

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

Scienze Chirurgiche

Ciclo XXVII

**Settore Concorsuale di afferenza: 06/D4 - MALATTIE CUTANEE, MALATTIE
INFETTIVE E MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE**

Settore Scientifico disciplinare: MED/35 - MALATTIE CUTANEE E VENEREE

**VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DI METHOTREXATE E SUA
INFLUENZA SUI TITOLI ANTICORPALI PATOGENETICI NEI
PAZIENTI AFFETTI DA PEMFIGOIDE BOLLOSO**

Presentata da: Riccardo Balestri

Coordinatore Dottorato

**Chiar.mo Prof.
Andrea Stella**

Relatore

**Chiar.ma Prof.ssa
Annalisa Patrizi**

Esame finale anno 2015

Indice

INDICE	1
LEGENDA	3
INTRODUZIONE	5
PEMFIGOIDE BOLLOSO	7
EPIDEMIOLOGIA E STORIA NATURALE	9
PATOGENESI.....	11
Immunità umorale nel PB	12
BP180.....	12
BP230.....	13
Classi anticorpali.....	14
Immunità cellulare nel PB	15
Infiltrato infiammatorio	16
ASPETTI CLINICI.....	19
<i>Fase prodromica (non bollosa)</i>	19
<i>Fase bollosa</i>	19
ASPETTI ISTOLOGICI.....	21
<i>Microscopia ottica</i>	21
<i>Immunofluorescenza</i>	21
INDAGINI SIEROLOGICHE	23
Anticorpi anti BP180 e BP230.....	23
GESTIONE TERAPEUTICA DEI PAZIENTI AFFETTI DA PEMFIGOIDE BOLLOSO	27
Cortisonici.....	27
Methotrexate	30
<i>Rischio di recidiva e gestione del follow up</i>	38
PROGETTO DI RICERCA	41
OBIETTIVI.....	43
<i>Obiettivo primario</i>	43
<i>Obiettivi secondari</i>	43
MATERIALI E METODI	45
Disegno dello studio	45
Pazienti MTX 2007-2014	45
Valutazione anticorpale – Pazienti 2012-2014	45
Ricerca anticorpale	47
Parametri valutati.....	47
Criteri di inclusione ed esclusione	48
DATI E SCHEDE PAZIENTI	49

<i>Guida alla lettura</i>	49
RISULTATI	75
<i>Popolazione</i>	75
<i>Età, durata della malattia prima della diagnosi</i>	75
<i>Follow up</i>	76
<i>Mortalità</i>	76
<i>Gravità della malattia</i>	76
<i>Terapia</i>	78
<i>Valutazione anticorpale</i>	80
Studio anticorpale	80
Variazioni percentuali in corso di terapia	82
Diagnosi-Controllo della malattia (inizio MTX)	82
Diagnosi-Interruzione Corticosteroidi	83
Controllo della malattia (inizio MTX) – Interruzione CS	83
Terapia esclusiva con MTX	84
DISCUSSIONE	87
<i>Popolazione</i>	87
<i>Età e mortalità</i>	88
<i>Gravità della malattia</i>	88
<i>Terapia con MTX</i>	89
Efficacia	89
Tollerabilità ed eventi avversi	90
Influenza sui titoli sierici degli anticorpi patogenetici	93
CONCLUSIONI	97
BIBLIOGRAFIA	99

Legenda

Ac: anticorpo

AECP: Pemfigoide cicatriziale anti epiligrina

Ag: Antigene

AZA: azatioprina

BMZ: basal membrane zone

BP: bullous pemphigoid

BP180: principale antigene coinvolto nella patogenesi del pemfigoide bolloso

BP230: antigene coinvolto nella patogenesi del pemfigoide bolloso

CP: pemfigoide cicatriziale (MMP)

EBA: epidermolisi bollosa acquisita

IBD: inflammatory bowel disease

IFD: immunofluorescenza diretta

IFI: immunofluorescenza indiretta

IgVena: Immunoglobuline somministrabili per via endovenosa

IMA: infarto miocardico acuto

IRA: insufficienza renale acuta

MBA: malattie bollose autoimmuni

MMP: pemfigoide mucoso

MTX: methotrexate

PB: pemfigoide bolloso

SSS: salt split skin

Introduzione

Il pemfigoide bolloso (PB), classificato come malattia rara (ICD-9: 694.5), è la più comune fra le malattie bollose autoimmuni (MBA).

A differenza del pemfigo è una patologia relativamente benigna, nella quale il tasso di mortalità è principalmente associato all'età d'insorgenza, tipicamente tardiva, ed alle terapie sistemiche, piuttosto che all'estensione ed alla gravità della malattia.

Trattasi inoltre di una malattia con tendenza spontanea alla guarigione, per quanto possano essere necessari anche anni prima che questo si verifichi.

A causa di queste variabili gli aspetti inerenti la terapia sono stati oggetto di un numero esiguo di studi o, addirittura, non sono stati adeguatamente studiati, tanto che la maggior parte degli interventi terapeutici proposti si basano soprattutto sull'esperienza clinica.

Le evidenze che abbiamo a disposizione sembrerebbero porre il Methotrexate (MTX) come farmaco di scelta nei pazienti anziani per le proprietà di efficacia, tollerabilità, facilità di somministrazione e bassi costi, tuttavia queste evidenze sono di bassa qualità derivando soprattutto da case reports e case series.

Attualmente, considerando solo serie con almeno 5 pazienti, sono riportati in letteratura solo 160 casi di pazienti trattati con MTX.

Sorprendentemente la maggior parte dei questi studi non fornisce dati in merito efficacia e follow-up, così come poco si sa circa i fattori che influenzano il decorso e gli effetti a lungo termine; inoltre non abbiamo dati concernenti gli effetti di MTX sui livelli degli auto-anticorpi patogenetici.

Partendo dal dato di fatto che MTX rappresenta il farmaco di scelta presso il Day Hospital dell'U.O. di Dermatologia dell'Università di Bologna, lo scopo di questo studio è valutare l'efficacia di MTX e, in particolare, la sua influenza sui titoli degli autoanticorpi patogeni in pazienti affetti da PB.

Pemfigoide Bolloso

Nel corso dei secoli le malattie bollose sono state descritte con termini molteplici; all'inizio del XVIII secolo il termine "pemfigo" era utilizzato per descrivere ogni tipo di eruzione bollosa e questo fino al 1953 quando Lever, sulla base di specifiche caratteristiche cliniche ed istologiche, riconobbe il pemfigoide bolloso (PB) come una malattia distinta dal pemfigo.

Fu solo nel 1967, tuttavia, che si dimostrò che il PB era una malattia di tipo autoimmune mediata da auto-anticorpi.

Il PB è la più comune fra le malattie bollose autoimmuni (MBA) ed appartiene, più specificatamente, al grande gruppo delle MBA subepidermiche.

Si tratta di malattie caratterizzate da un distacco subepidermico che si verifica in seguito ad un'anomala produzione di auto-anticorpi diretti contro antigeni comunemente presenti all'interno della membrana basale (BMZ - Basement Membrane Zone).

Mentre un tempo le MBA subepidermiche non erano distinte l'una dall'altra, attualmente esse sono classificate in base all'antigene bersaglio. [TAB1]

In tale raggruppamento annoveriamo anche il pemfigoide cicatriziale^a, l'herpes gestationis, l'epidermolisi bollosa acquisita (EBA) ed il lupus eritematoso sistemico vescicolo-bollosa.

Il PB si presenta comunemente con un interessamento generalizzato ed un più raro coinvolgimento delle mucose.

Presenta un decorso recidivante e, pur essendo considerato relativamente benigno, a causa dell'insorgenza in età tardiva è associato frequentemente a morbilità significative.

^a Benchè *pemfigoide cicatriziale* sia storicamente il termine attribuito al pemfigoide con coinvolgimento mucoso, tale termine appare desueto. Attualmente si preferisce infatti parlare di "*Pemfigoide delle membrane mucose*" (MMP), riservando la vecchia dizione a quelle rare forme in cui vi sia una predominanza di lesioni cutanee che guariscono determinando esiti cicatriziali^{1,2}

Tabella 1: Classificazione delle malattie bollose autoimmuni subepidermiche sulla base dell'antigene bersaglio.

Malattia	Antigene	Dimensioni Ag	Localizzazione
Pemfigoide Bolloso	BPAG1	230	Placca intracitoplasmatica degli emidesmosomi (PIE)
	BPAG2	180	Complesso emidesmosomi-filamenti d'ancoraggio (CE-FA)
Pemfigoide della gravidanza (Herpes gestationis)	BPAG1	230	PIE
	BPAG2	180	CE-FA
Dermatosi ad IgA lineari	LAD	97/120	Filamenti d'ancoraggio
	BPAG1	230	CE-FA
	BPAG2	180	PIE
	Collagene VII	145/290	Fibrille d'ancoraggio
Pemfigoide delle membrane mucose o P. mucoso (cicatriziale)	BPAG1	230	CE-FA
	BPAG2	180	PIE
	Laminina 332 ^b	165,140,105	Filamenti d'ancoraggio
	Laminina 331	165,200,220	Filamenti d'ancoraggio/matrice extracellulare
	Integrina β 4	200	PIE
Epidermolisi bollosa acquisita	Collagene VII	290/145	Fibrille d'ancoraggio

Nella tabella sono rappresentate le forme principali con relativi antigeni, esistono poi alcune forme di infrequente riscontro in cui i bersagli degli auto-anticorpi sono differenti. Fra questi ricordiamo il pemfigoide anti-p200, una rara forma caratterizzata per l'appunto da anticorpi diretti contro una proteina di 200KD rappresentata nella porzione inferiore della lamina lucida, ed il pemfigoide cicatriziale anti epiligrina (AECF) di cui verrà fatta menzione più avanti nel testo.

^b Laminina 332 è il nome oggi utilizzato per riferirsi ad un gruppo di polipeptidi che nel corso degli anni è stato anche chiamato laminina 5, epiligrina, kalinina, niceina

Epidemiologia e storia naturale

Il PB è la più comune fra le malattie bollose autoimmuni nei paesi Occidentali.

Ricordiamo tuttavia che si tratta pur sempre di una malattia rara e pertanto, per definizione, con un'incidenza minore/uguale a 1 caso ogni 2000 abitanti^c; in particolare la prevalenza della malattia è stata valutata in circa 1:100.000/anno.

A voler essere maggiormente precisi l'incidenza è variabile a seconda dei diversi paesi, in USA è stata stimata per l'appunto in 10 casi ogni 1.000.000 di abitanti, in Europa 6-7 casi ogni 1.000.000 di abitanti mentre è molto più bassa in Cina e in Oriente con 1 caso ogni 1.000.000 di abitanti.³

Anche se potenzialmente può affliggere persone giovani ed addirittura bambini, è tipicamente una patologia dell'età avanzata (>60aa) ed è caratterizzata da un rapido incremento di incidenza all'avanzare dell'età: si pensi che è stato stimato un rischio 300 volte maggiore nei pazienti ultranovantenni rispetto a quello dei soggetti di 60 o meno anni e che il tasso di incidenza della malattia è intorno a 200 casi per 1.000.000 fra i soggetti con più di 75 anni.^{4,5}

Nei vari studi di incidenza, l'età media di insorgenza del PB è risultata essere, in una popolazione francese, di 82 anni e, in uno studio polacco, di 69 anni per le donne e 67 per gli uomini⁶.

Il rapporto maschi femmine sembra essere a favore dei primi⁶.

Non trattata, la malattia dura da alcuni mesi a molti anni, tuttavia i pazienti hanno una significativa morbilità associata al prurito ed alla presenza di bolle ed erosioni. Pur essendo, come detto, una malattia benigna, la mortalità è maggiore nei soggetti affetti da PB rispetto alla popolazione generale, anche se ciò sembra maggiormente riferibile all'età avanzata di presentazione, alle terapie ed alle comorbilità associate: la mortalità nel primo anno è compresa fra 6 e 44%, mentre il tasso di mortalità standardizzato incrementa un numero di volte variabile da 2 a 15 volte, a seconda degli autori.⁷⁻¹⁰

^c Una malattia è considerata **rara** quando ha una prevalenza nella popolazione generale inferiore ad una data soglia. L'Unione Europea definisce tale soglia allo 0,05% della popolazione, ossia 1 caso su 2000 abitanti; l'Italia si attiene a tale definizione. Altri paesi possono adottare parametri leggermente diversi (USA: meno di 200.000 casi nella popolazione statunitense, quindi circa 0,08%).

Alcuni ricercatori hanno associato una prognosi peggiore all'età ed alle condizioni cliniche, mentre altri alla bassa albuminemia o alla necessità di utilizzare elevate dosi di steroidi sistemici⁸⁻¹⁰.

Patogenesi

Per quanto i meccanismi patogenetici del PB siano alquanto complessi, tale patologia è un classico esempio di malattia immuno-mediata dove si verifica una risposta umorale e cellulare diretta contro 2 antigeni ben caratterizzati della BMZ: l'antigene BP 180 (BP180, BPAG2 o collagene XVII) e l'antigene BP 230 (BP230 o BPAG1).¹¹⁻¹³

Entrambi gli antigeni sono componenti degli emidesmosomi, le strutture che promuovono l'adesione fra epiteli e stroma.

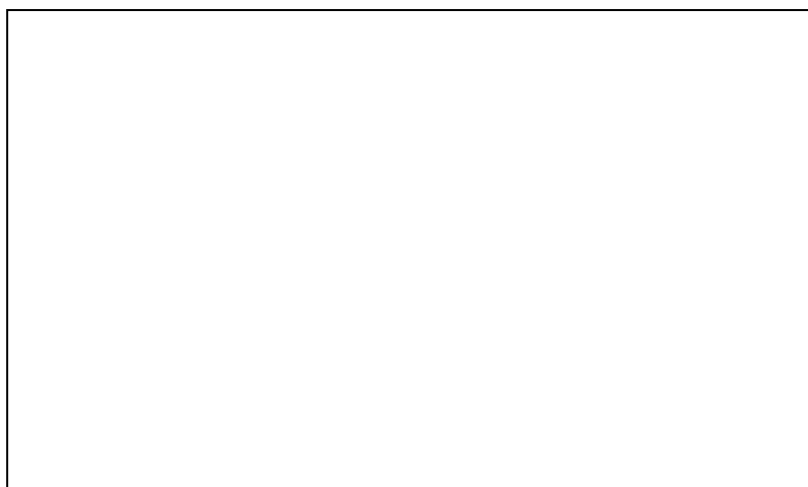
Gli emidesmosomi sono complessi giunzionali multiproteici la cui funzione è quella di promuovere una stretta adesione dermo-epidermica (legando il citoscheletro dei cheratinociti basali a strutture all'interno del derma papillare) e garantire il mantenimento della citoarchitettura.

Quasi tutti i pazienti affetti da PB hanno anticorpi circolanti che si legano a BP180 e molti di essi hanno anticorpi che si legano a BP230.

Tali pazienti sviluppano una risposta autoreattiva mediata da linfociti T e diretta nei confronti degli auto-antigeni e tale risposta è probabilmente l'elemento cruciale per quanto concerne la stimolazione dei linfociti B a produrre anticorpi patogeni.

In seguito al legame fra autoanticorpi ed antigene, si viene a costituire una cascata di eventi che porta all'attivazione del complemento, al reclutamento di cellule dell'infiammazione ed alla liberazione di citochine e proteasi che vengono a determinare la formazione delle bolle.

Figura 1: rappresentazione schematica del complesso di ancoraggio dermo-epidermico



Immunità umorale nel PB

Come detto poc' anzi, non sussistono dubbi che il PB sia indotto da autoanticorpi.

La risposta umorale è policlonale e diretta verso diversi epitopi degli antigeni del PB: il BP180 ed il BP230.

L'eziologia autoimmune è associata e possiamo riassumere nei seguenti punti quelli che sono gli elementi preponderanti a supporto di questa asserzione:

- a) I pazienti con BP hanno auto-anticorpi e cellule T autoreattive verso antigeni ben caratterizzati.
- b) Il danno tissutale avviene in presenza di complessi antigene-anticorpo.
- c) Modelli in vitro con cute umana e modelli animali hanno evidenziato il ruolo patogenetico degli auto-anticorpi nell'induzione della malattia.
- d) La trasmissione placentare di auto-anticorpi può causare eruzioni bollose transitorie.
- e) La malattia si manifesta associata a determinati genotipi HLA.
- f) I livelli sierici di auto-anticorpi anti BP180 correlano con la severità della malattia.
- g) La malattia risponde alla terapia immunosoppressiva.

BP180

Gene BP180: braccio lungo del cromosoma 10, locus 10q24.3

Sinonimi: BPAG2; Collagene XVII

Gli anticorpi diretti contro BP180 sono ritenuti essere gli induttori del processo infiammatorio risultante nel distacco dermo-epidermico.

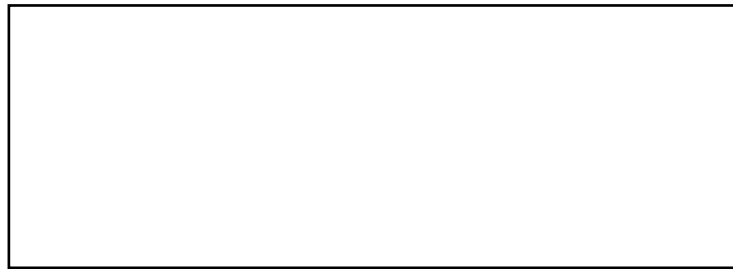
BP180 è una proteina transmembrana di tipo II che attraversa la lamina lucida e si proietta nella lamina densa della BMZ.

Tale proteina, a livello del dominio extracellulare, possiede 15 domini collagene separati fra loro da domini non collagene. Il 16° dominio (NC16A) in particolare sembra essere il principale epitopo della proteina.

La patogenicità degli anticorpi diretti contro NC16A è stata dimostrata da numerosi studi condotti in vitro su sezioni di cute umana ed in vivo su animali da laboratorio (es: è stato dimostrato che topi che esprimono la proteina BP180 umanizzata, a cui vengano iniettati anticorpi diretti verso la porzione NC16A di BP180, sviluppano un fenotipo PB-like).

Non è un caso inoltre che i Kit ELISA per ricercare gli anticorpi patogeni del PB si basino proprio sulla ricerca degli anticorpi diretti contro questo epitopo e che l'attività della malattia sia correlata con il titolo anticorpale degli Ac anti-BP180. Tale epitopo non è l'unico interessato: circa la metà dei sieri prelevati da pazienti con PB riconoscono la regione C-terminale di BP180 e la presenza di Ac diretti contro entrambi gli epitopi sembra essere associata al coinvolgimento mucoso. Tuttavia il ruolo di tali anticorpi non è stato ben chiarito.

Figura 2: rappresentazione schematica di BP180



BP230

Gene BP230: braccio corto del cromosoma 6, locus 6p11-12

Sinonimi: BPAG1

BP230 è una proteina appartenente alla famiglia delle plachine e che promuove l'adesione degli emidesmosomi con le cheratine dei filamenti intermedi.

Sebbene siano di frequente riscontro, il loro ruolo non è ancora stato perfettamente chiarito: è assodato come l'antigene principale coinvolto in PB sia il BP180, tant'è vero che studi animali sul coniglio hanno evidenziato come gli anticorpi anti BP230 siano in grado di causare solo una reazione infiammatoria e solo dopo aver indotto un danno dell'epidermide.¹⁴

L'idea comune attuale è che gli auto-anticorpi principali siano diretti verso BP180, rivestendo un ruolo patogenetico critico, e che la comparsa di anticorpi anti BP230 sia un evento secondario che si verifica secondo la teoria dello spreading di epitopi intracellulari: in pratica gli Ac anti BP180, agendo su epitopi extracellulari, instaurerebbero la malattia permettendo poi l'accesso ad epitopi altrimenti non raggiungibili.

Per quanto questa ipotesi sia una delle maggiormente seguite, non sarebbe avvalorata dal fatto che questo modello in realtà non è dimostrabile in tutte le situazioni.

Inoltre, recentemente Kiss et al., in contrasto con tutti i precedenti studi, sono stati in grado di indurre distacchi subepidermici in topi neonati inoculati con Ac anti BP230 di coniglio.¹⁵

Quest'osservazione ha riportato in auge la domanda su quale sia l'effettivo ruolo di questi anticorpi, un ruolo che per essere stabilito senza dubbio necessita di ulteriori indagini.

Figura 3: rappresentazione schematica di BP230



Classi anticorpali

Indubbiamente il ruolo di protagonista viene rivestito dalle immunoglobuline G (IgG), e tutto quanto detto finora si riferisce ad esse; tuttavia, negli ultimi anni, l'attenzione degli studiosi si sta rivolgendo anche alle IgE.

