

CENTRI HUB



Policlinico "Umberto I"

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia del Pemfigoide Bolloso
Medico responsabile: Dott.ssa Sandra Giustini - tel. 06/49976968
malattierare.dermo@policlinicoumberto1.it
Viale del Policlinico, 155 - Roma (Clinica Dermatologica, piano terra).



Istituto Dermopatico dell'Immacolata

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia del Pemfigoide Bolloso
Medico responsabile: Dott. Biagio Didona – tel. 0666462010
b.didona@idi.it
Istituto Dermopatico dell'Immacolata - Via Monti di Creta 104 – Roma
(Ambulatori Dermatologici - Piano zero – Stanza 214)



Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", IRCCS

Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e terapia del Pemfigoide Bolloso
Medico responsabile: Dott.ssa Clara De Simone - tel. 06 30155284
malattierare.dermatologia@policlinicogemelli.it; ambulatorio.dermatologia@policlinicogemelli.it
Largo A. Gemelli 8 - Ambulatori di Dermatologia (Piano 9, ala D) - 00168 Roma



Istituto Dermatologico San Gallicano, IRCCS

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle malattie bollose Pemfigo e Pemfigoide Medico responsabile: Dott. Marco Ardigo' – tel. 0652666002
malattieradermatologiche@ifogov.it
IFO - IRCCS Istituto San Gallicano – via Elio Chianesi, 53 – Roma

CENTRO SPOKE



Azienda Ospedaliero-Universitaria "Sant'Andrea"

Medico responsabile: Dott. Severino Persechino – tel. 06/33775269 –
severino.persechino@uniroma1.it
Via di Grottarossa 1035, 00189 Roma (Ambulatori Dermatologici, piano terra)

PEMFIGOIDE BOLLOSO PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(aggiornato nel mese di - Aprile 2020)

1. Inquadramento della malattia	2
2. Strumenti per la diagnosi	5
2.1 Manifestazioni Cliniche.....	5
2.2 Esami di laboratorio.....	5
2.3 Diagnosi.....	5
3. Terapia	7
4. Controlli di salute	9
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti	11
6. Rapporti con le Associazioni	13

1. Inquadramento della malattia

Il Pemfigoide Bolloso (PB) rientra nel gruppo delle dermatosi bollose autoimmuni sottoepidermiche. Esse rappresentano un gruppo di malattie acquisite, caratterizzate dalla presenza di autoanticorpi che tendono a fissarsi a livello di alcune proteine di struttura che assicurano la coesione tra epidermide e derma (emidesmosomi) e di altre a livello della membrana basale; l'interazione tra questi anticorpi con il relativo antigene innesca un meccanismo complesso che porta alla formazione di una bolla "sottoepidermica".

A secondo dell'aspetto clinico e degli antigeni "bersaglio" riconosciuti dagli autoanticorpi, si distinguono nove malattie differenti, diverse anche per patogenesi, decorso e terapia (tabella 1).

Il Pemfigoide Bolloso, è una malattia rara caratterizzata dalla comparsa di bolle tese, diffuse e pruriginose, causate dalla presenza di autoanticorpi rivolti verso componenti degli emidesmosomi, strutture localizzate a livello della giunzione dermo-epidermica. E' considerata una malattia organo-specifica in quanto le tipiche lesioni bollose si limitano generalmente alla cute e/o alle mucose. Sono state riportate frequenti associazioni tra il pemfigoide bolloso e malattie a carico del sistema nervoso centrale (SNC). Tale dato potrebbe essere spiegato dalla presenza del collagene XVII e dell'antigene 230 kD anche a livello del SNC.

Generalmente presenta un decorso cronico, caratterizzato da fasi di riacutizzazioni e di remissione spontanea; la patologia è spesso accompagnata da una significativa morbidità e richiede un'attenta valutazione nella pianificazione dell'approccio diagnostico-terapeutico in ogni paziente. Come riportato in letteratura, infatti, seppur non sia stabilita una relazione causale, va sottolineato che può essere la "spia" di un carcinoma viscerale, costituendo una sindrome paraneoplastica. L'esordio in tali casi è spesso contemporaneo ai sintomi della neoplasia, ma talvolta può essere precoce e precedere la patologia tumorale. Tra le neoplasie riportate risultano essere più frequenti quelle del tratto gastrointestinale, tra le meno frequenti vi sono le neoplasie polmonari, in particolare il carcinoma a piccole cellule (SCLC).

Il Pemfigoide Bolloso, patologia rara e complessa, necessita di un approccio multidisciplinare per il trattamento e per il successivo follow-up dei pazienti affetti.

