

Curare le bolle in base alle prove di efficacia

Luigi Naldi
Coordinamento GISED
Ospedali Riuniti
Bergamo

Paola Cordiali-Fei
Laboratorio di Patologia
Clinica e Microbiologica
Polo Dermatologico IFO
Istituto S. Gallicano
Roma

Un prurito diffuso

Il signor Andrea si riteneva fino a qualche mese fa un uomo fortunato. All'età di 75 anni poteva contare su una discreta pensione, era proprietario dell'appartamento in cui viveva e conduceva, in compagnia della moglie, una vita sobria



La **scelta** del trattamento migliore in base alle prove scientifiche può essere **problematica** per il **pemfigoide bolloso**

senza aver mai sofferto di gravi disturbi di salute. Circa due mesi or sono, tuttavia, ha cominciato a lamentare un prurito persistente e diffuso. Ha consultato il medico curante e successivamente un dermatologo.

In prima battuta è stato diagnosticato un eczema non meglio definito e l'utilizzo di una crema steroidea ne ha attenuato i sintomi. Tuttavia, il quadro clinico si è successivamente deteriorato: il prurito si è fatto intollerabile e sono comparse bolle tese in varie regioni del corpo con predilezione per le aree di piega e con risparmio del viso. A questo punto il medico curante ha proposto al signor Andrea il ricovero in ospedale.

▼ LETTURA VELOCE

- ▼ Il signor Andrea si presenta in ospedale con sintomi che fanno subito pensare a un caso di pemfigoide bolloso, una malattia rara per la quale esistono diverse proposte terapeutiche
- ▼ Il dottor Farina, che ha preso in cura il signor Andrea, rifacendosi ai principi della *Evidence Based Medicine*, decide di basarsi sulle migliori prove disponibili per trovare il trattamento più adatto
- ▼ La sua ricerca lo porta a identificare una revisione sistematica che raccoglie e analizza gli studi clinici pubblicati sul trattamento del pemfigoide
- ▼ A un'attenta analisi la revisione sistematica non fornisce indicazioni per prendere una decisione definitiva
- ▼ L'analisi di uno studio più recente, non compreso tra quelli della revisione, sembra indicare che per il pemfigoide bolloso gli steroidi topici rappresentano la scelta migliore
- ▼ Sulla scorta della sua ricerca il dottor Farina decide di parlare con la famiglia del signor Andrea per proporre il trattamento con steroidi topici

