

## **Nuove terapie nelle malattie bullose autoimmuni**

Federica Morelli,

Specialista in Dermatologia e Venereologia, Pescara

Claudio Feliciani,

Professore associato in Dermatologia e Venereologia, Policlinico Gemelli, Roma

Negli ultimi anni, gli studi relativi alle malattie bullose autoimmuni e alle loro terapie hanno avuto notevoli progressi.

In particolare, grazie alla scoperta di nuovi dati, quali l'identificazione dei bersagli degli autoanticorpi ed alla comprensione più ampia della immunopatogenesi della malattia stessa, è stato possibile sviluppare terapie su base immunologica.

Le due patologie bullose autoimmuni più frequenti in Italia sono il Pemfigo ed il Pemfigoide. In questi casi gli autoanticorpi sono IgG dirette contro strutture che servono alle cellule per rimanere adese tra di loro per cui un attacco contro queste strutture determina la formazione di bolle.

Il pemfigo si distingue in diverse varianti (volgare, vegetativo, foliaceo, paraneoplastico, erpetiforme) e la sua severità è valutata in base all'entità delle manifestazioni cliniche. Ciò che distingue il Pemfigo dalle altre forme è l'interessamento del cavo orale, che spesso risulta essere la prima manifestazione della malattia.

La diagnosi è basata sull'istopatologia, sulle immunofluorescenza diretta ed indiretta e sull'E.L.I.S.A. test che identificano rispettivamente l'acantolisi, gli autoanticorpi e gli antigeni

bersaglio.

Il trattamento di prima scelta nel pemfigo continua ad essere il cortisone per via sistemica.

Talvolta, per ridurre il dosaggio degli steroidi stessi e per evitare recidive o per ridurre gli effetti secondari della terapia, si associano immunosoppressori già noti in quanto di ampio utilizzo, come l'azatioprina o la ciclofosfamide.

Attualmente, se non si ottiene un'adeguata e soddisfacente risposta clinica, è possibile intraprendere nuove terapie. Nel pemfigo, soprattutto nei pazienti che non rispondono più a terapie cortisoniche si possono somministrare immunoglobuline intravenose (Ig Iv). ELe Ig Iv originano dal plasma di donatori ed agiscono neutralizzando gli anticorpi del paziente aumentando il loro catabolismo.

Il protocollo standard prevede un terapia di induzione per 5 giorni, successivamente a distanza di 21 giorni, si ripete il ciclo fino ad arrivare ad allungare l'intervallo di tempo qualora ci fosse un'iniziale remissione clinica.

Le immunoglobuline hanno un rapido effetto nonostante si riscontrino diversi effetti collaterali più rari, quali insufficienza renale acuta, trombosi ed anafilassi, e comuni ,come emicrania, nausea correlati alla rapidità di infusione e dal dosaggio.

Altra nuova terapia più selettiva è quella con Rituximab un anticorpo bloccante i linfociti B produttori di immunoglobuline. Il Rituximab è un anticorpo monoclonale contro il recettore CD20 espresso sui linfociti B maturi e sulle cellule B premature, non blocca però le cellule staminali o le plasmacellule. L'effetto è di eliminare il clone patogeno di linfociti B nell'arco di 1 mese a 9-12 mesi, sono comunque stati riportati casi in cui il periodo di remissione è stato più lungo.

Il Rituximab si può somministrare in monoterapia, 1 volta al giorno per 4 settimane o in alternativa associato Ig Iv somministrate il giorno precedente proseguendo la terapia di

mantenimento con le immunoglobuline iv ogni mese per 6-12 cicli.

L'utilizzo del rituximab è sempre più esteso a diverse malattie autoimmunitarie; il più grande rischio sono le infezioni opportunistiche e non opportunistiche e l'insorgenza di ipoglobulinemia.

L'indicazione per la somministrazione di rituximab è rivolta a quei pazienti la cui malattia non è controllata con alti dosaggi di steroidi ed in cui gli steroidi sono controindicati (glaucoma, diabete scompensato, TBC, etc).

Altro farmaco utilizzabile nei "non responder" alla terapia classica è il micofenolato mofetile, un immunosoppressore inibitore della sintesi del deossinucleotide. Quando somministrato per via orale la sua efficacia si osserva dopo 3-6 mesi di trattamento. Spesso causa disturbi gastrointestinali, astenia ed occasionalmente linfopenia e mielosoppressione.

Altri farmaci alternativi importanti per il controllo dell'infiammazione nella fase iniziale nella malattie autoimmunitarie sono gli anti-TNF (tumor necrosis factor): l'infliximab, l'etanercept e l'adalimumab.

L'infliximab è un anticorpo monoclonale che neutralizza il TNF $\alpha$ , esso viene somministrato per via intravenosa ogni 4-8 settimane.

L'etanercept è un recettore solubile del TNF umano ;la somministrazione è sottocutanea una o due volte a settimana.

L'adalimumab è un anticorpo monoclonale umano che neutralizza il TNF  $\alpha$  e viene utilizzato 2 volte a settimana per via sottocutanea.