Tabella 1

Malattia	Antigeni bersaglio	Localizzazione	IFD	IFI su cute separata
PBC (Pemfigoide Bolloso Classico)	BP 180—BP230	Emidesmosoma	Depositi lineari di IgG e/o C3 lungo la MB	Depositi lineari di IgG lungo la MB lato epidermico
PMM (Pemfigoide delle Mucose)	BP180—BP 230; $\alpha 6\beta 4$; laminina 311	Lamina lucida	Depositi lineari di IgG e C3 lungo la MB	Depositi di IgG lungo la MB lato epidermico o anche misto
Pemfigoide con anticorpi anti laminina 332	Laminina 332	Sotto la lamina lucida	Depositi lineari di IgG e C3 lungo la MB	Depositi di IgG lungo la MB lato dermico
Pemfigoide con anticorpi anti laminina $\gamma 1$	Laminina $\gamma 1$	Sotto la lamina lucida	Depositi lineari di IgG e C3 lungo la MB	Depositi di IgG lungo la MB lato dermico
Pemfigoide della gestazione	BP 180-BP 230	Emidesmosoma	Deposito lineare di IgG e C3 lungo la MB	Deposito di IgG lungo la MB lato epidermico
Pemfigoide con anticorpi anti catena $\alpha 5$ del collagene IV	Catena $\alpha 5$ del collagene IV	Lamina densa	Depositi lineari di IgG e C3 lungo la MB	Depositi di IgG lungo la MB lato dermico
Dermatosi ad IgA lineari	LAD-1; collagene VII	Lamina lucida	Depositi lineari di IgA e C3 (raro IgG e IgM) lungo la MB	Depositi di IgA lungo la MB lato epidermico, dermico o misto
EBA (Epidermolisi Bollosa Acquisita)	Collagene VII	Fibrille d'ancoraggio	Depositi lineari di IgG e C3 (raro IgA e IgM) lungo la MB	Depositi di IgG lungo la MB lato dermico
DH (Dermatite Erpetiforme)	Transglutaminasi epidermica	Papille dermiche	Deposito granulare di IgA lungo la MB con rinforzo papillare	Anticorpi IgA anti-endomisio su esofago di scimmia; anticorpi anti-transglutaminasi IgA nel siero

Epidemiologia

Ha un'incidenza stimata di 6-43/1.000.000 con sostanziale incremento dei casi in rapporto all'età. E' relativamente più comune nell'anziano con un'età superiore ai 75 anni. Colpisce in ugual misura maschi e femmine di tutte le razze e si osserva spesso in soggetti affetti da altre patologie, soprattutto malattie neurologiche degenerative, la miastenia grave, l'artrite reumatoide e la tiroidite di Hashimoto (tabella 2). Una forma rara e peculiare di PB è il Pemfigoide della Gravidanza la cui incidenza varia tra 1/1700-50.000 gravidanze: può comparire durante la gravidanza (generalmente durante il II-III trimestre) e nel post-partum. Le caratteristiche cliniche, istologiche ed immunopatologiche sono del tutto sovrapponibili a quelle del PB classico. L'esordio del PB è stato anche ricondotto all'assunzione di alcuni farmaci (neurolettici, diuretici dell'ansa) e recentemente diversi casi sono stati associati alla terapia con inibitori di dipeptil peptidasi-IV (DPP4i), detti anche gliptine, in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e da farmaci check point inibitori in uso per il trattamento di alcune neoplasie.

Tabella 2.

DISTURBI NEUROLOGICI	PATOLOGIE DERMATOLOGICHE
Demenza	Psoriasi
Parkinson	Lichen Planus
Alzheimer	Alopecia
Epilessia	Vitiligine
Sclerosi Multipla	Dermatomiosite/Polimiosite
Miastenia Grave	ALTRI
DISTURBI PSICHIATRICI	Tiroidite di Hashimoto
Disturbo Bipolare	Artrite Reumatoide
Schizofrenia	AIDS

Patogenesi

La patogenesi del PB è complessa, è stata dimostrata una predisposizione genetica (HLA DQB1*0301). Vari stimoli (infezioni, farmaci, neoplasie, malattie cerebrali) determinano con vari meccanismi la produzione di anticorpi (di tipo IgG1, IgG4 e IgE) anti BP 180 e BP 230. Gli anticorpi di tipo IgG1 si legano agli antigeni e attivano il complemento; i fattori C3 e soprattutto C5 attivano i mastociti, i quali, producendo chemochine, attirano neutrofili ed eosinofili; queste cellule rilasciano enzimi proteolitici, i quali, alterando le strutture di adesione, causano la formazione delle bolle. Gli anticorpi di tipo IgE attivano direttamente i mastociti, legandosi ai recettori per le IgE presenti sulla membrana cellulare. Gli anticorpi IgG4 si legano direttamente agli antigeni e, alterandone la struttura, contribuiscono alla formazione della bolla. Un altro pathway importante è rappresentato dalle cellule Th17, responsabili della produzione della IL-17, che, richiamando neutrofili ed eosinofili, promuove la risposta infiammatoria. La patogenicità di questi anticorpi è stata dimostrata in vitro ed in vivo e il loro titolo sierico correla con l'attività di malattia.

Essenzialmente la patogenesi è determinata da 2 componenti principali:

Una componente immunologica, determinata dalla presenza di anticorpi appartenenti alla classe di immunoglobuline IgG e IgE (raramente IgM) evocati da fattori inducenti eterogenei sia esogeni (farmaci) sia endogeni (neoplasie viscerali) e diretti contro le proteine dei cheratinociti basali (principalmente BP180 e BP230).

Una componente infiammatoria che mediante l'azione di cellule polimorfonucleate (neutrofili, eosinofili) attivati dalla porzione Fc degli anticorpi determina il rilascio di enzimi proteolitici con conseguente danneggiamento della giunzione dermo-epidermica.

Fino a poco tempo fa gli unici anticorpi noti, coinvolti in questa patologia, erano gli IgG anti BP180 e quelli anti BP 230, successivamente sono stati identificati come patogenetici anche anticorpi IgE tipo specifico anti BP180 e 230 i cui elevati livelli possono essere correlabili con l'attività della patologia.

