambi di terapia effettuati per inefficacia o intolleranza. Da notare che quasi tutti i pazienti usano lacrime lubrificanti (78%) e 65.85% immunosoppressori con una media di shift fra un immunosoppressore e l'altro di 1.63 +/- 0.69 Std Dev. Ikervis: collirio a base di ciclosporina. Rituximab: anticorpo monoclonale anti-CD20. Indom: collirio a base di indometacina (FANS). Std Dev: deviazione standard.

## Evoluzione dei segni clinici

Simblefaron1 (Simblefaron1)				Trichiasi1 (Trichiasi1)				CNV1 (CNV1)			
Simblefaron2 (Simblefaron2)				Trichiasi2 (Trichiasi2)				CNV2 (CNV2)			
Frequency Percent Row Pct Col Pct	NO	SI	TOT	Frequency Percent Row Pct Col Pct	NO	SI	TOT	Frequency Percent Row Pct Col Pct	NO	SI	TOT
<b>NO</b>	7 17.07 58.33 100.00	5 <b>12.20</b> 41.67 14.71	12 29.27	<b>NO</b>	27 65.85 90.00 90.00	3 7.32 10.00 27.27	30 73.17	<b>NO</b>	22 53.66 75.86 91.67	7 17.07 24.14 41.18	29 70.73
<b>SI</b>	0 <b>0.00</b> 0.00 0.00	29 70.63 100.00 85.29	29 70.73	<b>SI</b>	3 7.32 27.27 10.00	8 19.51 72.73 72.73	11 26.83	<b>SI</b>	2 4.88 16.67 8.33	10 24.39 83.33 58.82	12 29.27
<b>TOT</b>	7 17.07	34 82.93	41 100.00	<b>TOT</b>	30 73.17	11 26.83	41 100.0	<b>TOT</b>	24 58.54	17 41.46	41 100.00

McNemar's Test, P=1.0000 NS      McNemar's Test, P=0.0956 NS

**Comparsa (peggiornamento?)**

**Scomparsa (miglioramento?)**

McNemar's Test, P=**0.0253**

Iperemia1 (Iperemia1)				Atrofia1 (Atrofia1)				Epiteliopatia1 (Epiteliopatia1)			
Iperemia2 (Iperemia2)				Atrofia2 (Atrofia2)				Epiteliopatia2 (Epiteliopatia2)			
Frequency Percent Row Pct Col Pct	NO	SI	TOT	Frequency Percent Row Pct Col Pct	NO	SI	TOT	Frequency Percent Row Pct Col Pct	NO	SI	TOT
<b>NO</b>	31 75.61 93.94 91.18	2 4.88 6.06 28.57	33 80.49	<b>NO</b>	15 36.59 83.33 83.33	3 7.32 16.67 13.04	18 43.90	<b>NO</b>	11 26.83 42.31 84.62	15 <b>36.59</b> 57.69 53.57	26 63.41
<b>SI</b>	3 7.32 37.50 8.82	5 12.20 62.50 71.43	8 19.51	<b>SI</b>	3 7.32 13.04 16.67	20 48.78 86.96 86.96	23 56.10	<b>SI</b>	2 <b>4.88</b> 13.33 15.38	13 31.71 86.67 46.43	15 36.59
<b>TOT</b>	34 82.93	7 17.07	41 100.00	<b>TOT</b>	18 43.90	23 56.10	41 100.00	<b>TOT</b>	13 31.71	28 68.29	41 100.00

McNemar's Test, P=0.6547 NS      McNemar's Test, P=1.0000 NS      McNemar's Test, P=**0.0016**

Tab. 8 (1-2-3-4-5-6). Le tabelle 8.2-3-4-5 mostrano risultati non significativi in termini di evoluzione dei segni clinici durante il periodo di follow-up. Invece, le due tabelle 8.1 e 8.6 mostrano che dalla prima all'ultima visita c'è stato un peggioramento statisticamente significativo del simblefaron (8.1) e dell'epiteliopatia (8.6), nonostante il trattamento. CNV: neovascolarizzazione corneale. Iperemia: iperemia congiuntivale. Atrofia: atrofia della plica semilunare.