La fase orticarioide precoce, che frequentemente si osserva nelle fasi iniziali della malattia, sembra proprio indotta da quest'ultima classe anticorpale.

I livelli di IgE sono elevati nel 70% dei pazienti non trattati, così come, nello stesso gruppo di pazienti, si riscontrano IgE anti BP180 nell'86% dei casi.¹²

Secondo Iwata et al. la presenza di IgE correlerebbe con una maggiore gravità della malattia e con la necessità di trattamenti più prolungati.¹⁶

Da quanto emerso sui modelli sperimentali, le IgG non sarebbero in grado di indurre un infiltrato eosinofilo, mentre Zone et al. sono stati in grado di riprodurre le lesioni eritematose pruriginose, tipiche delle fasi iniziali, usando IgE anti BP180. In quest'ultimo esperimento il distacco dermoepidermico era esclusivamente osservabile dal punto di vista istologico.¹⁷

Interessante notare come Fairley et al., sulla base di evidenze emerse da loro precedenti studi, abbiano trattato un paziente affetto da una forma di PB non responsivo agli steroidi con Omalizumab, un anticorpo monoclonale diretto contro le IgE.¹⁸

Parrebbe inoltre che gli anticorpi esercitino la loro azione anche mediante un meccanismo diretto, ovvero interagendo e compromettendo le funzioni delle molecole a cui si legano.

Immunità cellulare nel PB

I meccanismi sottostanti coinvolti nell'innescò della risposta autoimmune sono largamente sconosciuti.

È verosimile che sia il risultato di una "rottura" della tolleranza periferica nei confronti degli Ag del PB, evento che porterebbe alla formazione di auto-anticorpi ed alla cascata di eventi che induce la formazione di bolle.

La reattività delle cellule B e delle cellule T contro BP180 sono quasi costantemente riscontrabili nei pazienti affetti da PB ed il riconoscimento di differenti epitopi sembra essere associato ad una differente severità clinica, in particolare la reattività verso la porzione NH2 terminale del BP180 è associata ad una malattia estesa, mentre la porzione centrale è più frequentemente riscontrata nel PB limitato.¹⁹

I pazienti affetti da PB sviluppano una risposta autoreattiva mediata dai linfociti T nei confronti di BP180 e BP230 e questo probabilmente è cruciale per la produzione di auto-anticorpi da parte dei linfociti B.

Negli individui affetti da PB è stata infatti riportata la presenza di linfociti T CD4+ autoreattivi e sono state anche riportate frequenze elevate di particolari MHC di classe II. I linfociti T autoreattivi, pertanto, potrebbero essere indotti da specifiche classi MHC II.

I CD4+ producono sia citochine Th1, sia citochine Th2, con le seconde che sembrano di maggiore importanza nella patofisiologia della malattia: sono predominanti nella cute lesionale e nel siero del paziente, così come le IgG4, la cui secrezione è regolata dalle citochine Th2, sono uno dei principali isotipi degli anticorpi anti BP180.

Riassumendo possiamo dire che i risultati a nostra disposizione sembrano suggerire che il PB è una malattia auto immune cellule-T-dipendente con presenza di cellule CD4+ autoreattive principalmente con profilo Th2, che riconoscono NC16A.

Infiltrato infiammatorio

Esami di laboratorio su modelli animali hanno evidenziato come la formazione di bolle subepidermiche dipenda dall'attivazione del complemento, dalla degradazione dei mastociti e dall'infiltrato neutrofilo con liberazione di enzimi proteolitici.

Tutte queste specie cellulari sono importanti, tant'è vero che topi privi di mastociti, macrofagi o neutrofili sono resistenti all'induzione di un PB sperimentale, a differenza di quanto avviene in topi knock-out per linfociti T, B o entrambi.

- Complemento: numerosi studi forniscono forti evidenze che supportano la nozione che l'attivazione del complemento è essenziale per la produzione di bolle subepidermiche indotte da Ac anti BP180.

In particolare è stato dimostrato nel modello murino che l'attivazione del complemento indotta dal legame Ag-Ac è necessaria per la formazione di bolle, tant'è vero che anticorpi mutati nella regione di Fc legante C1q si sono dimostrati privi di effetti patogenetici.

- Mastociti: la presenza e la degranolazione dei mastociti a livello delle sedi lesionali è stata riportata per la prima volta nel 1978.

Recentemente si è visto come un ruolo preponderante nella degranolazione mastocitaria sia svolto dalle IgE anti BP180.

NC16A pare essere il principale bersaglio di questa classe anticorpale ed il rilascio antigene-specifico di istamina è stato osservato solo in quei pazienti con Ac circolanti IgE diretti contro questa regione.

È stato evidenziato anche come i frammenti attivati del complemento C3a e C5a siano in grado di indurre una degranolazione mastocitaria, mentre una completa deplezione di C5 impedisce lo svilupparsi di tale fenomeno.

Se aggiungiamo che l'attivazione dei mastociti precede l'infiltrazione neutrofila e che l'inibizione della degranolazione abolisce l'infiltrazione dei neutrofili e la successiva formazione di bolle, tutte le evidenze, prese insieme, forniscono la prova che la formazione di bolle indotta da Ac anti BP180 dipende dalle mastocellule, le quali, tramite la degranolazione, svolgono un ruolo essenziale nel reclutare i neutrofili nei tessuti bersaglio.

Ne emerge che, insieme all'attivazione del complemento, l'attività dei mastociti rappresenta la chiave di volta della cascata infiammatoria culminante nella formazione di bolle.

- Neutrofili: i neutrofili detengono un ruolo primario per quanto concerne la degradazione di BP180, è stato infatti dimostrato che l'elastasi prodotta da questa specie cellulare è il tramite principale mediante cui avviene la distruzione della componente proteica suddetta.

Topi privi di neutrofili sono resistenti al pemfigoide indotto sperimentalmente, così come il blocco dell'infiltrazione neutrofila abolisce la formazione di bolle.

Un quantitativo minimo di accumulo di neutrofili è necessario per l'instaurarsi della malattia ed una riduzione di solo il 30% nel flusso di essi risulta nell'inibizione della formazione di bolle; si può pertanto asserire che la severità della malattia si correla direttamente con il numero di neutrofili infiltranti.²⁰

Nelle fasi iniziali, l'infiltrazione neutrofila è dipendente dall'attivazione del complemento a cui consegue la degranulazione mastocitaria.

In una fase successiva, i neutrofili amplificano l'infiammazione cutanea mediante il reclutamento di cellule omologhe; tale fase è mediata dalla liberazione di molteplici proteasi che determinano anche un danno locale a livello della BMZ.

Nonostante il ruolo di grande importanza dei neutrofili, la loro importanza assoluta è stata messa in discussione: sembrerebbe che, benché la formazione di bolle necessiti dell'attivazione del complemento, la stessa non necessiti invece dei leucociti.²¹

- Eosinofili: l'infiltrato eosinofilo, osservabile istologicamente, così come l'innalzamento dei valori ematici di eosinofili sono tipici del PB.

Il PB umano è caratterizzato proprio da un infiltrato infiammatorio prevalentemente eosinofilo, a differenza del PB murino ove predominano i neutrofili.

Sembrerebbe che essi giochino un ruolo essenziale nell'iniziazione e nella progressione della malattia.

Sono stati recentemente identificate nel fluido delle bolle numerose chemochine, quali IL-5 e la eotassina, così come elevati livelli di proteina cationica eosinofila.

Si pensa che IL-5 ed eotassina incrementino la reazione infiammatoria e che contribuiscano al flusso di granulociti, i quali, mediante il rilascio di proteasi ed agenti citotossici (inclusi proteina cationica eosinofila e proteina basica maggiore eosinofila), condurrebbero alla separazione fra epidermide e derma.

Il valore diagnostico e prognostico degli eosinofili è dibattuto: i dati della letteratura riportano un incremento della conta eosinofila nel 50% dei pazienti, mentre, per quanto concerne l'attività della malattia, ci sono stati risultati contrastanti con studi che hanno denotato che l'eosinofilia era associata con la severità²² ed altri che hanno smentito questa osservazione²³.

Figura 4: Schematizzazione della patogenesi del PB. Il legame degli autoanticorpi ai cheratinociti basali risulta in una risposta infiammatoria con formazione di enzimi induttori del distacco dermoepidermico e formazione di bolle. Parallelamente gli auto-anticorpi interferirebbero direttamente con la funzione degli Ag bersaglio e stimolerebbero l'attivazione di segnali intracellulari atti a sviluppare la produzione di citochine pro-infiammatorie

Aspetti clinici

Il PB ha aspetti polimorfi. La diagnosi di tale patologia, molto semplice in caso di manifestazioni bollose generalizzate, diventa invece più complessa e ritardata nelle forme non bollose.

La forma tipica si presenta con bolle tese, a contenuto citrino, su cute eritematosa. Tali manifestazioni sono frequentemente anticipate da prurito e/o lesioni eritematose di tipo orticarioide.

Le forme atipiche si presentano con escoriazioni, lesioni eczematose ed orticarioidi.

Fase prodromica (non bollosa)

La fase prodromica è caratterizzata dall'assenza di bolle con segni e sintomi non specifici, con un prurito da lieve a severo ed intrattabile.

Il prurito può essere l'unico segno presente o essere associato a lesioni (escoriate, eczematose, papulose e/o orticarioidi) che possono persistere da settimane a mesi.

Fase bollosa

È caratterizzata da sviluppo di vescicole e bolle su cute apparentemente normale o, più frequentemente, eritematosa.

Le bolle sono tese con diametro che può arrivare ad 1-4cm, contenenti un fluido limpido, che talvolta può diventare emorragico.

A causa del clivaggio più profondo rispetto a quanto avviene nel pemfigo presentano una elevata resistenza alla rottura che può consentire loro di persistere anche per alcuni giorni, lasciando poi aree erose e crostose.

Frequentemente le lesioni tendono a localizzarsi a livello delle aree flessurali degli arti e al basso ventre.

Gli esiti post infiammatori includono iper- ed ipo-pigmentazioni e più raramente milia.

L'interessamento mucoso non è comune ed interessa una percentuale variabile dal 10% al 30% dei pazienti. In circa il 50% dei pazienti è evidenziabile eosinofilia nel sangue periferico.

Aspetti istologici

La valutazione istologica rappresenta il punto cardine ed indispensabile nella diagnosi di PB.

Microscopia ottica

L'esame istologico di una bolla cutanea insorta recentemente documenta aspetti di bolla sottoepidermica, senza necrosi del tetto, né acantolisi.

Essa contiene fibrina ed elementi cellulari (PMN neutrofili ed eosinofili).

L' infiltrato dermico infiammatorio, localizzato nel derma papillare e disposto attorno ai vasi, è variabile ed è costituito principalmente da neutrofili ed eosinofili, ma anche da linfociti, istiociti e rare mastcellule.

Nel 20% dei casi si osservano microascessi di eosinofili a livello delle papille dermiche.

Immunofluorescenza

- Immunofluorescenza diretta (IFD):

L'immunofluorescenza diretta è elemento imprescindibile per formulare diagnosi di MBA subepidermiche. Evidenzia deposizioni lineari di IgG/IgA/complemento lungo la BMZ.

- Immunofluorescenza indiretta (IFI):

L'IFI è stata utilizzata in passato per determinare il titolo degli anticorpi anti-BMZ. Tuttavia non c'è alcuna correlazione fra titoli anticorpali ed attività della malattia, infatti, da questo punto di vista, è meno precisa dei test ELISA verso BP180 (vedi indagini sierologiche), in quanto riflette non solo la presenza di BP180 ma anche di altri Ac anti BMZ, come BP230.

Dà i risultati migliori utilizzando come substrato la Salt Split Skin Technique, tecnica che prevede l'incubazione di cute normale con 1M NaCl. La cute, preparata con questa tecnica, si separa in due strati a livello della BMZ. La porzione epidermica contiene la lamina lucida e gli emodosmosomi con gli antigeni del PB, mentre la porzione dermica contiene laminina 332, lamina densa e fibrille d'ancoraggio. La distribuzione degli Ac, a livello dello strato epidermico, dello strato dermico o di entrambi, permette infatti di discriminare fra PB, EBA e pemfigoide mucoso.

Figura 5: deposizione anticorpale nella SSS

Indagini sierologiche

Diversi studi sono stati svolti per ricercare elementi sierologici che potessero essere d'ausilio nella diagnosi e nel follow-up del BP.

Particolare attenzione è stata rivolta agli eosinofili ed al titolo sierico degli Ac anti BMZ determinati alla IFI. Tuttavia, nell'ultimo decennio, un grande balzo in avanti nella diagnosi sierologica di PB è stata fatta con l'introduzione in commercio di kit in grado di determinare, mediante metodica ELISA, la presenza di autoanticorpi diretti contro i due principali autoantigeni del BP, ovvero i componenti degli emidesmosomi BP180 e BP230.

Anticorpi anti BP180 e BP230

Il primo test ELISA per identificare gli anticorpi anti BP180 è stato sviluppato nel 1994²⁴, ma sono stati necessari numerosi anni perché fosse messo in commercio un test altamente sensibile (Medical and Biological Laboratories Co., Ltd, Nagoya, Japan).

Tale test usa una sequenza di BP180 contenente anche la porzione NC16A e presenta come valore di cut-off "9 U/mL"; tale valore viene consigliato dal produttore ed è basato su uno studio effettuato su una coorte di 400 pazienti giapponesi.

Esiste anche un kit per la valutazione dei titoli anticorpali anti BP230, tuttavia, data la sua minore sensibilità, viene effettuato solo per incrementare la sensibilità complessiva della diagnostica sierologica.

Tale incremento è però decisamente esiguo, al punto che alcuni autori ne hanno posto in dubbio l'effettivo rapporto costo/efficacia.

In particolare, dal punto di vista pratico, è di grande utilità il lavoro effettuato da due gruppi francesi: il primo svolto su una popolazione di circa 140 pazienti affetti da PB in cui è stato notato che il 59% risultava positivo per il Kit ELISA BP230 contro l'86% del Kit BP180 e che non c'era correlazione fra BP230 ed attività o estensione della malattia, facendo concludere che il Kit per la ricerca dei BP230 è affidabile, anche se poco sensibile, e che il valore diagnostico aggiunto, se paragonato con la ricerca dei soli BP180, è nell'ordine del 5%.²⁵ Il secondo studio, effettuato retrospettivamente su 190 pazienti, ha portato alla conclusione che la ricerca di BP230 dovrebbe essere proposta in una minoranza di casi con coinvolgimento mucoso (62% di sensibilità) o con negatività agli Ac anti BP180.²⁶

Alla luce di quanto detto la nostra attenzione si focalizzerà maggiormente sulla ricerca degli Ac anti BP180 e tutto quanto seguirà in questo capitolo sarà implicitamente riferito a questi anticorpi, a meno che non venga fatta menzione contraria.

- **Utilità diagnostica:**

Sensibilità

La sensibilità del kit ELISA è solo comparabile a quella della IFI eseguita su SSS, tuttavia gli studi eseguiti in merito hanno portato gli autori a concludere che, essendo un test in grado di fornire un'accurata ed affidabile diagnosi sierologica di PB, facile da eseguire, oggettivo e semiquantitativo, dovrebbe essere considerato un test di prima scelta rispetto all'immunofluorescenza.²⁷

L'effettiva efficacia del test è stata valutata nella pratica clinica per la prima volta in un importante studio apparso nel 2004 sul British Journal of Dermatology²⁸, dove il kit ELISA presente in commercio è stato testato su 102 pazienti affetti da pemfigoide versus 94 controlli (60 soggetti sani, 18 con pemfigo foliaceo e 16 con pemfigo volgare), osservando una sensibilità dell'89%.

Ricordiamo anche uno studio retrospettivo effettuato su 190 pazienti dove la sensibilità del kit ELISA è risultata essere del 79% vs l'81% dell'IFI ed uno studio prospettico su 49 pazienti con una sensibilità dell'ELISA del 90% vs il 96% dell'IFI.²⁹

Specificità

Il test presenta una buona specificità, superiore al 90-95%.

Nello studio di Sakuma-Oyama menzionato pocanzi è stata osservata una specificità del 98%.²⁸

Il test, eseguito in pazienti con eruzioni croniche, ha dato valori positivi nel 7-15% dei casi³⁰, mentre quando è stato eseguito su donatori di sangue sani ha evidenziato una positività del 7.4%.³¹

In quest'ultimo studio il test è stato effettuato su 20 uomini e 20 donne per ogni decade d'età, dai 20 agli 89 anni, e 57 pazienti fra 90 e 99 anni.

Da tale studio è anche emerso che, benché il BP sia più comunemente presente nella popolazione anziana, la prevalenza degli Ac anti BP180 e BP230 non aumenta in modo significativo al variare dell'età o del sesso.

Su 337 pazienti testati, 25 hanno avuto esito positivo al test ELISA e sono stati sottoposti ad un test IFI di conferma risultato poi negativo in tutti i casi.

- **Utilità nel follow up**

Diversi studi sono stati svolti per valutare il comportamento dei titoli anticorpali anti BP180 e BP230 durante l'attività della malattia ed in modo particolare è stata considerata la correlazione fra titolo anticorpale degli Ac anti BP180 ed attività del PB, osservando che i valori di ELISA correlano con la severità della malattia.³²⁻³⁴

Ricordiamo in particolare il primo studio, svolto nel 2000, in cui i titoli anticorpali sono stati testati in 15 pazienti prima, durante e dopo la terapia specifica per la malattia, ed è stato notato non solo una riduzione di essi durante la terapia, ma anche che tale fenomeno non si verificava valutando il titolo anticorpale di Ac anti BMZ mediante IFI.³²

La spiegazione di questo fenomeno è da ricercarsi probabilmente nel fatto che gli Ac anti BP180 sono gli iniziatori della malattia, mentre l'IFI riflette maggiormente la presenza di Ac Anti BP230 che sono presenti in fasi più tardive e non correlano con il decorso clinico della malattia.

Benché lo studio sia stato svolto su un numero esiguo di pazienti, ha permesso di osservare che i livelli sierici anticorpali correlavano con l'attività della malattia, che c'era una correlazione diretta fra dose di steroidi sistemici necessaria per sopprimere la formazione di bolle e titoli anticorpali e che il dosaggio degli anticorpi potrebbe essere un utile indice diagnostico in quei pazienti che continuano la terapia, pur avendo la pelle libera da lesioni.

Interessante anche uno studio giapponese in cui il dosaggio anticorpale è stato fatto prima di ogni terapia, al raggiungimento del controllo della malattia e prima del decremento del 50% della dose iniziale di farmaco,; gli autori hanno infatti notato che la dose iniziale di steroide dovrebbe essere mantenuta per almeno 2 settimane dopo la scomparsa delle lesioni e poi gradualmente scalata in quanto il titolo anticorpale non cala con la stessa velocità con cui le lesioni scompaiono.³³

Questo perché nella fase iniziale gli steroidi sopprimono la fase infiammatoria produttrice delle bolle, ma non la produzione di anticorpi che avviene più lentamente, pertanto la titolazione si presenta come un eccellente indicatore per determinare la tempistica della riduzione del dosaggio farmacologico dopo la scomparsa delle lesioni.

Ricordiamo inoltre che il titolo anticorpale è stato correlato con il rischio di recidiva (vedi “Gestione → Rischio di recidiva”).

Gestione terapeutica dei pazienti affetti da pemfigoide bolloso

Gli approcci terapeutici seguono due strade:

- a) Terapie immunosoppressive che inibiscono la produzione di Ac
- b) Terapie anti-infiammatorie che, pur non necessariamente prevenendo il legame Ac-Ag, prevengono la cascata infiammatoria.

Nonostante la patogenesi del PB sia ben nota, la terapia di questa patologia non è stata ben codificata, né studiata secondo i dettami della EBM.

Esistono solo 10 studi randomizzati-controllati su un totale di 1049 pazienti e solo uno di essi è stato effettuato in doppio cieco.

Il rischio di bias è stato calcolato come moderato/alto, e la qualità metodologica scarsa/moderata.

Quello che sembra emergere dalle evidenze attuali e, in particolar modo, da uno studio di confronto fra terapie steroidee topiche e terapie steroidee sistemiche, è che la sopravvivenza dei pazienti affetti da PB sia verosimilmente correlata al tipo di trattamento piuttosto che alla severità della malattia stessa.