Bibliografia

1. Ljubojevic S, Lipozencić J. Autoimmune bullous diseases associations. Clin Dermatol 2012;30:17-33.
2. Hammers CM1, Stanley JR. Recent Advances in Understanding Pemphigus and Bullous Pemphigoid. J Invest Dermatol. 2020;140:733-41.
3. Ujiie H, Iwata H, Yamagami J et al. Japanese guidelines for the management of pemphigoid (including epidermolysis bullosa acquisita). J Dermatol. 2019;46:1102-35.
4. Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G et al. Bullous pemphigoid: etiology, pathogenesis, and inducing factors: facts and controversies. Clin Dermatol. 2013;31:391-9.
5. Amber K T, Murrell D F, Schmidt E et al. Autoimmune Subepidermal Bullous Diseases of the Skin and Mucosae: Clinical Features, Diagnosis, and Management. Clin Rev Allergy Immunol. 2018 ;54(1):26-51

2. Strumenti per la diagnosi

2.1 Manifestazioni cliniche

Clinicamente si manifesta con un'eruzione prodromica (fase iniziale) caratterizzata da lesioni orticarioidi, precisamente chiazze eritemato-pomfoidi, tondeggianti, del diametro di alcuni cm, intensamente pruriginose che evolvono, in settimane o mesi, verso la formazione di bolle (fase conclamata) che possono svilupparsi velocemente come eruzione generalizzata. Prediligono le sedi ascellari, la superficie mediale delle cosce, inguine, addome e la superficie flessoria delle estremità (spesso prima manifestazione).

Le bolle possono essere di varie dimensioni, tese, ovali o rotonde; possono comparire su cute sana o più spesso su cute eritematosa o orticarioide; contengono liquido sieroso o emorragico, hanno disposizione simmetrica e il segno di Nikolsky è negativo. Sebbene la rottura delle bolle non si verifichi con facilità, possono tuttavia rompersi determinando lesioni eritemato-crostose in alcuni casi anche di grandi dimensioni, di colorito rosso brillante, essudanti e sanguinanti. In una parte dei casi la dermatosi inizia con sola sintomatologia pruriginosa o con un quadro clinico simil-eczematoso, che può durare anche mesi. Le lesioni possono sovrainfettarsi, con successiva formazione di una crosta giallastra. Se opportunamente trattate guariscono senza esiti cicatriziali anche se una residua iperpigmentazione è abbastanza comune).

Il coinvolgimento delle mucose è raro e quando si verifica, è generalmente lieve e tende ad essere limitato al cavo orale. Accanto alla forma classica si conoscono altre forme cliniche, quali la forma nodulare, la forma disidrosiforme, la forma eritrodermica, la forma localizzata, la forma ipercheratolica.

2.2 Esami di laboratorio

Tutti i pazienti con diagnosi certa o sospetta di Pemfigoide Bolloso dovrebbero, prima di iniziare il trattamento, essere sottoposti ad alcune indagini di laboratorio e strumentali:

- Emocromo con formula (spesso si verifica una ipereosinofilia, a volte marcata), funzionalità epatica e renale;
- Anticorpi anti BP 180 e BP 230 con valori superiori al range di normalità (< 20,00 RU/ml);
- Dosaggio delle IgE totali;
- Sierologia per HCV, HBV, HIV, e VZV;
- Biopsia cutanea con Immunofluorescenza diretta;
- Rx torace;
- Valutazione della pressione arteriosa;
- Intradermoreazione di Mantoux/Quantiferon TB Gold.

2.3 Diagnosi

La diagnosi di PB si basa sui reperti clinico-morfologici, sierologici, istologici e immunopatologici. Nessuno di questi, da solo, è sufficiente per porre diagnosi. Pertanto, oltre alla clinica, è indispensabile eseguire biopsie cutanee per:

- Esame istologico standard: prelevare campione di cute da una recente lesione bollosa. L'indagine istopatologica mostra una bolla subepidermica, il cui tetto è costituito dall'epidermide in toto. Questo reperto dà ragione del fatto che clinicamente la lesione bollosa sia tesa, non fluttuante e si rompa con difficoltà. In genere nella cavità della bolla ed intorno ai vasi dermici si osserva un superficiale infiltrato infiammatorio associato alla presenza di abbondanti eosinofili e neutrofili. Pur non patognomonica, la presenza di spongiosi eosinofila in un paziente di 70 anni in associazione con eosinofili lungo la membrana basale è altamente suggestivo di PB.
- Immunofluorescenza diretta (IFD): prelevare un secondo campione bioptico su cute perilesionale sana o su cute infiammata senza vescicole o bolle (positivo nel 100% dei casi circa). All' IFD gli aspetti caratteristici sono depositi lineari di IgG e/o C3 lungo la giunzione dermo-epidermica, anche se ci possono essere depositi meno frequenti di altre immunoglobuline, come IgA e IgM.
- Immunofluorescenza indiretta (IFI): positivo se si evidenzia deposito di anticorpi IgG e C3 lungo la membrana basale. Non si riscontra una correlazione diretta tra il titolo di questi anticorpi e l'attività clinica della malattia. Se la IFI è effettuata su cute umana normale separata mediante soluzione di NaCl, gli anticorpi sierici anti-membrana basale del pemfigoide si fissano a livello del tetto dello spazio di clivaggio.

Un esame più sofisticato ma ormai di uso corrente è il dosaggio degli anticorpi anti BP180 e BP230 mediante test ELISA nel siero dei pazienti: il titolo degli anticorpi anti BP180 correla con l'attività di malattia e pertanto questo test è utile per il monitoraggio della malattia

Attualmente non sono definiti criteri diagnostici certi, anche se recentemente sono stati proposti i seguenti fattori predittivi clinici:

1. Se presenti tre delle 4 caratteristiche cliniche:
 - assenza di cicatrici atrofiche,
 - assenza del coinvolgimento a livello di testa e collo,
 - assenza del coinvolgimento della mucosa,
 - età superiore a 70 anni.
2. Presenza di anticorpi IgG lungo la membrana basale, riscontrati mediante IFD
3. Presenza di autoanticorpi circolanti contro gli antigeni del PB (BPAg1, 230 kD; BPAg2, 180 kD).