## Visus vs farmaci

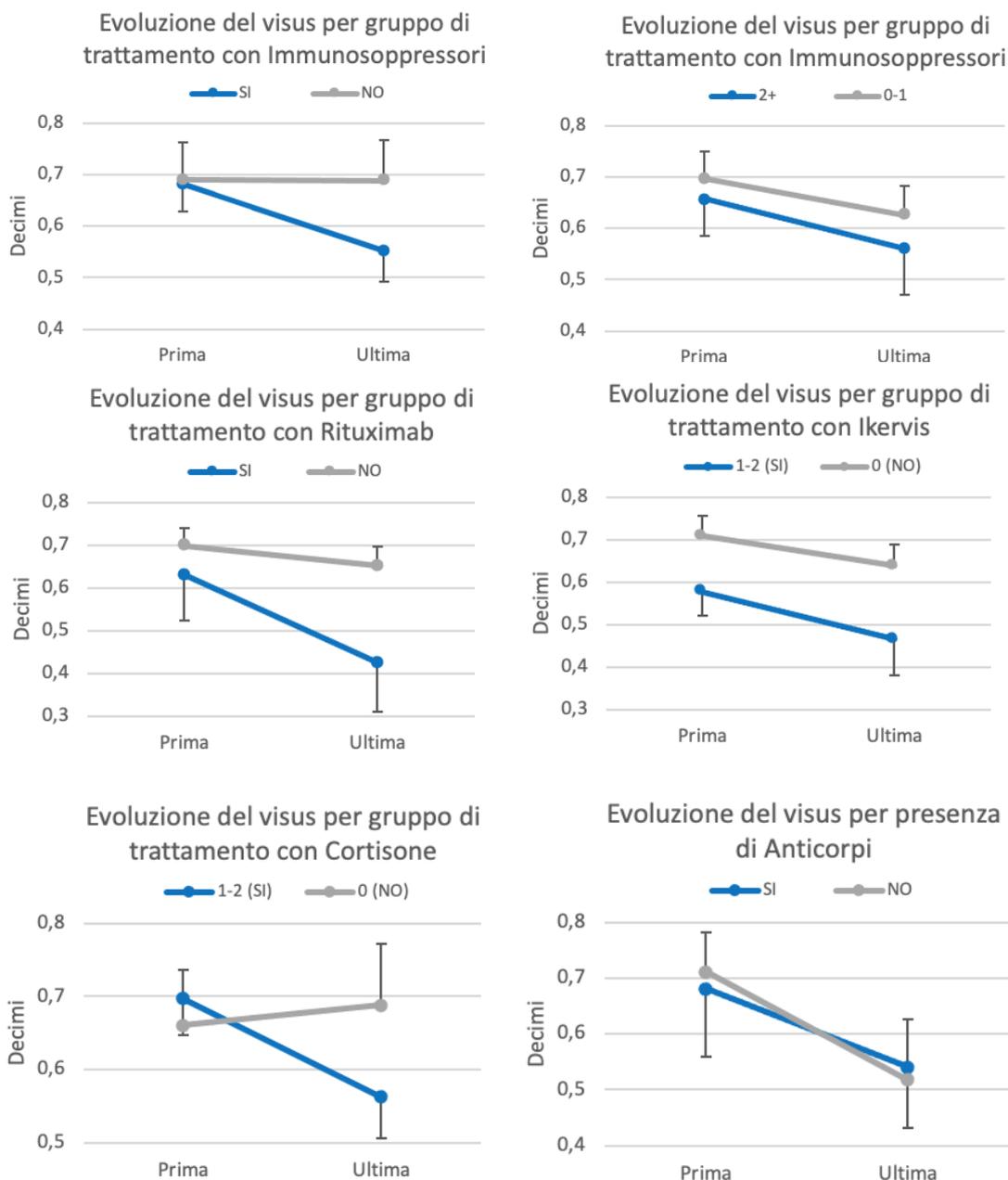


Grafico II (1-2-3-4-5-6). Questi grafici mettono in relazione la modifica del visus in relazione a farmaci immunosoppressori sistemici (II-1: trattamento immunosoppressivo presente/assente e II-2: numero dei farmaci immunosoppressivi impiegati), utilizzo di rituximab (II-3), di ikervis topico (collirio a base di ciclosporina) (II-4) e di cortisone topico (II-5). L'ultimo grafico confronta l'andamento del visus nei pazienti positivi e negativi agli auto-anticorpi (II-6).

Analysis Variable : Visus

Immunosoppressori	Tempo	N Obs	N	Mean	Std Dev	Minimum	Median	Maximum
NO	Prima	28	26	0.6904	0.3632	0.0052	0.8	1
	Ultima	28	26	0.6899	0.3906	0.0026	0.9	1
SI	Prima	54	45	0.6805	0.3543	0.0026	0.8	1
	Ultima	54	41	0.5514	0.3837	0.0026	0.6	1

Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
Immunosoppressori	1	33.9	0.38	0.5410 NS
Tempo	1	99.8	2.11	0.1498
Tempo*Immunosoppress	1	99.8	2.07	0.1533 NS
Occhio	1	99.7	1.14	0.2882

Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
Cortisonici	1	34.3	0.14	0.7104 NS
Tempo	1	100	1.05	0.3090
Tempo*Cortisonici	1	100	5.53	0.0206
Occhio	1	99.6	1.20	0.2767

