



Policlinico “Umberto I”

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia del Pemfigo

Medico responsabile: Dott.ssa Sandra Giustini - tel. 06/49976968

malattierare@policlinicoumberto1.it

malattierare.dermo@policlinicoumberto1.it

Viale del Policlinico, 155 - Roma (Clinica Dermatologica, piano terra).



Istituto Dermatopatico Dell’Immacolata

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia del Pemfigoide Bolloso

Medico responsabile: Dott. Biagio Didona – tel. 0666462010

b.didona@idi.it

Istituto Dermatopatico dell’Immacolata - Via Monti di Creta 104 – Roma

(Ambulatori Dermatologici - Piano zero – Stanza 214)



Fondazione Policlinico Universitario “A. Gemelli”, IRCCS

Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Rare Dermatologiche

Medico responsabile: Dott.ssa Clara De Simone - tel. 063381344 malattierare.dermatologia@policlinicogemelli.it

Largo A. Gemelli 8 – Ambulatori di Dermatologia (Piano 9, ala D) – 00168 Roma



Istituto Dermatologico San Gallicano

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle malattie bollose Pemfigo e Pemfigoide

Medico responsabile: Dott. Marco Ardigo’ – tel. 0652666002

malattieraredermatologiche@ifogov.it

IFO - IRCCS Istituto San Gallicano – via Elio Chianesi, 53 – Roma

(Ambulatorio malattie rare e bollose – 5° piano – ascensori N-P)



Azienda Ospedaliero-Universitaria “Sant’Andrea” (Centro spoke)

Medico responsabile: Dott. Severino Persechino – tel. 06/33775269 –

severino.persechino@uniroma1.it

Via di Grottarossa 1035, 00189 Roma (Ambulatori Dermatologici, piano terra)

PEMFIGO
CODICE ESENZIONE RL0030

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di maggio 2021)

1. Inquadramento della malattia	3
2. Strumenti per la diagnosi	5
3. Terapia	6
4. Controlli di salute	7
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti	8
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali.....	14
7. Rapporti con le Associazioni.....	14

1. Inquadramento della malattia

Definizione. Con il termine di Pemfigo si indica un gruppo di patologie autoimmuni caratterizzate dalla formazione di bolle flaccide ed erosioni cutanee e/o mucose. Si tratta di una dermatosi cronica e potenzialmente letale causata da un meccanismo definito acantolisi il quale consiste nella perdita di adesione tra una cellula epiteliale e l'altra. La patogenesi autoimmune è determinata da autoanticorpi diretti contro antigeni desmosomiali che intervengono nel mantenimento dell'adesione intercellulare.

Classificazione In base a criteri clinici, istopatologici ed immunopatologici si distinguono diverse forme di Pemfigo ognuna caratterizzata da anticorpi contro specifici antigeni desmosomiali (Tab. I).

Il **Pemfigo Volgare (PV)** inizia quasi sempre con insidiose e dolorose erosioni al cavo orale e in faringe e/o laringe, che per lungo tempo vengono misconosciute: esse emanano un caratteristico fetore che fa porre il sospetto diagnostico. Successivamente compaiono sulla cute bolle flaccide a contenuto citrino, aflegmasiche, che rompendosi facilmente esitano in dolenti erosioni. Strisciando il polpastrello intorno ad una bolla, si provoca un caratteristico scollamento (segno di Nicholsky).

Il **Pemfigo Vegetante (PVEG)**, pur essendo classificato nell'ambito del PV, si caratterizza per lesioni essudanti, macerate, vegetanti, associate a pustole, localizzate prevalentemente a livello delle grosse pieghe cutanee.

Il **Pemfigo Foliaceo (PF)** è caratterizzato da poche lesioni vescicolose molto fragili e soprattutto da squamo-croste ed erosioni su base eritematosa, che iniziano spesso dal capo e dal tronco per diffondersi su tutto l'ambito cutaneo. E' presente bruciore e prurito. Il cavo orale e le mucose non sono interessate.

Il **Pemfigo Eritematoso (PE)** è simile al PF con maggiore interessamento del viso: si differenzia da questo per la presenza di anticorpi antinucleo che si evidenziano anche con la IFD.