Tra gli altri ricordiamo Savin e Parker, i quali hanno visto come la mortalità sia compatibile con l'età e che la terapia non altera la storia della malattia quanto piuttosto la qualità della vita.

Questo potrebbe significare che la terapia è, nei migliori dei casi, soppressiva, ma non altera la prognosi della malattia, e nel peggiore dei casi contribuisce alla mortalità, piuttosto che alleviare il prurito e prevenire le bolle.³⁶

Tali osservazioni rendono di fatto determinante la scelta della terapia che deve essere ben ponderata in funzione dell'età del paziente e delle comorbilità, piuttosto che della presentazione clinica della malattia.

Cortisonici

Indubbiamente la terapia steroidea rappresenta la prima scelta nella terapia del PB, sia che venga somministrata per via topica o per via sistemica.

Benché di grande efficacia, non è scevra dal rischio di effetti collaterali.

I più comuni eventi avversi degli steroidi sistemici includono l'incremento ponderale e l'innalzamento della pressione arteriosa, mentre l'uso prolungato è associato ad un incrementato rischio di diabete mellito, a riduzione della densità

ossea, a glaucoma ed ad un incremento del rischio infettivo.

Gli steroidi topici sono associati ad assottigliamento ed atrofia cutanea. Con tale modalità di somministrazione il rischio di effetti collaterali è in funzione della potenza dello steroide, della durata del trattamento, della superficie e della sede trattata. Inoltre un trattamento esteso e prolungato può determinare un assorbimento sistemico con tutti i rischi correlati.

Sistemici

I cortisonici sistemici sono stati considerati la principale terapia del pemfigoide bolloso per oltre 40 anni.

Il prednisone si è dimostrato più efficace del prednisolone nel controllare il pemfigoide bolloso, in quanto possiederebbe una maggiore biodisponibilità.⁴⁵

Già nel 1984 Morel³⁸ aveva evidenziato come l'utilizzo di dosi di prednisolone superiori a 0.75mg/kg/die non fornissero benefici aggiuntivi, tuttavia in passato si raccomandava una dose iniziale di 1mg/kg/die nei pazienti con forme severe della malattia³⁹.

Dalla revisione del gruppo Cochrane emerge anche che non solo dosi superiori a 0.75mg/Kg/die non sono necessarie, essendo tra l'altro associate ad un maggior numero di effetti collaterali, ma anche che dosi più basse potrebbero essere in grado di fornire un controllo adeguato della malattia e ridurre l'incidenza e la severità delle reazioni avverse.

Topici

Benché i cortisonici sistemici siano stati per anni la prima scelta terapeutica del PB, bisogna considerare come l'età media d'insorgenza della malattia sia compresa fra 77 ed 81 anni, e come una porzione importante di questi pazienti sia in severe condizioni, con un'importante prevalenza di disordini neurologici e cardiologici.

Tale classe farmacologica è caratterizzata da numerosi effetti collaterali, che si estrinsecano soprattutto a carico della popolazione più anziana, ed è stata sospettata essere responsabile di un elevato tasso di mortalità (fino al 40%/anno), soprattutto a causa dell'aumentato rischio infettivo correlato. A dimostrazione di ciò 2 grandi studi, condotti uno in Francia ed uno in Germania, hanno evidenziato come questa popolazione di anziani sia mal tollerante nei confronti di una terapia sistemica ad alto dosaggio di steroidi.³⁶

L'approccio terapeutico al pemfigoide bolloso è stato rivoluzionato dallo studio di Jolie e del gruppo francese delle malattie bollose apparso nel 2002 sul New England Journal of Medicine.³⁵ Con tale studio il gruppo francese ha dimostrato come una terapia steroidea esclusivamente topica sia in grado di controllare la malattia anche nei casi più estesi, riducendo mortalità ed effetti collaterali.

Un'ulteriore pietra miliare nella terapia del PB è stata posta nel 2009, quando lo stesso gruppo ha confrontato due regimi di trattamento topico⁴⁰, confrontato il regime "standard" (RS) di 40mg/die da ridurre in 12 mesi con un regime "moderato"(RM) di 10-30mg/die (sulla base del peso corporeo e dell'estensione della malattia) da ridurre in 4 mesi.

Questo studio nasceva dall'osservazione che, benché la terapia topica fosse in grado di controllare la malattia diminuendo la mortalità, essa era associata a complicanze locali e sistemiche causate dalle alte dosi di clobetasolo propionato ed dalla durata della terapia.

Per quanto lo steroide topico sia molto efficace proporre ad un paziente tale modalità di somministrazione è molto distante dalle nostre abitudini terapeutiche e ci sembra anche uno schema di difficile accettabilità sia da parte del paziente, sia da parte di familiari o eventuali persone deputate alla cura del paziente.

Inoltre nello studio francese apparso sul NEJM, per quanto possa sembrare strano, non viene fatta menzione alcuna degli effetti collaterali cutanei quali l'incrementata fragilità capillare, il rischio di follicoliti e l'atrofia cutanea, che ci sembrano la naturale conseguenza dell'utilizzo continuato di uno steroide ad altissima potenza.

Fortunatamente tali aspetti emergono nel secondo studio, quello di raffronto fra due regimi di somministrazione topica, e non sono affatto trascurabili. Vediamo infatti l'instaurarsi di una porpora in una percentuale di casi fra 31 e 39%, atrofia cutanea severa fra 8 e 10% e striae distensae fra 2 e 3%.

Infine, per quanto la terapia sia valida, è associata anche ad un'importante tasso di recidive, compreso fra 35-43%, a seconda del regime prescelto, in un tempo medio di circa 4 mesi.

MTX viene pertanto raccomandato nei pazienti con controindicazioni ai corticosteroidi, nei pazienti più anziani con molti problemi medici contingenti ed in caso di terapie multiple.

Methotrexate

È interessante notare come, benché l'impiego di MTX nel PB risalga agli anni '60-'70, l'utilizzo di tale farmaco non sia mai stato studiato in modo adeguato.

A conferma di ciò, nella più recente revisione del gruppo Cochrane³⁶, tale farmaco non viene nemmeno menzionato.

Tale aspetto ci appare quanto meno discutibile, sia per l'efficacia che MTX pare avere nel trattamento del PB, sia per la sicurezza e la conoscenza che i dermatologi hanno di tale farmaco.

Tra tutti i farmaci utilizzati per il trattamento del PB, è nostra intenzione soffermarci proprio su MTX, in quanto presso il Day Hospital dell'U.O. di Dermatologia dell'Università di Bologna, durante gli ultimi 4 anni, abbiamo trattato i pazienti affetti da BP preferenzialmente con basse dosi di MTX orale o intramuscolare, somministrato settimanalmente, da solo o associato a corticosteroidi sistemici, ed il nostro lavoro di revisione sulla casistica intende focalizzarsi in modo particolare su questo approccio terapeutico.

Il MTX è un analogo dell'acido folico con effetti anti-infiammatori ed anti-proliferativi che viene usato nel trattamento delle neoplasie dal 1953 e nella psoriasi dal 1958.

Agisce:

- Inibendo alcuni enzimi con il risultato di ottenere un incremento della concentrazione tissutale di adenosina, molecola con spiccata azione anti-infiammatoria.
- Inibendo la metionina sintetasi, con conseguente riduzione del mediatore infiammatorio S-Adenil Metionina.
- Inibendo la sintesi di DNA.

All'inizio, in dermatologia, il MTX è stato usato come risparmiatore di steroidi alla dose di 25-50mg/sett intramuscolari (anni '70), ma era associato a severi effetti tossici, pertanto per 20-25 anni ha visto una drastica riduzione dell'utilizzo nella pratica clinica, fino alla reintroduzione in dosaggi di 10-25mg/sett per via orale.

Al giorno d'oggi il ruolo del MTX nella terapia di molte malattie croniche immunologiche è ben stabilito.²³

Basse dosi di MTX sono il trattamento di prima scelta nell'artrite reumatoide non responsiva ai FANS ed è utilizzato anche nella psoriasi, LES, sclerosi multipla,

morbo di Crohn, vasculiti ANCA-positive, arterite a cellule giganti, sclerodermia, sarcoidosi, sindrome di Sjogren, scompenso cardiaco cronico, spondilite anchilosante, GVHD.⁴¹

È economico, suffragato da un'esperienza decennale e presenta rari effetti collaterali.

Sembrerebbe inoltre che, ai dosaggi comunemente impiegati, gli effetti anti-infiammatori siano maggiori degli effetti immunosoppressivi. Questa potrebbe essere la ragione della minore incidenza di infezioni nei pazienti trattati con MTX rispetto a quelli che assumono ciclosporina, ciclofosfamide, micofenolato mofetile o azatioprina.⁴²

Anche la somministrazione è semplice, essendo limitata ad una sola assunzione settimanale o, al massimo, a 3 somministrazioni in 24 ore.

Poiché può essere associato ad effetti collaterali gastrointestinali e l'assorbimento enterale presenta una variabilità del 20-80%, la via intramuscolare è da preferirsi.⁵¹

Più nello specifico l'assorbimento di MTX, somministrato oralmente a 7,5mg/settimana, è all'incirca equivalente a quello di un'analogia dose somministrata per via parenterale, tuttavia l'assorbimento orale crolla al 30% quando la dose settimanale supera i 15mg.⁴³

Interazioni importanti da considerare:

- I FANS ne modificano i dosaggi ematici in quanto possono aumentare il tempo richiesto per l'eliminazione
- In combinazione con trimetoprim-sulfametossazolo può causare una severa soppressione midollare
- Interagisce con la sulfasalazina e la fenitoina

Controindicazioni:

- Gravidanza in quanto è teratogeno e può indurre aborto
- Maschi con intenti di procreazione in quanto diminuisce la conta spermatica
- Malattie croniche quali epatite, cirrosi, leucemia e trombocitopenia
- Alcolisti
- Pazienti inaffidabili
- IRC. È importante valutare la funzionalità renale, infatti va usato con estrema cautela in caso di insufficienza renale in stadio 3 (velocità di filtrazione glomerulare(VFG) 30-59 mL/min) e 4 (VFG 15-29 mL/min)

mentre è controindicato in modo assoluto nei pazienti in stadio 5 (VFG<15mL/min)

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali sono solitamente modesti, autolimitanti e prevedibili, ma in una minoranza di pazienti possono essere maggiormente severi.

Effetti collaterali comuni:

- nausea
- anoressia
- vomito
- diarrea
- affaticamento
- malessere generale

Effetti collaterali rari:

- mielosoppressione. Si verifica nel 2-11% dei pazienti ed è potenzialmente fatale. Più comunemente si presenta come leucopenia, ma sono stati riportati come sintomi d'insorgenza anche agranulocitosi, trombocitopenia e pancitopenia.
- fibrosi epatica e polmonare, mucositi, infezioni, iperomocistenemia, anemia megaloblastica, letargia ed insufficienza renale.

La supplementazione con acido folico può prevenire la deficienza di folati incrementando la tolleranza complessiva e prevenendo l'anemia, la neutropenia, la stomatite e le ulcere orali.

Una revisione del gruppo Cochrane suggerisce che 5mg/settimana di acido folico diminuiscono gli effetti gastrointestinali avversi dell'80% senza interferire con l'efficacia.

Valutazioni laboratoristiche

Per escludere anemia severa ed insufficienza renale i pazienti dovrebbero essere monitorati attentamente 1 volta alla settimana per 4 settimane e poi 4 volte all'anno.

Fibrosi epatica e cirrosi si possono verificare con una dose cumulativa da 9.5gr a 26gr, tuttavia una biopsia epatica è stata suggerita al raggiungimento di 1-1.5gr complessivi, da ripetere ogni 1-1.5 gr.

Alcuni studi suggeriscono che tale biopsia potrebbe essere sopperita dalla determinazione dei livelli dell'aminopeptide protocollagene di tipo III.⁴³

Indicazioni della letteratura all'uso del MTX nel PB

Negli ultimi 50 anni il trattamento di scelta del PB si è basato sul cortisone sistemico, tuttavia le alte dosi necessarie per ottenere una risposta clinica sono generalmente mal tollerate, specialmente nei pazienti più anziani, e sono associate a molti effetti collaterali (sepsi, polmonite, sanguinamenti gastroenterici, innalzamento dei livelli di glucosio ematico, diabete mellito insulino-dipendente, osteoporosi, insufficienza cardiaca ed atrofia cutanea severa), nonché ad un più alto tasso di mortalità. Non meno importante poi è la corticofobia che spesso affligge i pazienti più anziani.

Per quanto la letteratura sia povera di studi inerenti l'uso del MTX nel PB esistono 2 articoli molto importanti che ne evidenziano l'efficacia e la sicurezza.^{23,41}

Al primo posto mettiamo una estesa revisione apparsa sul BJD del 2009.²³

In tale review sono stati considerati tutti i report in lingua inglese, con almeno 5 pazienti, in cui fosse presente una diagnosi clinica, istologica ed immunopatologica ed in cui fossero presenti dati di efficacia, spettro della risposta e follow up.

Sono stati valutati 6 studi per un totale di 62 pazienti affetti da PB e 17 affetti da pemfigoide cicatriziale.⁴⁴⁻⁴⁷

In 74 casi si è visto un miglioramento clinico, mentre gli eventi collaterali più frequenti sono stati nausea ed infezioni.

I 62 pazienti affetti da PB sono stati trattati con dosi di 5-25mg MTX settimanali:

- In 45 casi (3 studi) MTX è stato usato in monoterapia, con un miglioramento in 42 pazienti. Per quanto concerne i restanti 3 casi, si sono verificati 2 decessi per cause indipendenti al MTX, mentre 1 paziente non

ha mostrato miglioramento. A causa di ulcere coliche, anemia, trombopenia e pancitopenia, la sospensione del MTX è stata necessarie in 2 casi.

- In 17 casi (2 studi) MTX è stato utilizzato in associazione a corticosteroidi. In tutti i casi si è verificato un miglioramento, tuttavia si sono verificati 2 decessi per cause infettive: 1 per mucormicosi polmonare ed 1 per setticemia da *Pseudomonas*. Solo uno studio ha provveduto a fornire dati inerenti il decremento della dose di prednisone giornaliera che è risultata essere statisticamente significativa.

Dall'analisi dei dati è emerso che il 4% dei pazienti non ha mostrato miglioramento clinico, ma non è stato possibile stabilire caratteristiche specifiche per ognuno di loro che potesse addurre una qualche motivazione per la mancata risposta. È stata inoltre evidenziata una mortalità del 2,5% a causa del MTX, anche se un concorso di colpa (se non la parte principale) è da attribuire all'utilizzo concomitante di steroidi orali.

Tabella 2: tabella riassuntiva dei lavori inerenti la terapia con MTX

I 17 pazienti affetti da Pemfigoide cicatriziale (1 studio) sono stati trattati con dosi di 5-25mg MTX settimanali, in monoterapia (14) o associate a steroidi sistemici (3).

Un miglioramento si è verificato nell'88% dei pazienti, in 2 casi si è avuta una scarsa risposta e sono state necessarie 4 interruzioni per effetti collaterali.

Da tali dati è emerso che è un farmaco altamente efficace e ben tollerato, che si pone come prima scelta terapeutica in questa forma di pemfigoide.

Sicuramente 62 pazienti sono un numero relativamente esiguo, tuttavia in questa review non appare il secondo dei lavori menzionati poco sopra.⁴¹

Il motivo per cui tale articolo non è stato preso in considerazione nella revisione del BJD è che non soddisfa i prerequisiti stabiliti dagli autori, in esso infatti non è possibile individuare lo spettro dei responder, dei partial-responder e dei non-responder, né la durata della terapia per ognuno dei precedenti gruppi.

Non ci si può esimere però dal riportarlo in questa trattazione, non fosse altro perché rappresenta la più ampia casistica presente in letteratura con 98 casi complessivi.

I 98 pazienti affetti da PB sono stati trattati inizialmente con dosi di 5-15mg MTX settimanali: il dosaggio iniziale di MTX era di 5mg, associato a 5mg folina/die per 6gg + betametasone dipropionato 2vv/die, tale terapia veniva effettuata fino al controllo della malattia (definita come assenza di bolle per 3 giorni consecutivi). In caso di mancata risposta veniva effettuato un incremento nel dosaggio di MTX pari a 2,5mg/settimana.

In caso di mancata risposta veniva aggiunto prednisone alla dose di 10-20mg/die.

- In 61 casi MTX è stato usato in monoterapia
- In 37 casi MTX è stato utilizzato in associazione a prednisone. 19 di essi ricevevano già cortisonici prima della diagnosi, mentre in 18 è stato aggiunto per la mancata risoluzione dei sintomi.

Il follow up è stato eseguito per un tempo medio di 26 mesi.

Durante questo periodo in 5 pazienti si sono verificati effetti collaterali tali da richiedere la sospensione del farmaco (2 sintomi gastrointestinali, 1 anemia, 1 alveolite, 1 incremento delle transaminasi). La remissione è stata definita come assenza di bolle nuove dopo la discontinuazione del farmaco ed il tasso medio di

remissione dopo 24 mesi è stato del 43% nel gruppo 1 (solo MTX), ottenuta mediamente in 11 mesi e del 35% nel gruppo 2 (MTX + prednisone), ottenuta mediamente dopo 20 mesi.

Interessante notare come parallelamente, nei pazienti con controindicazioni verso MTX, sia stata eseguita una terapia con cortisonici sistemici nei pazienti gravi (15 pazienti) e cortisonici topici (25 paz) nelle forme lievi, ottenendo 0% remissioni nel primo caso e 83% nel secondo caso.

Come in molti altri studi l'età avanzata era associata con mortalità elevata ed è stata osservata una maggiore tendenza alla sopravvivenza nei pazienti in trattamento con MTX, per quanto non statisticamente significativa.

Recentemente, sulla base dell'osservazione, sostenuta da studi randomizzati e controllati, che la terapia topica rappresenta un trattamento di elezione, ma che con tale regime terapeutico la compliance può essere insufficiente, si possono avere effetti collaterali cutanei e difficoltà nell'assistenza, il gruppo francese delle malattie bollose ha proposto un nuovo schema terapeutico.⁴⁸

Hanno infatti effettuato uno studio retrospettivo su pazienti in cui il PB era stato portato a remissione con un breve ciclo di steroidi topici superpotenti e poi mantenuto in remissione con MTX a basso dosaggio.

Il loro studio include 70 pazienti (età media 82,7) in cui è stato effettuato un trattamento combinato topici + MTX di durata media di 12,3 settimane seguito da MTX (dosaggio medio 10mg) in monoterapia per una durata media di 8,48 mesi.

La remissione è stata ottenuta nel 100% dei pazienti entro un tempo medio di 21,9 giorni, con un controllo completo sul lungo periodo nel 76% dei casi ed almeno una recidiva nel 24% dei pazienti.

Per quanto concernono gli effetti avversi farmaco-correlati, questi, prevalentemente ematologici e gastrointestinali, hanno portato alla sospensione del farmaco nel 16% dei casi. Sei pazienti (9%) sono morti durante il periodo di follow-up con un decesso (1%) più probabilmente correlabile al trattamento.

Conclusioni inerenti l'uso del MTX nel PB

Tutti gli autori hanno convenuto su come MTX sia uno dei farmaci immunosoppressori maggiormente efficaci nel trattamento delle bullosi, sia nel pemfigo, sia, e soprattutto, nel PB dove ha evidenziato su 65 casi riportati in

letteratura un miglioramento clinico nel 95% dei casi, un tasso di fallimento pari al 1,6%, 2 sospensioni per effetti collaterali e 2 cause di morte attribuite al MTX.

Tale farmaco, utilizzato come monoterapia in bassa dose, sembra essere sicuro ed efficace ed è stato riportato che 8-10 mesi di terapia inducono una remissione sostenuta nel tempo.

Ricordiamo inoltre come nei pazienti più anziani, l'aggiunta di terapia fortemente immunosoppressive possa essere di detrimento agendo su un background di sistema immunitario in declino.

Il MTX a basse dosi sembrerebbe svolgere le sue attività terapeutiche maggiormente mediante meccanismi anti-infiammatori, piuttosto che immunosoppressivi, rendendo di fatto le complicanze infettive meno probabili rispetto a quanto non avvenga con azatioprina, micofenolato mofetile e ciclofosfamide.

D'altra parte, nonostante l'efficacia dei cortisonici topici, è innegabile come l'applicazione giornaliera su tutta la superficie corporea non sia di facile attuabilità, né ben sopportata dal paziente.

MTX viene pertanto raccomandato nei pazienti con controindicazioni ai corticosteroidi, nei pazienti più anziani con molti problemi medici contingenti ed in caso di terapie multiple.