La diagnosi di PB in paziente con depositi IgG lineare e/o depositi di C3 lungo la giunzione dermo-epidermica può essere effettuata con una specificità del 83%, una sensibilità del 90% e un valore predittivo positivo del 95%.

Bibliografia

1. Mutasim DF. Autoimmune Bullous Dermatoses in the Elderly: an Update on Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Drugs Aging* 2010; 27: 1-19.
2. Joly P, Courville P, Lok C et al. Clinical criteria for the diagnosis of bullous pemphigoid: a reevaluation according to immunoblot analysis of patient sera. *Dermatology* 2004; 208:16-20.
3. Feliciani C, P. Joly et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *British Journal of Dermatology* 2015; 172, 867-877.
4. Schmidt E, Spindler V, Eming R et al. Meeting Report of the Pathogenesis of Pemphigus and Pemphigoid Meeting in Munich, September 2016. *J Invest Dermatol.* 2017;137:1199-203.

3. Terapia

E' opportuno ricordare che il PB è una patologia che coinvolge in genere persone anziane e quindi più suscettibili al rischio di infezioni cutanee e/o sistemiche.

I corticosteroidi topici o sistemici costituiscono generalmente farmaci di prima linea nel trattamento. I topici sono particolarmente indicati nei pazienti con sintomi lievi o moderati. Tra i sistemici i più comunemente utilizzati sono il prednisone e il prednisolone. La dose raccomandata varia da 0,5 a 0,75 mg/kg/die. La remissione completa è spesso raggiunta entro 6-10 mesi.

Importante in questi casi, somministrare gastroprotettori per prevenire ulcere peptiche gastroduodenali.

In alcuni casi si possono associare agli steroidi sistemici farmaci immunosoppressori.

La terapia deve essere adattata all'estensione (localizzata e generalizzata) ed alla gravità della patologia.

FORMA LOCALIZZATA

Prima scelta

Terapia steroidea topica	Clobetasolo propionato 10-20 mg	Crema o unguento	2 volte/die
--------------------------	------------------------------------	------------------	-------------

L'applicazione è prevista sulla cute lesionata ad eccezione del viso e la riduzione o la sospensione del trattamento va effettuata almeno 15 giorni dopo miglioramento clinico.

Seconda scelta

Terapia steroidea sistemica	Prednisone 0,5-0,75 mg/kg	Via orale	1 volta /die
-----------------------------	---------------------------	-----------	--------------

In caso di controindicazioni specifiche all'utilizzo di una terapia steroidea sistemica come ad esempio diabete, osteoporosi oppure gravi problemi cardiovascolari si può pensare di intraprendere una terapia adiuvante soppressiva-immunomodulante, indicata anche nei casi di refrattarietà. Lo scopo di tale terapia è quello di ottenere una risposta clinica accettabile e di ridurre la dose sistemica di corticosteroidi.

Tetraciline	Ossitetraciclina 2 g oppure Doxiciclina 200 mg	Per via orale	1 volta/die
Tetraciline + nicotinamide	Ossitetraciclina 2 g Oppure Doxiciclina 200 mg + nicotinamide fino a 2 g	Per via orale	1 volta/die
Dapsone	Dapsone fino a 1-5 mg/kg	Per via orale	1 volta/die
Azatioprina	Azatioprina fino a 0,5-2,5 mg/kg	Per via orale	1 volta/ die

FORMA GENERALIZZATA

Prima scelta

Terapia steroidea topica	Clobetasolo propionato 10-20 mg	Crema o unguento	2 volte/die
Terapia steroidea sistemica	Prednisone 0,5- 0,75 mg/kg	Via orale	1 volta/ die

L'applicazione è prevista sulla cute lesionata ad eccezione del volto e la riduzione o la sospensione del trattamento va effettuata almeno 15 giorni dopo un miglioramento clinico.

Seconda scelta

Tetracicline	Ossitetraciclina 2 g oppure Doxiciclina 200 mg	Per via orale	1 volta/die
Tetracicline + nicotinamide	Ossitetraciclina 2 g Oppure Doxiciclina 200 mg + Nicotinamide fino a 2 g	Per via orale	1 volta/die
Dapsone	Dapsone fino a 1-5 mg/kg	Per via orale	1 volta/die
Azatioprina	Azatioprina fino a 0,5-2,5 mg/kg	Per via orale	1 volta/ die
Metotrexato	Metotrexato 5-20 mg	Per via orale Oppure Per via sottocutanea Oppure Per via intramuscolo	1 volta / settimana
Micofenolato	Micofenolato 1,5-3 g	Per via orale	1 volta/die

Terza scelta

Ig ev	2g/kg	ev	1 volta/mese
Rituximab	375mg/m ² o 1000mg	ev	1 volta/settimana per 4 settimane o 1 volta da ripetere dopo 14 giorni

Molto recentemente sono state proposte anche terapie alternative quali omalizumab e dupilumab che necessitano però di ulteriori studi.

