

**IL PEMFIGO:
CARATTERISTICHE E VARIANTI CLINICHE**

C. Quatraro, R. Filotico, F. Silvestris

Clinica Medica e Clinica Dermatologica

Universita' di Bari

Corresponding Author: Prof. Franco Silvestris, M.D.
DIMO, University of Bari
Section of Internal Medicine and Oncology
P.za Giulio Cesare, 11 – 70124 BARI, Italy
Ph.: +39.080.547.8771; Fax: +39.080.547.8820
e-mail: f.silvestris@dim.uniba.it

Il *pemfigo* ed il *pemfigoide* sono caratteristiche patologie autoimmuni della cute. Entrambe le malattie si manifestano con eruzioni bollose di tipo sieroso su cute e mucose ad andamento cronico e con tendenza ad interessare progressivamente altri distretti cutanei. Per le loro manifestazioni cliniche queste condizioni morbose vengono definite *dermatosi bollose* e possono assumere gravità variabile talora potenzialmente letale per le complicanze dell'epidermolisi, ovvero del distacco cutaneo comunemente osservato nel corso di gravi ustioni.

L'evento principale che comporta il distacco dello strato corneo della cute viene denominato acantolisi ed è dovuto al legame di autoanticorpi specifici per alcune proteine cutanee la cui funzione fisiologica è di garantire l'adesione intercellulare tra le cellule dell'epidermide. In realtà, i ponti intercellulari, denominati anche desmosomi, racchiudono alcune specifiche proteine o desmogleine, prodotte dai cheratinociti la cui funzione consiste nel saldare tra loro le membrane cellulari. La fusione delle membrane è fisiologicamente necessaria all'organismo per garantire l'effetto barriera dello strato corneo della cute contro infezioni, traumi fisico-chimici e sostanze potenzialmente tossiche (Fig. 1).

Si riconoscono almeno tre isoforme di desmogleina (DSG). La DSG1 viene espressa da gran parte dei tessuti dell'organismo umano, mentre le DSG2 e DSG3 sono elettivamente prodotte dai cheratinociti ed essendo costituenti dei desmosomi e degli emidesmosomi, costituiscono il target molecolare degli autoanticorpi. Questi ultimi appartengono alla classe IgG ed il loro riscontro su substrati di cute umana ha valore diagnostico nel *pemfigo*. Altre metodiche utilizzano test immunoenzimatici per la ricerca di autoanticorpi anti-DSG che, a fronte di una maggiore sensibilità, offrono una minore specificità.

La differenza principale tra le due patologie si basa essenzialmente sulla sussistenza di acantolisi. Il *pemfigo* è infatti la condizione più caratteristicamente associata alla formazione di bolle cutanee e mucose per la capacità delle IgG di attaccare e disattivare i desmosomi. Al contrario, nel *pemfigoide* le molecole autoanticorpali sono dirette contro strutture analoghe cioè gli emidesmosomi.

Varianti cliniche del pemfigo

Dal punto di vista classificativo, il *pemfigo* può presentarsi in varie forme, tutte caratterizzate dall'acantolisi. Il *pemfigo volgare* è la più frequente (80% dei casi). Si manifesta tra i 50 e i 60 anni ed interessa principalmente le mucose oltre che la cute. Le bolle cutanee possono estendersi da pochi millimetri a vari centimetri e contenere quantità variabile di fluido sieroso. Al contrario, quelle mucose sono di dimensioni ridotte e spesso ulcerate specialmente nella cavità orale. La Fig. 2 illustra caratteristiche manifestazioni bollose della cute del braccio e della mucosa labiale di questa variante della malattia. Il *pemfigo vegetante* è una variante del pemfigo volgare e si presenta con lesioni bollose cutanee ad aspetto arborescente. Le bolle si formano al di sopra dello strato basale dei cheratinociti che, essendo superficiali possono facilmente ulcerarsi dando origine ad erosioni e lesioni crostose.

Nella maggior parte dei casi la malattia esordisce interessando la mucosa orale. Le erosioni sono dolorose e si estendono alle labbra, alla mucosa geniena, alle gengive ed alla cute circostante causando difficoltà nella masticazione e formazione del bolo alimentare. Le lesioni cutanee sono pruriginose e spesso insorgono nelle sedi sottoposte a frizione o pressione (ascelle, inguine) ma tendono a diffondersi a tutta la superficie cutanea. In questa fase possono comparire altri disturbi quali vomito, diarrea, febbre, alterazioni idroelettrolitiche con grave compromissione delle condizioni generali fino alla morte spesso dovuta a complicanze settiche.