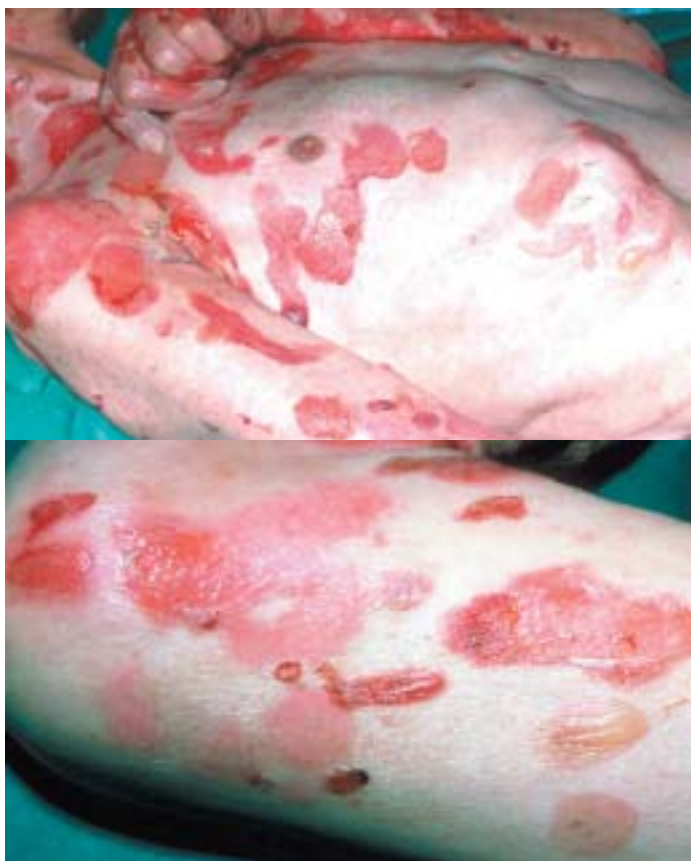


Figura 1



Figura 2

Figura 1 e 2
Eruzione bollosa
generalizzata con vaste
aree erose

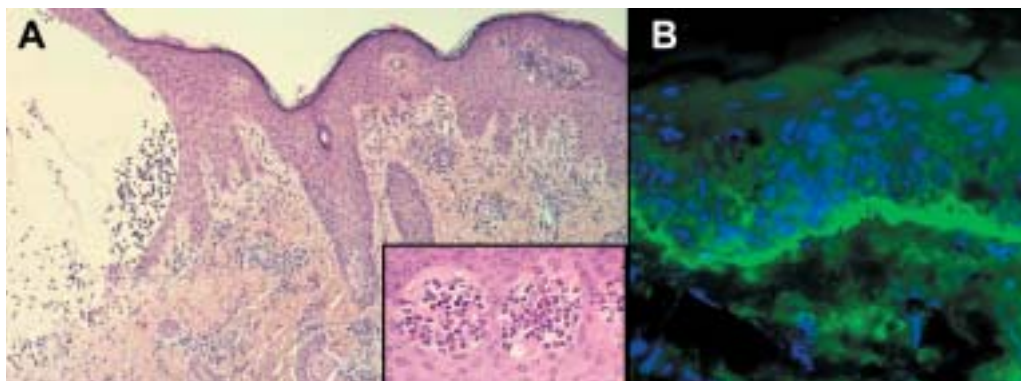


Figura 3 - A. Esame di microscopia ottica che dimostra una bolla sub-epidermica con infiltrato infiammatorio nel derma papillare superficiale, con numerosi eosinofili (inserto). B. Immunofluorescenza diretta della cute perilesionale che dimostra depositi di IgG lungo la membrana basale

La storia clinica presentata dal signor Andrea è abbastanza tipica per pemfigoide bolloso: una fase caratterizzata da lesioni eczematose o **pomfoidi** precede, comunemente, la comparsa di franche **lesioni bollose** (vedi le Figure 1 e 2). In alcuni casi, la comparsa di bolle può essere preceduta da una lunga storia di prurito associato a papule escoriate (si tratta della variante a tipo *prurigo subacuta*) (Schmidt et al., 2002).

Il sospetto di pemfigoide bolloso viene subito evocato dal dottor Farina, il dermatologo che prende in cura il paziente in ospedale, e corroborato dall'esito dell'**esame istologico** (vedi la Figura 3A) e dell'**immunofluorescenza diretta** (vedi la Figura 3B) che dimostra depositi lineari di IgG e C3 lungo la giunzione dermo-epidermica.

Nella Tabella 1 sono indicati i target antigenici per diverse malattie bollose autoimmuni, compreso il pemfigoide.

Cosa si sa sulla prognosi

Esistono dati contrastanti circa la prognosi del pemfigoide bolloso. La storia naturale della malattia non trattata sembra caratterizzata dalla persistenza di manifestazioni attive per alcuni anni cui può seguire una remissione spontanea con successive possibili riacutizzazioni.

I tassi di mortalità variano sensibilmente in differenti serie cliniche, oscillando tra meno del 5% a oltre il 40% entro un anno dalla diagnosi (Venning et al., 1992; Roujeau et al., 1998).

►► **Tabella 1 - Antigeni caratteristici di differenti malattie bollose autoimmuni** (modificata da Stern et al., 2002)

Malattia	Aspetti clinici	Target antigenici
Pemfigoide bolloso	Bolle tese, prurito, localizzazione al tronco e alle estremità prossimali degli arti	BPAG1, BPAG2*
Pemfigoide cicatriziale	Coinvolgimento delle mucose (cavo orale, congiuntive), esiti cicatriziali	BPAG2, integrina beta4, laminina 5 o 6, collagene tipo VII
<i>Herpes gestationis</i>	Lesioni papulovesicolari, prurito, insorge in gravidanza o postpartum	BPAG2
Dermatosi IgA lineare	Variabili con interessamento delle superfici estensorie e delle mucose	BPAG2, collagene tipo VII
Malattia bollosa cronica dell'infanzia	Esordio prima dei 5 anni. Bolle tese con disposizione figurata perianale e periorale, interessamento mucoso	BPAG2, collagene tipo VII
Epidermolisi bollosa acquisita	Bolle tese con distribuzione acrale e fragilità cutanea, cicatrici e milii	Collagene tipo VII
Lupus eritematoso bolloso	Aspetti clinici che richiamano la epidermolisi bollosa acquisita e il lupus eritematoso	Collagene tipo VII