Il **Pemfigo Foliaceo Endemico (PFE)**, diffuso in alcune zone dell' Amazzonia e della Tunisia, presenta lesioni cutanee estese e simili a quelle del PF. Nella popolazione amazzonica insorge in individui geneticamente predisposti, quando vengono in contatto con un particolare tipo di mosca entomofaga: una proteina della saliva di tale insetto presenta una cross-reattività con la DGL 1 ed è la causa iniziale della produzione degli anticorpi che causano la malattia cutanea.

Il **Pemfigo Erpetiforme (PH)** si presenta con vescicole e anche pustole evanescenti, raggruppate a formare figure spesso anulari; è presente generalmente forte prurito. Ha quasi sempre un andamento benigno, ma molte volte si trasforma nella forme foliaceo o volgare.

Il **Pemfigo Paraneoplastico (PPN)** è una forma molto grave. Inizia generalmente con lesioni ulcerative ed erosive molto dolorose al cavo orale e faringe, alle quali fanno seguito manifestazioni erosive e crostose delle regioni labiali, periorali, perinasali e perioculari; a queste si associano bolle con le caratteristiche del pemfigo e/o del pemfigoide, manifestazioni papulose a tipo lichen planus, aspetti a tipo eritema polimorfo o anche a tipo Graft Versus Host Disease. Spesso c'è l'interessamento del tubo digerente e del polmone con una caratteristica e spesso fatale bronchiolite obliterante. Può essere associato a linfoma, timoma, leucemia linfatica cronica, macroglobulinemia di Waldstrom, sarcoma e malattia di Castleman

Il **Pemfigo Indotto da Farmaci (PIF)** presenta l'aspetto clinico del PF, ma è scatenato in soggetti geneticamente predisposti dalla assunzione di alcuni farmaci che prevalentemente hanno nella loro molecola gruppi tiolici (penicillamina, captopril) o gruppi fenolici (rifampicina, levodopa) e altri prodotti, quali i FANS e i calcioantagonisti. Nonostante la sospensione del farmaco trigger in una parte dei casi la malattia perdura.

Il **Pemfigo ad IgA (PIgA)** è molto raro e ed è caratterizzato da lesioni pustolose flaccide con tipico ipopion, che si raggruppano a formare figure anulari o circinate nel tipo "subcorneal pustolosis" o figure con forma di girasole nel tipo "intraepidermal neutrophilic". La mucosa orale è raramente interessata. Può essere associato a gammopatia monoclonale e altre malattie linfoproliferative. Si differenzia immunologicamente dalle altre forme di pemfigo, perché gli anticorpi patogenetici sono IgA e il loro bersaglio sono quasi sempre le desmocolline invece che le desmogleine.

Epidemiologia Il pemfigo (codice di esenzione RL0030) è una patologia rara e la sua incidenza è stata stimata tra 1 e 16 nuovi casi per milione per anno. Esordisce solitamente in età adulta e non vi sono differenze tra uomo e donna. Non vi sono differenze di razza benchè una predisposizione genetica sia suggerita dall'associazione con alcune molecole HLA di classe II. Il pemfigo può essere associato ad altre malattie autoimmuni (es. miastenia grave).

1)Linee guida e raccomandazioni SIDeMaST

2)Hertl M, Jedlickova H, Karpati S et al. Pemphigus. S2 Guidelines for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29:405–14.

