

# Le malattie autoimmuni della cute

CRISTIANA MALORGIO, FRANCO PANIZON

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

*Il lavoro fornisce essenzialmente una visione d'insieme dei fenomeni autoimmuni che si estrinsecano primariamente a livello cutaneo. In questo senso è molto diverso dal contributo successivo, che riguarderà invece malattie autoimmuni che si esprimono "anche" a livello cutaneo. Invitiamo piuttosto a una lettura sintetica che non a una lettura analitica del fenomeno "autoimmunità e cute", anche se ogni singola malattia ha una clinica assolutamente distintiva e, quasi sempre, una eziopatogenesi specifica.*

Un titolo di questo genere potrebbe invitare a un approccio "dall'alto": principi generali dell'autoimmunità, espressioni particolari, storia naturale e meccanismi specifici della patologia autoimmune in dermatologia. In realtà, crediamo sia più alla nostra altezza un approccio "dal basso", con un tentativo di risposta a poche domande: quali malattie cutanee possano essere considerate autoimmuni, quali abbiano un particolare interesse per l'età pediatrica, quale sia la loro incidenza, quale sia la loro storia naturale, quali siano le associazioni più significative, quale sia il trattamento di elezione.

È tuttavia opportuno partire da una riflessione generale.

La prima cosa che dobbiamo accettare è che, ancora oggi, l'attribuzione di una patogenesi autoimmune a una malattia si basa prevalentemente su dati indiziari (l'associazione con altre malattie autoimmuni, la storia naturale, la risposta farmacologica) o aspecifici (presenza di autoanticorpi, immunofluorescenza), che non dalla dimostrazione della presenza di specifici autoanticorpi anti-organo o anti-sostanza o anti-enzima. Uno degli indizi più consistenti, è l'associazione di questa o quella malattia con la malattia celiaca, modello "unico", fenomeno autoaggressivo complesso, scatenato, qualunque sia l'organo coinvolto, dalla gliadina. La vera "prova" che una malattia è autoimmune è data dalla sua trasmissibilità mediante linfociti ma-

## AUTOIMMUNE SKIN DISEASES

(Medico e Bambino 19, 495-503, 2000)

### Key words

Autoimmune skin diseases, Psoriasis, Alopecia, Vitiligo, Pemphigus and pemphigoids, Duhring's disease, Linear IgA, Discoid lupus, Chronic urticaria, Kelis, Granuloma annulare, Vasculitis, Erythema diutinum, Lichen, Morphea, 20 nail dystrophy

### Summary

Autoimmune skin diseases are analytically described on the basis of the information known on their self-aggressive pathogenesis. These descriptions are followed by an explanation of the criteria used to assign the "autoimmune" label to each disease: immunofluorescence (with reference to psoriasis, alopecia, vitiligo, pemphigus and pemphigoids, Duhring's disease, linear IgA, discoid lupus, lichen); identification of target antigen and relevant antibody (with reference to psoriasis, alopecia, vitiligo, pemphigus and pemphigoids, Duhring's disease, chronic urticaria); association with other autoimmune diseases (with reference to psoriasis, alopecia, 20 nail dystrophy, pemphigus, Duhring's disease, discoid lupus, lichen, chronic urticaria, kelis, granuloma annulare, vasculitis, erythema diutinum); transmission or recovery by grafting T-lymphocytes or marrow (with reference to psoriasis, alopecia, pemphigus and pemphigoids, vitiligo); mother-child transmission (gravidic pemphigoid).