In letteratura, sono stati riportati pochi casi di pemfigo volgare trattati con infliximab, in cui è stato riscontrato un buon controllo iniziale.

Il trattamento con etanercept sia nel pemfigo volgare che nel pemfigo foliaceo ha mostrato buoni risultati.

Un'altra malattia bullosa autoimmune è il pemfigoide bulloso.

La sua patogenesi è caratterizzata dalla presenza di anticorpi IgG contro la proteina della giunzione tra derma ed epidermide determinandone il distacco e quindi le bolle.

Il pemfigoide bulloso tende ad essere meno severo del pemfigo volgare, pertanto il trattamento è meno aggressivo ed è focalizzato maggiormente sulla componente infiammatoria che sulla produzione di anticorpi.

Anche in questo caso la diagnosi è basata sull'esame istologico, le immunofluorescenze diretta ed indiretta e sull'E.L.I.S.A. test.

Il trattamento nel pemfigoide bulloso varia in base alla severità clinica della malattia stessa.

Nelle forme lievi e moderate si intraprende una terapia con steroidi topici potenti; nelle forme moderate non responsive e nelle forme severe come trattamento di prima scelta si somministra una terapia steroidea sistemica.

E' da considerare che il pemfigoide bulloso colpisce prevalentemente pazienti anziani, spesso già in trattamento con vari farmaci; ciò è rilevante poichè l'utilizzo del cortisone in persone anziane può alterarne il metabolismo ed influenzare la pressione arteriosa il diabete e l'osteoporosi. Pertanto, quando ,nelle forme moderate e severe , non c'è un'adeguata risposta clinica o insorgono effetti secondari, si procede ancora con terapie convenzionali(più bassi dosaggi di steroidi associati ad antibiotici-tetracicline- o ad immunosoppressori-methotrexate,azatioprina) fino ad arrivare all'utilizzo di nuove terapie come le immunoglobuline iv.

Le Immunoglobuline iv vengono somministrate in cicli da 3 a 5 giorni consecutivi da 2 a4 cicli con intervalli di 3-4 settimane.

In realtà, in letteratura, non è stata osservata un'efficacia maggiore rispetto alla terapia convenzionale.

In altre forme di pemfigoide, come il p. cicatriziale, il trattamento ha 3 obiettivi: ridurre la produzione di anticorpi, ridurre l'infiammazione e prevenire le recidive.

Nelle forme a basso rischio (coinvolgimento solo orale e moderato della cute) si procede con terapie topiche steroidee e terapia sistemica con dapsonsone.

Nelle forme ad alto rischio (coinvolgimento degli occhi, esofago, tratto nasofaringeo), il trattamento di prima scelta è la somministrazione per via sistemica di dapsonsone associato allo steroide.

In letteratura, sono stati riportati casi clinici non responsivi alle terapie convenzionali, mostrando invece efficacia terapie alternative come il micofenolato mofetile ed il rituximab.

Nel pemfigoide gestazionale, solo in rari casi, vengono utilizzate terapie non convenzionali, come le Immunoglobuline iv.

Sono stati riportati pochi casi di pemfigoide bolloso e cicatriziale trattati con etanercept ottenendo buoni risultati; mentre solo 1 caso di pemfigoide cicatriziale è stato trattato con infliximab con successo.

Spendiamo infine due parole anche per altre due patologie bullose autoimmuni relativamente più rare come le forme ad IgA.

La dermatosi bullosa ad IgA, rappresenta insieme alla dermatite erpetiforme, la più comune malattia bullosa autoimmune dell'infanzia.

La manifestazione clinica spesso è simile alla dermatite erpetiforme, come anche l'istologia, pertanto per una corretta diagnosi è necessario effettuare le immunofluorescenze diretta ed indiretta ed il coinvolgimento gastrointestinale (dermatite erpetiforme).

Nei casi di mancata remissione con la terapia di prima scelta (sulfoni) e di seconda scelta (steroidi), ci si indirizza su immunosoppressori o sulle nuove terapie come il micofenolato mofetile e le Ig iv che inducono remissioni della attività della malattia nella maggior parte dei

pazienti che non rispondono alla terapia convenzionale.

## **BIBLIOGRAFIA**

Suarez -Fernandez R.,España-Alonso A.,Herrero-Gonzalez J.E.,Mascarò-Galy J.M. Pratical Managment of the most common autoimmune bullous disease.Actas Dermosifiliogr.2008;99:441-55

Harman KE,Albert S.,Black MM.Guidelines for the managment of pemphigus vulgaris.Br J Dermatol 2003;149:926-37

Ahmed R.,Dahl M..Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases.Arch Dermatol 2003;139:1051-9

Ahmed R.,Spigelman Z.,Cavacini L.,Posner M.treatment of phempigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin.N Engl J Med 2006;355:1722-9

Cano D.S., Callejas Rubio J.L.,Centeno N.O.Uso de los farmacos antagonistas del factor de necrosis tumoral en las enfermedades autoinmunes:situacion actual Med Clin 2008;131:471-7