Bibliografia

1. Murrell DF, Daniel BS, Joly P et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. J Am Acad Dermatol 2012;66:479–85.
2. Feliciani C. et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. British Journal of Dermatology 2015;172:867–77
3. Singh S. Evidence-based treatments for pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, and bullous pemphigoid: a systematic review. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2011;77:456–69.
4. Kurihara Y, Yamagami J, Funakoshi T, et al. Rituximab therapy for refractory autoimmune bullous diseases: A multicenter, open-label, single-arm, phase 1/2 study on 10 Japanese patients. J Dermatol. 2019;46:124-30.
5. Cozzani E, Marzano AV, Caproni M et al. Bullous pemphigoid: Italian guidelines adapted from the EDF/EADV guidelines. G Ital Dermatol Venereol. 2018;153:305-15.

4. Controlli di salute

Gli obiettivi della gestione di un paziente affetto da Pemfigoide Bolloso sono i seguenti:

- confermare la diagnosi tramite esame istologico ed IFD;
- ricerca di fattori di rischio e comorbidità;
- specificare il tipo di danno iniziale e la sua estensione (localizzata o generalizzata);
- valutare la prognosi età-dipendente e la condizione generale;
- valutare le opzioni terapeutiche.

Il Pemfigoide Bolloso è normalmente autolimitante ma può durare per diversi anni (generalmente inferiore a 5). In passato, prima dell'introduzione dei corticosteroidi, tale patologia presentava una mortalità fino al 24%. Recentemente è stata osservata una mortalità del 13% durante il primo anno, ed è stato dimostrato che l'età avanzata (> 80 anni) è l'unico fattore predittivo di morte.

Il prurito può gravemente compromettere la qualità di vita del paziente; inoltre, lesioni erosive possono in qualche modo servire come potenziale punto di ingresso per le infezioni e le lesioni estese possono predisporre i pazienti ad una perdita considerevole di liquidi ed elettroliti, nonché quindi comportare una termoregolazione alterata. E'importante ricordare che tale patologia colpisce i pazienti più anziani, che molto spesso presentano comorbidità, assumono diversi farmaci e pertanto, più vulnerabili e predisposti a sviluppare complicanze.

La gestione dello stato di salute dipenderà dall'entità della patologia e dalla presenza di eventuali malattie concomitanti.

La prognosi correla nella maggior parte dei casi, con l'età.

Per la gestione di tale patologia è indispensabile la presenza di un team multidisciplinare.

Indagini da proporre al paziente durante il follow-up:

1. esami di laboratorio: emocromo, funzionalità epatica con markers e sierologia, funzionalità renale da effettuare settimanalmente;

2. markers oncologici da effettuare annualmente;

3. titolazione auto-anticorpi BP 180, BP 230 ogni 3 mesi;

4. esami strumentali: ecografia addome completo, Rx torace, elettrocardiogramma, mineralometria da effettuare annualmente;

5. monitoraggio pressorio, misurazione della glicemia (in soggetti diabetici) e igiene del cavo orale da effettuare giornalmente;

Tali indagini possono variare secondo l'entità della malattia e la presenza di complicanze.

Specialisti coinvolti nella valutazione:

1. dermatologo

2. anatomopatologo

3. oncologo

4. radiologo

5. gastroenterologo

6. geriatra

Bibliografia

1. Mortality of bullous pemphigoid in the first year after diagnosis: a retrospective study in a Spanish medical centre. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Dec 22.
2. Fisler RE, Saeb M, Liang MG, Howard RM, McKee PH. Childhood bullous pemphigoid: a clinicopathologic study and review of the literature. Am J Dermatopathol. 2003;25:183- 9.
3. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF et al. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. Br J Dermatol. 2015;172:867-77.

5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

Nella Regione Lazio i Centri o Presidi di riferimento per la diagnosi e la presa in carico dei pazienti con Pemfigoide Bolloso sono: Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Umberto I", Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI), Fondazione Policlinico Universitario "A.Gemelli", IFO-San Gallicano e Azienda Ospedaliera-Universitaria Sant'Andrea.

AZIENDA POLICLINICO UNIVERSITARIA "UMBERTO I"
PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE PER I PAZIENTI AFFETTI DA PEMFIGOIDE BOLLOSO
CENTRO DI RIFERIMENTO REGIONALE PER LA DIAGNOSI E TERAPIA DEL PEMFIGOIDE BOLLOSO
MEDICO RESPONSABILE: PROF.SSA SANDRA GIUSTINI
TEL. 06/49976914 FAX. 06/49976907 malattierare.dermo@policlinicoumberto1.it

Il percorso del PDTA inizia con la richiesta di visita presso i centri di riferimento regionali per la diagnosi.

Il paziente, dopo il primo sospetto formulato nel territorio o da altro specialista coinvolto o meno nella rete, viene generalmente indirizzato per un appuntamento ambulatoriale presso lo Sportello delle Malattie Rare situato al piano terra della Clinica Dermatologica (tel. 0649976914 dal lunedì al venerdì 9:00-14:00 e lunedì e mercoledì 15:00-17:00 o appuntamento prenotabile anche tramite mail all'indirizzo malattierare@policlinicoumberto1.it) per la definizione della diagnosi o presso l'Ambulatorio malattie per i successivi controlli clinici (tel. 0649976914), appuntamento prenotabile anche tramite mail all'indirizzo malattierare.dermo@policlinicoumberto1.it.

La richiesta di prima visita può avvenire anche per iniziativa personale del paziente tramite informazione su internet (www.orphanet.it) o su consiglio dell'Associazione dei Pazienti. Per la visita ambulatoriale (effettuata dalla Prof. Giustini, dal Dott. Roberti e dal Dott. Miraglia) occorre munirsi di un'impegnativa del pediatra o del medico di medicina generale o di un altro specialista per "visita dermatologica per sospetta malattia rara" e tutta la documentazione clinica precedente. Durante la prima visita vengono effettuate:

- accurata raccolta anamnestica;
- valutazione clinica con esame obiettivo dermatologico;
- valutazione di eventuali dati laboratoristici;
- possibilità di eseguire tutte le indagini necessarie per formulare una corretta diagnosi ad esempio la biopsia cutanea per esame istologico ed immunofluorescenza.