Il *pemfigo foliaceo* è caratterizzato dalla formazione di bolle nella zona più superficiale dello strato spinoso della cute mentre l'interessamento mucoso è piuttosto raro. Le lesioni si localizzano al cuoio capelluto, alle spalle ed al torace. Il *pemfigo eritematoso* è una variante del pemfigo foliaceo, si associa ad altre malattie autoimmuni tra cui il LES e coinvolge raramente le mucose. In questa variante è caratteristico l'interessamento della cute del volto con lesioni capaci di simulare spesso una dermatite seborroica o anche l'eritema a farfalla tipico del LES.

Il *pemfigo familiare benigno* (malattia di Hailey-Hailey) è una forma ereditaria a trasmissione autosomica dominante in cui le manifestazioni bollose si formano al di sopra dello strato basale dell'epidermide mentre le lesioni erosive interessano la cute delle pieghe cutanee (collo, ascelle, inguine) e si estendono progressivamente. Il decorso della malattia è caratterizzato da fasi di remissione spontanea e di recrudescenza favorite quest'ultime da infezioni batteriche e dal clima caldo-umido.

Varianti cliniche del pemfigoide

Il *pemfigoide bolloso* è caratterizzato dalla formazione di bolle in sede più profonda, a livello della giunzione dermo-epidermica. Colpisce prevalentemente soggetti di età superiore ai 60 anni coinvolgendo la mucosa orale in 1/3 dei casi. Le lesioni cutanee interessano di solito le pieghe cutanee tra cui ascelle ed inguine ma possono diffondersi a tutta la superficie corporea (Fig. 3). Esse tendono ad ulcerarsi con formazione di erosioni e croste e possono essere pruriginose. La malattia presenta un decorso sostanzialmente benigno con la risoluzione spontanea delle lesioni bollose e solo in caso di massivo interessamento cutaneo vengono impiegati gli immunosoppressori.

L' *herpes gestationis* o pemfigoide gestazionale è una variante che si manifesta durante il secondo-terzo trimestre di gravidanza o nel puerperio, non è correlato ad infezione virale ed è caratterizzato da intenso prurito. Le lesioni bollose si localizzano dapprima all'addome e poi tendono a diffondere al tronco ed alle estremità e raramente coinvolgono le mucose. Esse tendono a scomparire dopo oltre un mese dall'espletamento del parto, ma possono ripresentarsi alla gravidanza successiva con la ripresa del ciclo mestruale, oppure con l'uso di contraccettivi orali. La prognosi è favorevole per la madre grazie alla terapia cortisonica ma si associa ad aumentato rischio di nati pretermine e a modesta mortalità fetale.

Il *pemfigoide cicatriziale* coinvolge prevalentemente le mucose con esiti cicatriziali e danno funzionale. Le sedi più colpite comprendono la mucosa congiuntivale ed orale, più raramente l'esofago, il faringe e la regione ano-genitale. Le bolle si ulcerano rapidamente evolvendo in lesioni

dolorose che guariscono lentamente con formazione di cicatrici. Nei casi più gravi, quelle oculari possono causare cecità mentre quelle esofagee e laringee possono determinare disfagia e difficoltà respiratorie talora di gravità tale da richiedere la tracheostomia.

Trattamento

In ragione della patogenesi flogistica, le dermatosi bollose autoimmuni sono sensibili a terapie anti-infiammatorie ed immunosoppressive capaci di indurre remissione della malattia e regressione delle manifestazioni cutanee e mucose. La terapia di elezione comprende tuttavia l'uso di *corticosteroidi* per via sistemica anche in associazione a farmaci adiuvanti per ridurre il dosaggio e gli effetti collaterali. I *corticosteroidi* comunemente usati per via topica comprendono *amcinonide*, *fluocinonide* e *triamcinolone* mentre quelli somministrabili per via orale sono essenzialmente costituiti da *prednisone* e *prednisolone* a dosaggi medio-alti (1-2 mg/Kg/die) nei casi più severi mentre nelle forme moderate si usano dosi ridotte fino a 0,3-0,5 mg/Kg/die. Dopo le prime settimane è possibile ridurre la posologia in maniera graduale fino a raggiungere un dosaggio di mantenimento capace di controllare la malattia. Nei casi più refrattari si utilizza il *desametasone* o il *metilprednisolone* in boli endovenosi a dosaggi elevati per 2-5 giorni consecutivi. Una volta ottenuta la remissione dei sintomi, è preferibile continuare con la terapia orale. Il trattamento cronico con *corticosteroidi* richiede tuttavia un continuo controllo clinico del paziente perchè gravato da numerosi effetti collaterali tra cui atrofia muscolare, poliuria, polidipsia, intolleranza ai glicidi, comparsa di sintomi della sindrome di Cushing, aumento del peso corporeo, virilizzazione, rossore cutaneo, alterazioni del tono dell'umore ed insorgenza di infezioni batteriche. Altri effetti collaterali meno comuni comprendono ulcerazioni delle mucose dell'apparato gastroenterico, diarrea, pancreatite ed alterazioni della funzionalità epatica.