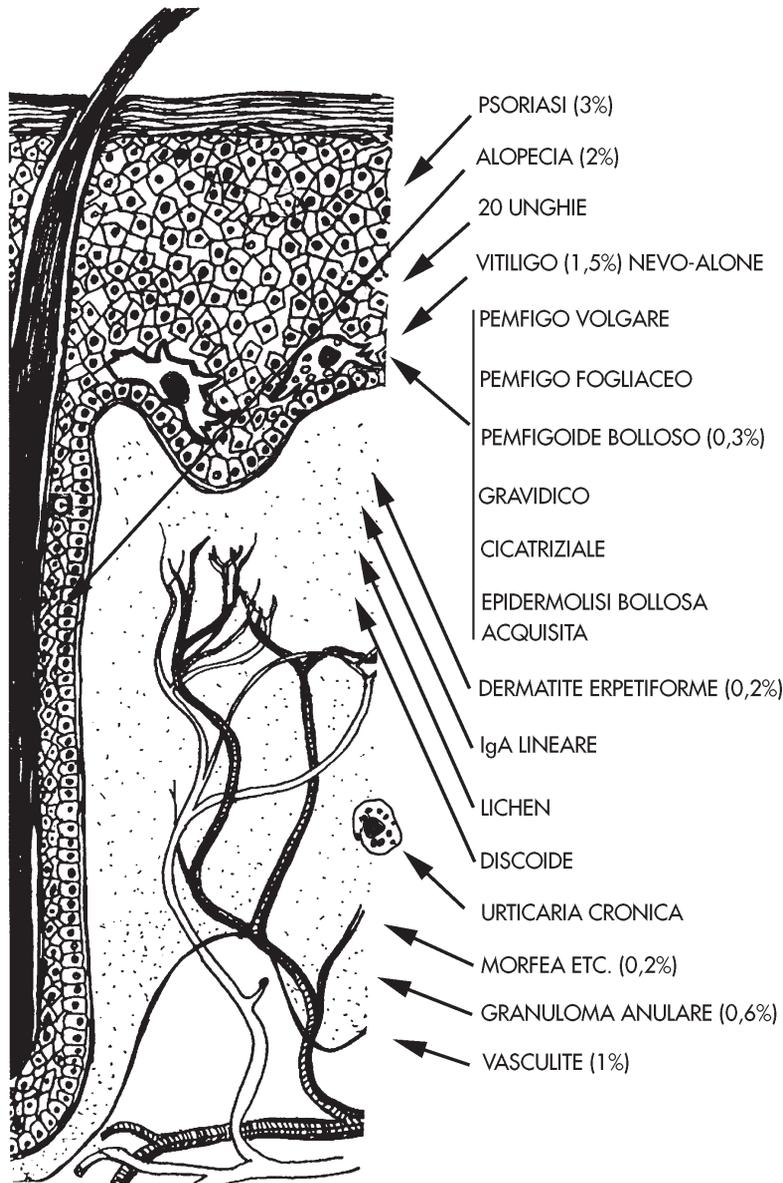
Next, the most effective therapeutic indications for each disease are given: local or general corticosteroids (with reference to psoriasis, alopecia, vitiligo, pemphigus and pemphigoids, discoid lupus, lichen, urticaria, kelis); ultraviolet rays (with reference to psoriasis, alopecia, vitiligo, Duhring's disease, urticaria).

lattia-specifici, o mediante trapianto di midollo. Oppure (è il caso del pemfigoide gravidico) col passaggio di autoanticorpi dalla madre al feto; ma di questo tipo di prova abbiamo in realtà pochi esempi.

Di queste malattie abbiamo imparato altre cose: la frequente reversibilità (spontanea; oppure, come nella dermati-

te erpetiforme, dopo tola la causa); la variabile risposta al cortisone (da relativamente facile, come nel lupus discoide, a difficilissima, come in alcune malattie bollose); la sostanziale benignità e reversibilità della maggior parte di queste malattie, quando almeno sono strettamente limitate alla cute (e massimamente se restano limitate a singoli settori di

TOPOLOGIA DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI DELLA CUTE



Quadro sinottico delle malattie cutanee autoimmuni, della loro isto-topografia, e della loro incidenza nella popolazione generale.