Successivamente occorre garantire una corretta stadiazione della malattia, in modo tale da stabilire le possibili classi di rischio ed impostare quindi, un adeguato approccio terapeutico.

Durante il processo diagnostico i pazienti con sospetto di patologia rara usufruiscono del codice di esenzione per sospetta Malattia Rara (R99), per le prestazioni volte alla conferma/esclusione della diagnosi.

Una volta accertata la diagnosi viene rilasciata apposita certificazione con cui il paziente può recarsi alla ASL di riferimento e richiedere il codice di esenzione specifico per malattia rara (RL0040). Tale codice dà diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo (ticket) di tutte le prestazioni di assistenza sanitaria. Sulla base della gravità della patologia, potrà altresì essere richiesta la possibilità di usufruire dell'invalidità civile e dei diritti previsti dalla legge 104/1992 per il paziente o per suoi i genitori (se paziente minorenne).

Posta la diagnosi, si procederà inoltre alla valutazione clinica con la programmazione di eventuali indagini clinico-laboratoristiche talvolta anche nell'arco della stessa giornata al fine di agevolare i pazienti fuori Regione.

Tutte le prestazioni vengono effettuate in regime ambulatoriale e/o in regime di Day Hospital o ricovero ordinario qualora il paziente si trovi in condizioni di fragilità.

Presso lo sportello delle Malattie Rare sono inoltre presenti, costantemente, sia il personale infermieristico che i volontari dell'associazione lavoroRARE onlus impegnati anche nell'attività di accoglienza, di accompagnamento e di informazione dei pazienti che afferiscono al Centro.

Presso questo Centro, inoltre, vengono rilasciate relazioni Medico Specialistiche; stilati Piani Terapeutici (farmaci, parafarmaci e presidi) di cui necessita il paziente e organizzati incontri con Psicologi specializzati sulla patologia.

ISTUTO DERMOPATICO DELL'IMMACOLATA-IDI-IRCCS-Roma
PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE PER I PAZIENTI AFFETTI DA PEMFIGOIDE
BOLLOSO
CENTRO MALATTIE RARE-ISTITUTO DERMOPATICO DELL'IMMACOLATA-IRCCS-ROMA
DIRETTORE DR. BIAGIO DIDONA
Tel. 0666462010-E-mail: b.didona@idi.it

Per una prima visita ci si può prenotare telefonando al numero del Centro Malattie Rare 0666462010 (tutti i giorni ore 08,00-13,00) o tramite accesso al sito malattiarare@idi.it. Per poter effettuare la visita il Medico Pediatra o il Medico di Medicina generale deve redigere una impegnativa con la dicitura "visita dermatologica per Malattie Rare". Per i casi acuti il paziente può accedere all'ambulatorio dermatologico generale e essere poi indirizzato a quello delle Malattie Rare.



Nel giorno e all'ora stabilita per l'appuntamento il paziente viene visitato nella stanza 214 dal Dermatologo responsabile del servizio (Dr. Biagio Didona), coadiuvato da una collega (Dr. Ssa Alessia Provini) e da una case manager.



In base all'anamnesi e ai rilievi dell'esame obiettivo viene formulata una diagnosi o un sospetto diagnostico, che per essere definitivi devono essere confermati da precise indagini. Per ogni paziente viene aperta una cartella elettronica, nella quale vengono inseriti tutti i dati rilevati: tale cartella verrà poi aggiornata con i risultati delle successive indagini e ad ogni visita di controllo.



Per poter espletare più velocemente gli accertamenti necessari, all'IDI è stato impostato un percorso attraverso il quale alcuni di essi vengono eseguiti al momento della prima visita: la biopsia cutanea per l'esame istologico al microscopio ottico, l'indagine ultrastrutturale (quando necessaria), la immunofluorescenza diretta (IFD); il prelievo ematico per lo studio degli anticorpi anti BP 180 e 230 tramite ELISA e la IFI; quando necessario si eseguono anche altri esami molto sofisticati, quali l'immunoblot, l'immuno-labelling e la immuno-microscopia elettronica; tutti gli questi accertamenti (all'infuori della microscopia elettronica) vengono espletati nei nostri Laboratori di Ricerca. Per pazienti particolarmente gravi è previsto ricovero in Day Hospital o il ricovero in regime ordinario.



Una volta formulata la diagnosi, viene compilato il certificato per Malattia Rara e il Piano Terapeutico per la prescrizione di farmaci o presidi atti alla cura della malattia. Qualora esistesse la necessità di una consulenza specialistica, il paziente verrà inviato a visita presso i Consulenti convenzionati con l'IDI. Ogni paziente verrà periodicamente visitato in follow-up, ma potrà contattare il Centro per ogni necessità tramite il numero di telefono dedicato.