Malattia	Istologia	Antigeni bersaglio	IFD	IFI
Pemfigo Volgare	Bolle localizzate in regione soprabasale	Dsg 3, Dsg 1, DSC 1-3 Recettori dell'acetilcolina	Fluorescenza intercellulare con IgG e C3	Fluorescenza intercellulare con IgG su esofago di scimmia
Pemfigo vegetante	Bolle localizzate in regione soprabasale	Dsg 3, Dsg 1, Dsc 3	Fluorescenza intercellulare con IgG e C3	Fluorescenza intercellulare con IgG su esofago di scimmia
Pemfigo foliaceo	Bolle localizzate nello strato granuloso	Dsg 1, placoglobina	Fluorescenza intercellulare con IgG e C3	Fluorescenza intercellulare con IgG su esofago di scimmia
Pemfigo eritematoso	Bolle localizzate nello strato granuloso	Dsg 1	Fluorescenza intercellulare con IgG e C3; fluorescenza lineare granulare con IgG e C3 lungo la membrana basale	Fluorescenza intercellulare e nucleare con IgG su esofago di scimmia
Pemfigo foliaceo endemico	Bolle localizzate nello strato granuloso	Dsg 1	Fluorescenza intercellulare con IgG e C3	Fluorescenza intercellulare con IgG su esofago di scimmia
Pemfigo erpetiforme	Vescicole o pustole intraepidermiche, spongiosi eosinofila	Dgl 1(Dgl 3)	Fluorescenza intercellulare con IgG e C3	Fluorescenza intercellulare con IgG su esofago di scimmia
Pemfigo paraneoplastico	Bolla sia soprabasale che sotto epidermica con necrosi dei cheratinociti	Dsg 3, Dsg 1, Desmoplachina 1, Envoplachina, Periplachina, Plectina, Dsc 1-3, BP 230, A2ML1	Fluorescenza intercellulare con IgG e C3; fluorescenza lineare con IgG e/o C3 lungo la membrana basale	Fluorescenza intercellulare con IgG su vescica di ratto
Pemfigo farmaco-indotto	Bolle localizzate nello strato granuloso	Dsg 1	Fluorescenza intercellulare con IgG e C3	Fluorescenza intercellulare con IgG su esofago di scimmia
Pemfigo ad IgA	Bolla subcornea con accumuli di eosinofili	Dsg 3, Dsg 1, Dsc 1	Fluorescenza intercellulare con IgA e C3	Fluorescenza intercellulare con IgA su esofago di scimmia

2. Strumenti per la diagnosi

La diagnosi di Pemfigo viene posta attraverso i seguenti criteri:

- **Clinici:** presenza sulla cute e/o sulle mucose di bolle flaccide, erosioni, croste, talvolta distacco della cute dopo grattamento (segno di Nikolsky).
- **Citologici:** presenza di cellule acantolitiche nel test di Tzanck.
- **Istopatologici:** presenza di acantolisi nell'esame istologico. L'acantolisi si manifesta a livello soprabasale nel PV, a livello dello strato granuloso nel Pemfigo foliaceo, a livello subcorneo nel PH e nel PIgA.
- **Immunofluorescenza diretta (IFD):** esame effettuato su cute perilesionale che evidenzia depositi intercellulari di immunoglobuline (IgG; IgA nel caso del Pemfigo ad IgA) e di frazioni del complemento, soprattutto C3. Nel Pemfigo paraneoplastico il deposito intercellulare di IgG è associato a un deposito lineare di IgG e C3 a livello della membrana basale lungo la giunzione dermoepidermica.
- **Immunofluorescenza indiretta (IFI):** consente il dosaggio di anticorpi IgG circolanti nel siero. L'IFI risulta altamente sensibile purché si impieghino substrati animali idonei. L'esofago di scimmia è il substrato più idoneo per la dimostrazione degli specifici autoanticorpi presenti nel PV e nel PVEG mentre l'esofago di cavia appare il più idoneo per evidenziare gli autoanticorpi presenti nel PF e nel PE. La vescica di ratto è il substrato più specifico per dimostrare la presenza nel siero di autoanticorpi antidesmoplachine che caratterizzano il PNP.
- **Metodica ELISA (enzyme-linked-immunosorbent-assay):** consente il dosaggio semiquantitativo degli anticorpi circolanti nel siero contro gli antigeni desmosomiali. Il riscontro di autoanticorpi IgG tramite questa metodica è positivo in più del 90% dei casi. I valori anticorpali correlano con l'estensione e/o l'attività di malattia.
- **Immunoblot:** consente di identificare nel siero IgG/ IgA rivolti contro gli antigeni desmosomiali

1)Linee guida e raccomandazioni SIDeMaST

2) Hertl M, Jedlickova H, Karpatis S et al. Pemphigus. S2 Guidelines for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29:405–14.

3. Terapia

L'obiettivo del trattamento è indurre e mantenere la remissione della malattia.

3.1 Trattamento di prima linea (corticosteroidi)

I corticosteroidi sono il trattamento di prima scelta. Si utilizza principalmente il prednisone per os alla dose di 1-1.5 mg/kg/die. In assenza di risposta (7-10 giorni dall'inizio della terapia) si può aumentare il dosaggio fino a 3-4 mg/kg/die. Talora è necessario ricorrere alla somministrazione di metilprednisolone in boli (fino ad 1 gr EV) per qualche giorno. Ottenuta la remissione, si inizia la progressiva riduzione del cortisone fino al dosaggio minimo efficace. Un immunosoppressore adiuvante può essere aggiunto fin dall'inizio o in alternativa al primo segnale di recidiva.