* BPAG1 = antigene 1 del pemfigoide bolloso o BP 230; BPAG2 = antigene 2 del pemfigoide bolloso o BP 180

►► **Tabella 2 - Il disegno della revisione sistematica sul pemfigoide bolloso**

Modalità di selezione degli studi - Studi clinici randomizzati identificati dalle banche MEDLINE, EMBASE e dal <i>Cochrane Controlled Trials Register</i> (CCTR)
Termine della ricerca - 30 settembre 2001
Criteri di selezione - Tutti gli studi controllati e randomizzati relativi al trattamento del pemfigoide bolloso. La diagnosi deve essere confermata con test di immunofluorescenza
Raccolta dei dati e analisi - Due revisori valutano gli studi in modo indipendente ed estraggono i dati. I dati degli studi non possono essere combinati tra loro (<i>pooling analysis</i>) per via della eterogeneità degli studi
Misure di outcome - Le misure considerate di interesse sono le seguenti: velocità di regressione delle lesioni cutanee, miglioramento dei sintomi (per esempio, prurito), durata delle remissioni dopo sospensione del trattamento, complicanze della malattia e del trattamento, mortalità

È possibile che la mortalità presenti differenze geografiche. Sfortunatamente, non sono disponibili dati affidabili circa i pazienti italiani.

In un recente studio tedesco (Rzany et al., 2002), che documentava una mortalità pari al 29% entro un anno dalla diagnosi, i seguenti fattori giocavano un ruolo prognostico sfavorevole:

- l'età superiore a 80 anni;
- un dosaggio giornaliero di steroidi superiore a 37 mg di prednisone equivalenti;
- livelli sierici di albumina inferiori a 3,6 g/dL;
- una velocità di eritrosedimentazione superiore a 30 mm/h.

Il trattamento immunosoppressivo non sembra influenzare granché la sopravvivenza e, anzi, potrebbe contribuire a un quota di mortalità complessiva attraverso gli effetti avversi a esso connessi (per esempio, la sepsi).

Come prendere una decisione terapeutica

Pur essendo una malattia rara, non si può certo dire che manchino proposte terapeutiche per il pemfigoide bolloso. Il dottor Farina ha tenuto una sorta di censimento di quanto letto in proposito su riviste scientifiche ed è riuscito a raggruppare una considerevole lista di interventi che comprende, da soli o in combinazione, steroidi per via orale (prednisone o prednisolone), azatioprina, dapsone, metotrexate, ciclosporina, ciclofosfamide, plasmaferesi, eritromicina, tetraciclina e nicotinamide.

Come si può prendere una decisione, partendo da queste premesse? Ci si può certo affidare a quanto si è visto fare da sempre, scegliere a caso sulla lista delle opzioni, optare per il più recente trattamento propo-

Una malattia autoimmune

Il pemfigoide bolloso è la più comune malattia bollosa autoimmune osservata nei Paesi occidentali. Si tratta di una **malattia** comunque **rara**: in Francia e in Germania il numero di nuovi casi è stimato intorno a 6-7 per milione di abitanti per anno (Bernard et al., 1995; Zillikens et al., 1995).

Non sono disponibili dati di incidenza relativi alla maggior parte degli altri paesi, compresa l'Italia. Si ritiene che i due sessi siano ugualmente colpiti e l'insorgenza della malattia avviene nella maggior parte dei casi dopo i 65 anni d'età.

Un test di immunofluorescenza diretta con dimostrazione di depositi di IgG e C3 a livello della giunzione dermoepidermica è ritenuto indispensabile per la diagnosi.

L'immunofluorescenza indiretta permette, d'altro canto, di dimostrare la presenza di autoanticorpi circolanti diretti contro proteine della membrana basale. Una più precisa definizione della sede di deposito degli autoanticorpi circolanti può essere ottenuta se l'immunofluorescenza indiretta viene eseguita su cute incubata con una soluzione unimolare di cloruro di sodio che permette di separare l'epidermide dal derma a livello della lamina lucida. Nel pemfigoide, la fluorescenza, dopo incubazione, viene osservata

a livello del tetto di bolla. Al contrario, in altre malattie bollose come l'epidermolisi bollosa acquisita o il lupus eritematoso bolloso, la fluorescenza si localizza a livello del pavimento della bolla. La microscopia elettronica e l'immunoblotting sono esami più specifici e possono permettere in qualche caso di meglio orientare la diagnosi (Kirtschig et al., 1994). Se si escludono alcuni centri di ricerca, questi ultimi esami non sono, tuttavia, disponibili come test di routine.

