

## **Le malattie bollose della pelle nello studio del Medico di Medicina Generale**

Le malattie bollose rappresentano un gruppo eterogeneo di affezioni cutanee con in comune una lesione elementare: la bolla (vescica elevata sul piano cutaneo  $\geq 10$  mm di diametro contenente liquido). In questa trattazione, andremo a prendere in esame le malattie bollose di più frequente riscontro, valutandone l'epidemiologia, l'eziopatogenesi e gli elementi clinici differenziali che le caratterizzano. Non ci occuperemo della terapia in quanto di competenza specialistica. Pertanto, affronteremo le seguenti patologie bollose:

- Pemfigo volgare
- Pemfigoide Bolloso
- Herpes *gestationis*
- Dermatite erpetiforme
- Eritema multiforme (o polimorfo)
- Porfiria cutanea tarda
- *Bullosis diabetorum*

### **PEMFIGO VOLGARE**

#### **Caso clinico**

*"Donna di 50 anni, senza storia rilevante, che presenta ulcere dolorose al cavo orale (lingua, palato, gengive) da 3 mesi che non sono migliorate nonostante si sia sottoposta a molteplici trattamenti topici. Le ferite gli rendono difficile mangiare e riferisce di aver perso 7 Kg. Nelle ultime settimane sono comparse di erosioni cutanee e lesioni crostose al tronco".*

Il Pemfigo Volgare (PV) è un disturbo raro ad esito potenzialmente fatale ad eziologia autoimmune, caratterizzato da bolle intraepidermiche ed estese erosioni della cute e delle mucose.

#### *Epidemiologia*

Si sviluppa in individui di mezza età con prevalenza pressoché uguale tra i due sessi. Una variante, il pemfigo paraneoplastico può svilupparsi in caso di tumori (maligni o

benigni) e più comunemente in caso di Linfoma Non Hodgkin (LNH).

#### *Eziopatogenesi*

Alla base dell'evento patogenetico del PV vi è la produzione di auto-anticorpi rivolti nei confronti di elementi strutturali dell'epidermide che hanno la funzione di determinare l'adesione intercheratinocitaria: Desmogleina 1 e 3. La perdita di queste strutture di ancoraggio comporta il fenomeno della *acantolisi* (perdita di adesione cellula-cellula) e la conseguente formazione di bolle cutanee ripiene di liquido sieroso o siero-ematico. Tali auto-anticorpi, sono presenti sia nel contesto della lesione epidermica che nel circolo sanguigno. Pertanto, qualsiasi epitelio squamoso può essere colpito, comprese le superfici mucose.

#### *Sintomatologia*

Le bolle flaccide, che sono le lesioni elementari del pemfigo volgare, causano dolore cutaneo ed erosioni orali e di altre mucose. Circa la metà dei pazienti ha solo erosioni orali, che si rompono e rimangono come lesioni croniche, dolorose, per periodi variabili. Spesso, le lesioni orali precedono il coinvolgimento cutaneo. Sono frequenti disfagia e scarsa alimentazione, in quanto le lesioni possono anche presentarsi nella parte superiore dell'esofago. Le bolle cutanee insorgono caratteristicamente su cute apparentemente sana, si rompono e lasciano un'area disepitelizzata con crosta (di rado si riescono a trovare le lesioni in fase bollosa al momento dell'esame clinico, in quanto le bolle, essendo flaccide, tendono a rompersi facilmente). Generalmente il prurito è assente. Spesso le erosioni s'infettano. Quando sono colpite zone ampie del corpo, la perdita di liquidi ed elettroliti può essere significativa.

#### *Diagnosi*

Si avvale della biopsia cutanea delle lesioni e dell'area perilesionale e successiva immunofluorescenza diretta (IFD) che permette di evidenziare gli anticorpi IgG contro la superficie dei cheratinociti. Auto-Ab sierici anti-desmogleina 1,3 e

glicoproteine trans-membrana, possono essere identificati mediante IF diretta/indiretta e test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).