È sicuramente farmaco di scelta in quei pazienti affetti contemporaneamente da PB e psoriasi, che sono più frequenti di quanto si potrebbe pensare dato che è stata dimostrata una prevalenza più alta di quella attesa.

Le evidenze che abbiamo a disposizione sembrerebbero porre il MTX come farmaco di scelta nei pazienti anziani per le proprietà di efficacia, tollerabilità, facilità di somministrazione e bassi costi, tuttavia queste evidenze sono di bassa qualità derivando soprattutto da case reports e case series.

In particolare, benché si sappia che MTX è un risparmiatore di steroidi, dati definitivi per supportare ciò non sono disponibili, così come non abbiamo dati sugli effetti del MTX sui livelli degli auto-anticorpi.

D'altra parte bisogna anche considerare che è molto difficile avere trial randomizzati quando ci si confronta con una malattia rara.

Rischio di recidiva e gestione del follow up

I dati più attendibili ci derivano da uno studio del gruppo francese delle malattie bollose. Si tratta di uno studio prospettico multicentrico della durata di 6 anni per identificare i fattori prognostici per eventuali recidive nel primo anno dopo la cessazione della terapia.⁴⁹

Il motivo per cui è importante conoscere quali fattori possano essere maggiormente predittivi per una recidiva sono da ricercarsi nel fatto che esse sono frequentemente associate alla reintroduzione della terapia di prima linea e, pertanto, sono associate ad un potenziale rischio di effetti collaterali cumulativi.

Nello studio di Bernard et al. sono stati arruolati 118 pazienti in terapia steroidea (sistemica o topica) che non presentavano lesioni da almeno 3 mesi e che non avevano ricevuto nei 6 mesi precedenti terapie immunosoppressive differenti dal corticosteroide.

Al momento dell'inclusione nello studio, la terapia veniva interrotta: nei pazienti in terapia sistemica si somministrava idrocortisone emisuccinato fino alla determinazione dei livelli di cortisolo, mentre in caso di terapia topica la sospensione avveniva immediatamente.

Oltre all'esame clinico, i pazienti sono stati sottoposti a biopsia per IF, conteggio degli eosinofili, determinazione di anticorpi anti BMZ ed ELISA BP180 test.

All'ingresso nello studio il 26.3% dei pazienti aveva una IF positiva ed il 60% aveva BP180 positivi (>9 IU/mL).

Per quanto concerne il follow up, 11 pazienti sono morti nel primo anno, 11 sono stati persi, 45 sono rimasti in remissione clinica e 51 hanno avuto almeno una recidiva (intesa come presenza di nuove bolle giornaliere per diversi giorni consecutivi, prurito ed eritema), anche se la maggior parte di esse si è verificata entro il primo mese.

Fattori predittivi di recidiva

Analisi univariata

- IF positiva. Valore predittivo positivo (PPV) 72%, Valore predittivo negativo (NPV) (ovvero il numero dei pazienti con IF negativa che non hanno avuto recidive) del 53%. [NdR. Il fatto che la IF positiva rappresenti un fattore predittivo di recidiva, giustifica la pratica della nostra Unità

Operativa ad effettuare una IF al momento del ricovero, indipendentemente dalla presenza di una diagnosi già accertata]

- Età elevata (superiore a 82 anni)
- Alto titolo ELISA-BP180 (intendendo con l'aggettivo alto un titolo 3 volte maggiore del valore di positività, ovvero 27 IU/mL).

Analisi multivariata

- Dall'analisi multivariata, il solo fattore rimasto indipendentemente predittivo era un valore di ELISA-BP180 ≥ 27 IU/mL (odds ratio 11.00). Tale valore presentava un PPV del 90.9% ed un NPV del 51%.

Implicazioni pratiche

Da questo studio emerge come un valore di ELISA-BP180 3 volte maggiore del normale valore positivo, al momento della sospensione della terapia rappresenti il principale fattore di rischio di recidiva nell'anno successivo.

In misura minore anche un'immunofluorescenza diretta positiva è un buon indicatore di possibile recidiva.

Poiché l'esecuzione di ELISA-BP180 non è sempre effettuabile in tutti i centri, è buona norma che almeno uno dei 2 test venga effettuato prima di interrompere la terapia, soprattutto in quei pazienti che stanno effettuando da lungo tempo una terapia di mantenimento, pur risultando clinicamente guariti.

Benché recidive si possano osservare anche a distanza di molti anni, nella pratica clinica il periodo di follow up, dopo aver interrotto la terapia steroidea, può essere limitato a 6 mesi in quanto, dai dati emersi dallo studio francese, sembrerebbero sufficienti per identificare la maggior parte delle recidive.

Progetto di ricerca

La Dermatologia dell'Università di Bologna è un centro autorizzato per prevenzione, sorveglianza, diagnosi e terapia della malattia rara "Pemfigoide Bolloso".

I pazienti che giungono presso l'ambulatorio malattie bollose, vengono sottoposti routinariamente a due biopsie, una da destinare all'esame istologico e l'altra da destinare all'immunofluorescenza diretta. Viene inoltre eseguita la ricerca anticorpale mediante "BP230/BP180-NC16a enzyme-linked immunosorbent assay (BP ELISA)" per valutare i livelli ematici di anticorpi specifici.

In attesa delle risposte diagnostiche ogni paziente viene trattato con una dose iniziale di 0,5 mg/kg/die di cortisonico (prednisone o metilprednisolone) fino al controllo della malattia.

Una volta raggiunto il controllo, viene aggiunto un risparmiatore di steroide.

I pazienti affetti da BP afferenti presso la nostra struttura vengono trattati preferenzialmente con basse dosi di MTX, somministrato settimanalmente.

Pertanto, se non sussistono controindicazioni o se la malattia non è limitata a poche sedi trattabili con un farmaco topico, viene iniziata la terapia con questo risparmiatore di steroide.

Nonostante la sua efficacia, MTX non è stato adeguatamente studiato nell'ambito del trattamento di PB e non è stato nemmeno menzionato nella recente revisione Cochrane dedicata al trattamento di questa malattia.³⁶

Quello che sorprende maggiormente è nei pochi studi che abbiamo a disposizione i dati in merito all'efficacia allo spettro della risposta e follow up sono alquanto deficitari ed inoltre in letteratura non esiste una valutazione sierologica dei pazienti in terapia con MTX che fornisca dati inerenti i titoli seriali o sequenziali degli anticorpi patogeni. Pertanto ci siamo prefissati l'obiettivo di valutare l'efficacia di MTX e della sua influenza sui titoli anticorpali patogenetici nei pazienti affetti da pemfigoide bolloso

Precisiamo che la nostra Unità Operativa possiede un proprio laboratorio di dermatologia, ove vengono indirizzate tutte le biopsie eseguite presso la struttura. Pertanto, tutte le diagnosi vengono effettuate secondo le procedure standard stabilite dalle linee guida per la malattia.

Obiettivi

Lo scopo dello studio è di verificare l'efficacia del farmaco MTX come risparmiatore di steroide nei pazienti affetti da pemfigoide bolloso, nonché determinare l'influenza di tale risparmiatore di steroide sugli anticorpi specifici della malattia.

Obiettivo primario

Valutazione dell'efficacia del farmaco MTX come risparmiatore di steroide nei pazienti affetti da PB, sulla base della remissione clinica iniziale e del mantenimento della risposta protratto nel tempo.

Obiettivi secondari

- a) Valutazione della tolleranza (tipo e severità degli eventi avversi) di questo regime terapeutico.
- b) Valutazione dell'influenza di MTX su titoli sierici degli anticorpi patogenetici (BP180 e BP230).

Materiali e metodi

Disegno dello studio

Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti con diagnosi accertata di PB, sulla base dei criteri istologici relativi a microscopia ottica ed immunofluorescenza diretta.

Sono stati arruolati tutti i pazienti in terapia con MTX con una diagnosi di PB effettuata per la prima volta nel periodo compreso fra il 01/06/2007 e 01/06/2014.

Per quanto concerne la valutazione anticorpale sono stati considerati esclusivamente i pazienti con prima diagnosi limitata al periodo 01/01/2012 - 01/06/2014.

Pazienti MTX 2007-2014

La selezione dei pazienti è stata fatta valutando le cartelle cliniche dell'ambulatorio malattie bollose limitando la ricerca al periodo 01/06/2007 – 01/06/2014.

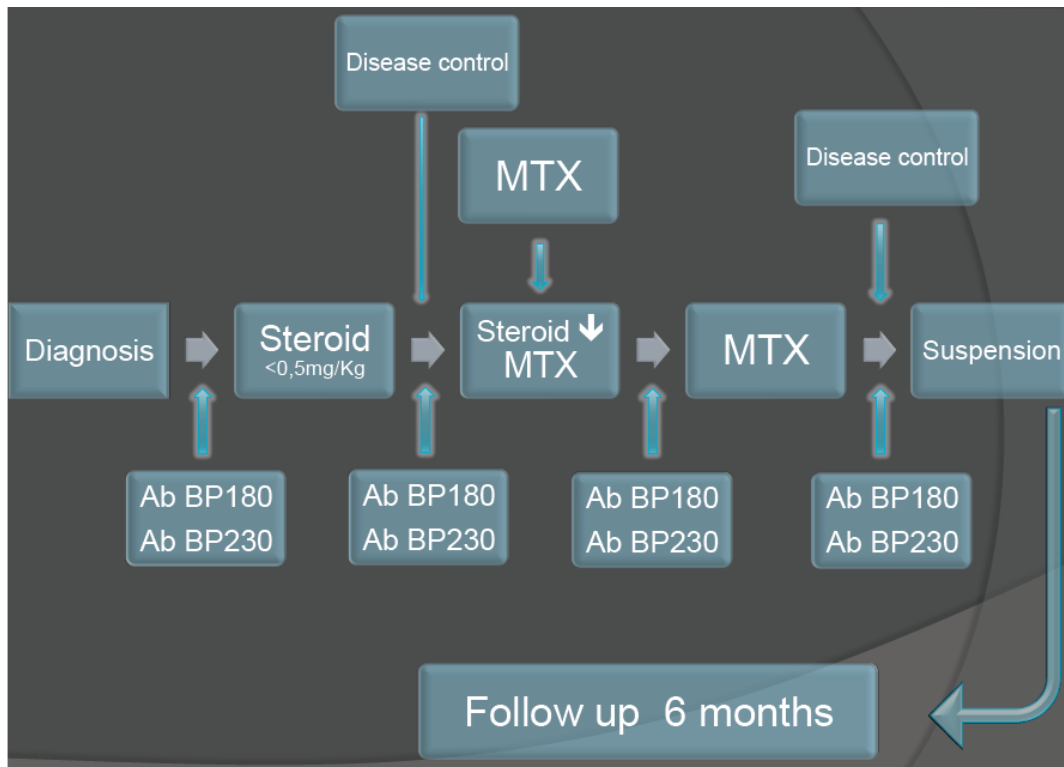
Sono stati presi in considerazione solo pazienti con diagnosi istologica di Pemfigoide Bolloso certa e suffragata da una IFD positiva e che avessero eseguito almeno una volta terapia con MTX.

Sono stati presi in considerazione per ogni paziente: condizione attuale (vivo/deceduto), sesso, età attuale o al decesso, diagnosi, età alla diagnosi, età all'insorgenza, durata della malattia prima della diagnosi, ultima valutazione, durata del follow up (mesi intercorsi fra diagnosi ed ultima valutazione), severità della malattia alla diagnosi, severità della malattia all'ultima valutazione, patologie concomitanti, farmaci assunti per altre patologie, terapie assunte per il trattamento del pemfigoide, eosinofilia ematica, valori anticorpali misurati con metodica ELISA.

Valutazione anticorpale – Pazienti 2012-2014

Sono stati inclusi nello studio dei livelli anticorpali tutti i pazienti afferenti all'ambulatorio malattie bollosi, rispondenti ai criteri di inclusione ed idonei ad terapia con MTX.

Schema terapeutico nei pazienti sottoposti a monitoraggio degli anticorpi



- Ogni paziente è stato trattato con una dose iniziale di 0,5 mg/kg/die di steroide fino al controllo della malattia.
- Una volta raggiunto il controllo, è stato aggiunto MTX come risparmiatore di steroide.
- MTX è stato somministrato per via parenterale (IM/SC) ad una dose settimanale peso dipendente (10mg pazienti <math><75\text{Kg}</math>; 15mg pazienti $>75\text{Kg}$), è stata inoltre fornita una supplementazione di acido folico: 5mg il giorno dell'iniezione e 5mg il giorno successivo.
- La dose di steroide è stata gradualmente ridotta fino alla sospensione totale, ove possibile. La riduzione è stata pari a 4 o 5 mg/settimana, a seconda della molecola utilizzata.
- Successivamente MTX è stato gradualmente ridotto fino alla sospensione totale ove possibile. La riduzione di MTX è stata operata o riducendo il dosaggio o incrementando gli intervalli di somministrazione.

In caso di recidive durante il decalage dei farmaci è stato ripristinato il dosaggio precedentemente in grado di ottenere un controllo della malattia.

Ricerca anticorpale

La ricerca anticorpale sierologica, ove possibile è stata effettuata almeno 4 volte:

1. Prima dell'inizio del trattamento, a scopo diagnostico;
2. Quando si è raggiunto il controllo della malattia completo, ottenuto mediante terapia steroidea;
3. Quando è stata interrotta la terapia steroidea;
4. Per decidere se MTX potesse essere sospeso.

Parametri valutati

- La gravità clinica iniziale.
- Dosaggio iniziale, successive modifiche e durata di steroide e MTX.
- Percentuale di pazienti che hanno raggiunto una remissione clinica completa e il tempo medio per raggiungerla.
- Numero di recidive, durante o dopo la fine del trattamento.
- Tipo e classificazione di effetti avversi e loro possibile relazione con il trattamento.

Sono stati inoltre presi in considerazione per ogni paziente: sesso, età, età alla diagnosi, età all'insorgenza, durata della malattia prima della diagnosi, patologie concomitanti, farmaci assunti per altre patologie.

Scala valutativa della severità

Per la valutazione dell'entità della malattia, allo scopo di uniformare i dati presenti sulle cartelle cliniche ed ambulatoriali, non esistendo una scala di gravità validata, né una metodologia universalmente utilizzata, abbiamo deciso di uniformarci ai metodi di due fra i principali lavori presenti in letteratura, apportando alcune modifiche in modo da avere un più ampio ventaglio di scelte.^{36,42}

Da questa procedura è emersa è la seguente classificazione:

- **Classe 0** Assenza di bolle
- **Classe 1** Presenza di bolle in numero compreso fra 1 e 10
- **Classe 2** Presenza di bolle in numero > di 10

Abbiamo poi introdotto il postfisso “-P” per riferirci a quei casi in cui, pur in assenza di bolle, erano presenti altre manifestazioni cutanee; ci riferiamo pertanto ad esse con la lettera P (Pomfi/Prurito/Patches).

- **Classe 0-P:** assenza di bolle, ma presenza di Pomfi/Prurito/Patches

Parimenti, in altri casi, erano presenti manifestazioni mucose, accompagnate o meno dalla presenza di bolle a livello cutaneo.

In questi casi abbiamo utilizzato il postfisso “-M”

- **Classe 0-M:** assenza di bolle, ma presenza di lesioni mucose
- **Classe 1-M/Classe 2-M:** presenza di bolle accompagnate da lesioni mucose

Criteria di inclusione ed esclusione

Criteria di inclusione	Criteria di esclusione
<p>Diagnosi istologica di PB ottenuta sulla base di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esame in microscopia ottica - Depositi lineari di IgG e/o complemento alla immunofluorescenza diretta 	<p>Trattamenti immunosoppressivi sistemici effettuati nei 3 mesi precedenti la diagnosi e protratti per un periodo di tempo superiore alle 2 settimane</p>
<p>Riscontro sierologico di BP180 e/o BP230</p>	<p>Controindicazioni all'utilizzo di MTX</p>

Dati e schede pazienti

Guida alla lettura

Paz. N. – AaBb : codice di riferimento

- **Condizione attuale:** Vivo/Deceduto
- **Sesso:** M/F
- **Età:** età attuale o al decesso.
- **Diagnosi:** PB cutaneo o PB cutaneo con coinvolgimento mucoso.
- **Età alla diagnosi**
- **Età all'insorgenza**
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** indica quanto tempo è trascorso fra l'inizio dei sintomi e la formulazione della diagnosi.
- **Ultima valutazione:** ultima volta che il paziente è stato visitato.
- **Follow up dalla diagnosi:** mesi intercorsi fra diagnosi ed ultima valutazione.
- **Entità della malattia alla diagnosi:** classe 0/1/2 (vedi sopra).
- **Entità della malattia all'ultima valutazione: PRESENTE/GUARITO.**
Inoltre vedi entità alla diagnosi.
- **Patologie concomitanti:** patologie sistemiche rilevanti.
- **Farmaci assunti per altre patologie:** principali farmaci sistemici.
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - **Anticorpi anti PB (BP180/230):** valori espressi in UA:
>20=positivo

- **Condizione attuale:** Viva
- **Sesso:** F
- **Età:** 84aa
- **Diagnosi:** Pemfigoide bolloso
- **Età alla diagnosi:** 83aa
- **Età all'insorgenza:** 83aa
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 30gg
- **Ultima valutazione:** 14/05/2014
- **Follow up dalla diagnosi:** 1 anno
- **Entità della malattia alla diagnosi:** Classe 2
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** Classe 1
- **Patologie concomitanti:** Progresso TIA, CIC, Demenza Senile
- **Farmaci assunti per altre patologie:** ASA, Clopidogrel, Lansoprazolo, Nitroglicerina, Metoprololo, Atorvastatina
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci effettuati: alla diagnosi inizia Metilprednisolone 0,5mg/Kg, dopo 2 settimane inizia MTX 10mg fl – 1v/sett
 - Farmaci attuali: Cortisonici topici
- **Anticorpi anti PB:**

	14/01/2013	28/01/2013
Attività	Classe 2	Classe 1
Farmaco	Esordio	Medrol - pre MTX
BP180	95 UA	75 UA
BP230	16 UA	14 UA

La paziente sospende MTX dopo la prima infusione, in quanto dopo 3 giorni di terapia si è verificato un episodio di lipotimia, epistassi e vomito con coaguli ematici, venendo pertanto ricoverata.

Dimessa con diagnosi di IRA e sepsi con elevata carica micotica nelle urine.