La perdita di tolleranza da parte di linfociti B nei confronti di una molecola di 180 kD componente del complesso emidesmosomiale ancoranti (antigene 2 del pemfigoide bolloso), con produzione di autoanticorpi, gioca probabilmente un ruolo chiave nella patogenesi della malattia. Il legame degli autoanticorpi con l'antigene sulla superficie dei cheratinociti basali porta all'attivazione della via classica del complemento, alla degranolazione dei mastociti e alla secrezione di svariate citochine pro-infiammatorie da parte dei cheratinociti con formazione di un infiltrato infiammatorio polimorfo ricco di eosinofili (Schmidt et al., 2000). All'infiltrato, segue la liberazione di enzimi responsabili, in gran parte, del clivaggio dermoepidermico.

sto, oppure si può ragionare scientificamente cercando di ottimizzare le scelte sulla base delle conoscenze disponibili e delle caratteristiche del paziente che si ha in cura. È questa la via maestra della cosiddetta Medicina delle prove di efficacia (*Evidence Based Medicine, EBM*). Ed è questa la strada che intende seguire il dottor Farina.

Prima di tutto bisogna mettere a fuoco un quesito clinico, quindi occorre cercare tutti gli studi disponibili che riguardano il problema in esame e valutarli rispondendo a tre domande:

- lo studio è valido?
- i risultati sono clinicamente rilevanti?
- posso applicare i risultati al mio singolo paziente?

L'analisi degli studi clinici pubblicati

La ricerca e la valutazione degli studi disponibili è un'operazione complessa, soprattutto se ci sono numerosi studi che forniscono risultati contrastanti su uno stesso intervento. Quando disponibili, le **revisioni sistematiche** sono di grande aiuto. Si tratta, come è noto, di revisioni che ricercano e raccolgono, secondo regole esplicite e riproducibili, tutti gli studi clinici relativi a un determinato quesito clinico, valutandone la qualità e riassumendo, ove possibile, i risultati con stime sintetiche di efficacia.

In questo caso è disponibile una revisione sistematica sul trattamento del pemfigoide

►► **Tabella 3 - Gli studi presi in considerazione dal dottor Farina nella sua ricerca (In rosso sono indicati quelli analizzati nella revisione sistematica - Khumalo NP et al.)**

Autore, anno	Trattamenti valutati	Numero di soggetti per braccio di trattamento	Durata del follow up	Principali risultati
Burton, 1978	Prednisone 30-80 mg/di vs pazatioprina 2,5 mg/kg + prednisone 30-80 mg/di	13 vs 12	3 anni	Minore dose cumulativa di steroide nei soggetti trattati anche con azatioprina. Due morti associabili con la terapia nel gruppo trattato con solo steroide
Morel, 1984	Prednisolone 0,75 mg/kg vs prednisolone 1,25 mg/kg	26 vs 24	51 giorni	Non ci sono differenze tra i trattamenti per l'attività della malattia. Due morti associabili col trattamento in entrambi i gruppi confrontati
Roujeau, 1984	Prednisolone 0,3 mg/kg vs plasmateresi+ prednisolone 0,3 mg/kg	17 vs 24	6 mesi	Controllo della malattia con una dose cumulativa di steroide inferiore nel gruppo che associava plasmateresi
Dreno, 1993	Prednisolone 1,16 mg/kg vs metiprednisolone 1,17 mg/kg	29 vs 28	10 giorni	Nessuna differenza tra i trattamenti per quanto riguarda l'attività della malattia. Apparente maggior effetto sul prurito del metilprednisolone
Guillame, 1993	Prednisolone 1 mg/kg vs azatioprina 2,5 mg/kg + prednisolone 1 mg/kg vs plasmateresi+ prednisolone 1 mg/kg	32 vs 36 vs 32	6 mesi	Simile controllo della malattia nei vari gruppi confrontati. Cinque morti associabili col trattamento nel gruppo trattato con solo prednisolone, sei in quello che associava azatioprina, tre in quello che associava plasmateresi
Fivenson, 1994	Prednisone 40-80 mg vs niacinamide 1,5 g/di+ tetracicline 2 g/di	6 vs 14	2 e 10 mesi	Una risposta completa nel gruppo in trattamento con steroide e 5 risposte complete in quello trattato con niacinamide e tetracicline. Una morte associabile con il trattamento nel gruppo trattato con steroide
Joly, 2002	Malattia estesa: Prednisone 1 mg/kg vs clobetasolo propionato in crema Malattia lieve-moderata: Prednisone 0,5 mg/kg vs clobetasolo propionato in crema	95 vs 93 76 vs 77	3 settimane e un anno	Migliore risposta nel gruppo trattato con clobetasolo rispetto a quello trattato con prednisone e minor frequenza di complicanze severe Nessuna differenza tra i due bracci di trattamento