#### RICORDA

*Il PV deve essere sempre sospettato in pazienti con un'ulcera della mucosa orale.*

### PEMFIGOIDE BOLLOSO

#### Caso clinico

*“Uomo di 70 anni si presenta dal medico di medicina generale perché accusa ormai da due mesi la presenza di placche orticarioidi pruriginose al tronco e, da alcune settimane, comparsa di formazioni bollose. Il paziente soffre di una ipertensione idiopatica ed assume diuretici”.*

Il Pemfigoide Bolloso (PB) è un disturbo cutaneo cronico ad eziologia autoimmune caratterizzato, a differenza del pemfigo volgare, da bolle sub-epidermiche. Interessa raramente le mucose ed è meno grave del pemfigo volgare.

#### Epidemiologia

Maggiore prevalenza in soggetti di età > 60 anni ma può insorgere anche nei bambini.

#### Eziopatogenesi

Produzione di auto-anticorpi IgG che reagiscono nei confronti di determinati antigeni dell'emidesmosoma (BPAg1 e 2). Nessuna causa è stata dimostrata ad oggi; tuttavia, sono stati suggeriti i seguenti fattori scatenanti:

- Farmaci, quali la furosemide, lo spironolattone, l'omeprazolo, la sulfasalazina, la penicillina, la penicillamina, l'etanercept, gli antipsicotici, gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4) e gli anticorpi monoclonali di PD-1 e di PD-L1 (durvalumab, nivolumab, pembrolizumab);

- Fattori scatenanti fisici compresi i traumi, la terapia radiante per il cancro del seno, le radiazioni UV e l'antralina;

- Malattie della pelle (tra cui la psoriasi, lichen planus, e alcune infezioni);
- Malattie sistemiche quali: diabete mellito, artrite reumatoide, colite ulcerosa, e sclerosi multipla.

I fattori genetici e ambientali possono svolgere un ruolo. Alcuni disturbi del sistema nervoso centrale e psichiatrici possono precedere il pemfigoide bolloso, in particolare sclerosi multipla e schizofrenia, ma anche demenze, emorragie endocraniche, ictus, disturbi deliranti e di personalità e morbo di Parkinson.

#### Sintomatologia

Il prurito è il primo sintomo del pemfigoide bolloso. Le lesioni cutanee possono non svilupparsi per diversi anni. Spesso, caratteristiche bolle tese (a contenuto sieroso e talvolta siero-ematico) insorgono sulla cute del tronco o delle aree flessorie e nelle pieghe. Le bolle possono svilupparsi sulla pelle apparentemente normale o possono essere precedute da placche eritematose o di aspetto orticarioide. Una malattia localizzata si può manifestare nei siti dove si è verificato un trauma, nelle stomie e nelle aree anogenitali e nelle porzioni distali degli arti inferiori. Le bolle di solito non si rompono, ma quelle che lo fanno spesso si rimarginano rapidamente. Raramente, si sviluppano piccole bolle sulla mucosa.

#### Diagnosi

- biopsia della lesione per l'esame istologico e biopsia peri-lesionale per la IF diretta;
- il siero viene testato per anticorpi IgG anti-BPAg 1 e 2 attraverso test ELISA.

#### RICORDA

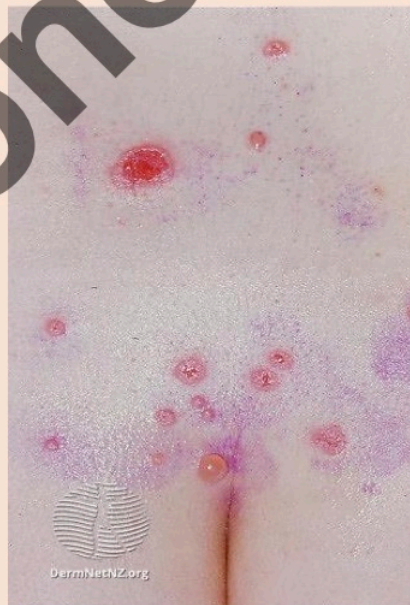
*Drug Induced Bullous Pemphigoid*

- ACE.i
- Diuretici
- Antibiotici (es. penicilline)
- Inibitori DPP-4 (gliptine)