3.2 Immunosoppressori adiuvanti

Tali farmaci vengono utilizzati come risparmiatori di corticosteroidi per ridurre gli effetti collaterali come ipertensione arteriosa, iperglicemia, cataratta, glaucoma e osteoporosi.

3.2.1 Adiuvanti di prima linea

- Azatioprina è un'antagonista delle purine, assunto per via orale di solito al dosaggio iniziale di 50 mg due volte die. La risposta terapeutica si valuta dopo 6-10 settimane. Sarebbe opportuno dosare l'enzima che metabolizza l'azatioprina (TPMT, tiopurina-metiltransferasi) poiché una nulla o bassa attività causa un accumulo del composto 6-tioguanina nucleotide responsabile di effetti tossici quali epatite colestatica, mielosoppressione severa, pancreatite e tossicità gastrica.
- Micofenolato è un antagonista della sintesi del DNA, assunto per via orale al dosaggio di 2 g/die (Micofenolato mofetile, capsule da 250/ 500 mg) o 1440 mg/die (Micofenolato sodico, cpr 180/360 mg; 360 mg di M. sodico equivalgono a 500 mg di M. mofetile). L'efficacia è raggiunta in 3-6 mesi. Gli effetti collaterali più frequenti sono disturbi gastrici e astenia mentre più raramente si osservano linfopenia e mielosoppressione.

3.2.2 Adiuvanti di seconda linea

- Rituximab (Mabthera fiale per somministrazione e.v. 100 mg/10 ml) è un anticorpo monoclonale anti-CD20 utilizzato al dosaggio di 375 mg/m² somministrato in infusione lenta (4-6 h) endovenosa 1 volta a settimana per 4 settimane. Viene utilizzato per uso compassionevole in caso di malattia resistente alle altre terapie sistemiche. In caso di recidiva, si può risomministrare una singola dose. Ora sono entrati in commercio farmaci biosimilari, che hanno un effetto terapeutico simile al rituximab: sono in corso studi per verificare l'efficacia terapeutica e la compliance di questi farmaci.
- Immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) a dosi da 400 mg a 2g/kg somministrate in 2-5 giorni consecutivi si utilizzano soprattutto nelle forme di pemfigo resistente. L'intervallo tra le infusioni è di 4 settimane, successivamente aumentato se la risposta è buona. Effettuare dosaggio IG sieriche prima dell'infusione.
- Ciclofosfamide è un agente alchilante, somministrato al dosaggio di 1-3 mg/kg per os o in boli di 500 mg e.v.. L'effetto terapeutico si raggiunge in 4-10 settimane. Provoca frequentemente effetti potenzialmente gravi come: leucopenia, cistite emorragica, azoospermia, insufficienza ovarica e aumento del rischio di neoplasia vescicale.
- Dapsone, (solfone orale cp da 25 mg e da 100 mg) è somministrato per via orale al dosaggio giornaliero iniziale di 50 mg (in due somministrazioni) e viene incrementato gradualmente, se tollerato, fino a 200 mg/die. Occorre valutare emocromo, G6PDH, metaemoglobinemia prima e durante il trattamento in quanto può causare emolisi e metaemoglobinemia, che sono dose-dipendenti.
- Methotrexate è un'antagonista dell'acido folico utilizzato a basse dosi (7,5-15 mg/settimana). Una meta-analisi del 1996 ne sconsigliava l'utilizzo nel pemfigo ma rimane ancora utilizzato da alcuni secondo le indicazioni della *British Association of Dermatologists*.
- Immunoaferesi è indicata nel pemfigo acuto e nei casi in cui siano controindicate le terapie immunosoppressive standard. Il protocollo prevede una fase di induzione di 3-4 trattamenti consecutivi con immunoassorbenti ad alta affinità per le IgG e una fase di mantenimento dipendente dall'attività della malattia (es. un trattamento settimanale o 4 trattamenti consecutivi ogni 4 settimane).

3.2.3 Sono in corso trials terapeutici con farmaci che aumentano la eliminazione degli anticorpi (efgartigimod) e che bloccano la Bruton Tirosinochinasi (anti BTK) e con le CAR T cells, cellule T ingegnerizzate che eliminano solo i linfociti B che producono anticorpi anti desmogleina 3.