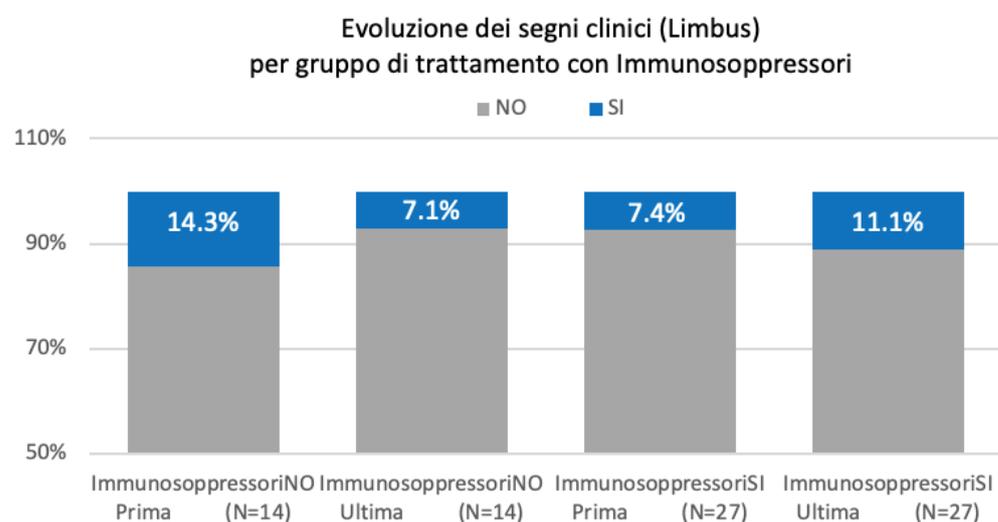
Le tabelle 9, 10 e 11 descrivono quanto illustrato dai grafici sovrastanti.

Tabella 9: tra i pazienti in terapia immunosoppressiva il visus alla prima visita è risultato 0.68 +/- 0.35 Std Dev e all'ultima visita 0.55 +/- 0.38; tra i pazienti non in terapia immunosoppressiva è invece risultato 0.69 +/- 0.36 Std Dev alla prima visita e 0.689 +/- 0.39 all'ultima visita.

Tabella 10: in entrambi i gruppi l'evoluzione del visus nel tempo è risultata statisticamente non significativa, sebbene nel gruppo in terapia con immunosoppressori si osservi una tendenza al peggioramento. Std Dev: deviazione standard.

Tabella 11: la riduzione del visus risulta statisticamente significativa nel gruppo che instilla cortisonici topici (valore evidenziato in rosso).

## Farmaci vs evoluzione segni clinici



Il grafico III mostra l'evoluzione del segno clinico coinvolgimento del limbus differenziando fra i pazienti non sottoposti (ImmunosoppressoriNO) e sottoposti (ImmunosoppressoriSI) a terapia immunosoppressiva fra prima e ultima visita. È interessante notare come ci sia stato un miglioramento clinico del segno nel gruppo di pazienti non trattato con immunosoppressori (14.3% → 7.1%) e, al contrario, un peggioramento (7.4% → 11.1%) in quelli trattati.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il pemfigoide cicatriziale, o pemfigoide delle membrane mucose (MMP), è una malattia bollosa autoimmune, che porta alla formazione di bolle mucocutanee, la cui guarigione può lasciare esiti cicatriziali. Può colpire tutte le mucose del corpo, ma si concentra specialmente a livello della mucosa orale e congiuntivale, tant'è che il pemfigoide cicatriziale oculare (OCP), oggetto dello studio della tesi, è definito come un sottotipo del MMP, che provoca una congiuntivite autoimmune cronica che, se non trattata, porta a un calo del visus ed eventualmente a cecità.

Dal punto di vista epidemiologico, assistiamo ad una maggiore prevalenza nel genere femminile, secondo fonti in letteratura il rapporto sarebbe F:M = 2:1 [76, 105]. Un simile rapporto (60% - 40%) è stato individuato anche nel nostro campione ed è in linea con la maggiore prevalenza delle malattie autoimmuni in generale nella popolazione femminile.

L'età di esordio è solitamente compresa tra 60 ed 80 anni e di rado è minore di 30 anni [96, 97]. Questa tendenza riscontrata in letteratura è stata convalidata dalla popolazione del nostro studio, da cui è emersa un'età media all'esordio di 72.9 anni nelle femmine e di 71.2 anni nei maschi.

La fisiopatologia della malattia, sebbene non chiarita inequivocabilmente, prevede una reazione autoimmune nei confronti degli emidesmosomi (caratteristica comune alle malattie del gruppo del pemfigoide), con formazione di autoanticorpi anti BP230 e BP 180, e si ipotizza anche un attacco a carico della subunità beta-4 dell'integrina alfa-6 beta-4 [116].

Gli autoanticorpi vanno ricercati con tecniche di immunofluorescenza diretta su biopsia congiuntivale (tecnica utilizzata anche presso la clinica dermatologica). La biopsia extraoculare (cioè cutanea) è preferita alla biopsia congiuntivale se sono presenti lesioni extraoculari attive, poiché la biopsia congiuntivale aumenta il rischio di esacerbazione dell'OCP. [117, 118]. La biopsia spesso non è necessaria nei casi con caratteristiche cliniche classiche, dove la clinica è sufficiente per formulare la diagnosi. Inoltre, la ricerca è spesso falsamente negativa (sensibilità ~50%). [119]. Pertanto, il test negativo non può essere utilizzato per escludere l'OCP. Nel caso dei nostri pazienti, gli anticorpi sono stati ritrovati solo nel 40% dei pazienti esaminati.