*La differenza con la forma autoimmune è che la forma drug induced si manifesta in soggetti più giovani e di solito non dà recidive.*

Tabella 1 **Diagnosi differenziale tra Pemfigo Volgare e Pemfigoide Bolloso**

	<b>PEMFIGO VOLGARE (Fig.1)</b>	<b>PEMFIGOIDE BOLLOSO (Fig. 2)</b>
<b>EPIDEMIOLOGIA</b>	Maschi=Femmine; maggiore incidenza a 40-60 anni di età	Età >60 anni (nessuna prevalenza raziale o di genere)
<b>FASE PRODROMICA</b>	Lesioni orali pauci-sintomatiche ed eventuali bolle cutanee (possono comparire anche mesi dopo la comparsa delle lesioni orali)	Eczema pruriginoso oppure lesioni papulari e/o orticarioidi
<b>CARATTERISTICHE DELLA BOLLA</b>	Bolla (intraepidermica) "a tetto flaccido" su cute sana; erosioni gengivali/mucosa geniena	Bolla (sub-epidermica) "a tetto teso" su base eritematosa/papulosa/orticarioide
<b>MUCOSE</b>	Primo sito coinvolto nell'80% dei casi; >50% è l'unico sito coinvolto	Mucosa orale (85%), congiuntiva, faringe, esofago, ano-genitale
<b>SINTOMI SISTEMICI</b>	Debolezza, malessere, calo ponderale (a causa della difficoltà alla deglutizione)	Assenti; di solito, pazienti affetti da comorbidità multiple o da Carcinoma (per la forma mucosa)
<b>PRURITO</b>	Assente (più frequente il bruciore e/o dolore)	Presente, anche intenso
<b>DISTRIBUZIONE BOLLE</b>	"random pattern"	Tronco, pieghe oppure localizzata (gamba, ano-genitale, periorale, aree di radioterapia)
<b>EVOLUZIONE</b>	Potenzialmente fatale se non trattato; formazione di croste ed esiti cicatriziali;	Le lesioni mucose esitano in cicatrici mentre sulla cute evolve in lesioni crostose non lasciando cicatrici



**Fig.1**



**Fig.2**

## HERPES GESTATIONIS

Pemfigoide tipico del terzo trimestre di gravidanza o, più raramente, del post-partum. Estremamente pruriginoso (Fig.3).



Fig. 3

## DERMATITE ERPETIFORME

### Caso clinico

*“Un bambino di 6 anni, magro e con difficoltà di crescita, si presenta con sbalzi d'umore e difficoltà di socializzazione. Da qualche tempo, mostra sui gomiti un'eruzione papulo-vescicolosa molto pruriginosa che peggiora ancor più il suo stato di irrequietezza. La madre disperata va dal pediatra. Egli ordina subito la ricerca di anticorpi anti-transglutaminasi (anti-tGA), anti-endomisio (anti-EMA) e anti-gliadina deaminata (AGA). I primi due sono negativi, il terzo è positivo. Per conferma diagnostica predispone una biopsia digiunale. La biopsia evidenzia un infiltrato linfocitario intraepiteliale inferiore al 15%. A questo punto il pediatra fa fare indagini per l'HLA DQ 2 e l'HLA DQ8 che risultano positivi”.*

La Dermatite Erpetiforme (DE) (Fig. 4) è una malattia intensamente pruriginosa, cronica, auto-immune, con eruzione cutanea papulo-vescicolare fortemente associata alla celiachia. Le tipiche manifestazioni sono lesioni orticarioidi, eritematose, a grappolo, intensamente pruriginose, oltre a vescicole, papule e bolle in genere distribuite simmetricamente sulle superfici estensorie.

### Epidemiologia

La dermatite erpetiforme si sviluppa nel 15-25% dei pazienti con celiachia sintomatica mentre la maggior parte dei soggetti hanno una forma di celiachia asintomatica e soltanto istologicamente identificabile.