Buoni risultati possono essere ottenuti con l'impiego di immunosoppressori associati ai *corticosteroidi* allo scopo di ridurre gli effetti collaterali di questi ultimi. L'*azatioprina* o la *ciclofosfamida* sono scarsamente utilizzati mentre vengono più favorevolmente indicati il

micofenolato mofetil ed il *clorambucil*. La loro attività immunosoppressiva può tuttavia determinare mielotossicità, epatotossicità, alopecia, nausea, mucositi ed aumentata suscettibilità alle infezioni. La *ciclosporina* ed il *tacrolimus*, due agenti immunosoppressori usati comunemente in trapiantologia, dimostrano una buona efficacia in varie patologie autoimmuni e nelle dermatosi bollose comportano buone risposte terapeutiche in particolare in associazione ai corticosteroidi nella malattia di Hailey-Hailey. Infine, la somministrazione di *sali d'oro* per via intramuscolare o crisoterapia, spesso utilizzata in passato per la capacità di indurre remissioni durature nei casi moderati di *pemfigo*, viene oggi riservata ai quadri clinici resistenti agli altri farmaci, ovvero come terapia alternativa.

Nuove possibilità terapeutiche.

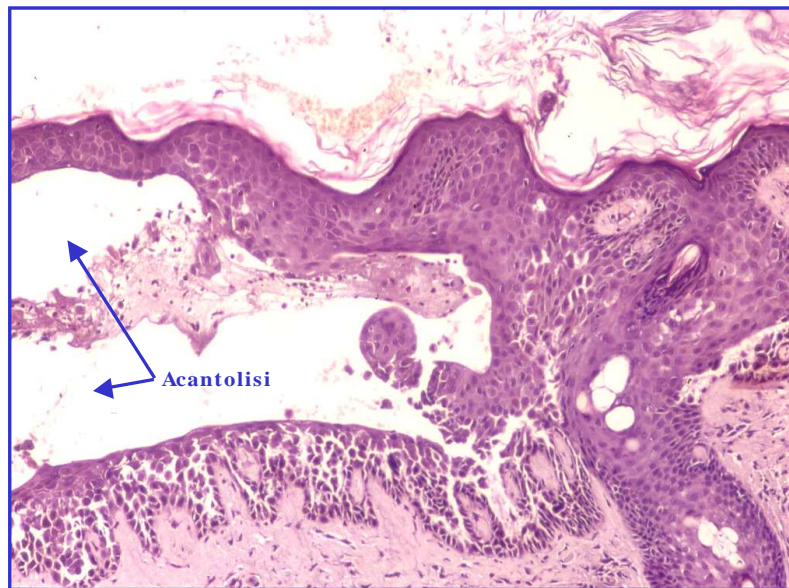
Recenti studi attribuiscono una efficacia variabile a molecole biologiche quali *rituximab*, alle *immunoglobuline* per via endovenosa (*IVIg*) ed alla *piridostigmina bromide*.

Il *rituximab* è un anticorpo monoclonale specifico per l'antigene CD20 dei linfociti B potenzialmente produttori di autoanticorpi, il cui legame innesca una serie di reazioni comportanti la lisi delle suddette cellule. Il *rituximab* è apparentemente efficace nell'indurre remissione nei pazienti affetti da *pemfigo* volgare refrattario alla terapia convenzionale. Tuttavia, le segnalazioni sono aneddotiche e studi clinici controllati su casistiche numerose sono necessari per valutarne l'effetto terapeutico nel tempo. La terapia con *IVIg* è in grado di indurre una duratura riduzione dei titoli degli autoanticorpi anti-DSG1 ed anti-DSG3 con parallelo controllo dell'attività della malattia stessa. Infine, la *piridostigmina bromide*, un inibitore dell'acetilcolinesterasi, è stato utilizzato con successo in un paziente affetto da *pemfigo* volgare refrattario alla terapia cortisonica.

Quest'ultimo farmaco dimostra, sia pure anche in questo caso in maniera aneddotica, buone capacità inibitorie sull'acantolisi per azione diretta sui recettori colinergici dei cheratinociti coinvolti nella regolazione dell'adesione cellulare. Tuttavia, la conferma dell'efficacia di queste nuove terapie potrà derivare da studi clinici multicentrici espletati su casistiche numerose.



a)



b)

Fig. 1 – (a) Componenti strutturali della cute normale e (b) Distacco dello strato corneo per acantolisi.