L'esordio della malattia è spesso subdolo e indolente e per tale motivo può inizialmente passare inosservata: nelle prime fasi (stadio I di Foster [94, 96]) i sintomi sono minimi e facilmente confondibili con una congiuntivite cronica, il che spesso ritarda la diagnosi.

Il simblefaron, un segno clinico molto comune e tipico e da noi riscontrato nel 70.73% dei pazienti alla prima visita, secondo Foster [94, 96] si presenta solo al terzo stadio, inducendoci a ipotizzare che buona parte dei pazienti da noi considerati si siano presentati alla prima visita in ritardo, perché non riconosciuti prima o scambiati per congiuntiviti. A questo punto, si è già instaurata la fase cicatriziale, che è spesso refrattaria alle terapie convenzionali. [97].

Altre complicanze cliniche frequentemente riscontrate sono state trichiasi, neovascolarizzazione corneale, atrofia della plica semilunare ed epiteliopatia. Nel complesso, questi segni tendono a progredire nel 75% dei pazienti se non trattati [96, 106].

Sebbene il trattamento sistemico arresti la progressione della cicatrizzazione nella maggior parte dei pazienti, fallisce in circa il 10% di essi.[106]. Più della metà dei pazienti da noi esaminati ha presentato delle complicanze nel corso del periodo in esame e per 2 pazienti su 41 (4.88%) la malattia risultava attiva (mal controllata) nonostante terapia ottimale.

Iniziare al più presto la terapia sembra fondamentale per arrestare o quantomeno rallentare la progressione della patologia e consiste di terapia topica (lacrime artificiali e lubrificanti, cortisonici di superficie, cortisonici topici, colliri a base di ciclosporina) e sistemica (cortisone e immunosoppressori) [106].

Nello studio da noi condotto sono stati considerati come endpoint primari la progressione dei segni clinici e la modifica del visus durante il periodo di follow-up dei 41 pazienti trattati con terapia personalizzata. Contrariamente alle aspettative, a fronte di un'evoluzione non significativa di trichiasi, CNV, iperemia e atrofia, possiamo descrivere come statisticamente significativo il peggioramento del simblefaron e dell'epiteliopatia corneale tra prima e ultima visita, secondo il test di McNemar.

Questo dato è dovuto probabilmente al fatto che molti pazienti si sono presentati all'osservazione medica affetti da malattia già avanzata, contro la cui progressione la terapia ha dimostrato un'efficacia solo parziale.

Si è osservata, seppur in modo non significativo, una diminuzione del coinvolgimento del limbus nei pazienti non trattati con immunosoppressori, e un aumento di coinvolgimento nei pazienti che invece ricevevano terapia immunosoppressiva, a suggerire anche in questo caso la presenza di una malattia a più rapida progressione fin dall'esordio.

L'endpoint evoluzione del visus è stato valutato in relazione alla terapia somministrata ed è stata riscontrata una tendenza al calo del visus, seppure non statisticamente significativa, nei pazienti trattati con immunosoppressori, rituximab e ikervis, dato da ascrivere verosimilmente al fatto che tali pazienti, per necessitare di tale terapia, erano quelli già affetti da malattia più aggressiva alla prima visita. In particolare si è trattato di pazienti con malattia refrattaria alla terapia immunosoppressiva di prima linea e che hanno necessitato di più di un immunosoppressore, shiftando da uno all'altro, per ricorrere infine alla terapia con anticorpo monoclonale rituximab.

Nel gruppo che ha instillato cortisonici topici vi è stato un calo del visus statisticamente significativo, che si può spiegare perché i pazienti che hanno più bisogno di cortisonici topici (cataratta da cortisone) e che vanno incontro a un decremento significativo del visus hanno evidentemente un coinvolgimento oculare di malattia non sufficientemente controllato dalla terapia sistemica. Infine, non si sono osservate differenze significative in termini di evoluzione del visus tra pazienti positivi e negativi agli anticorpi.