3.3 Trattamenti aggiuntivi

Corticosteroidi topici potenti (clobetasolo propionato), utilizzati anche per le lesioni erosive del cavo orale e antisettici (clorexidina).

In caso di terapia corticosteroidea prolungata è necessario somministrare:

- Vitamina D e Calcio
- Inibitori di pompa protonica o anti H2 per la prevenzione delle ulcere gastro-duodenali

1) Linee guida e raccomandazioni SIDeMaST

2) Hertl M, Jedlickova H, Karpati S et al. Pemphigus. S2 Guidelines for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29:405–14

4. Controlli di salute

La prognosi del Pemfigo varia in rapporto alla forma clinica, alla severità della malattia e alle comorbidità. In particolare queste ultime possono essere condizioni associate alla malattia (come nel caso della miastenia nel PV/PF o delle neoplasie nel caso del PNP) o essere indotte e/o aggravate dalla terapia steroidea e/o immunosoppressiva. La malattia ha un decorso cronico che può presentare delle esacerbazioni precedute generalmente da un aumento del titolo degli anticorpi anti-Dsg sierici. Pertanto i pazienti devono essere costantemente monitorati nel tempo tramite un adeguato follow up clinico-laboratoristico-strumentale.

Prima di iniziare la terapia è opportuno eseguire i seguenti esami di laboratorio: emocromo, glicemia, emoglobina glicata (HbA1C) (in caso di pazienti diabetici o con familiarità per diabete), funzionalità epatica con markers dell'epatite B e C, funzionalità renale con esame urine, profilo lipidico, elettroforesi proteica, VES, PCR, titolazione auto-anticorpi anti-dsg1-dsg3 con metodica ELISA, ove disponibile tiopurina-S-metiltransferasi (in caso di terapia con azatioprina), glucosio- 6-fosfato deidrogenasi/G6PDH (in caso di terapia con dapsone), dosaggio immunoglobuline (in caso di terapia con IVIG). Inoltre è opportuno i seguenti esami strumentali: radiografia del torace, elettrocardiogramma , mineralometria ossea (nel sospetto di una preesistente demineralizzazione ossea).

La visita oculistica è indicata prima di iniziare il trattamento qualora si sospetti una patologia oculare che possa essere aggravata dall'uso continuativo degli steroidi. Alla stessa maniera è indicata una visita specialistica nei pazienti con pregressa diagnosi di diabete.

In fase iniziale di trattamento è opportuno che i pazienti siano sottoposti a frequente controllo della pressione arteriosa. Controllo clinico ed esami ematochimici potranno essere effettuati inizialmente ogni 1-2 settimane per circa due mesi.

Successivi controlli clinici e laboratoristici potranno essere effettuati ogni mese per 4-6 mesi e successivamente con cadenza bi-trimestrale. E' opportuno che il titolo degli anticorpi sierici anti-dsg1-dsg3 venga valutato ogni 3 mesi per 1 anno, e in seguito 2 volte all'anno.

Tutti i pazienti devono effettuare una visita oculistica e la mineralometria ossea ogni anno.

5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

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

FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO "A.GEMELLI"

CENTRO DI RIFERIMENTO REGIONALE PER LE MALATTIE RARE DERMATOLOGICHE

Medico responsabile: Dott.ssa Clara De Simone

Tel : 063381344 email malattierare.dermatologia@policlinicogemelli.it ; www.policlinicogemelli.it

Percorso preferenziale per la prima visita dermatologica

Appuntamento su prenotazione telefonando al numero 06 3381344 o inviando mail a :
malattierare.dermatologia@policlinicogemelli.it

Visita dermatologica : inquadramento clinico (medico referente: Prof.ssa Clara De Simone)



Programmazione di un ricovero ordinario o diurno o di una visita dermatologica ambulatoriale successiva in funzione delle manifestazioni cliniche e delle prestazioni/procedure necessarie



Accertamenti specifici del singolo caso:

esami ematochimici orientati dalla clinica

biopsia cutanea (microscopia ottica ed immuno-fluorescenza) – referente: Prof. Guido Massi

ricerca e titolazione anticorpi sierici anti-dsg1-dsg3

esami strumentali orientati dalla clinica

consulti multidisciplinari (oculista, otorinolaringoiatra, nutrizionista, endocrinologo, diabetologo, neurologo, etc.)