MTX

Dosaggio: 10mg/fl – 1v/sett

Durata: 1 sola somministrazione

Risultati: sospeso per lipotimia, epistassi e vomito con coaguli ematici

- **Condizione attuale:** Vivo
- **Sesso:** M
- **Età:** 79 anni
- **Diagnosi:** Pemfigoide bolloso. Indotto da farmaci?
- **Età alla diagnosi:** 73 anni
- **Età all'insorgenza:** 73 anni
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 30gg
- **Ultima valutazione:** 2014
- **Follow up dalla diagnosi:** 6 anni
- **Entità della malattia alla diagnosi:** classe 2. Insorto con lesioni eritematose, alcune bollose, altre pomfoidi, pruriginose diffuse al tronco
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** **GUARITO.** Classe 0
- **Patologie concomitanti:** ipertensione arteriosa, pregresso carcinoma laringeo, ipercolesterolemia
- **Farmaci assunti per altre patologie:**
 - Farmaci sospesi: ACE-inibitore. Farmaci in corso: amiloride+ diuretico tiazidico, statina, calcio antagonista
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: 2008 triarncinolone+antistaminico, metilprednisolone (im/os)+MTX, MTX, steroidi topici. 2009 MTX 15mg/10gg.
 - Farmaci attuali: nessuno
- **Anticorpi anti PB:**

	2011	2014
Attività	Classe 0	Classe 0
Farmaco	Nessuno	Nessuno
BP180	8 UA	5 UA
BP230	3 UA	3 UA

MTX

Dosaggio: 15mg/fl – inizialmente 1v/sett poi ogni 10gg

Durata: 40 settimane

Risultati: Guarigione

Paz. N. 3 – BiCl

- **Condizione attuale:** Viva
- **Sesso:** F
- **Età:** 85 anni
- **Diagnosi:** Pemfigoide Bolloso
- **Età alla diagnosi:** 80 anni
- **Età all'insorgenza:** 80 anni
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 180gg
- **Ultima valutazione:** 2014
- **Follow up dalla diagnosi:** 5 anni
- **Entità della malattia alla diagnosi:** Classe 2
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** Classe 1
- **Patologie concomitanti:** ipertensione arteriosa, diverticolosi del colon, stenosi carotidea
- **Farmaci assunti per altre patologie:**
 - Farmaci sospesi: ace inibitore-diuretico tiazidico
 - Farmaci attuali: sartano + diuretico tiazidico, ASA, idroxizina
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci progressi: metilprednisolone os, deflazacort; 2011 reparto: azatioprina [sospesa, per nausea] +clobetasolo crema; 2011 DH: metilprednisolone iv, os + MTX
 - Farmaci attuali: metilprednisolone
- **Anticorpi anti PB**

	05/2011	06/2012	05/2014
Attività	Classe 2	Classe 0	Classe 1 - Recidiva
Farmaco	Esordio	Steroide in fase di sospensione	Nessuna terapia
BP180	38 UA	5 UA	25 UA
BP230	68 UA	7 UA	6 UA

MTX

Dosaggio: 10mg/fl –1v/sett

Durata: 2 settimane

Risultati: sospeso, per anemia, dopo 2 settimane

- **Condizione attuale:** viva
- **Sesso:** F
- **Età:** 79
- **Diagnosi:** Pemfigoide bolloso. Recidiva da farmaco o paraneoplastico.
- **Età alla diagnosi:** 78
- **Età all'insorgenza:** 78
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 45gg
- **Ultima valutazione:** 2015
- **Follow up dalla diagnosi:** 20 mesi
- **Entità della malattia alla diagnosi:** Classe 2
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** Classe 0
- **Patologie concomitanti:** Trombosi venosa, Ca Mammario
- **Farmaci assunti per altre patologie:** ASA
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: remissione con Deltacortene 50mg/die, poi scalato fino a 10 mg/die
A Dicembre 2013, pur mantenendo 10mg, riaccensione della malattia assume delcortene 25mg/die ed aggiunge AZA 50mg
24/02/2014 Deltacortene 25 + Mtx 10 + Mammografia
 - Farmaci attuali: Deltacortene
- **Anticorpi anti PB:**

	02/2014	02/2015
Attività	Classe 2	Classe 0
Farmaco	Deltacortene + AZA → - AZA,+MTX	Deltacortene
BP180	>200 UA	47 UA
BP230	3 UA	4 UA

MTX

Dosaggio: 10mg/fl –1v/sett

Durata: 2 settimane

Risultati: sospeso, dopo una infusione, per aver scoperto un Ca duttale della mammella

- **Condizione attuale:** Viva
- **Sesso:** F
- **Età:** 88 anni
- **Diagnosi:** Pemfigoide Bolloso
- **Età alla diagnosi:** 84 anni
- **Età all'insorgenza:** 83 anni
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 365 giorni
- **Ultima valutazione:** 2014
- **Follow up dalla diagnosi:** 4 anni
- **Entità della malattia alla diagnosi:** Classe 2
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** Classe 0
- **Patologie concomitanti:** CIC, Ipertensione arteriosa, stenosi carotidea
- **Farmaci assunti per altre patologie:** β -bloccante, nitrato, calcioantagonista, statina, sartano
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: prednisone + MTX 10mg/sett (fino a miglioramento) → passata a solo MTX 15mg/10gg → peggiorata, clobetasolo. Dopo 3 settimane dalla sospensione di steroide e terapia con solo MTX, recidiva e passaggio in classe 2.
 - Farmaci attuali: MTX + prednisone
- **Anticorpi anti PB:**

	4/2011	01/2012	01/2014	2/2014
Attività	Classe 2	Classe 0	Classe 0	Classe 2
Farmaco	Nessuno → Deltacortene	Deltacortene → + MTX	Delta + MTX → - Delta	MTX → Delta
BP180	164 UA	101 UA	85 UA	120 UA
BP230	3 UA	<2 UA	3 UA	4 UA

MTX

Dosaggio: 10/15mg/fl –1v/sett / ogni 10gg

Durata: 3 anni

Risultati: Necessario steroide, senza si è verificata una recidiva importante

Paz. N. 6 – BoDo

- **Condizione attuale:** viva
- **Sesso:** F
- **Età:** 85 anni
- **Diagnosi:** Pemfigoide Bolloso
- **Età alla diagnosi:** 82 anni
- **Età all'insorgenza:** 82 anni
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 30gg
- **Ultima valutazione:** 2014.
- **Follow up dalla diagnosi:** 3 anni
- **Entità della malattia alla diagnosi:** Classe 1.
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** Classe 1.
- **Patologie concomitanti:** Ipertensione arteriosa, stenosi carotidea, CIC, diabete
- **Farmaci assunti per altre patologie:** ticlopidina, β -bloccante, statina, lisina acetilsalicilato, α -bloccante, inibitore pompa protonica, ipoglicemizzante orale
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: trattata con steroidi sistemici per 7 mesi poi 1 anno senza bolle , poi clobetasolo, MTX 10mg/sett + metilprednisolone. A giugno 2012 sospende tutto, poi recidive trattate solo con topici e zaditen. A settembre 2013 Kenacort.
 - Ultima terapia: topici
- **Anticorpi anti PB:**

	26/4/2011
Attività	Classe 1
Farmaco	Medrol+MTX
BP180	51 UA
BP230	13 UA

MTX

Dosaggio: 10mg/sett

Durata: 2 anni

Risultati: discreto controllo delle manifestazioni

Paz. N. 7 – CuMa

- **Condizione attuale:** deceduta
- **Sesso:** F
- **Età:** 86 anni
- **Diagnosi:** Pemfigoide Bolloso
- **Età alla diagnosi:** 82 anni
- **Età all'insorgenza:** 82 anni
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 30gg
- **Ultima valutazione:** 2012
- **Follow up dalla diagnosi:** 35 mesi
- **Entità della malattia alla diagnosi:** Classe 2
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** classe 0-P
- **Patologie concomitanti:** ipertensione arteriosa
- **Farmaci assunti per altre patologie:** ASA
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: 2008 Metilprednisolone iv os ed antistaminici → recidiva. 2009 metilprednisolone + MTX 10mg/10gg, poi solo MTX
 - Ultimo trattamento: metilprednisolone e clobetasolo
- **Anticorpi anti PB:** non disponibili

MTX

Dosaggio: 10mg ogni 10gg

Durata: 6 mesi

Risultati: dopo la dimissione ha assunto MTX per 2 mesi, poi curata dal MMG con metilprednisolone avendo interpretato le lesioni pomfoidi come orticaria. In caso di formazione di bolle utilizzava clobetasolo

Paz. N. 8 – GiDo

- **Condizione attuale:** Vivo
- **Sesso:** M
- **Età:** 75 anni
- **Diagnosi:** Pemfigoide Bolloso.
- **Età alla diagnosi:** 71 anni
- **Età all'insorgenza:** 70 anni
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 180gg
- **Ultima valutazione:** 2011
- **Follow up dalla diagnosi:** 4 anni
- **Entità della malattia alla diagnosi:** Classe 2
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** Classe 0-P
- **Patologie concomitanti:** ipertensione arteriosa. IRC. BPCO
- **Farmaci assunti per altre patologie:** ACE-inibitore
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: 5 boli da 1200mg di prednisone. Recidiva dopo 3-4 mesi; prednisone, metilprednisolone deflazacort, azatioprina
Farmaci durante il ricovero: metilprednisolone + MTX
 - Farmaci attuali: Deflan Dapsone
- **Anticorpi anti PB:**

	27/04/2011	06/2012	2/2012
Attività	Classe 1	Classe 1	Classe 0
Farmaco	MTX+steroidi	MTX+steroidi	Dapsone+steroidi
BP180	67 UA	25 UA	42 UA
BP230	155 UA	123 UA	133 UA

Note: esami effettuati in data 27/4 con paziente in Classe 1.

Riferisce l'insorgenza della malattia in seguito a cicli di ozono terapia

MTX

Dosaggio: 10-15mg / da 7 a 15gg

Durata: 3 anni

Risultati: controllo della malattia con alcune recidive, poi sospeso da ORL per epistassi ripetute

- **Condizione attuale:** Vivo
- **Sesso:** M
- **Età:** 75 anni
- **Diagnosi:** Pemfigoide bolloso
- **Età alla diagnosi:** 70 anni
- **Età all'insorgenza:** 69 anni
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 180gg
- **Ultima valutazione:** 2014
- **Follow up dalla diagnosi:** 5 anni
- **Entità della malattia alla diagnosi:** classe 1
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** Classe 0-P.
- **Patologie concomitanti:** ipertensione arteriosa
- **Farmaci assunti per altre patologie:** sartano+diuretico tiazidico
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: metilprednisolone, guarito dopo 2 mesi. Rimasto 4 mesi senza terapia prima della recidiva; metilprednisolone + MTX, poi solo MTX 15mg/sett
 - Farmaci attuali: MTX
- **Anticorpi anti PB:**

	9/05/2011	1/2014
Attività	Classe 0-P	Classe 0-P
Farmaco	Nessuna terapia	MTX
BP180	138 UA	67 UA
BP230	9 UA	5 UA

Il paziente, dopo un anno dall'ultimo controllo, si è presentato alla nostra attenzione con cute indenne da lesioni bollose o esiti di esse, ma con lesioni pomfoidi e prurito. Non assumeva alcuna terapia.

MTX

Dosaggio: 10-15mg/sett

Durata: 3 anni

Risultati: permane prurito

- **Condizione attuale:** Vivo
- **Sesso:** M
- **Età:** 85 anni
- **Diagnosi:** Pemfigoide bolloso
- **Età alla diagnosi:** 82 anni
- **Età all'insorgenza:** 82 anni
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 30gg
- **Ultima valutazione:** 2011
- **Follow up dalla diagnosi:** 39 mesi
- **Entità della malattia alla diagnosi:** classe 1 e forte purito
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** **GUARITO.** Classe 0. Da luglio 2010 non ha più lesioni, sospeso farmaci da settembre 2010
- **Patologie concomitanti:** ipertensione arteriosa, BPCO
- **Farmaci assunti per altre patologie:** ASA
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: 2008 metilprednisolone (senza risposta, recidiva alla riduzione) + MTX; 2009 metilprednisolone + MTX. Migliora riducendo vino. 2010 ha sospeso MTX 15mg/sett in settembre
 - Farmaci attuali: nessuno
- **Anticorpi anti PB:**

	9/5/2011	9/5/2011
Attività	Classe 0	Classe 0
Farmaco	Sospensione MTX	Nessuna terapia
BP180	3 UA	1 UA
BP230	5 UA	3 UA

MTX

Dosaggio: 15mg/sett

Durata: 3 anni

Risultati: remissione

- **Condizione attuale:** viva
- **Sesso:** F
- **Età:** 92
- **Diagnosi:** Pemfigoide bolloso
- **Età alla diagnosi:** 91
- **Età all'insorgenza:** 91
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 10gg
- **Ultima valutazione:** 2014
- **Follow up dalla diagnosi:** 1 anno
- **Entità della malattia alla diagnosi:** Classe 2
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** Classe 0
- **Patologie concomitanti:** IMA, FA
- **Farmaci assunti per altre patologie:** Bisoprololo, furosemide, amiodarone
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: Medrol, Medrol + MTX
 - Farmaci attuali: Clobetasolo topico
- **Anticorpi anti PB:**

	1/2014	
Attività	Classe 2	Classe 0
Farmaco	Medrol	Inizia Medrol
BP180	22 UA	23 UA
BP230	18 UA	18 UA

In data 19/12/2013, dopo 3 giorni dalla prima infusione di MTX, sospende il farmaco per innalzamento degli enzimi epatici. In data 14/01/2014 vomito alimentare e giunge al PS con “ipotensione marcata, FA e rialzo degli enzimi epatici”, è stata trasferita in UTIC la sera dell'ingresso. La viene trasferita dalla cardiologia alla geriatria con diagnosi "Episodio di FA ad elevata frequenza di risposta ventricolare in corso di shock settico da Klebsiella Pneumoniae”

MTX

Dosaggio: 10mg/fl – 1v/sett

Durata: 1 sola somministrazione

Risultati: sospeso per innalzamento delle transaminasi

Paz. N. 12 – NaCl

- **Condizione attuale:** Viva
- **Sesso:** F
- **Età:** 71 anni
- **Diagnosi:** PB
- **Età alla diagnosi:** 67 anni
- **Età all'insorgenza:** 66 anni
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 60gg
- **Ultima valutazione:** 2014
- **Follow up dalla diagnosi:** 4 anni
- **Entità della malattia alla diagnosi:** classe 1
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** Classe 0
- **Patologie concomitanti:** ipertensione arteriosa, glaucoma bilaterale
- **Farmaci assunti per altre patologie:**
 - F. sospesi: ACE-inibitore. F. in corso: β -bloccante, sartano
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: 2010 metilprednisolone + AZA, sospeso dopo 1 mese \rightarrow 3 mesi di benessere \rightarrow recidiva \rightarrow deflazacort. 2011 scalato deflazacort, passa a metilprednisolone associa MTX 10-15mg/sett, 2012 giugno sospensione tp, luglio riprende MTX. 2013 agosto sospende MTX. 2014 gennaio Zaditen + clobesol al bisogno, settembre recidiva
 - Farmaci attuali: Zaditen + clobesol al bisogno
- **Anticorpi anti PB:**

	10/05/2011
Attività	Classe 0-P
Farmaco	Deflazacort
BP180	1 UA
BP230	1 UA

MTX

Dosaggio: 10-15mg ogni 7-14gg

Durata: intermittente 3 anni complessivi

Risultati: buon controllo

- **Condizione attuale:** viva
- **Sesso:** F
- **Età:** 65
- **Diagnosi:** Pemfigoide bolloso
- **Età alla diagnosi:** 62
- **Età all'insorgenza:** 62
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 27gg
- **Ultima valutazione:** 2014
- **Follow up dalla diagnosi:** 3 anni
- **Entità della malattia alla diagnosi:** Classe 2
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** Classe 0
- **Patologie concomitanti:** K mammella (94, con recidiva 2008 e 2012)
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: per due anni terapia steroidea, sospesa nel 2012, recidiva 1 anno dopo. Nel 2013 inserisce medrol + MTX
 - Farmaci attuali: MTX
- **Anticorpi anti PB:**

	11/2011	7/2013	8/2013	1/2014	6/2014
Attività	Classe 2	Classe 2 recidiva	Classe 1	Classe 0	Classe 0
Farmaco	Esordio	Nessuna tp → Medrol	Medrol → + MTX	Medrol + MTX → - Medrol	MTX
BP180	165 UA	152 UA	124 UA	67 UA	55 UA
BP230	ND	5 UA	6 UA	<2 UA	<2 UA

MTX

Dosaggio: 10mg/sett

Durata: 18 mesi

Risultati: controllo senza remissione

- **Condizione attuale:** viva
- **Sesso:** F
- **Età:** 93 anni
- **Diagnosi:** Pemfigoide Bolloso
- **Età alla diagnosi:** 88 anni
- **Età all'insorgenza:** 88 anni
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 60gg
- **Ultima valutazione:** 2010
- **Follow up dalla diagnosi:** 5 anni
- **Entità della malattia al ricovero:** classe 2
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** classe 0
- **Patologie concomitanti:** anemia, ipertensione, decadimento cognitivo, cataratta
- **Farmaci assunti per altre patologie:** calcioantagonista, sertralina
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: prednisone e MTX 10-15mg/sett
 - Farmaci attuali : MTX 15mg ogni 20gg + prednisone
- **Anticorpi anti PB:**

	01/2013			
Attività	Classe 1 recidiva	Classe 0 controllo	Classe 0 Toglie Delta	Classe 0 Solo MTX
Farmaco	nessuno	Deltacort. → + MTX	Delta + MTX → - Delta	MTX
BP180	33 UA	58 UA	46 UA	38 UA
BP230	109 UA	120 UA	95 UA	129 UA

MTX

Dosaggio: 10-15mg/ sett-10gg-20gg

Durata: 4 anni

Risultati: discreto controllo, con alcune recidive

- **Condizione attuale:** Viva
- **Sesso:** F
- **Età:** 91 anni
- **Diagnosi:** Pemfigoide Bolloso
- **Età alla diagnosi:** 87 anni, clinica, non IF. 88 anni, confermata da IF
- **Età all'insorgenza:** 86 anni
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 210gg(clinica); 450gg(isto)
- **Ultima valutazione:** 2014
- **Follow up dalla diagnosi clinica:** 5 anni
- **Entità della malattia alla diagnosi:** Classe 2
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** Classe 0
- **Patologie concomitanti:** pregresso TIA, ipertensione arteriosa
- **Farmaci assunti per altre patologie:** ASA, diuretico risparmiatore di K⁺, ACE-inibitore

- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: metilprednisolone os, metilprednisolone os + MTX
 - Farmaci attuali: Deflazacort
- **Anticorpi anti PB:**

	22/04/2011	12/2011	11/2013
Attività	Classe 0	Classe 0	Classe 0
Farmaco	MTX	MTX	Deflazacort
BP180	59 UA	64	45
BP230	5 UA	4	6

MTX

Dosaggio:

Durata: 2 anni

Risultati: sospeso e ripreso mtx per peggioramento, ma non lo esegue per incompatibilità con coumadin. Inoltre gastrite ed emesi

Paz. N. 16 – RiDo

- **Condizione attuale:** vivo
- **Sesso:** M
- **Età:** 61
- **Diagnosi:** Pemfigoide bolloso
- **Età alla diagnosi:** 61
- **Età all'insorgenza:** 61
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 2 settimane
- **Ultima valutazione:** 2014
- **Follow up dalla diagnosi:** 8 mesi
- **Entità della malattia alla diagnosi:** classe 2
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** classe 0
- **Patologie concomitanti:** psoriasi
- **Farmaci assunti per altre patologie:** /
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: Medrol, medrol + MTX
 - Farmaci attuali: MTX sc 10mf 1v/sett
- **Anticorpi anti PB:**

	7/4/2014	12/05/2014	
Attività	Classe 2	Classe 0	Classe 0
Farmaco	Diagnosi → Medrol	Medrol → + MTX	Medrol+MTX → - Medrol
BP180	75 UA	123 UA	135 UA
BP230	<2 UA	<2 UA	<2 UA

MTX

Dosaggio: 10-15 1v/sett

Durata: 8 mesi

Risultati: controllo della malattia

- **Condizione attuale:** Vivo
- **Sesso:** M
- **Età:** 63 anni
- **Diagnosi:** Pemfigoide bolloso
- **Età alla diagnosi:** 59 anni
- **Età all'insorgenza:** 59 anni
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 15gg
- **Ultima valutazione:** 2014
- **Follow up dalla diagnosi:** 4 anni
- **Entità della malattia alla diagnosi:** classe 2
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** **GUARITO.** Classe 0.
- **Patologie concomitanti:** ipertensione, asma, cataratta
- **Farmaci assunti per altre patologie:** sartano, benzodiazepina

- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: 2010: clobetasolo metilprednisolone+MTX. Peggiorato alla sospensione dello steroide. Reinserisce il metilprednisolone. Peggiorato nuovamente alla risospensione dello steroide. 2011: metilprednisolone+MTX 10mg/sett clobetasolo, MTX, Zaditen
 - Farmaci attuali: nessuno
- **Anticorpi anti PB:**

	01/04/2011	4/2012	9/2012
Attività	Classe 1	Classe 0	Classe 0
Farmaco	MTX	MTX → -MTX	Zaditen
BP180	87 UA	18	16
BP230	2 UA	2	2

MTX

Dosaggio: 10mg/sett

Durata: 2 anni

Risultati: MTX per due anni e bolle assenti da 15 mesi

Paz. N. 18 – SaLe

- **Condizione attuale:** viva
- **Sesso:** F
- **Età:** 80
- **Diagnosi:** Pemfigoide bolloso
- **Età alla diagnosi:** 78
- **Età all'insorgenza:** 78
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 3 mesi
- **Ultima valutazione:** 2014
- **Follow up dalla diagnosi:** 2 anni
- **Entità della malattia alla diagnosi:** Classe 2
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** Classe 1
- **Patologie concomitanti:** ipertensione, ipotiroidismo, osteoporosi
- **Farmaci assunti per altre patologie:**
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: Deltacortene, Delta+ MTX 10mg, Dirahist, Metilprednisone, Colchicina, Idrossiclorochina, Dapsone (sospeso per MetaHB)
 - Farmaci attuali: Dapsone + Deltacortene
- **Anticorpi anti PB:**