### Sintomatologia

La dermatite erpetiforme prende tale denominazione dalla disposizione "a grappolo" delle lesioni cutanee che la caratterizzano. Vescicole, papule e lesioni orticarioidi sono usualmente distribuite in modo simmetrico sulle superfici estensorie dei gomiti e delle ginocchia, e a livello del sacro, delle natiche e della regione occipitale. Le lesioni prudono e danno una sensazione di bruciore urente. Poiché il prurito è intenso e la pelle è fragile, le vescicole tendono a rompersi rapidamente, rendendo spesso difficile rinvenire vescicole intatte all'esame clinico. Alla DE si possono associare altre malattie autoimmuni: Diabete Mellito di tipo I, Malattia di Addison, Anemia perniziosa, Alopecia areata, Vitiligine.

### Diagnosi

- biopsia cutanea e IF diretta su cute lesionale e perilesionale;
- marker sierologici (tutti i pazienti con dermatite erpetiforme devono essere valutati per celiachia).



Fig. 4

## ERITEMA MULTIFORME

### Caso clinico

*“Un giovane ragazzo di 25 anni si presenta dal proprio MMG per storia di febbre e tosse secca persistente e astenia. Nelle ultime 24 ore erano anche comparse delle lesioni cutanee “a bersaglio” sulla pelle. Effettua una Rx Torace che mette in evidenza ispessimento della trama vascolo-bronchiale e ispessimento degli interstizi. Nel sospetto di una polmonite atipica vengono effettuate indagini sierologiche tra cui la ricerca degli anticorpi per *Mycoplasma pneumoniae* che risultano positivi”.*

L'eritema multiforme (Fig.5) è una reazione infiammatoria caratterizzata da lesioni cutanee a *bersaglio*, ed è così denominato a causa della notevole variabilità delle manifestazioni cutanee.

### Epidemiologia

L'Eritema Multiforme è più comune nei maschi (rapporto maschi-femmine da 3:2 a 2:1) principalmente dalla seconda alla quarta decade, ma può includere bambini e adolescenti (20%). La condizione è rara nei bambini di età inferiore ai 3 anni e negli adulti di età superiore ai 50 anni.

### Eziologia

La maggior parte dei casi è causata da:

- Infezioni da *Herpes Simplex Virus (HSV)*;
- *Mycoplasma pneumoniae* e infezioni delle alte vie respiratorie.

Altre cause meno frequenti sono farmaci, vaccini, altre malattie batteriche o virali (soprattutto epatite C), neoplasie, gravidanza e forse il Lupus Eritematoso Sistemico.

### Sintomatologia

L'eritema multiforme, si manifesta con un esordio improvviso di macule, papule, pomfi, vescicole, bolle, anche in associazione tra loro, asintomatiche, a livello delle estremità distali (che spesso includono il palmo delle mani e la pianta dei piedi), sul volto e talvolta sul tronco. La lesione classica è anulare con un centro violaceo e un alone rosa separato da un

anello pallido (lesione a bersaglio o a forma di iride). La distribuzione è simmetrica e ad andamento centripeto, a volte diffusa al tronco. Alcuni pazienti presentano prurito. Le lesioni si risolvono spontaneamente ma spesso recidivano.

### Diagnosi

La diagnosi di eritema multiforme si basa sull'esame obiettivo; raramente è necessaria la biopsia.



**Fig.5** - Eritema polimorfo di un giovane-adulto con infezione da *Mycoplasma pneumoniae* (caso clinico).

## PORFIRIA CUTANEA TARDA

### Caso clinico

*“Si presenta una paziente di 51 anni senza anamnesi significativa, in terapia ormonale sostitutiva (TOS), non fumatrice e non consumatrice di bevande alcoliche. L'esame obiettivo ha rilevato piccole erosioni, croste e piccole vesciche tese sul dorso delle mani. Inoltre, presenta ipertricosi al volto”.*

La Porfiria Cutanea Tarda (PCT) (Fig.6) è una porfiria epatica relativamente diffusa che colpisce soprattutto la cute.

### Eziopatogenesi

Le porfirie sono malattie in cui la carenza di uno specifico enzima porta all'accumulo di metaboliti intermedi della biosintesi delle porfirine, importanti elementi per la formazione dell'emoglobina, mioglobina e dei citocromi. Nello specifico, la carenza dell'enzima uroporfobilinogeno decarbossilasi (UROD) è responsabile della porfiria cutanea tarda. Le porfirine,

pertanto, si accumulano nel fegato e, successivamente vengono trasportate a livello della cute dove causano fotosensibilità.