Certificato di malattia rara e piano terapeutico



Follow-up multidisciplinare assistenziale del paziente

In caso di pazienti afferiti al Pronto Soccorso del Policlinico Universitario " A.Gemelli " il percorso descritto sopra inizia durante il ricovero.

Tutte le professionalità coinvolte nella diagnosi e cura dei pazienti con il Pemfigo e le prestazioni necessarie sono disponibili presso il Policlinico A. Gemelli.

AZIENDA POLICLINICO "UMBERTO I"**CENTRO DI RIFERIMENTO REGIONALE PER LA DIAGNOSI E TERAPIA DEL PEMFIGO**

Medico responsabile: Dott.ssa Sandra Giustini –

tel. 06/49976968/ 0649976914 Fax. 06/49976907 email malattierare.dermo@policlinicoumberto1.it

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

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

La richiesta di visita può avvenire anche per iniziativa personale del paziente tramite informazione su internet (Orphanet) o su consiglio dell'Associazione dei Pazienti. Per la visita ambulatoriale occorre munirsi di un'impegnativa del pediatra o del medico di medicina generale o di un altro specialista per "visita dermatologica per sospetta malattia rara" e tutta la documentazione clinica precedente.

Durante la prima visita vengono effettuate:

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

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

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

Una volta accertata la diagnosi viene rilasciata apposita certificazione, con cui il paziente può recarsi alla ASL di riferimento e richiedere il codice di esenzione specifico per malattia rara (RL0030). Tale codice dà diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo (ticket) di tutte le prestazioni di assistenza sanitaria. Sulla base della gravità della patologia, potrà altresì essere richiesta la possibilità di usufruire dell'invalidità civile e dei diritti previsti dalla legge 104/1992 per il paziente o per suoi i genitori (se paziente minorenne).

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

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

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

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

ISTITUTO DERMOPATICO DELL'IMMACOLATA-IDI-IRCCS

CENTRO MALATTIE RARE-ISTITUTO DERMOPATICO DELL'IMMACOLATA-IRCCS-ROMA

Direttore dr. Biagio Didona

tel. 0666462010 e-mail: b.didona@idi.it

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



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



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



Per poter espletare più velocemente gli accertamenti necessari, all'IDI è stato impostato un percorso attraverso il quale alcuni di essi vengono eseguiti al momento della prima visita: la biopsia cutanea per l'esame istologico al microscopio ottico, l'indagine ultrastrutturale (quando necessaria), la immunofluorescenza diretta (IFD); il prelievo ematico per lo studio degli anticorpi anti-dsg1-dsg3 tramite ELISA e la IFI; quando necessario si eseguono anche altri esami molto sofisticati, quali l'immunoblot, l'immuno-labelling e la immuno-microscopia elettronica; tutti gli questi accertamenti (all'infuori della microscopia elettronica) vengono espletati nei nostri Laboratori di Ricerca. Per pazienti particolarmente gravi è previsto ricovero in Day Hospital o il ricovero in regime ordinario. Da un punto di vista terapeutico vengono praticate terapie con steroidi ev, con il farmaco biologico rituximab e suoi biosimilari. Sono in corso trials terapeutici con efgartigimod, farmaco che blocca il fattore Fc neonatale e velocizza la eliminazione degli anticorpi e con inibitore della Bruton Tirozinokinasasi (BTK)



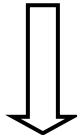
Una volta formulata la diagnosi, viene compilato il certificato per Malattia Rara e il Piano Terapeutico per la prescrizione di farmaci o presidi atti alla cura della malattia. Qualora esistesse la necessità di una consulenza specialistica, il paziente verrà inviato a visita presso i Consulenti convenzionati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

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA "SANT'ANDREA**CENTRO SPOKE MALATTIE RARE**

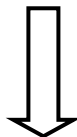
Direttore Dr. Severino Persechino

Tel. 06/33775269 - E-mail: severino.persechino@uniroma1.it

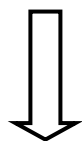
Per una prima visita presso l'ambulatorio di malattie Rare di pertinenza dermatologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria, UOD Dermatologia, si accede prendendo appuntamento telefonicamente ai numeri: 06/33775204 – 06/33776008 – 06/33775178 dal lunedì al venerdì 8:00-17:00 e il venerdì dalle 8:00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