	5/2013
Attività	Classe 2
Farmaco	Deltacortene
BP180	6 UA
BP230	4 UA

MTX

Dosaggio: 10mg/sett

Durata: 6 settimane

Risultati: nessun controllo

-

Paz. N. 19 – SpPa

- **Condizione attuale:** Vivo
- **Sesso:** M
- **Età:** 71 anni
- **Diagnosi:** Pemfigoide
- **Età alla diagnosi:** 67 anni
- **Età all'insorgenza:** 67 anni
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 40gg
- **Ultima valutazione:** 2014
- **Follow up dalla diagnosi:** 4 anni
- **Entità della malattia alla diagnosi:** classe 2
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** **GUARITO.** Classe 0
- **Patologie concomitanti:** asma allergico, ipertensione arteriosa
- **Farmaci assunti per altre patologie:** β -bloccante, lisina acetilsalicilato, ACE-inibitore
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: 2010 prednisone [non sufficiente da solo a controllare la patologia] + MTX, poi solo MTX 15mg/2sett, dimesso con solo MTX, poi sospeso. Libero dalla malattia per 2 mesi, poi recidiva; 2011 MTX + metilprednisolone per coinvolgimento del faringe, MTX 10mg/sett
 - Farmaci attuali: nessuno
- **Anticorpi anti PB:**

	22/04/2011	23/01/2012	15/10/2012	21/01/2013
Attività	Classe 1	Classe 0	Classe 0	Classe 0
Farmaco	Nessuno → Medrol	Medrol → + MTX	Medrol + MTX → - Medrol	MTX → -MTX
BP180	85 UA	25 UA	21 UA	17 UA
BP230	3 UA	<2 UA	<2 UA	<2 UA

MTX

Dosaggio: 10/15mg ogni 7-20gg

Durata: 2 anni

Risultati: remissione

- **Condizione attuale:** Viva
- **Sesso:** F
- **Età:** 67 anni
- **Diagnosi:** Pemfigoide con coinvolgimento mucoso
- **Età alla diagnosi:** 57 anni
- **Età all'insorgenza:** 56 anni
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 360gg
- **Ultima valutazione:** 2014
- **Follow up dalla diagnosi:** 7 anni
- **Entità della malattia alla diagnosi:** classe 2-M
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** **PRESENTE.** Classe 1-M
- **Patologie concomitanti:** ipertensione arteriosa, pregressa stenosi coronarica
- **Farmaci assunti per altre patologie:** ticlopidina, statina, β -bloccante, sartano
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: prednisone [sospeso per effetti cushingoidi]; 2009 prednisone + MTX , poi MTX in monoterapia con buon controllo [sospeso per innalzamento enzimi epatici]. 2010 Dapsone \pm deltacortene. 2013 novembre sospende dapsone inizia plaquenil
 - Farmaci attuali: clobetasolo, plaquenil, deltacortene
- **Anticorpi anti PB:**

	01/06/2011	01/06/2011
Attività	Classe 1-M	Classe 1-M
Farmaco	MTX	Plaquenil Deltacortene
BP180	135 UA	67 UA
BP230	<2 UA	<2 UA

MTX

Dosaggio: 10mg/sett

Durata: 1 anno

Risultati: sospeso per innalzamento enzimi epatici

- **Condizione attuale:** Viva
- **Sesso:** F
- **Età:** 84 anni
- **Diagnosi:** PB localizzato
- **Età alla diagnosi:** 80 anni
- **Età all'insorgenza:** 76 anni
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 1440gg. Inizialmente trattato come herpes ed entomodermatosi
- **Ultima valutazione:** 2012
- **Follow up dalla diagnosi:** 4 anni
- **Entità della malattia alla diagnosi:** classe 1
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** **GUARITA.** Classe 0
- **Patologie concomitanti:** pregresso IMA
- **Farmaci assunti per altre patologie:** ACE-inibitore, levotiroxina, β -bloccante, statina, inibitore pompa protonica, ASA

- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: 2010: metilprednisolone poi sospeso, Triancinolone + antistaminico, clobetasolo → recidiva. 2011: MTX clobetasolo
 - Farmaci attuali: nessuno

- **Anticorpi anti PB:**

	01/04/2011
Attività	Classe 1
Farmaco	MTX
BP180	3 UA
BP230	1 UA

MTX

Dosaggio: 10mg/sett

Durata: 1 anno

Risultati: guarita

Paz. N. 22 – ToAn

- **Condizione attuale:** vivo
- **Sesso:** M
- **Età:** 77
- **Diagnosi:** Pemfigoide bolloso
- **Età alla diagnosi:** 74
- **Età all'insorgenza:** 74
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 5 settimane
- **Ultima valutazione:** 2014
- **Follow up dalla diagnosi:** 3 anni
- **Entità della malattia alla diagnosi:** Classe 1
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** Classe 0
- **Patologie concomitanti:** ipertensione
- **Farmaci assunti per altre patologie:** sartani
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: medrol. medrol + MTX
 - Farmaci attuali: MTX
- **Anticorpi anti PB:**

	12/03/2011	1/2012	6/2012	6/2014
Attività	Classe 1	Classe 1	Classe 0	Classe 0
Farmaco	Bentelan sciacqui → medrol	Medrol → + MTX	Medrol + MTX → - Medrol	MTX
BP180	48 UA	37 UA	25 UA	28 UA
BP230	<2 UA	<2 UA	<2 UA	<2 UA

MTX

Dosaggio: 10mg Ogni 7/10gg

Durata: 2 anni

Risultati: controllo senza remissioni

- **Condizione attuale:** Vivo
- **Sesso:** M
- **Età:** 81
- **Diagnosi:** Pemfigoide bolloso
- **Età alla diagnosi:** 79
- **Età all'insorgenza:** 79
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 1 mese
- **Ultima valutazione:** 2014
- **Follow up dalla diagnosi:** 2 anni
- **Entità della malattia alla diagnosi:** Classe 2
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:**
- **Patologie concomitanti:** pregressa angioplastica con stent
- **Farmaci assunti per altre patologie:** aspirina, plavix
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: medrol, medrol + MTX, MTX
 - Farmaci attuali: Zaditen
- **Anticorpi anti PB:**

	01/04/2011	16/04/2011	21/05/2011	18/11/13	1/12/2014
Attività	Classe 1	Classe 0	Classe 0	Classe 0	Classe 0
Farmaco	Esordio → Medrol	Medrol → + MTX	Med+MTX → - Med	MTX → - MTX	Zaditen
BP180	160 UA	104	121	64	51
BP230	2 UA	2	2	2	2

MTX

Dosaggio: 10-15

Durata: 2 anni

Risultati: remissione

- **Condizione attuale:** Viva
- **Sesso:** F
- **Età:** 74 anni
- **Diagnosi:** Pemfigoide con coinvolgimento mucoso
- **Età alla diagnosi:** 69 anni
- **Età all'insorgenza:** 69 anni
- **Durata della malattia prima della diagnosi:** 150gg
- **Ultima valutazione:** 2014
- **Follow up dalla diagnosi:** 5 anni
- **Entità della malattia alla diagnosi:** Classe 2-M
- **Entità della malattia all'ultima valutazione:** **PRESENTE.** Classe 0-M
- **Patologie concomitanti:** ipertensione arteriosa
- **Farmaci assunti per altre patologie:** ACE-inibitore, β -bloccante, diuretico, benzodiazepina
- **Terapie assunte per pemfigoide**
 - Farmaci pregressi: prednisone, 2010: metilprednisolone + MTX, 2011: metilprednisolone + MTX15mg/14gg. 2012 settembre sospende MTX, passa a Dapsone. 2013 Aprile sospende Dapsone, passa a nicotinamide, Medrol; novembre inizia plaquenil
 - Farmaci attuali: plaquenil + dapsone + clobesol
- **Anticorpi anti PB:**

	29/04/2011
Attività	Classe 0-M
Farmaco	MTX
BP180	12 UA
BP230	3 UA

MTX

Dosaggio: 15mg/7-14gg

Durata: 2 anni

Risultati: abbandona MTX per scarsa risposta

Risultati

Popolazione

Nel periodo compreso fra il 01/06/2007 ed il 01/06/2014, 24 pazienti (9 maschi e 15 femmine) hanno ricevuto almeno una somministrazione di MTX.

Nel periodo 2012-2014 sono state formulate 26 nuove diagnosi di BP e 9 pazienti sono stati avviati alla terapia con MTX e pertanto inclusi nello studio anticorpale. Tutti i pazienti sono di razza caucasica.

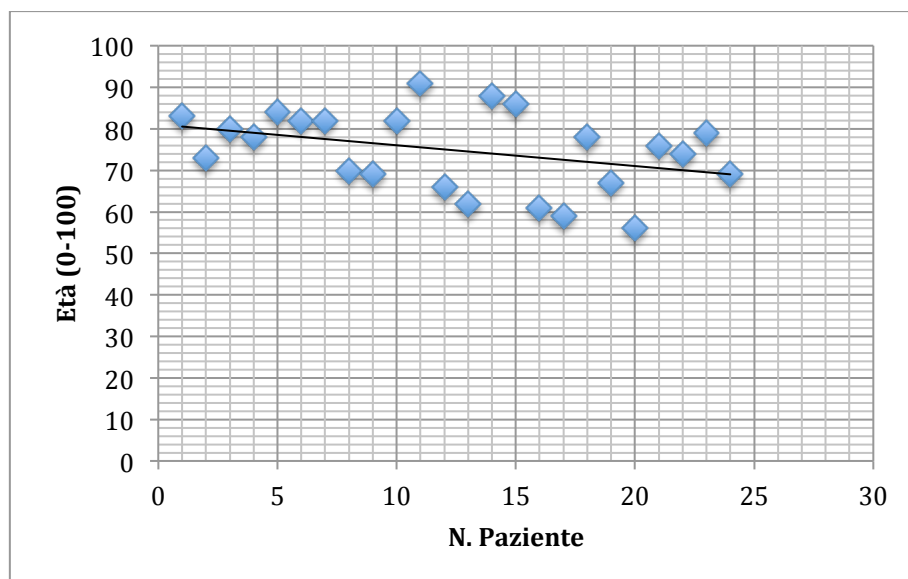
I limiti che hanno ostacolato l'arruolamento di un maggior numero di pazienti sono stati rappresentati da:

- Controindicazioni all'uso di MTX rappresentati da anemia/terapie anti aggreganti/demenza senile.
- Localizzazione limitata che non richiedeva un farmaco sistemico.
- Remissione della malattia con la sola terapia steroidea sistemica associata ad un inibitore della degranolazione mastocitaria (i.e. Zaditen).
- Difficoltà gestionali nell'effettuare prelievi ravvicinati.

Età, durata della malattia prima della diagnosi

L'età media dei pazienti, calcolata all'ultima valutazione effettuata nel 2014 era di $78,5 \pm 9,4$ anni (Range: 61-93).

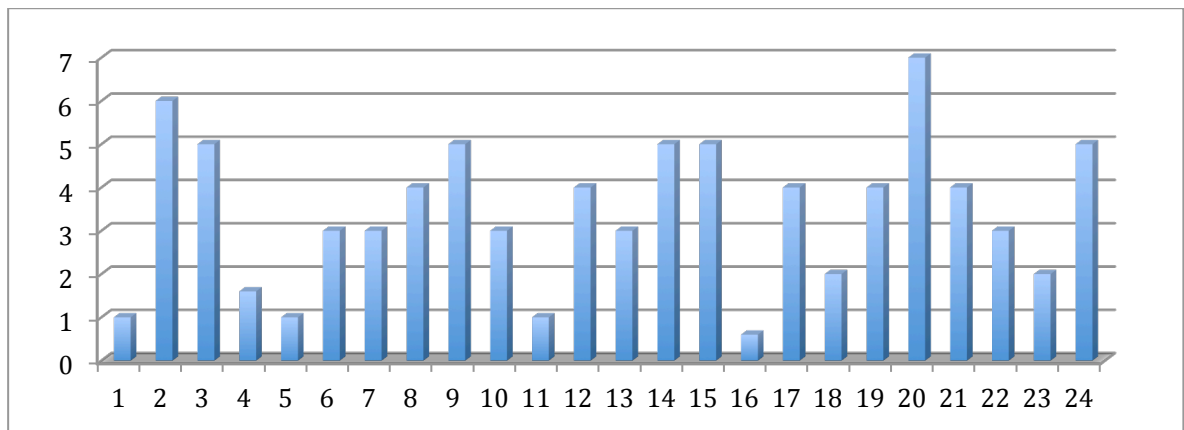
L'età media di insorgenza sulla base di elementi riferiti e della documentazione a nostra disposizione era di $74,8 \pm 9,6$ anni (Range: 56-91)



Follow up

Il termine di follow up è inteso come il periodo in cui, dalla diagnosi, è stato visitato il paziente l'ultima volta/è stata stabilita la guarigione/sia sopraggiunto il decesso.

Il follow up medio è stato di $3,4 \pm 1,7$ anni.



Mortalità

Dei 24 pazienti presi in considerazione 23 risultano ancora in vita, 1 paziente risulta deceduto per cause indipendenti dalla terapia con MTX.

La mortalità nella nostra popolazione è stata del 4%.

Gravità della malattia

(Consideriamo l'osservazione clinica e la valutazione sierologica anticorpale)

Alla diagnosi

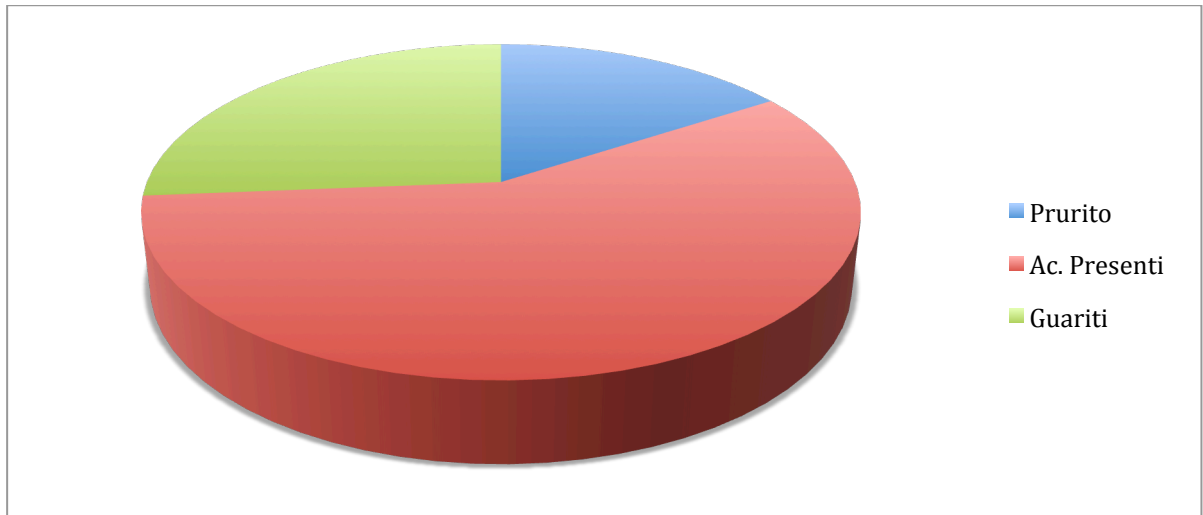
Al momento della diagnosi 19 (79,2%) pazienti avevano più di 10 bolle ed erano pertanto in classe 2, mentre 5 (20,8%) erano in classe 1.

Al termine del follow up

- Tutti i pazienti sono migliorati.
- **5 pazienti** (20,8%) avevano ancora qualche bolla e pertanto risiedevano in **classe 1**.
- **19 pazienti** non presentavano bolle (**classe 0**):

- **3** erano **sintomatici** (prurito) ed avevano livelli anticorpali positivi;
- **11** erano **privi di sintomi**, ma evidenziavano dei livelli anticorpali positivi, indice di malattia presente;
- **5** avevano una malattia in remissione ed anticorpi negativi, pertanto sono stati classificati come **guariti**.

19 pazienti con malattia attiva – 5 pazienti con malattia in remissione



Coinvolgimento mucoso

Due pazienti (8,3%) presentavano alla diagnosi un coinvolgimento mucoso (elemento presente, ma non predominante all'interno del quadro clinico). Il coinvolgimento mucoso non è regredito al termine del follow up. Non si sono sviluppati casi di coinvolgimento mucoso nei pazienti presentatisi alla diagnosi con coinvolgimento puramente cutaneo.

Terapia

- Tutti i pazienti hanno effettuato una terapia con un cortisonico sistemico.
- Tutti i pazienti sono stati trattati con un cortisonico topico al bisogno.
- Nessun paziente ha eseguito una terapia continuativa interessante tutta la superficie corporea con cortisonico topico seguendo lo schema proposto dagli autori francesi.
- Tutti i pazienti hanno ricevuto almeno una somministrazione di MTX

Dati inerenti utilizzo di Methotrexate (MTX)

Tutti i pazienti hanno ricevuto MTX per via parenterale.

- In 23 casi per via intra muscolare
- In 1 caso per via sottocutanea.

Terapie in corso

18 pazienti presentano una malattia attiva e stanno pertanto eseguendo un trattamento.

6 di questi, considerata l'ultima visita di follow up, sono tuttora in terapia con MTX da solo o in associazione con un cortisonico sistemico:

- 5 sono in monoterapia;
- in 1 caso MTX è associato a steroide in quanto non è sufficiente a controllare la patologia in monoterapia.

Terapie pregresse

I 5 pazienti guariti, hanno effettuato MTX in monoterapia come ultima terapia con una durata media della stessa in 2,2 anni (range 12-40 mesi).

Durata della terapia

Nei pazienti in cui la terapia non è stata interrotta precocemente per effetti collaterali o per mancata efficacia:

- La durata media della terapia è stata di $2,2 \pm 0,96$ anni.
- Il valore massimo di durata della terapia con MTX è stato di 4 anni.
- Il valore minimo di durata della terapia con MTX è stato di 6 mesi.

Motivi di sospensione

- In **3** casi la terapia è stata sospesa , data la prolungata remissione farmacologica, ed è stata sostituita con un inibitore della degranulazione mastocitaria (ketotifene).
- In **2** casi non è stato ottenuto il controllo della malattia ed il farmaco è stato sostituito da un altro immunosoppressore.
- In **1** caso MTX è stato sospeso dopo un'infusione perché la mammografia programmata ha nel frattempo evidenziato la presenza di un carcinoma mammario.
- **6** pazienti hanno sospeso il farmaco per effetti collaterali
 - o In 3 casi si è verificato sanguinamento (a carico di vari apparati).
 - o In 2 casi la sospensione è avvenuta per innalzamento degli enzimi epatici.
 - o In 1 caso si è verificata una anemizzazione dopo due somministrazioni.

SAE (evento avverso severo)^d

2 pazienti [1,11] non hanno terminato lo studio anticorpale perché sono stati ricoverati a breve distanza dalla prima infusione di MTX

- Paziente 1: la paziente sospende MTX dopo la prima infusione, in quanto dopo 3 giorni di terapia si è verificato un episodio di lipotimia, epistassi e vomito con coaguli ematici, venendo pertanto ricoverata. È stata dimessa con diagnosi di insufficienza renale acuta e sepsi con elevata carica micotica nelle urine.
- Paziente 11: la paziente dopo 3 giorni dalla prima infusione di MTX, sospende il farmaco per innalzamento degli enzimi epatici. Dopo 3 settimane vomito alimentare e giunge al PS per “ipotensione marcata, FA e rialzo degli enzimi epatici”. È stata trasferita in UTIC la sera dell'ingresso, per poi essere trasferita alla geriatria con diagnosi di dimissione di "episodio di FA ad elevata frequenza di risposta ventricolare in corso di shock settico da Klebsiella Pneumoniae”.

^d Un evento avverso è un'esperienza indesiderata associata all'uso di un medicinale in un paziente. Si definisce severo in caso di: morte, rischio di vita, ospedalizzazione, invalidità o danni permanenti, anomalia congenita/alla nascita.

Valutazione anticorpale

I pazienti che hanno eseguito almeno una volta la ricerca anticorpale mediante test ELISA sono stati complessivamente 23:

- In 17 casi si è osservata la positività ad almeno una delle due classi anticorpali.
 - o In tutti i casi con ricerca positiva è stata osservata la presenza di Ac anti BP180.
 - o In 3 casi erano presenti anche Ac anti BP230. In tutti e 3 i casi, i livelli anticorpali di BP230 erano superiori a BP180 ed i pazienti avevano una malattia di lunga data.
- In 6 casi la ricerca invece è risultata negativa.
 - o In 3 casi si trattava di pazienti in cui l'esame è stato effettuato a guarigione ottenuta.

Studio anticorpale

Nove pazienti sono stati avviati alla terapia con MTX e pertanto inclusi nello studio anticorpale prospettico.