►► Il pemfigoide bolloso: una malattia rara

Secondo la normativa dell'Unione Europea (Programma d'azione comunitaria 1999-2003), le malattie rare sono caratterizzate da bassa prevalenza nella popolazione generale: meno di 5 casi per 10.000 abitanti.

La normativa italiana (Decreto numero 279 del 2001 del Ministero della Salute - *Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione alla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie...*) stabilisce per le malattie rare:

- l'istituzione di una Rete nazionale dedicata alle malattie rare (articolo 2);
- l'individuazione di Centri di riferimento inter-regionali: fulcro dell'attività di sorveglianza e del flusso informativo;
- la creazione di un Registro nazionale delle malattie rare presso l'Istituto Superiore di Sanità;
- l'esenzione, per i soggetti riconosciuti affetti da una malattia rara, per tutte le prestazioni efficaci e appropriate per il trattamento e il monitoraggio della malattia e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti (articoli 5 e 6).

Ai fini dell'esenzione sono individuate 284 malattie e 47 gruppi di malattie rare (allegato 1 al Decreto ministeriale).

bolloso che raccoglie tutti gli studi clinici controllati e randomizzati pubblicati fino al 30 settembre 2001 ■■ **Khumalo NP et al., 2002** ■■ (vedi la Tabella 2 per i dettagli delle caratteristiche della revisione).

Rimane dunque da completare la raccolta con quanto pubblicato successivamente.

Una ricerca accurata porta ad aggiungere un solo studio randomizzato.

La revisione sistematica presenta al lettore una situazione piuttosto frustrante riassunta dalla Tabella 3. Gli studi hanno tutti dimensioni estremamente limitate, offrendo dunque stime soggette a un grande errore campionario e, di conseguenza, poco affidabili. Il dottor Farina non può fare a meno di notare come la mancanza di differenze significative tra i trattamenti confrontati non sia assolutamente indicativa di un'equivalenza di efficacia, ma possa riflettere lo scarso potere statistico degli studi. La durata degli studi è estremamente variabile e i regimi terapeutici testati sono molto differenti. Gli studi quindi non possono essere combinati tra loro.

Con molte cautele il dermatologo si sente di concludere che non sembrano esistere importanti differenze tra regimi terapeutici che impiegano differenti dosaggi iniziali di steroide e che non emerge un sostanziale vantaggio dal combinare steroidi e azatioprina o plasmateresi. I dati relativi alla combinazione di niacinamide e tetracicline sembrano mancare di una convincente plausibilità biologica e sono ancora estremamente preliminari.

Il dermatologo passa a esaminare i risultati dell'ultimo studio, non considerato nella revisione sistematica (Joly et al., 2001). Si tratta di uno studio controllato e randomizzato di dimensioni molto maggiori rispetto ai precedenti. Piuttosto sorprendentemente, lo studio dimostra come il trattamento steroideo topico sia superiore a quello sistemico nel controllare la malattia in pazienti con pemfigoide severo (definito sulla base della comparsa, durante tre giorni di osservazione, di una media di oltre 10 nuove bolle al giorno).

Il 99% dei pazienti trattati con clobetasolo propionato ottiene un buon controllo della malattia dopo tre settimane rispetto al 91% dei pazienti trattati con prednisone orale 1mg/kg ($p=0,02$). Inoltre, i pazienti trattati con steroide topico presentano un minor numero di complicanze severe rispetto a

quelli trattati con prednisone (29% contro 54%). La mortalità a un anno è pari al 24% tra i pazienti trattati con clobetasolo e al 41% tra quelli trattati con prednisone orale. Per quanto riguarda il pemfigoide di severità moderata, lo studio non dimostra differenze significative tra clobetasolo propionato e prednisone 0,5 mg/kg.