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



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



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

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

ISTITUTO DERMATOLOGICO SAN GALLICANO

UOSD Porfirie e Malattie Rare

Responsabile: Dott. Marco Ardigo'

tel. 0652666002 e-mail malattieradermatologiche@ifo.gov.it

1) Prima visita ambulatoriale :

raccolta anamnesi

visita clinica: documentazione fotografica

conta delle bolle e loro localizzazione

biopsia per esame istologico e per immunofluorescenza diretta

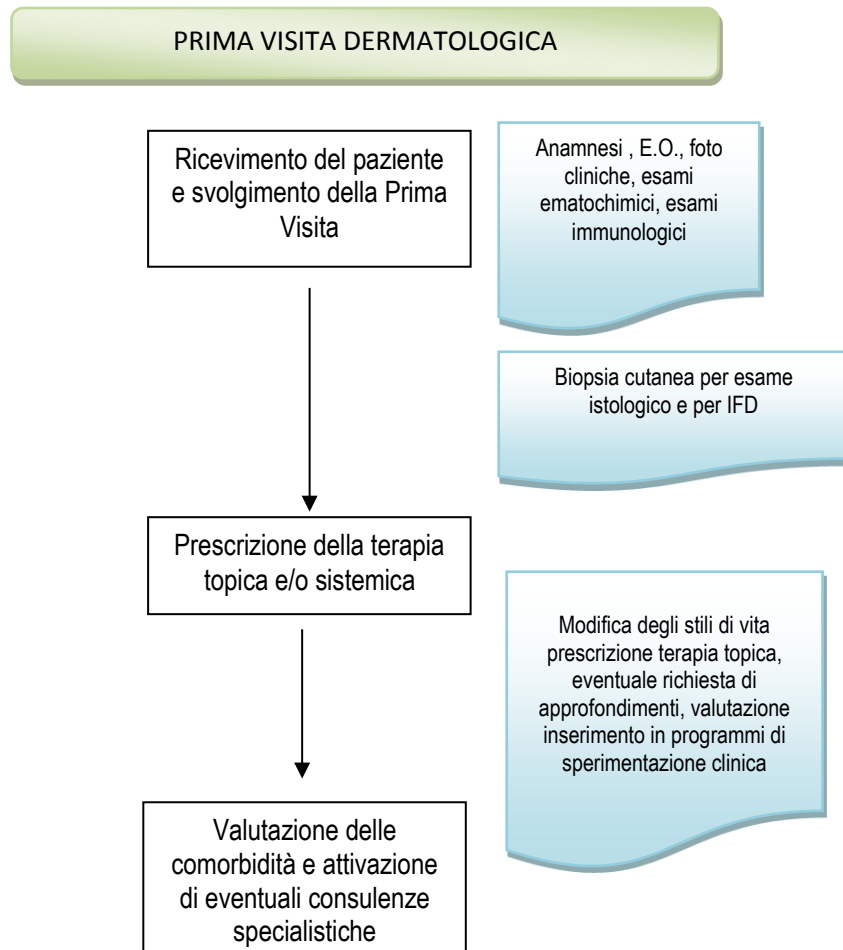
prelievo per immunofluorescenza indiretta

esami ematochimici e immunologici:

Inquadramento diagnostico

Anticorpi anti-cute, Anticorpi anti-desmogleina1, Anticorpi anti-Desmogleina 3, Anticorpi anti-endomisio, anticorpi anti-gliadina. Anticorpi anti-transglutaminasi, Ricerca di depositi immuni (Immunofluorescenza diretta).

Flow-chart della presa in cura al momento della I VISITA DERMATOLOGICA



2) Invio del paziente per la visita di controllo (con il risultato degli esami) presso l'ambulatorio di malattie rare e bollose (prenotabile al recup con richiesta interna di visita dermatologica di controllo)

Presa in carico specialistica nell'ambulatorio dedicato

visite programmate direttamente dall'ambulatorio specifico

esami di diagnostica specifica e follow-up

Diagnostica specifica e differenziale follow-up terapeutico***Pemfigo, Pemfigo paraneoplastico***

Anticorpi anti-cute, Anticorpi anti-cute su vescica di ratto, Anticorpi anti-desmogleina1, Anticorpi anti-Desmogleina 3, Ricerca di depositi immuni (Immunofluorescenza diretta)

Pemfigoide, IgA lineari

Anticorpi anti-cute, Anticorpi anti-BP180, Anticorpi anti-BP230, Ricerca di depositi immuni (Immunofluorescenza diretta)