- 2 pazienti sono arrivati alla fase di sospensione di MTX per ottenuta guarigione.
 - o In 1 caso la sospensione è stata decisa dopo la negativizzazione anticorpale.
 - o In 1 caso la sospensione è stata decisa dopo un periodo di benessere di 10 mesi ed il farmaco MTX è stato rimpiazzato con successo dall'utilizzo di ketotifene.
- 2 pazienti hanno interrotto lo studio dopo 1 sola infusione per il sopraggiungere di effetti collaterali.
- 7 pazienti sono arrivati alla fase di sospensione dello steroide.
- In 2 casi è stata necessaria la reintroduzione dello stesso per scarso controllo dei sintomi

Tabella riassuntiva

Paz	Cod.	Diagnosi Ac 180/230(UA)	Pre MTX Ac 180/230 (UA)	Stop CS Ac 180/230 (UA)	Stop MTX Ac 180/230 (UA)	Ultimo Ac 180/230 (UA)
1	AcAr	Classe 2	Classe 1	-	-	-
		95	75	-	-	-
		16	14	-	-	-
5	BoIv	Classe 2	Classe 0	Classe 0	-	Classe 2
		164	101	85	-	120
		3	<2	3	-	4
11	MaEl	Classe 2	Classe 0	-	-	-
		22	23	-	-	-
		18	18	-	-	-
13	PeRo	Classe 2	Classe 1	Classe 0	-	Classe 0
		152	124	67	-	55
		5	6	<2	-	<2
14	PeNi	Classe 1	Classe 0	Classe 0	-	Classe 0
		33	58	46	-	38
		109	120	95	-	129
16	RiDo	Classe 2	Classe 0	Classe 0	-	-
		75	123	135	-	-
		<2	<2	<2	-	-
19	SpPa	Classe 1	Classe 0	Classe 0	Classe 0	-
		85	25	21	17	-
		3	<2	<2	<2	-
22	ToAn	Classe 1	Classe 1	Classe 0	-	Classe 0
		48	37	25	-	28
		<2	<2	<2	-	<2
23	UgRo	Classe 1	Classe 0	Classe 0	Classe 0	Classe 0
		160	104	121	64	51
		<2	<2	<2	<2	<2

Indice di correlazione di Pearson:

Diagnosi: R=0,0606

Pre MTX: R=0,0781

Non è applicabile negli altri casi, per la scarsa numerosità del campione.

L'ANOVA (One-way analysis of variance) dei titoli anticorpali fra i livelli anticorpali e l'ultimo controllo ha restituito un p=0,193, pertanto non significativo.

Variazioni percentuali in corso di terapia

Paz	Cod.	Diagnosi Ac 180/230(UA)	Pre MTX Ac 180/230 (UA)	Stop CS Ac 180/230 (UA)	Stop MTX Ac 180/230 (UA)
1	AcAr	95	-21,0%	-	-
5	BoIv	164	-38,4%	-48,2%	-
11	MaEl	22	+4,5%	-	-
13	PeRo	152	-18,4%	-55,9%	-
14	PeNi	33	+75,8%	+39,4%	-
16	RiDo	75	+64%	+80%	-
19	SpPa	85	-70,6%	-75,3%	-80,0%
22	ToAn	48	-22,9%	-47,9%	-
23	UgRo	160	-35,0%	-24,4%	-60,0%

Diagnosi-Controllo della malattia (inizio MTX)

Terapia: esclusivamente [Corticosteroidi] - Tabella 2

In 3/9 casi [11, 14, 16]l'introduzione dello steroide, pur permettendo un controllo del quadro clinico, non ha indotto una riduzione dei livelli anticorpali.

In tutti e 3 i casi è verificato un innalzamento anticorpale.

- Considerando tutti i casi presenti (9 pazienti), la variazione media di anticorpi è stata pari ad una riduzione del 6,89% del valore basale.
- Considerando i casi in cui si è osservata una riduzione dei livelli anticorpali, si è osservato un valore medio pari a -34,38% del valore iniziale.
- Considerando i casi in cui si è osservata un innalzamento dei livelli anticorpali, si è osservato un valore medio pari a + 48,1% del valore iniziale.

Paz	Cod.	Diagnosi Ac 180/230(UA)	Pre MTX Ac 180/230 (UA)
1	AcAr	95	-21,0%
5	BoIv	164	-38,4%
11	MaEl	22	+4,5%
13	PeRo	152	-18,4%
14	PeNi	33	+75,8%
16	RiDo	75	+64%
19	SpPa	85	-70,6%
22	ToAn	48	-22,9%
23	UgRo	160	-35%

Diagnosi-Interruzione Corticosteroidi

Terapia : [Corticosteroidi] + [Corticosteroidi+MTX] - Tabella 3

7 pazienti hanno ricevuto una terapia con Corticosteroidi(CS), seguita da CS+MTX.

- Considerando tutti i 7 pazienti, la variazione media di anticorpi, prima di sospendere lo steroide, è stata pari ad una riduzione del 18,9% del valore basale (-18,9%)
- -Considerando esclusivamente i 5 casi in cui si è osservata una riduzione dei livelli anticorpali, si è osservato un valore medio pari a -50,34% del valore iniziale
- - Considerando esclusivamente i 2 casi in cui si è osservata un innalzamento dei livelli anticorpali, si è osservato un valore medio pari a + 59,7% del valore iniziale

Paz	Cod.	Diagnosi Ac 180/230(UA)	Stop CS Ac 180/230 (UA)
5	BoIv	164	-48,2%
13	PeRo	152	-55,9%
14	PeNi	33	+39,4%
16	RiDo	75	+80%
19	SpPa	85	-75,3%
22	ToAn	48	-47,9%
23	UgRo	160	-24,4%

Controllo della malattia (inizio MTX) – Interruzione CS

Terapia: [Corticosteroidi+MTX] - Tabella 4

Considerando i 7 pazienti nella fase di terapia combinata con CS+MTX, vediamo come l'aggiunta di MTX abbia determinato una riduzione anticorpale in 5 casi ed un innalzamento in 2 casi.

- Complessivamente il miglioramento è stato del 12,4% (riduzione anticorpale pari a -12,4% durante la terapia combinata).
- Nei 5 casi in cui si è osservata una riduzione dei livelli anticorpali, si è osservato un valore medio pari a -22,7% del valore iniziale.

- Nei 2 casi in cui si è osservata un innalzamento dei livelli anticorpali, si è osservato un valore medio pari a +13,3% del valore iniziale

Paz	Cod.	Pre MTX Ac 180/230 (UA)	Stop CS Ac 180/230 (UA)	Delta
5	BoIv	-38,4%	-48,2%	-9,8%
13	PeRo	-18,4%	-55,9%	-37,5%
14	PeNi	+75,8%	+39,4%	-36,4%
16	RiDo	+64%	+80%	16,0%
19	SpPa	-70,6%	-75,3%	-4,7%
22	ToAn	-22,9%	-47,9%	-25,0%
23	UgRo	-35,0%	-24,4%	10,6%

Tabella 5: Pazienti rimasti in terapia solo con MTX

Paz	Cod.	Diagnosi Ac 180/230(UA)	Pre MTX Ac 180/230 (UA)	Stop CS Ac 180/230 (UA)	Ultimo Ac 180/230 (UA)
5	BoIv	164	-38,4%	-48,2%	-26,2%
13	PeRo	152	-18,4%	-55,9%	-63,9%
14	PeNi	33	+75,8%	+39,4%	+15,1%
19	SpPa	85	-70,6%	-75,3%	-80,0%
22	ToAn	48	-22,9%	-47,9%	-41,7%
23	UgRo	160	-35,0%	-24,4%	-60%

Terapia esclusiva con MTX

Terapia: [MTX] - Tabella 6^e

Sei pazienti hanno raggiunto la fase di terapia esclusiva con MTX: mediamente hanno visto ridotti i loro anticorpi del 7,4% (-7,4%).

- In 4 pazienti, la mono terapia ha indotto una riduzione anticorpale del 18,15%.
- In 2 pazienti si è verificato un innalzamento medio del 6,2%.

^e 1 paziente ha appena interrotto CS, pertanto è stato escluso dai 7 pazienti che hanno raggiunto una fase di terapia esclusiva con MTX

Paz	Cod.	Stop CS Ac 180/230 (UA)	Ultimo Ac 180/230 (UA)	Delta
5	Bolv	-48,2%	-26,2%	22,0%
13	PeRo	-55,9%	-63,9%	-8,0%
14	PeNi	+39,4%	+15,1%	-24,3%
19	SpPa	-75,3%	-80,0%	-4,7%
22	ToAn	-47,9%	-41,7%	6,2%
23	UgRo	-24,4%	-60,0%	-35,6%

Discussione

Popolazione

Nel periodo compreso fra 01/06/2007 ed il 01/06/2014 sono state formulate presso la nostra Clinica 98 nuove diagnosi di PB, pari a 14 casi/anno. È stata pertanto mantenuta la media di casi/anno osservata anche nel precedente studio retrospettivo condotto tenendo conto del periodo 01/06/2007 ed il 01/06/2011.

Anche se questo numero può sembrare non particolarmente elevato, è obbligatorio considerare prima di tutto che il PB è una malattia rara e di conseguenza un unico centro non poteva aspettarsi un maggior numero di pazienti arruolati. Il numero di 14 casi/anno è infatti allineato con i dati epidemiologici presenti in letteratura e con i numeri di altri centri di riferimento.^{6,9,36,40}

Ricordiamo che l'incidenza della malattia è stata determinata essere pari a 6-7 casi ogni 1.000.000 di abitanti; in Emilia Romagna i residenti all'1/1/2014 erano 4.446.354 e ci sono 11 centri autorizzati alla notifica del PB (di cui 2 a Bologna).

Per quanto concerne i dati di letteratura vediamo come in uno studio del gruppo francese per le malattie bollose³⁶ siano stati raccolti in 23 centri 312 pazienti in 2 anni, pari ad un media di 6,7 casi anno e nell'ospedale universitario "Solna and Karolinska" di Stoccolma, centro di riferimento per tutta la capitale svedese, con un bacino di 2.000.000 di persone, vengano valutati mediamente 20-25 casi di PB/anno.²³

Dei 98 pazienti con diagnosi di PB, in 24 hanno ricevuto almeno una somministrazione di MTX, pari al 24,5% della popolazione considerata, mentre la ricerca anticorpale è stata effettuata in 23 di essi (95,8%).

Nel periodo 2012-2014 sono state formulate 26 nuove diagnosi di BP e 9 pazienti (34,6%) sono stati avviati alla terapia con MTX.

Se confrontiamo questo dato con la letteratura vediamo che si tratta di un numero particolarmente elevato.

Nel più recente lavoro in cui viene valutata la terapia con MTX come mantenimento dopo terapia con steroide topico ultrapotente sono stati retrospettivamente raccolti da parte di 8 centri, 70 pazienti in 6 anni, pari a 1,4 pazienti/anno⁴⁸. Inoltre studi precedentemente pubblicati riguardanti la correlazione

tra anticorpi e attività della malattia si basano su una popolazione di massimo 15 casi.

Pertanto, nonostante la numerosità apparentemente scarsa, il presente studio rappresenta la più grande serie di pazienti trattati con MTX in cui vengono riportati anche i dati sull'efficacia, spettro di risposte e di follow-up, nonché livelli anticorpali.⁴¹

Età e mortalità

L'età media dei pazienti, al momento dell'insorgenza del PB è risultata allineata a quanto descritto in letteratura.

Sorprendentemente la mortalità è invece risultata molto bassa (4%), in particolare se raffrontata alla mortalità del 32,7% che avevamo osservato nel nostro precedente studio.

Questo probabilmente è riferibile al fatto che è stato evidenziato come un più elevato rischio di morte si associ ad alte dosi di steroidi sistemici, dosaggi che i nostri pazienti non hanno mai eseguito.

Gravità della malattia

Al momento della diagnosi 19 (79,2%) pazienti avevano più di 10 bolle ed erano pertanto in classe 2, mentre 5 (20,8%) avevano un numero di bolle, compreso fra 1 e 10 ed erano in classe 1. Al termine del follow up, ovvero al 31/12/2014 tutti i pazienti erano migliorati grazie all'intervento terapeutico.

In particolare 5 pazienti presentavano ancora qualche bolla, 5 erano guariti sia clinicamente, sia sierologicamente, 3 presentavano prurito, mentre gli altri 11 non avevano sintomi, ma continuavano la terapia in quanto sierologicamente positivi.

Un coinvolgimento mucoso era presente nell'8,3% dei casi, mantenendosi di fatto agli stessi livelli del nostro studio retrospettivo.

Durante la terapia non si è verificata nessuna evoluzione verso la forma mucosa.

Sebbene i 5 pazienti con malattia in remissione ed anticorpi negativi, siano stati classificati come guariti, questa definizione non appare completamente appropriata, in quanto uno di essi ha presentato una recidiva a distanza di 2 anni, lasciando supporre di fatto che una predisposizione a sviluppare la malattia rimanga per tutta la vita.

Terapia con MTX

Il nostro studio si focalizza esclusivamente sull'utilizzo di MTX.

L'obiettivo primario era valutare l'**efficacia** di MTX sulla base della **remissione** clinica iniziale e del **mantenimento** della risposta.

Efficacia

Remissione clinica iniziale

Il trattamento con MTX è risultato efficace, permettendo il controllo della malattia (raggiungimento di Classe 0) in monoterapia in 17 casi (70,8%) ed in terapia combinata con steroide in 1 caso. È risultato invece non efficace in 2 pazienti e pertanto sospeso dopo un periodo di somministrazione di almeno 6 settimane. In 4 casi invece è stata necessaria una sospensione, prima di poterne saggiare l'efficacia, a causa di effetti collaterali precoci (3) e la scoperta di una neoplasia (1) che ne ha controindicato l'utilizzo.

Sulla base di questi dati è possibile affermare che, escludendo i pazienti che non hanno potuto effettuare la terapia sul lungo periodo, MTX, in monoterapia o come risparmiatore di steroide, ha dimostrato di poter indurre una remissione della malattia in 18 casi su 20, ovvero nel 90% dei casi.

Mantenimento della risposta

La terapia con MTX è stata protratta per un tempo minimo di 6 mesi e per un tempo massimo di 4 anni.

In 5 casi, MTX ha indotto una remissione completa della malattia. Questi pazienti sono stati pertanto classificati come guariti.

Benché in letteratura sia stato riportato che 8-10 mesi di terapia inducono una remissione sostenuta nel tempo²³, nella nostra casistica la remissione è stata raggiunta in un tempo medio di 26 mesi (range 12-40 mesi). Bisogna tuttavia considerare come nelle casistiche presenti in letteratura non siano presenti valutazioni anticorpali a sostegno della diagnosi di guarigione.

Dei restanti 13 pazienti che avevano evidenziato una remissione iniziale, solo 6 stanno ancora effettuando il trattamento con MTX e la malattia continua ad essere controllata nel tempo. Un paziente è deceduto per motivi indipendenti dalla terapia.

Effetti collaterali che hanno richiesto una sospensione si sono verificati in 3 pazienti. In 3 casi MTX è stato sospeso, data la prolungata remissione farmacologica, ed è stata sostituito con un inibitore della degranulazione mastocitaria che ha permesso di controllare perfettamente la malattia, nonostante permanesse una positività anticorpale.

Una larga maggioranza dei pazienti (83%) non ha evidenziato recidive dopo la remissione iniziale; i restanti pazienti hanno avuto recidive moderate (passaggio da classe 0 a classe 1), facilmente controllate con leggeri incrementi nel dosaggio di MTX/riduzione degli intervalli di somministrazione/aggiunta di steroidi topici.

Questo valore è in linea con quanto riportato dagli autori francesi che avevano utilizzato MTX come mantenimento dopo una terapia con steroidi topici, in cui era stato osservato un tasso di recidive del 24%.⁴⁸

Tollerabilità ed eventi avversi

Tollerabilità

MTX è un farmaco che permette una notevole maneggevolezza dei dosaggi. Oltre alla presenza in commercio di siringhe preriempite, per iniezione i.m. o s.c., da 7,5mg, 10mg e 15mg, è disponibile nel formato compresse da 2,5mg.

Inoltre l'efficacia può essere modulata sia agendo sugli intervalli di somministrazione, sia variando la posologia dei folati che vengono associati a tale farmaco.

Tutti i pazienti hanno ricevuto MTX per via parenterale: in 23 casi per via intra muscolare, in 1 caso per via sottocutanea.

Per quanto riguarda la via di somministrazione nella nostra esperienza abbiamo visto che la via parenterale è quella che presenta i maggiori vantaggi, sia per efficacia, sia per minori effetti collaterali gastroenterici, sia perché permette un migliore controllo sull'effettiva aderenza alla terapia da parte del paziente.

Oltre alla via parenterale i.m., recentemente è stata introdotta una formulazione che permette l'utilizzo sottocutaneo; tuttavia la biodisponibilità di tale somministrazione sembrerebbe essere inferiore alla classica intramuscolare: nella nostra esperienza diretta un solo paziente ha ricevuto questa somministrazione. Nonostante abbia raggiunto una Classe 0 ed un ottimo controllo della malattia, i suoi livelli anticorpali si sono innalzati rispetto al valore basale.

Sono pertanto necessari maggiori studi per stabilire la reale portata di tale osservazione.

Eventi avversi

Un evento avverso è un'esperienza indesiderata associata all'uso di un medicinale in un paziente.

I casi di sospensione per effetti collaterali sono stati 6: in 3 casi la sospensione è avvenuta dopo 1 o 2 somministrazioni per effetti collaterali acuti, mentre negli altri 3 casi la sospensione è avvenuta dopo alcuni mesi di somministrazione.

Non si è verificato alcun caso di decesso correlabile alla terapia con MTX.

- Effetti avversi comuni e prevedibili ed effetti avversi lievi -

Vengono considerati eventi avversi comuni quelli comunemente associati all'utilizzo di MTX, come da foglietto illustrativo. I principali eventi che possono indurre una sospensione del farmaco sono l'anemia e la pancitopenia, i disturbi gastrointestinali e l'innalzamento degli enzimi epatici.

Effetti a livello dell'apparato gastrointestinale vengono riportati come molto comuni. Nella nostra casistica non è stato un evento frequente (1 caso di gastrite ed 1 di emesi), probabilmente grazie al fatto che abbiamo utilizzato una via esclusivamente parenterale. Non sono mai stati causa di sospensione.

L'innalzamento delle transaminasi è invece stato causa di sospensione in 2 casi: in un paziente questa alterazione è stata osservata già dopo la prima somministrazione, mentre in un altro caso si è verificata dopo alcuni mesi di terapia.

Un'anemizzazione acuta si è verificata in 1 solo paziente, portando alla sospensione seguita da normalizzazione dei valori ematici.

Interessante notare come il farmaco venga percepito dagli altri specialisti come un farmaco in grado di indurre sanguinamento. Questo probabilmente è dovuto al fatto che in rari casi può ridurre le piastrine, ma MTX in quanto tale non ha effetto su INR e coagulazione. Nonostante questo, in un caso il farmaco è stato sospeso dai colleghi O.R.L. in un paziente afflitto da epistassi ripetute ed è stato proibito dai colleghi angiologi ad una paziente in terapia anticoagulante orale con warfarin sodico.

Tuttavia dobbiamo ricordare come una paziente [1] sia stata ricoverata ad una settimana di distanza dalla prima infusione dopo aver effettuato un accesso al PS presentando lipotimia, epistassi e vomito con coaguli ematici.

- Effetti avversi severi -

Un evento avverso si definisce severo in caso di: morte, rischio di vita, ospedalizzazione, invalidità o danni permanenti.

Due pazienti, entrambe donne rispettivamente di 81 e 91 anni, sono state ricoverate a breve distanza dalla prima somministrazione di MTX possibilmente o probabilmente correlabili al farmaco.

In un caso, dopo 3 giorni di terapia si è verificato un episodio di lipotimia, epistassi e vomito con coaguli ematici, ed è stato effettuato un ricovero. La paziente è stata dimessa con diagnosi di insufficienza renale acuta e sepsi.

Per quanto il MTX sia un farmaco che in casi di insufficienza renale cronica può risultare nefrotossico, la paziente era stata screenata ed era risultata idonea alla terapia, inoltre le urine presentavano una elevatissima carica micotica che non può dipendere dalla terapia con MTX.

Nell'altro caso la paziente dopo 3 giorni dalla prima infusione di MTX, aveva sospeso il farmaco per innalzamento degli enzimi epatici. Dopo 3 settimane si era verificato un episodio di vomito alimentare e la paziente era giunta al PS con "ipotensione marcata, FA e rialzo degli enzimi epatici", venendo pertanto trasferita in UTIC la sera dell'ingresso, per poi essere trasferita alla geriatria, dove era stata dimessa con diagnosi di "episodio di FA ad elevata frequenza di risposta ventricolare in corso di shock settico da *Klebsiella Pneumoniae*".