In conclusione, in base al nostro studio sembra esserci in alcuni pazienti una progressione della patologia nonostante la terapia; oppure si può ipotizzare che in alcuni pazienti la malattia progredisca fintanto che non si inizia una terapia immunosoppressiva adeguata. È d'altra parte vero che non tutti i pazienti sono candidabili a terapie immunosoppressive, per eventuali comorbidità o rischio di complicanze, ed è senz'altro indispensabile eseguire i necessari accertamenti prima di iniziare tale terapia. Considerata la rarità della patologia, il campione di pazienti a nostra disposizione è relativamente ampio, tuttavia rimane limitato ai fini della significatività dell'analisi statistica. Pertanto, sarebbe utile ampliarlo in studi futuri, in cui verificare se la diagnosi ritardata sia un fattore confondente per la buona riuscita della terapia cortisonica e immunosoppressiva. Reclutando ulteriori pazienti si potrebbero ricavare dati statisticamente significativi riguardo il legame tra decorso della malattia e presenza di anticorpi alla diagnosi e tra coinvolgimento oculare ed extraoculare, anche in relazione alla terapia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hofmann SC, Juratli HA, Eming R. Bullous autoimmune dermatoses. *JDtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. novembre 2018;16(11):1339–58.
2. Mindorf S, Dettmann IM, Krüger S, Fuhrmann T, Rentzsch K, Karl I, Probst C, Komorowski L, Fechner K, Beek N van, Lemcke S, Sárdy M, Bangert C, Benoit S, Hashimoto T, Zillikens D, Pas HH, Jonkman MF, Stöcker W, Schmidt E. Routine detection of serum antidesmocollin autoantibodies is only useful in patients with atypical pemphigus. *Exp Dermatol*. 2017;26(12):1267–70.
3. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 1 aprile 2018;66(2):255–70.
4. Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol*. 1982;62(6):491–6.
5. Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, Hohl D, Itin P, Lautenschlager S, Naldi L, Borradori L. Autoimmune bullous disease Swiss study group. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol*. ottobre 2009;161(4):861–8.
6. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ*. 9 luglio 2008;337:a180.
7. Michailidou EZ, Belazi MA, Markopoulos AK, Tsatsos MI, Mourellou ON, Antoniadou DZ. Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris with oral manifestations in northern Greece: retrospective study of 129 patients. *Int J Dermatol*. aprile 2007;46(4):356–61.
8. Hahn-Ristic K, Rzany B, Amagai M, Bröcker E-B, Zillikens D. Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(1):68–71.
9. Micali G, Musumeci ML, Nasca MR. Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol*. marzo 1998;37(3):197–200.
10. Uzun S, Durdu M, Akman A, Gunasti S, Uslular C, Memisoglu HR, Alpsoy E. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol*. maggio 2006;45(5):523–8.
11. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. settembre 1974;38(3)

12. Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol.* settembre 1980;116(9):1035–7.
13. Hübner F, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Prevalence and Age Distribution of Pemphigus and Pemphigoid Diseases in Germany. *J Invest Dermatol.* 2016;136(12):2495–8.
14. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *The Lancet.* 7 settembre 2019;394(10201):882–94.
15. Zhao CY, Murrell DF. Autoimmune blistering diseases in females: a review. *Int J Womens Dermatol.* 26 febbraio 2015;1(1):4–12.
16. Amagai M, Karpati S, Prussick R, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against the amino-terminal cadherin-like binding domain of pemphigus vulgaris antigen are pathogenic. *J Clin Invest.* 1 settembre 1992;90(3):919–26.
17. Lotti R, Shu E, Petrachi T, Marconi A, Palazzo E, Quadri M, Lin A, O'Reilly LA, Pincelli C. Soluble Fas Ligand Is Essential for Blister Formation in Pemphigus. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [citato 31 agosto 2020];9. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00370/full>
18. Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *J Clin Invest.* 1 maggio 2006;116(5):1159–66.
19. Nguyen VT, Ndoye A, Shultz LD, Pittelkow MR, Grando SA. Antibodies against keratinocyte antigens other than desmogleins 1 and 3 can induce pemphigus vulgaris-like lesions. *J Clin Invest.* 15 dicembre 2000;106(12):1467–79.
20. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol.* 1 febbraio 1999;40(2):167–70.
21. Melchionda V, Harman KE. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(7):740–6.
22. Yeh SW, Ahmed B, Sami N, Razzaque Ahmed A. Blistering disorders: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther.* 2003;16(3):214–23
23. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(10):844–57
24. Blauvelt A, Hwang ST, Udey MC. Allergic and immunologic diseases of the skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2):S560–70.
25. Daniel BS, Murrell DF. Review of autoimmune blistering diseases: the Pemphigoid diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(9):1685–94.
26. Ganapati S. Eponymous dermatological signs in bullous dermatoses. *Indian J Dermatol.* 1 gennaio 2014;59(1):21.

27. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMS e S. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol.* 2019;94(3):264–78.
28. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(11):927–47.
29. Ling Y, Suying F, Zhiliang L, Peiyang J, Baoxi W, Lin L. Application of Indirect Immunofluorescence on the Diagnosis of Pemphigus. *Acta Dermatovenerol Croat ADC.* settembre 2019;27(3):142–5.
30. Harman KE, Gratian MJ, Seed PT, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. Diagnosis of pemphigus by ELISA: A critical evaluation of two ELISAs for the detection of antibodies to the major pemphigus antigens, desmoglein 1 and 3. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(3):236–40.
31. Barnadas MA, Rubiales MV, Gich I, Gelpí C. Usefulness of specific anti-desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunoassay and indirect immunofluorescence in the evaluation of pemphigus activity. *Int J Dermatol.* 2015;54(11):1261–8.
32. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1 febbraio 2018;54(1):1–25.
33. Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(5):397–408
34. Mimouni D, Nousari CH, Cummins DL, Kouba DJ, David M, Anhalt GJ. Differences and similarities among expert opinions on the diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* dicembre 2003;49(6):1059–62.
35. Mentink LF, Mackenzie MW, Tóth GG, Laseur M, Lambert FPG, Veeger NJGM, Cianchini G, Pavlovic MD, Jonkman MF. Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris: PEMPULS trial. *Arch Dermatol.* maggio 2006;142(5):570–6.
36. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, Barzegari M, Akhyani M, Ghodsi SZ, Seirafi H, Nazemi M- JT, Mortazavi H, Mirshams-Shahshahani M. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* ottobre 2007;57(4):622–8.
37. Daniel BS, Murrell DF. Review of autoimmune blistering diseases: the Pemphigoid diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(9):1685–9
38. Oyama N, Setterfield JF, Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Albert S, Bhogal BS, Vaughan RW, Kaneko F, Challacombe SJ, Black MM. Bullous pemphigoid antigen II (BP180) and its soluble extracellular domains are major autoantigens in mucous membrane pemphigoid: the pathogenic relevance to HLA class II alleles and disease severity. *Br J Dermatol.* gennaio 2006;154(1):90–8.