Epidermossi bollosa acquisita

Anticorpi anti-cute (split skin), Anticorpi anti-BP180, Anticorpi anti-BP230, Anticorpi anti collagene VII, Ricerca di depositi immuni (Immunofluorescenza diretta)

Dermatite erpetiforme

Anticorpi anti-cute anticorpi anti-endomisio, anticorpi anti-gliadina deamidata, anticorpi anti- transglutaminasi, Ricerca di depositi immuni (Immunofluorescenza diretta)

Rilevazione degli alleli HLA-DR DQ2/DQ8 predisponenti alla malattia celiaca

Indagini strumentali (alla presa in carico e nel follow-up)

Termografia

Ecografia addome

Capillaroscopia (sperimentale)

Microscopia confocale (sperimentale)

3) passaggio dall'ambulatorio dedicato al ricovero

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

TERAPIE ESEGUITE PRESSO IL NOSTRO ISTITUTO PER PEMFIGO E PEMFIGOIDE

STEROIDI AD ALTE DOSI E BOLI

IMMUNOMODULANTI

IMMUNOGLOBULINE ENDOVENA

PLASMAFERESI E IMMUNOASSORBIMENTO

FARMACO BIOLOGICO (RITUXIMAB)

MEDICAZIONI AVANZATE

TRATTAMENTO TOPICO CON PRP

SEDE E MODALITA' DI PRENOTAZIONE:

AMBULATORIO DI MALATTIE DERMATOLOGICHE RARE E MALATTIE BOLLOSE

TEL. 0652662825-6002

UOSD Porfirie e Malattie Rare

Piano -2 - GIOVEDI DALLE ORE 8:00 ALLE ORE 13:00

PRENOTAZIONE AL RECUP 069939 E PRENOTAZIONE AL CUP A VISTA

DAY HOSPITAL DIPARTIMENTALE DERMATOLOGICO

5° PIANO (ASCENSORI N-P) STANZA 515 E 517

ACCESSO DOPO VISITA DERMATOLOGICA CON RICHIESTA DI SPECIALISTI DERMATOLOGI DEL NOSTRO ISTITUTO

REPARTO DI DEGENZA ORDINARIA

ATTUALMENTE RICOVERO IN DEGENZA ORDINARIA SOLO PRESSO I LETTI DIPARTIMENTALI.

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

Dirigente Medico Dott.ssa Marco Ardigo'

Dott.ssa Miriam Teoli

Dott. Pierluigi Saraceni

I.P. RITA CECI

6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

La UOC di Dermatologia del Policlinico A. Gemelli collabora per il Pemfigo con i centri afferenti al Gruppo di Studio di Immunologia (GIP) della SIDeMaST (Società Italiana di Dermatologia Medica Chirurgica Estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse)

Per il Pemfigo Volgare il Centro Malattie Rare dell'Istituto Dermopatico dell'Immacolata insieme con I Laboratori di Ricerca collabora con vari centri europei ed extra-europei per la ricerca sulle Malattie Bollose Autoimmuni: il Centro di Riferenza Nazionale sulle Malattie Bollose Autoimmuni diretto dal Prof Pascal Joly a Ruen in Francia; il Laboratory of Cell Biology and Immunopathology di Berna, diretto dal Prof. Luca Borradori; il Gruppo di Ricerca coordinato dal Prof. Michael Hertl della Università di Marburg in Germania; con il Gruppo di Ricerca del Prof. Ken Hashimoto della Wayne State University di Detroit in USA; con il Prof. Antonio Lanzavecchia, Direttore dello Institute of Research in Biomedecine di Bellinzona(Svizzera). Insieme con questi Centri di Ricerca, il nostro Centro ha partecipato e partecipa a progetti di ricerca e trials farmacologici inerenti le Malattie Bollose Autoimmuni. Anche il nostro Centro collabora per il Pemfigo e Pemfigoidi con i centri afferenti al Gruppo di Studio di Immunologia (GIP) della SIDeMaST (Società Italiana di Dermatologia Medica Chirurgica Estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse).

Inoltre il nostro Centro è uno dei tre centri italiani che sono inseriti nelle Reti di Ricerca Europea per le Malattie Rare (ERN: European Reference Networks)), istituite dall'Unione Europea nel 2017.

7. Rapporti con le Associazioni

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