COLLABORAZIONE CON CENTRI NAZIONALI E INTERNAZIONALI

Per il Pemfigoide Bolloso il nostro Centro insieme con I Laboratori di Ricerca collabora con vari centri europei ed extra – europei per la ricerca sulle Malattie Bollose Autoimmuni: il Centro di Referenza Nazionale sulle Malattie Bollose Autoimmuni diretto dal Prof Pascal Joly a Ruen in Francia; il Laboratory of Cell Biology and Immunopathology di Berna ,

diretto dal Prof. Luca Borradori; il Gruppo di Ricerca coordinato dal Prof. Michael Hertl della Università di Marburg in Germania; con il Gruppo di Ricerca del Prof. Ken Hashimoto della Wayne State University di Detroit in USA; con il Prof. Antonio Lanzavecchia, Direttore dello Institute of Research in Biomedicine di Bellinzona (Svizzera). Insieme con questi Centri di Ricerca, il nostro Centro ha partecipato e partecipa a progetti di ricerca e trials farmacologici inerenti le Malattie Bollose Autoimmuni. Inoltre il nostro Centro è uno dei tre centri italiani inseriti nelle Reti Europee per le Malattie Rare (ERN European Reference Networks), Istituite dalla Comunità Europea nel 2017 per implementare la ricerca su queste malattie e individuare nuove terapie che possano curare le persone da esse affette.

RAPPORTI CON LE ASSOCIAZIONI DEI MALATI

L'Istituto Dermopatico dell'Immacolata è la sede della Associazione Nazionale Pemfigo/Pemfigoide (A.N.P.P.I.), nata nel 2009, di cui il Dr. Didona è stato uno dei fondatori. Ogni anno l'IDI organizza un incontro con i malati, durante il quale si fanno presentazioni scientifiche sulle Malattie Bollose Autoimmuni e si discutono vari argomenti inerenti a queste malattie, alle problematiche dei malati e alle iniziative da portare avanti per migliorare la qualità della vita dei pazienti.

FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO "A.GEMELLI", IRCCS, Roma PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE PER I PAZIENTI AFFETTI DA PEMFIGOIDE BOLLOSO

Centro Malattie Rare Dermatologiche 06 30155284

Medico Responsabile : Prof.ssa Clara De Simone

malattierare.dermatologia@policlinicogemelli.it ; ambulatorio.dermatologia@policlinicogemelli.it

Accesso al Centro

Il paziente con diagnosi o sospetto di Pemfigoide Bolloso può prenotare una visita ambulatoriale inviando una mail ai seguenti indirizzi: ambulatorio.dermatologia@policlinicogemelli.it; malattierare.dermatologia@policlinicogemelli.it; può inoltre prenotare una prima visita telefonando al numero 0630155284 (dal lunedì al venerdì, ore 11-13). Per effettuare la visita è necessaria una impegnativa del medico di medicina generale o del pediatra con la dicitura "visita dermatologica per malattia rara".

La prima visita e le visite di controllo vengono effettuate presso l'ambulatorio dedicato "Malattie Autoimmuni", stanza 5 dell'ambulatorio di Dermatologia (Piano 9 alla D). A tale ambulatorio vengono anche indirizzati i pazienti con sospetto o diagnosi di Pemfigoide Bolloso visitati presso l'ambulatorio di Dermatologia Generale e i pazienti che sono stati dimessi con la stessa diagnosi dalla Degenza Ordinaria o dal Day Hospital di Dermatologia o di altre Unità Operative del Policlinico "A.Gemelli".

Prima visita

E' opportuno che in occasione della visita il paziente rechi con se la documentazione precedente relativa alla sua storia clinica.

Per i pazienti con sospetto di Pemfigoide Bolloso della si procede all'anamnesi e all'esame obiettivo e all'esecuzione/programmazione di tests diagnostici come la biopsia cutanea con esame istologico, l'immunofluorescenza diretta, le indagini immunosierologiche specifiche e gli esami ematochimici e strumentali ritenuti necessari ai fini della definizione della diagnosi e della terapia. Accertata la diagnosi il paziente viene preso in carico, viene programmato un accesso successivo presso lo stesso ambulatorio e rilasciata la relativa impegnativa.

Per i pazienti con diagnosi accertata di Pemfigoide Bolloso si procede ad un esame clinico-anamnestico generale e cutaneo e alla richiesta/programmazione di indagini ematochimiche, immunologiche e strumentali se necessari. Si procede ad un aggiustamento della terapia qualora le condizioni lo richiedano e i dati di laboratorio o strumentali disponibili lo consentano. Si programma quindi un accesso successivo presso lo stesso ambulatorio rilasciando contestualmente la relativa impegnativa. Per i pazienti affetti da Pemfigoide Bolloso viene rilasciata certificazione di Malattia Rara necessaria a richiedere il codice di esenzione specifico (RL0040) presso la propria ASL.

Visite di Follow-up

Le visite successive alla prima vengono effettuate periodicamente in relazione alle condizioni cliniche generali e cutanee del paziente e ciascuna prenotata in occasione del controllo precedente. Nel corso della visita di follow-up vengono effettuati gli opportuni aggiustamenti terapeutici o richiesti gli esami di laboratorio e strumentali ritenuti necessari.

I pazienti per i quali si renda necessaria una consulenza specialistica ai fini diagnostici o terapeutici (es. otorino, gastroenterologo, diabetologo, endocrinologo, etc...) potranno essere visitati dallo specialista specifico presso il Day Hospital di Dermatologia.

Qualora le condizioni cutanee e generali del paziente richiedano uno stretto monitoraggio clinico-terapeutico il paziente può essere ricoverato presso la Degenza Ordinaria di Dermatologia.

Collaborazioni con Centri di Ricerca ed Associazioni di Pazienti

Per la ricerca sul Pemfigoide Bolloso il Centro collabora con i centri afferenti al gruppo di Studio di Immunologia della Società Italiana di Dermatologia (SIDeMaST). Il Centro collabora attivamente con l'Associazione Nazionale Pemfigo/Pemfigoide (A.N.P.P.I.) e la Prof.ssa Clara De Simone è membro del Comitato Scientifico della Associazione stessa.