39. Yeh SW, Ahmed B, Sami N, Razzaque Ahmed A. Blistering disorders: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther.* 2003;16(3):214-23
40. Stanley JR. Pemphigus. In: Fitzpatrick's, *Dermatology in General Medicine*, Fifth Edition, 1999: 654-6
41. Blauvelt A, Hwang ST, Udey MC. Allergic and immunologic diseases of the skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2):S560-7
42. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9:29-33
43. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune muco-cutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990;323:1729-1735
44. Broussard KC, Leung TG, Moradi A, Thorne JE and Fine JD. Autoimmune bullous diseases with skin and eye involvement: cicatricial pemphigoid, pemphigus vulgaris, and pemphigus paraneoplastica. *Clin Dermatol* 2016;34:205-213
45. Czernik A, Camilleri M, Pittelkow MR, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after. *Int J Dermatol* 2011;50:905-914
46. Maldonado F, Pittelkow MR, Ryu JH. Constrictive bronchiolitis associated with paraneoplastic autoimmune multi-organ syndrome. *Respirology* 2009;14:129-133
47. Gengoux P, Tennstedt D, Lachapelle JM. Intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis: pemphigus-like IgA deposits. *Dermatology* 1992;185:311-3
48. Hashimoto T, Inamoto N, Nakamura K, Nishikawa T. Intercellular IgA dermatosis with clinical features of subcorneal pustular dermatosis. *Arch Dermatol* 1987;123:1062-5
49. Howell SM, Bessinger GT, Altman CE et al. Rapid response of IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis subtype to treatment with adalimumab and mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:541-3
50. Tsuruta D, Ishii N, Hamada T et al. IgA pemphigus. *Clin Dermatol* 2011;29:437-442.
51. Cainelli T. *Manuale di dermatologia medica e chirurgica.* 2017
52. Carey B, Setterfield J. Mucous membrane pemphigoid and oral blistering diseases. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(7):732-9.
53. Vorobyev A, Ludwig RJ, Schmidt E. Clinical features and diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *Expert Rev Clin Immunol.* 1 febbraio 2017;13(2):157-69.

54. Koga H, Prost-Squarcioni C, Iwata H, Jonkman MF, Ludwig RJ, Bieber K. Epidermolysis Bullosa Acquisita: The 2019 Update. *Front Med [Internet]*. 10 gennaio 2019 [citato 26 agosto 2020];5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6335340/>
55. Gardner KM, Crawford RI. Distinguishing Epidermolysis Bullosa Acquisita From Bullous Pemphigoid Without Direct Immunofluorescence. *J Cutan Med Surg*. febbraio 2018;22(1):22–4.
56. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *The Lancet*. 26 gennaio 2013;381(9863):320–32.
57. Alpsy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res*. 1 maggio 2015;307(4):291–8.
58. Chan LS. Mucous membrane pemphigoid. *Clin Dermatol*. 2001;19(6):703-11
59. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology*. 2004;111(1):45-52
60. Yeh SW, Ahmed B, Sami N, Razzaque Ahmed A. Blistering disorders: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther*. 2003;16(3):214-23
61. Yancey KB. Cicatricial Pemphigoid. In: Fitzpatrick's, *Dermatology in General Medicine*, Fifth Edition, 1999:674-79
62. Chan LS. Mucous membrane pemphigoid. *Clin Dermatol*. 2001;19(6):703-11
63. Yeh SW, Ahmed B, Sami N, Razzaque Ahmed A. Blistering disorders: diagnosis and treatment. *Dermatol Ther*. 2003;16(3):214-23
64. Marazza et al, 2009; Kridin et al, 2018
65. Di Zenzo et al, 2012
66. Ogawa et al, 1995
67. Langan et al, 2011
68. Kridin K. Subepidermal autoimmune bullous diseases: overview, epidemiology, and associations. *Immunol Res* 2018;66:6-17
69. Liu Z, Diaz LA, Troy JL et al. A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180. *J Clin Invest* 1993;92:2480-8