Esistono 3 forme di PCT:

**TIPO 1** - acquisita o sporadica (75-80% dei casi); si manifesta in età matura o avanzata.

**TIPO 2** - ereditaria o familiare (20-25% dei casi); trasmissione autosomica dominante con penetranza limitata (la PCT può svilupparsi anche nell'infanzia). In caso di eterozigosi la PCT non si manifesta eccetto che in alcune condizioni che possano far ridurre l'attività dell'enzima quali ad esempio: elevati livelli di ferro epatico, consumo di alcol, esposizione ad idrocarburi alogenati, infezione da virus dell'epatite C o HIV, estrogeni e fumo.

**TIPO 3** - ereditaria (molto rara).

#### Sintomatologia

I pazienti con PCT presentano una cute fragile, principalmente sulle aree esposte al sole. La fototossicità è *ritardata*: i pazienti non sempre riescono ad associare l'esposizione alla luce solare con i sintomi. Si sviluppano bolle tese spontaneamente o dopo un piccolo trauma. Alcune bolle sono emorragiche. Le ulcere e le erosioni che ne seguono possono secondariamente infettarsi; queste guariscono lentamente, lasciando cicatrici atrofiche. L'esposizione al sole occasionalmente può causare eritema, edema, o prurito. Può anche svilupparsi una congiuntivite iperemica, mentre non sono interessate altre sedi mucose. Possono svilupparsi aree di ipo- o iper-pigmentazione, così come possono manifestarsi ipertricosi faciale e alterazioni pseudosclerodermoidi.

#### BULLOSIS DIABETICORUM

La malattia bollosa del paziente diabetico (Fig.7) si sviluppa in circa lo 0.5% dei soggetti affetti da Diabete Mellito tipo I. Tale condizione, si osserva più frequentemente in chi soffre di neuropatia diabetica da molto tempo. Le bolle, compaiono più frequentemente alle estremità inferiori (dorso e superfici laterali della gamba e del piede) e, occasionalmente, alle braccia e alle mani. Le dimensioni della bolla vanno da

pochi millimetri ad alcuni centimetri. Le lesioni si risolvono spontaneamente in 2-5 settimane. La principale diagnosi differenziali è rappresentata dal pemfigoide bolloso.

#### RICORDA

*La PCT è una patologia epatica con interessamento cutaneo tardivo rispetto alla fotoesposizione.*



Fig. 6



Fig. 7 "Reprinted from *The Permanente Journal*, 23(4), Pannu AK, Image Diagnosis: Bullous Diabeticorum, <https://doi.org/10.7812/TPP/19.042>, copyright (2019), with permission from The Permanente Federation."

Tabella 2 **Diagnosi differenziale tra dermatite erpetiforme, eritema multiforme e porfiria cutanea tarda.**

	Clinica	Età di insorgenza	Lesioni	Distribuzione
Dermatite erpetiforme	Prurito intenso e sensazione di bruciore	20-40 anni	Papule eritematose, vescicole, lesioni orticarioidi	Scalpo, faccia, superfici estensorie
Eritema multiforme	Febbre, malessere, infezioni, esposizione a farmaci	Solitamente < 30 anni	Macule, papule, vescicole, bolle, lesioni targetoidi	Tronco e mani (anche superficie palmare)
Porfiria cutanea tarda	Può seguire l'introito di alcol o estrogeni	30-40 anni	Vescicole, bolle, ipertricosi (viso)	Simmetrica, superfici foto-esposte (mani, viso, orecchie)

### Bibliografia

Uptodate®

MSD Manuals

Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology 8th

Dermnetnz (immagini fornite per gentile concessione)

Fig.7 "Reprinted from *The Permanente Journal*, 23(4), Pannu AK, *Image Diagnosis: Bullosis Diabeticorum*, <https://doi.org/10.7812/TPP/19.042>, copyright (2019), with permission from *The Permanente Federation*."

**Autore:** Dr. Davide Mililli