Ifo-SAN GALLICANO - IRCCS, UOC DERMATOLOGIA CLINICA PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO PER PEMFIGOIDE BOLLOSO Responsabile: Dott. Marco Ardigo'

Si accede all'Ambulatorio di Malattie rare e bollose dell'istituto San Gallicano mediante prenotazione con impegnativa per visita dermatologica tramite Re-CUP allo 069939 o tramite CUP a vista interno all'istituto previa visita presso Ambulatori di Dermatologia Generale prenotabili attraverso Re-CUP allo 069939.

Prima visita ambulatoriale presso ambulatori di dermatologia generale (piano - 2, dermatologia generale), dal lunedì' al venerdì' dalle 8:00 alle 13:30 e il martedì' e giovedì' dalle 14:00 alle 17:00. tel. 0652666964.

Durante la prima visita in dermatologia generale verrà considerato il sospetto di malattia bollosa mediante raccolta della storia clinica e visita e verranno prescritti primi esami di screening. Il paziente verrà quindi inviato all'Ambulatorio di Malattie rare e bollose per il proseguo delle indagini.

La prima visita e/o la visita di controllo presso l'ambulatorio di malattie rare e bollose ambulatorio al 5° piano (ascensori n-p), stanza 517. Giovedì dalle ore 8:00 alle ore 13:00 tel. 0652666002, e-mail: malattieradermatologiche@ifo.gov.it

Durante la visita viene quindi preso in carico il paziente presso ambulatorio dedicato. Vengono eseguite indagini ematochimiche, biotiche e strumentali di approfondimento, la raccolta anamnestica delle comorbidità e delle terapie in atto e impostato inizio delle terapie. Alla diagnosi viene rilasciata la certificazione di esenzione per patologia Rara e il paziente viene inserito su ASP Lazio. Si programmano le visite di follow-up che vengono programmate direttamente dall'ambulatorio di malattie rare e bollose e dall'ambulatorio dedicato al ricovero DH dermatologia clinica, 5° piano (ascensori n-p) tel. 0652666002, mail: malattieradermatologiche@ifo.gov.it.

In caso di aggravamento della patologia il paziente sarà ricoverato in regime di ricovero ordinario o di day hospital in funzione del quadro clinico specifico e delle comorbidità.

Il personale dedicato all'attività è quello del DH DERMATOLOGICO:

PERSONALE MEDICO E DEL COMPARTO

Dirigenti Medici:

Dott. Marco Ardigo'

Dott.ssa Viviana Lora

Medici Contrattisti:

Dott. Pier Luigi Saraceni

Personale del comparto:

Sig.ra RITA CECI

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Sant'Andrea"
PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE PER I PAZIENTI AFFETTI DA PEMFIGOIDE
BOLLOSO
CENTRO MALATTIE RARE. DIRETTORE DR. SEVERINO PERSECHINO
Tel. 06/33775269 E-mail: severino.persechino@uniroma1.it

Per una prima visita presso l'ambulatorio di malattie Rare di pertinenza dermatologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria, UOD Dermatologia, si accede prendendo appuntamento telefonicamente ai numeri: 06/33775204 – 06/33776008 – 06/33775178 dal lunedì al venerdì 8:00-17:00 e il venerdì dalle 8:00 alle 12:00). Il paziente dovrà presentare un'impegnativa con su scritto 'visita dermatologica per malattia rara'.



Durante la prima visita verrà confermata o meno la diagnosi di Pemfigoide Bolloso sulla base di anamnesi ed esame obiettivo, biopsia cutanea con esame istologico, immunofluorescenza diretta, immunoistochimica, indagini ultrastrutturali. Si procederà ad effettuare certificazione ed esenzione, valutazione clinica con programmazione di visite con i vari specialisti ed indagini strumentali sia in regime ambulatoriale che di DH (qualora necessario) con esperti facenti parte della rete delle malattie rare dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Sant'Andrea".



Verranno programmate di volta in volta ulteriori visite di controllo ed accertamenti, con valutazione periodica del paziente (le date per gli appuntamenti per le visite di controllo verranno concordati con il paziente e le prenotazioni avverranno direttamente all'interno dell'ambulatorio).



Il nostro personale si occuperà di concordare con i vari specialisti facenti parte della rete i vari appuntamenti necessari all'inquadramento multidisciplinare della patologia.

Nel caso di pazienti fuori Regione o con difficoltà di spostamento sarà previsto un percorso clinico-strumentale che avvenga nell'arco della stessa giornata in modo da facilitare l'iter per questi pazienti.

6. Rapporti con le Associazioni

Il piano diagnostico terapeutico per una patologia rara deve prevedere l'integrazione e il confronto periodico con le varie associazioni di pazienti. Ogni centro clinico di riferimento, oltre alle informazioni, deve costituire un ponte per fornire al paziente la possibilità di mettersi in contatto con le varie associazioni.

Attualmente è attiva:

- [A.N.P.P.I](#) (associazione nazionale pemfigo/pemfigoide Italy) nata il 16 Ottobre 2009 per essere punto di riferimento per i pazienti, medici e centri di cura, per sostenere le esigenze delle persone affette da pemfigoide e per promuovere la ricerca. Informazioni dettagliate sul sito: <https://pemfigo.wordpress.com> oppure anche sulla pagina facebook (associazione nazionale pemfigo/pemfigoide Italy).