Sorprende la frequenza di complicanze maggiori osservate nei pazienti trattati con prednisone orale e l'alta mortalità associabile col trattamento. Tra le complicanze più frequenti lo studio annovera infezioni, diabete mellito scompensato, infarto del miocardio, sintomi psichiatrici, ictus, trombosi venose profonde, fratture ossee. Lo studio è ben disegnato, anche se la mancanza di cecità potrebbe aver influenzato il giudizio circa i risultati ottenuti entro le prime 3 settimane di terapia (non certo i dati di mortalità a un anno).

Le applicazioni nel caso specifico

Per dimensione, qualità del disegno, variabili di risultato adottate e durata del follow-up, lo studio di Joly sembra il più affidabile e può, dunque, fornire la migliore guida per una decisione terapeutica nel caso del signor Andrea. Di questo il dermatologo ha preso atto, anche se deve abbandonare abitudini consolidate.

Ci sono tuttavia non pochi problemi pratici: anche se il medico è disposto ad accettare l'impiego di steroidi topici per aree limitate del corpo, ci sono da considerare le difficoltà logistiche e i costi di un trattamento steroideo topico esteso a larghe superfici corporee e protratto per mesi, in presenza per di più di lesioni bollose. Per questo si proporrà il trattamento topico ai famigliari del signor Andrea, verificandone la disponibilità a eseguire nel tempo laboriose medicazioni. Saranno inizialmente necessari circa 40 g di crema per due applicazioni giornaliere (le confezioni in commercio contengono 30 g di prodotto). Una volta ottenuto un controllo soddisfacente della malattia, le applicazioni potranno essere ridotte fino a raggiungere entro 4 mesi una frequenza di applicazione di due volte per settimana. Qualora il trattamento topico risultasse impraticabile, il medico proporrà un trattamento con dosi di prednisone orale inferiori a 1 mg/kg.

Tornando a casa...

Salendo in macchina per tornare a casa, il dottor Farina ripensa al caso del signor Andrea e alla ricerca realizzata. È singolare che la maggior parte degli studi identificati sia stata condotta in Francia. La situazione francese sarà veramente confrontabile con quella italiana?

Alla luce dei dati riscontrati, pensa il dottor Farina, sarebbe interessante disegnare uno studio randomizzato che confronti basse dosi di steroide (nell'ordine di 0,5 mg/kg di prednisone equivalente) con clobetasolo topico nel pemfigoide bolloso severo. Perché non pensare, inoltre, a una combinazione di steroide topico e basse dosi di steroide sistemico? E poi bisogna rivalutare in un più largo studio l'efficacia di una combinazione di tetraciclina e nicotinamide in confronto con clobetasolo topico.



Le immagini cliniche sono state gentilmente fornite dal dottor Luca Borradori dell'Università di Ginevra e dal dottor Andrea Villano.

BIBLIOGRAFIA

Bernard P et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Arch Dermatol 1995;131: 48-52.

■ ■ Khumalo NP et al. A systematic review of treatments for bullous pemphigoid. Arch Derm-atol 2002; 138: 385-9.

Kirtschig G et al. Acquired bullous disease of childhood: re-evaluation of diagnosis by indirect immunofluorescence examination and immunoblotting. Br J Dermatol 1994; 130: 610-6.

Joly P et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. N Engl J Med 2002; 346: 321-7.

Roujeau JC et al. High Risk of Death in Elderly Patients with Bullous Pemphigoid. Arch Dermatol 1998; 134: 465-9.

Rzany B 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: 903-8.

Schmidt E et al. Autoantibodies to BP180 associated with bullous pemphigoid release interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human keratinocytes. J Invest Dermatol 2000; 115: 842-8.

Schmidt E et al. Subacute prurigo variant of bullous pemphigoid: autoantibodies show the same specificity compared with classic bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 133-6.

Stern RS. Bullous pemphigoid therapy - think globally, act locally. N Engl J Med 2002; 346: 364-7.

Venning VA et al. Lack of predictive factors for the clinical course of bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 585-9.

Zillikens D et al. Incidence of autoimmune subepidermal blistering dermatoses in a region of Central Germany. Arch Dermatol 2002; 131: 957-8.

NOTA BENE ■ ■ questo simbolo mette in evidenza le revisioni sistematiche