70. Cozzani et al, 2018
71. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002; 346:321.
72. Di Zenzo et al, 2008; Yayli et al, 2011; Moriuchi et al, 2015
73. Mariotti et al, 2004; Izumi et al, 2016
74. DaCosta J. Ocular cicatricial pemphigoid masquerading as chronic conjunctivitis: a case report. *Clinical Ophthalmology*. 2012; 6:2093-2095
75. Mark J Elder, Wolfgang Bernauer, Jonathan Leonard, John K G Dart *BrJ Ophthalmol* 1996; 80: 292-296
76. External Disease and Cornea. Basic and Clinical Science Course (BCSC). American Academy of Ophthalmology 2014; 344-345
77. 2. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1986; 84:527-663.
78. Radford CF1, Rauz S, Williams GP et al.: Incidence, presenting features, and diagnosis of cicatrising conjunctivitis in the United Kingdom. *Eye (Lond)*, 2012 Sep; 26(9):1199–208
79. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, et al.: Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Disease French Study group. *Arch Dermatol* 1995; 131; 48–52.
80. Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, et al.: Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Gemany. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2009; 7: 434–40.
81. Trimarchi M1, Bellini C, Fabiano B, et al.: Multiple mucosal involvement in cicatricial pemphigoid. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2009 Aug; 29(4): 222–5.)
82. Foster CS, Chang PY, Ahmed AR: Combination of rituximab and intravenous immunoglobulin for recalcitrant ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary report. *Ophthalmology*, 2010 May; 117(5): 861–9.).
83. Kharfi M, Khaled A, Anane R, et al.: Early onset childhood cicatricial pemphigoid: case report and review of the literature. *Paediatr Dermatol*, 2010; 27: 119–24).
84. Xu H-H, Werth VP, Parisi E, Sollecito TP. Mucous Membrane Pemphigoid. *Dental clinics of North America*. 2013; 57(4):611-630.
85. Ahmee M, Zein G, Khawaja F. et al.: Ocular cicatricial pemphigoid: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2004; 23: 579–92

86. Xu HH1, Werth VP, Parisi E, Sollecito TP.: Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin North Am*, 2013 Oct; 57(4): 611–30.
87. Tyagi S, Bhol K, Natarajan K at al.: Ocular cicatricial pemphigoid antigen: partial sequence and biochemical characterization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996 Dec 10; 93(25): 14714–9.
88. (Letko E, Bhol K, Foster CS, Ahmed AR.: Influence of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of anti- $\beta$ 4 antibodies in ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Eye Res*, 2000; 21: 646–54.)
89. Mondino BJ, Brown SI.: Ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology*, 1981 Feb; 88(2): 95–100.
90. Grau AE1, Setterfield J, Saw VP.: How to do conjunctival and buccal biopsies to investigate cicatrising conjunctivitis: improving the diagnosis of ocular mucous membrane pemphigoid. *Br J Ophthalmol*, 2013 Apr; 97(4): 530–1.
91. Srikumaran D, Akpek EK.: Mucous membrane pemphigoid: recent advances. *Curr Opin Ophthalmol*, 2012 Nov; 23(6): 523–7
92. 10. Elder MJ, Bernauer W, Leonard J, Dart JK.: Progression of disease in ocular pemphigoid. *Br J Ophthalmol*, 1996; 80: 292.
93. Saw VP, Dart JK.: Ocular mucous membrane pemphigoid: diagnosis and management strategies. *Ocul Surf*, 2008 Jul; 6(3): 128–42.
94. Elder MJ, Bernauer W, Leonard J, Dart JK. Progression of disease in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(4):292-296.
95. Williams GP, Radford C, Nightingale P, Dart JKG, Rauz S. Evaluation of early and late presentation of patients with ocular mucous membrane pemphigoid to two major tertiary referral hospitals in the United Kingdom. *Eye*. 2011;25(9):1207-1218.
96. External Disease and Cornea. Basic and Clinical Science Course (BCSC). American Academy of Ophthalmology, 2014; pp344-345.
97. Xu H-H, Werth VP, Parisi E, Sollecito TP. Mucous Membrane Pemphigoid. *Dental clinics of North America*. 2013;57(4):611-630.
98. Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors. Basic and Clinical Science Course (BCSC). American Academy of Ophthalmology, 2014; pp54-56.
99. Saw VPJ, Offiah I, Dart RJ, et al. Conjunctival Interleukin-13 Expression in Mucous Membrane Pemphigoid and Functional Effects of Interleukin-13 on Conjunctival Fibroblasts in Vitro. *Am J Pathol*. 2009;175 (6):2406-2415.