- il melanocita (vitiligo, nevo-alone);
- tutte queste cellule, assieme, ai T-linfociti muco-cutanei, con un difetto di difese nei riguardi della candida (candidiasi cronica mucocutanea);
- la membrana basale ai suoi vari livelli, (pemfigoide volgare, pemfigoide gravidico, dermatite erpetiforme, ma anche malattia con depositi di IgA lineari);
- il derma juxtagiunzionale (lichen ruber planus, lupus discoide);
- il mastocita (urticaria cronica autoimmune);
- il capillare prevenulare (vasculiti leucocitoclastiche);
- il connettivo dermo-ipodermico, probabilmente attraverso un preliminare interessamento flogistico vascolare (sclerosi sottocutanea localizzata, granuloma anulare).

Si tratta di una ventina di malattie. Un tentativo di raggruppamento in funzione isto-patologica, clinica e patogenetica, potrebbe essere il seguente:

- la psoriasi, malattia sui generis, a patogenesi e clinica complesse;
- l'alopecia, la vitiligo, la malattia delle 20 unghie, e la candidiasi mucocutanea cronica: spesso associate, che colpiscono il cheratinocita della matrice degli annessi e/o il melanocita;
- le malattie bollose dell'epidermide (pemfigo e pemfigoidi, in tutto 6 distinte affezioni), che distruggono i legami tra i cheratinociti o il loro ancoraggio;
- le malattie con immunofluorescenza sulla membrana basale (dermatite erpetiforme, IgA lineare);
- il lupus nelle sue forme (sistemica e discoide);
- l'urticaria;
- la patologia del connettivo sottocutaneo (vasculite, sclerodermia sistemica e localizzata, granuloma anulare).

Questa sequenza corrisponde più o meno a quella che avremmo seguendo un criterio epidemiologico: infatti la psoriasi occupa il primo posto (interessa circa il 3% della popolazione), l'alopecia areata il secondo (interessa, assieme alla più rara malattia delle 20 unghie, circa il 2% della popolazione), la vitiligo il terzo (circa 1,5% della popolazione), il granuloma anulare il quarto posto (circa lo 0,6% della popolazione), la sclerodermia localizzata il quinto (circa lo 0,2% della popolazione); le dermatosi acrobollose interessano circa lo 0,3% della popolazione.

Nell'insieme possiamo dire:  
□ che le malattie autoimmuni della cute interessano il 5% della popolazione (e una quota ancora maggiore se, forzando

questa); i molteplici significati della ereditabilità (ereditabilità come predisposizione d'organo, come predisposizione all'autoimmunità, come differente capacità di flogosi.

Abbiamo imparato anche che la nostra tendenza a semplificare e a classificare è almeno in parte scorretta: la stessa malattia può essere legata a fattori genetici diversi, come per la psoriasi, e ad autoantigeni diversi, come per l'alopecia, e la sua

evoluzione può essere controllata da fattori diversi, congeniti o acquisiti.

La chiave più semplice per ordinare le diverse malattie ci è sembrato essere l'indicazione della cellula bersaglio.

- Dunque, dall'esterno all'interno:
- il cheratinocita (psoriasi, pemfigo volgare e fogliaceo);
  - il bulbo pilifero (alopecia areata);
  - il letto ungueale (malattia delle venti unghie);

un po', vi comprendiamo anche la vasculite dei piccoli vasi cutanei, 1%);

□ che questo pone la cute al primo posto tra i sistemi interessati dall'autoimmunità, verosimilmente perché è il più esposto, seguito dal sistema articolare e dal digerente;

□ che si tratta di una patologia che il pediatra dovrebbe conoscere in modo più sistematico.

Ancora, ci si deve rendere conto che, per molte di queste malattie, esistono gradi diversi di gravità, estensione ed espressività immunologica, senza una sicura evidenza di separazione tra le varie forme.

Per la psoriasi, a parte l'estensione delle lesioni, esiste la varietà artritica (con 5 sottovarietà in funzione della qualità dell'artrite), in cui l'espressione immunologica è più chiaramente riconoscibile.