Precisiamo che gli avverbi "possibilmente o probabilmente" associati alla correlazione con il farmaco sono derivanti da un terminologia standard.

Infatti, anche se non possiamo avere una certezza assoluta, ai nostri occhi questi due ricoveri non appaiono correlabili a MTX. Sicuramente MTX non induce alterazioni nella risposta cardiaca e neppure immunodepressione severa quale può essere stata l'origine delle sepsi riscontrare nelle due pazienti.

Appare molto più probabile che questi SAE possano essere imputati alla concomitante terapia steroidea che, come evidenziato dalla letteratura, è una delle principali cause di morte negli anziani affetti da PB.⁸

Influenza sui titoli sierici degli anticorpi patogenetici

Considerazioni generiche

Escludendo una paziente in cui non è stata effettuata la ricerca anticorpale, i pazienti sottoposti a test ELISA sono stati 23.

In 17 casi abbiamo apprezzato la positività di almeno una delle due classi anticorpali. In tutti i casi era presente BP180, mentre BP230 era presente in soli 3 pazienti, che avevano una durata media della malattia di 5 anni.

In tutti e 3 i casi BP230 era presente con valori superiori a quelli di BP180.

Questo è spiegabile con il fatto che gli Ac Anti BP230 sono presenti in fasi più tardive e non correlano con il decorso clinico della malattia.

L'idea comune attuale è che gli auto-anticorpi principali siano diretti verso BP180, rivestendo un ruolo patogenetico critico, e che la comparsa di anticorpi anti BP230 sia un evento secondario che si verifica secondo la teoria dello spreading di epitopi intracellulari: in pratica gli Ac anti BP180, agendo su epitopi extracellulari, instaurerebbero la malattia permettendo poi l'accesso ad epitopi altrimenti non raggiungibili.

I restanti 6 casi in cui gli anticorpi erano negativi sono rappresentati da 3 pazienti con diagnosi precedente al 2011, periodo in cui la ricerca anticorpale non era la prassi e che quando sono stati rivalutati dal punto di vista sierologico presentavano una malattia già in remissione.

I restanti 3 casi, pur presentando una microscopia ottica, una IFD ed in un caso anche una microscopia elettronica compatibile con pemfigoide, nonché una sierologia per anticorpi anti collagene VII (epitopo della Epidermolisi Bollosa Acquisita) negativa non hanno evidenziato positività nei confronti del kit per cui sono stati saggiati.

Il motivo è da ricercarsi nel fatto che il kit disponibile sul mercato è linkato al 16° dominio non collagenoso del BP180 (NC16A), dominio che pur essendo sede della maggior parte degli epitopi antigenici, non è la sede esclusiva di essi.

Quindi le pazienti verosimilmente hanno una risposta diretta contro questi antigeni non valutati dal nostro kit, così come potrebbero avere un pemfigoide anti-p200.

Va notato però che 2 su 3 presentano una malattia particolarmente resistente alle terapie tentate.

Studio anticorpale

ANOVA

L'analisi di varianza ad una via (One-way analysis of variance – ANOVA) è stata usata per determinare se i valori ELISA sono differenti in maniera significativa prima e dopo la terapia. Il valore di p è risultato uguale a 0,193 e pertanto non significativo.

Indice di correlazione di Pearson^f

Al momento della diagnosi R è risultato uguale a 0,0606, mentre prima di introdurre MTX R è risultato uguale a 0,0781.

Anche se tecnicamente entrambi i valori esprimono una correlazione positiva, la relazione tra le variabili è debole.

Non è stato applicabile negli altri casi, per la scarsa numerosità del campione.

Analisi descrittiva

Indiscutibilmente l'analisi statistica risente della scarsa numerosità del campione; usando dei parametri descrittivi però MTX appare un farmaco efficace.

Nella fase di **terapia esclusiva con corticosteroidi**, ovvero il momento intercorrente fra la diagnosi ed il controllo della malattia (momento in cui è stato iniziato MTX come risparmiatore di steroide), la terapia, pur permettendo un controllo del quadro clinico, non ha indotto una riduzione dei livelli anticorpali in 3 casi. Questo dato contrasta con tutti i dati presenti in letteratura, dove è stato osservato che c'è una stretta correlazione diretta fra titoli di BP180 ed attività della malattia, tuttavia non possiamo fare a meno di considerare come il numero massimo di pazienti su cui sono state fatte queste considerazioni sia di 15 pazienti, un numero probabilmente insufficiente per asserzioni conclusive.

^f L'indice di correlazione di Pearson, che si calcola tra due variabili, varia tra -1 e +1. Il valore +1 esprime la massima correlazione positiva (all'aumentare di una variabile, aumenta anche l'altra); il valore 0 esprime l'assenza di una correlazione; il valore -1 esprime la massima correlazione negativa (all'aumentare di una variabile, l'altra diminuisce). Non ci sono cut-off definiti universalmente per dire quando una correlazione è alta.

Complessivamente però la terapia con cortisonici ha permesso una riduzione dei livelli anticorpali del 6,89% rispetto al basale.

Sicuramente una riduzione non particolarmente elevata, ma sappiamo come la funzione precipua della terapia nei momenti iniziali della malattia sia quella di interrompere la fase infiammatoria ed il distacco epiteliale, riservando alle terapie successive il compito di ridurre la produzione di anticorpi patogenetici.

Andando comunque a separare le due tipologie di pazienti, in coloro in cui i livelli anticorpali si sono abbassati, questo decremento è stato del 34,38%, mentre nei pazienti in cui si sono innalzati, l'incremento è stato del 48,1% del valore iniziale.

Per quanto concerne la fase di **terapia cortisonici + corticosteroidi e MTX** i pazienti arrivati a questa fase sono stati 7 e la riduzione del valore basale è stato pari al 18,9%. Anche in questo caso nei pazienti in cui gli anticorpi si sono ridotti, questa riduzione è stata mediamente del 50,34% (quindi una riduzione grazie all'introduzione di MTX), mentre nei 2 pazienti in cui si sono innalzati, l'aumento è stato del 59,7% rispetto al valore iniziale. Possiamo osservare come l'introduzione del MTX in questi ultimi pazienti non abbia sortito un effetto migliorativo sulla sierologia, ma solo sulla presentazione clinica della malattia, permettendo però una riduzione nel dosaggio dello steroide.

Valutando esclusivamente la **terapia con corticosteroidi+MTX**, l'aggiunta di MTX ha determinato una riduzione anticorpale complessivamente del 12,4%.

Nello specifico in 5 casi si è osservata una riduzione dei livelli anticorpali del 22,7%, mentre un innalzamento del 13,3% si osservato in 2 casi. Tuttavia i pazienti non sono stati gli stessi della fase precedente: infatti il paziente [16] ha continuato ad aumentare il proprio valore anticorpale rispetto al basale, il paziente [14] pur mantenendo un valore superiore rispetto al basale, ha avuto una diminuzione anticorpale, mentre il paziente [23] pur mantenendo un valore inferiore al valore basale ha avuto un aumento del 10,6% rispetto alla fase di terapia combinata.

Considerando infine esclusivamente i 6 pazienti che hanno effettuato una **monoterapia con MTX**, nella fase di monoterapia questi hanno visto ridotti i loro anticorpi mediamente del 7,4% e, considerando i valori relativi, in 4 casi c'è stata una riduzione, mentre in 2 casi un innalzamento.

Osservando però nello specifico i valori e considerandoli in modo assoluto rispetto al momento della diagnosi, possiamo dire che tutti i pazienti sono migliorati; infatti nei due casi in cui c'è stato un aumento, il valore assoluto si è mantenuto al di

sotto del valore basale, mentre nell'unico paziente in cui i valori all'ultimo prelievo erano superiori al basale, si è osservato un miglioramento rispetto alla fase di terapia combinata.

Conclusioni

Il presente studio rappresenta la più ampia serie di pazienti con PB trattati con MTX in cui vengono riportati anche i dati sull'efficacia, spettro di risposte e di follow-up, nonché livelli anticorpali.

Alla luce dei dati emersi, nonostante i risultati statisticamente non significativi, vediamo come il MTX rappresenti un farmaco di eccellenza per il trattamento del PB.

Nel complesso il farmaco è risultato efficace, in grado di ridurre il dosaggio degli steroidi, di indurre remissione e/o guarigione e comunque in grado di permettere un buon controllo della malattia.

Risulta, inoltre, in genere ben tollerato, anche in pazienti molto anziani, con effetti collaterali non severi e comunque reversibili alla sospensione della somministrazione.

Per quanto non siano disponibili trial randomizzati, la letteratura e le nostre osservazioni ci permettono di convenire sul fatto che MTX sia uno dei farmaci immunosoppressori maggiormente efficaci nel trattamento delle bullosi subepidermiche, ponendolo di fatto come farmaco di scelta nei pazienti anziani per le proprietà di efficacia, tollerabilità, facilità di somministrazione e bassi costi.

L'estrema variabilità di posologia e somministrazione sicuramente è di grande aiuto nella modulazione terapeutica, ma rende impossibile una valutazione su quale sia il dosaggio migliore per il trattamento del PB.

Se dovessimo rispondere alla domanda “Come utilizzare il MTX per il trattamento del PB?”, probabilmente la migliore risposta sarebbe la seguente: **il MTX può essere utilizzato in monoterapia o associato allo steroide sistemico con un dosaggio compreso fra 7,5mg e 15mg, per via parenterale, somministrabile ad intervalli di tempo compresi fra 7 e 14gg.**

La valutazione anticorpale risulta importantissima nella pratica clinica e dovrebbe diventare una pratica routinaria, non solo per la diagnosi, ma soprattutto nel periodo del follow up. Senza di essa, basandoci sulla sola presentazione clinica, la totalità dei nostri pazienti con malattia attiva avrebbe sospeso la terapia con un rischio elevato di recidive. In sintesi, BP180 NC16a-ELISA è uno strumento utile

per guidare il trattamento in pazienti con PB, specialmente in quelli che sono privi di lesioni cutanee, ma stanno ancora ricevendo un trattamento sistemico.

La valutazione clinica è il fattore primario che determina la scelta del farmaco nelle prime settimane di terapia; tuttavia, ELISA è un indicatore eccellente per determinare la tempistica con cui ridurre il dosaggio di steroidi, sospendere le terapie e per anticipare e prevenire il rischio di riaccensioni prima che queste diventino clinicamente evidenti.

Concludendo possiamo asserire che i nostri dati supportano ulteriormente come una strategia terapeutica basata sul MTX sia quella preferibile, senza dimenticare, in un periodo storico così particolare, che è il farmaco con il rapporto costo/efficacia più favorevole nel lungo periodo.

Come sempre, quando ci si rapporta ad una malattia rara, l'unico modo per avere una casistica statisticamente significativa e confermare i risultati ottenuti è quello di instaurare una collaborazione attiva fra i centri deputati alla diagnosi ed alla terapia della patologia in questione. Ci auspichiamo che anche in Italia si riesca a creare una rete collaborativa valida come quella presente in Francia.

Bibliografia

1. Schmidt E, Zillikens D. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. *Autoimmun Rev.* 2010 Dec;10(2):84-9
2. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002;138:370–9.
3. Patton T, Korman N. Role of methotrexate in the treatment of bullous pemphigoid in the elderly. *Drugs Aging* 2008; 25:623–9.
4. Jung M, Kippes W, Messer G, Zillikens D, Rzany B. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Aug;41(2 Pt 1):266-8.
5. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, Herriot R, Edwards SL, Nimmo F, Ormerod AD.
Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol.* 2005 Aug;153(2):424
6. Rzany B, Weller N. Epidemiology of autoimmune skin disorders. In Hertl M, ed. *Autoimmune Diseases of the Skin*, Wien-New York: Springer Verlag; 2001: 21-38
7. Korman NJ. Bullous pemphigoid: the latest in diagnosis, prognosis, and therapy. *Arch Dermatol.* 1998;134(9):1137-1141.
8. Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, et al. High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1998;134(4):465-469.
9. Joly P, Benichou J, Lok C, Hellot MF, Saiag P, Tancrede-Bohin E, Sassolas B, Labeille B, Doutre MS, Gorin I, Pauwels C, Chosidow O, Caux F, Estève E, Dutronc Y, Sigal M, Prost C, Maillard H, Guillaume JC, Roujeau JC. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol.* 2005;141(6):691-698.
10. Rzany B, Partscht K, Jung M, et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol.* 2002;138(7):903-908.

11. Borradori L, Bernard P. Chapter 31 –Phemphigoid Group. Bullous pemphigoid. In: Dermatology (Jean L Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP) 2nd edition. MOSBY ELSEVIER. 2008 431-445
12. Ujiie H, Nishie W, Shimizu H. Pathogenesis of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin*. 2011 Jul;29(3):439-46
13. Kasperkiewicz M, Zillikens D. The pathophysiology of bullous pemphigoid. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007 Oct;33(1-2):67-77.
14. Hall RPI, Murray JC, McCord MM, Rico JM, Streilein RD. Rabbits immunized with a peptide encoded by the 230-kd bullous pemphigoid antigen cDNA develop an enhanced inflammatory response to UVB irradiation: a potential animal model for bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1993; 101:9–14
15. Kiss M, Husz S, Janossy T, Marczinovits I, Molnar J, Korom I, Dobozy A Experimental bullous pemphigoid generated in mice with an antigenic epitope of the human hemidesmosomal protein BP230. *J Autoimmun*. 2005; 24:1–10.
16. Iwata Y, Komura K, Kodera M et al. Correlation of IgE autoantibody to BP180 with a severe form of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2008; 144: 41–48.
17. Zone JJ, Taylor T, Hull C et al. IgE basement membrane zone antibodies induce eosinophil infiltration and histological blisters in engrafted human skin on SCID mice. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1167–1174.
18. Fairley JA, Baum CL, Brandt DS et al. Pathogenicity of IgE in autoimmunity: successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 704–705
19. Thoma-Uszynski S, Uter W, Schwietzke S, Schuler G, Borradori L, Hertl M Autoreactive T and B cells from bullous pemphigoid (BP) patients recognize epitopes clustered in distinct regions of BP180 and BP230. *J Immunol* 2006; 176:2015–2023
20. Liu Z, Giudice GJ, Zhou X, Swartz SJ, Troy JL, Fairley JA, Till GO, Diaz LA A major role for neutrophils in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest* 1997; 100:1256–1263
21. Yamatomo K, Inoue N, Masuda R, Fujimori A, Saito T, Imajoh- Ohmi S, Shinkai H, Sakiyama H Cloning of hamster type XVII collagen cDNA, and

- pathogenesis of anti-type XVII collagen antibody and complement in hamster bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2002; 118:485–492
22. Bernard P, Venot J, Constant F, et al. Blood eosinophilia as a severity marker for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(4):879-881
 23. Kjellman P, Eriksson H, Berg P. A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate. *Arch Dermatol*. 2008 May;144(5):612-6.
 24. Giudice GJ, Wilske KC, Anhalt GJ et al. Development of an ELISA to detect anti-BP180 autoantibodies in bullous pemphigoid and herpes gestationis. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 878–81.
 25. Charneux J, Lorin J, Vitry F, Antonicelli F, Reguiat Z, Barbe C, Tabary T, Grange F, Bernard P. Usefulness of BP230 and BP180-NC16a enzyme-linked immunosorbent assays in the initial diagnosis of bullous pemphigoid: a retrospective study of 138 patients. *Arch Dermatol*. 2011 Mar;147(3):286-91
 26. Roussel A, Benichou J, Randriamanantany ZA, Gilbert D, Drenovska K, Houivet E, Tron F, Joly P. Enzyme-linked immunosorbent assay for the combination of bullous pemphigoid antigens 1 and 2 in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2011 Mar;147(3):293-8.
 27. Borradori L., “Advances in pemphigus and pemphigoids”, Comunicazione al 86° Congresso Nazionale di Dermatologia SIDeMaST
 28. Sakuma-Oyama Y, Powell AM, Oyama N, Albert S, Bhogal BS, Black MM. Evaluation of a BP180-NC16a enzyme-linked immunosorbent assay in the initial diagnosis of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2004 Jul;151(1):126-31.
 29. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Fontao L, Calabresi V, Hofmann SC, Hellmark T, Sebbag N, Pedicelli C, Sera F, Lacour JP, Wieslander J, Bruckner-Tuderman L, Borradori L, Zambruno G, Hertl M. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol*. 2008 Sep;128(3):415-26.
 30. Feliciani C, Caldarola G, Kneisel A, Podstawa E, Pfützner M, Pfützner W, Hertl M. IgG autoantibody reactivity against bullous pemphigoid (BP) 180 and BP230 in elderly patients with pruritic dermatoses. *Br J Dermatol*. 2009 Aug;161(2):306-12

31. Wieland CN, Comfere NI, Gibson LE, Weaver AL, Krause PK, Murray JA. Anti-bullous pemphigoid 180 and 230 antibodies in a sample of unaffected subjects. *Arch Dermatol.* 2010 Jan;146(1):21-5.
32. Schmidt E, Obe K, Bröcker EB, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2000 Feb;136(2):174-8.
33. Tsuji-Abe Y, Akiyama M, Yamanaka Y, Kikuchi T, Sato-Matsumura KC, Shimizu H. Correlation of clinical severity and ELISA indices for the NC16A domain of BP180 measured using BP180 ELISA kit in bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* 2005 Mar;37(3):145-9.
34. Hofmann S, Thoma-Uszynski S, Hunziker T, Bernard P, Koebnick C, Stauber A, Schuler G, Borradori L, Hertl M. Severity and phenotype of bullous pemphigoid relate to autoantibody profile against the NH₂- and COOH-terminal regions of the BP180 ectodomain. *J Invest Dermatol.* 2002 Nov;119(5):1065-73.
35. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002; 346:321–7
36. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo NP. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Oct 6;(10):CD002292. Review.
37. Lebrun-Vignes B, Roujeau JC, Bernard P, et al. Prednisone is more effective than prednisolone metasulfobenzoate in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1999;135:89-90.
38. Morel P, Guillaume JC. Treatment of bullous pemphigoid with prednisolone only: 0.75 mg/kg/day versus 1.25 mg/kg/day. A multicenter randomized study. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 1984;111(10):925–8.
39. Fine JD. Management of acquired bullous skin diseases. *N Engl J Med.* 1995 Nov 30;333(22):1475-84.
40. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, Bedane C, Sparsa A, Gorin I, Picard C, Tancrede-Bohin E, Sassolas B, Lok C, Guillaume JC, Doutre MS, Richard MA, Caux F, Prost C, Plantin P, Chosidow O, Pauwels C, Maillard H, Saiag P, Descamps V, Chevrant-

- Breton J, Dereure O, Hellot MF, Esteve E, Bernard P. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol*. 2009 Jul;129(7):1681-7.
41. Gürcan HM, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2009 Oct;161(4):723-31.
 42. Lovell DJ, Zaoutis TE, Sullivan K. Immunosuppressants, infection, and inflammation. *Clin Immunol* 2004; 113:137-9.
 43. Downham TF 2nd, Chapel TA. Bullous pemphigoid: therapy in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Dermatol* 1978; 114:1639-42.
 44. Heilborn JD, Stahle-Backdahl M, Albertioni F et al. Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:741-9.
 45. Dereure O, Bessis D, Guillot B, Guilhou JJ. Treatment of bullous pemphigoid by low-dose methotrexate associated with short-term potent topical steroids: an open prospective study of 18 cases. *Arch Dermatol* 2002; 138:1255-6.
 46. Bara C, Maillard H, Briand N, Celerier P. Methotrexate for bullous pemphigoid: preliminary study. *Arch Dermatol* 2003; 139:1506-7.
 47. McCluskey P, Chang JH, Singh R, Wakefield D. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2004; 111:796-801.
 48. Du-Thanh A, Merlet S, Maillard H, Bernard P, Joly P, Estève E, Richard MA, Pauwels C, Ingen-Housz-Oro S, Guillot B, Dereure O. Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol*. 2011 Dec;165(6):1337-43.
 49. Bernard P, Reguiat Z, Tancredi-Bohin E, Cordel N, Plantin P, Pauwels C, Vaillant L, Grange F, Richard-Lallemand MA, Sassolas B, Roujeau JC, Lok C, Picard-Dahan C, Chosidow O, Vitry F, Joly P. Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol*. 2009 May;145(5):537-42.