100. Arafat SN, Suelves AM, Spurr-Michaud S, et al. Neutrophil Collagenase, Gelatinase and Myeloperoxidase in Tears of Stevens-Johnson Syndrome and Ocular Cicatricial Pemphigoid Patients. *Ophthalmology*. 2014;121(1):79-87.
101. Chan MF, Sack R, Quigley DA, et al. Membrane Array Analysis of Tear Proteins in Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*. 2011;88(8):1005-1009.
102. Williams GP, Radford C, Nightingale P, Dart JKG, Rauz S. Evaluation of early and late presentation of patients with ocular mucous membrane pemphigoid to two major tertiary referral hospitals in the United Kingdom. *Eye*. 2011;25(9):1207-1218.
103. Lambiase A, Micera A, Mantelli F, et al. T-helper 17 lymphocytes in ocular cicatricial pemphigoid. *Molecular Vision*. 2009;15:1449-1455.
104. Saw VPJ, Schmidt E, Offiah I, et al. Profibrotic Phenotype of Conjunctival Fibroblasts from Mucous Membrane Pemphigoid. *Am J Pathol*. 2011;178(1):187-197. Creuzot-Garcher C, H-Xuan T, Bron AM, et al. Blood group related antigens in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1247-1251.
105. DaCosta J. Ocular cicatricial pemphigoid masquerading as chronic conjunctivitis: a case report. *Clinical Ophthalmology*. 2012;6:2093-2095.
106. Heiligenhaus A, Schaller J, Mauss S, et al. Eosinophil granule proteins expressed in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(3):312-317.
107. Elder MJ, Dart JK, Collin R. Inferior retractor plication surgery for lower lid entropion with trichiasis in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(11):1003-1006.
108. Elder MJ, Bernauer W. Cryotherapy for trichiasis in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol*. 1994;78(10):769-771.
109. Gibbons A, Johnson TE, Wester ST, et al. Management of Patients with Confirmed and Presumed Mucous Membrane Pemphigoid Undergoing Entropion Repair. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(5):846-852.
110. Puranik CJ, Murthy SI, Taneja M, Sangwan VS. Outcomes of cataract surgery in ocular cicatricial pemphigoid. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(6):449-54.
111. Geerling G, Dart JK. Management and outcome of cataract surgery in ocular cicatricial pemphigoid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;38(2):112-8.
112. Miserocchi E, Baltatzis S, Roque MR, et al. The effect of treatment and its related side effects in patients with severe ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology*. 2002;109(1):111-8.

113. Kaushik P, Ghate K, Nourkeyhani H, et al. Pure ocular mucous membrane pemphigoid in a patient with axial spondyloarthritis (HLA-B27 positive). *Rheumatology*. 2013;52:2097-2099.
114. Britannica, The Editors of Encyclopaedia. "normal distribution". Encyclopedia Britannica, Invalid Date, <https://www.britannica.com/topic/normal-distribution>. Accessed 10 June 2022.
115. *Dizionario di economia e finanza*, Istituto dell'Enciclopedia Italiana, 2012.
116. Zakka LR, Reche P, Ahmed AR. Role of MHC Class II Genes in the pathogenesis of pemphigoid. *Autoimmunity Reviews*. 2011;(11):40–47.
117. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002; 138:370.
118. Ahmed M, Zein G, Khawaja F, Foster CS. Ocular cicatricial pemphigoid: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2004; 23:579.
119. Power WJ, Neves RA, Rodriguez A, et al. Increasing the diagnostic yield of conjunctival biopsy in patients with suspected ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1995; 102:1158.

## Ringraziamenti

*In quest'ultima pagina vorrei dedicare un pensiero a tutte le persone che hanno contribuito a rendere questo percorso così speciale e questo traguardo raggiungibile.*

*Un sentito ringraziamento va innanzitutto alla mia famiglia per il sostegno e per l'incoraggiamento morale e materiale fornitomi durante questi ultimi, impegnativi mesi di studio. Vi sono grata per essere stati al mio fianco non solo durante l'ultimo periodo, ma per tutti questi anni, con immancabile pazienza e amorevole supporto: il raggiungimento di questo obiettivo è anche merito vostro.*

*Come non ringraziare i miei amici, quelli che ci sono da una vita e quelli che man mano si sono aggiunti durante il tragitto. In questa sede, rivolgo un grazie particolare ai compagni di corso, che hanno reso le giornate più piacevoli, le lezioni più divertenti e lo studio più leggero.*

*Un doveroso ringraziamento va alla clinica dermatologica e a tutti gli specializzandi, per la disponibilità, la cortesia e la professionalità dimostratami e una menzione particolare va allo specializzando Giuseppe della clinica oculistica per la pazienza, la lealtà e l'instancabile aiuto che mi ha gentilmente offerto negli ultimi mesi. Ultimo, ma non per importanza, rivolgo la mia gratitudine a Matteo, senza il quale i venerdì pomeriggio in clinica dermatologica non sarebbero passati altrettanto allegramente e per essersi prestato come insostituibile assistente per le questioni burocratiche e tecnologiche.*

*Un grazie anche al Golf della Montecchia, mia personale oasi di pace e serenità, che ha assistito alle mie indefesse sessioni estive di studio o ripasso, per l'accoglienza e il calore che da sempre mi dimostra.*

*Infine, vorrei ringraziare tutti quanti mi abbiano anche per un solo momento portato gioia e serenità, strappandomi una risata e donandomi tempo, vicinanza e affetto.*

*A tutti voi va la mia più sincera riconoscenza. Grazie di cuore a tutti!*