L'alopecia areata, in sé malattia auto-limitata, a volte quasi invisibile, ha, come sua espressione estrema, sostanzialmente irreversibile, l'alopecia universalis. La vitiligo, a parte l'estensione, può essere sistemica o settoriale. Vitiligo e alopecia si trovano spesso associate in una particolare malattia autoimmune, la candidiasi cronica superficiale: è solo nella loro forma universale, ed è solo quando questa è associata alla candidiasi cronica, che siamo in grado di individuare con sicurezza la presenza di autoanticorpi.

Lupus sistemico e lupus discoide sono entità separate: tuttavia una parte dei casi di discoide poi diventa sistemico.

Nel caso della sclerosi sottocutanea esistono la variante localizzata e la variante generalizzata, entrambe benigne: superato il confine tra benigno e maligno, troviamo la forma sistemica, la sclerodermia.

Anche per il granuloma anulare, malattia localizzata, per lo più monofocale, discreta e sempre benigna, esiste una forma "disseminata", polifocale; è quest'ultima forma che può associarsi a diabete mellito, e che, non di rado, mostra autoanticorpi circolanti.

La panacea, per modo di dire, di tutte queste malattie è il cortisone: in alcune ne basta poco, locale; in altre ne occorre molto, sistemico; in altre ancora non basta, e c'è il bisogno del sostegno di altri farmaci immunosoppressivi potenti. Nelle forme meno gravi, anche il sole, o i raggi ultravioletti, o i PUVA, servono; quasi certamente perché esercitano notoriamente un effetto immunosoppressivo, specialmente mirato alle cellule di

Langerhans. Solo nel lupus il sole o l'ultravioletto fa male; ma per tutt'altro motivo, per il danno al DNA epiteliale che suscita, nel tessuto immunitario sottostante, una risposta flogistica patologica.

Nelle pagine che seguono cercheremo di dare di tutto questo una visione più analitica.

## PSORIASI

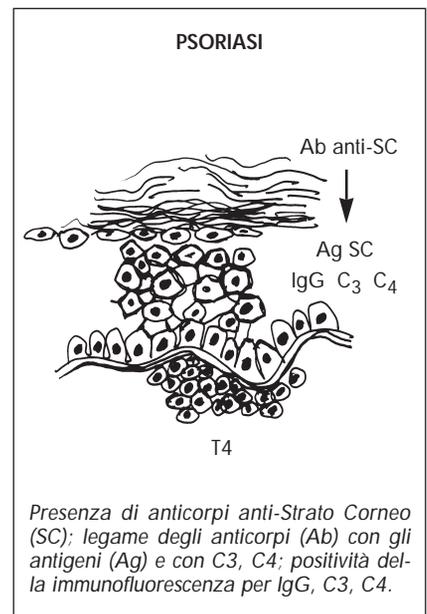
È la più comune tra le malattie di questo gruppo. La sua prevalenza cresce con l'età ed è relativamente bassa nei bambini. È, peraltro, ancora in dubbio che si tratti di una malattia autoimmune: è probabile che sia una malattia ereditaria, polifattoriale, interessante in prima istanza i cheratinociti, e "anche" una malattia autoimmune: è certo comunque che si tratta di una malattia flogistica, legata a un'attivazione immunologica T-linfocitaria.

Assieme ai cheratinociti delle placche (tipiche della psoriasi classica, propria dell'adulto), e delle "gocce" della psoriasi eruttiva (propria del bambino), è interessata, in circa la metà dei soggetti psoriasici, la matrice ungueale. La psoriasi è associata nel 10% dei casi ad artrite cronica (artrite psoriasica).

I T-linfociti della lesione psoriasica esprimono HLA-DR (86%), CD69 (59%), CD25 (55%), CD122 (49%), CD28 (91%). I CD4 e i CD8 circolanti, e quelli situati nell'epidermide e nel derma, esprimono il CD25, con maggior prevalenza dei CD8 nell'epidermide e in circolo, e dei CD4 nel derma. Tra i linfociti circolanti è stata trovata una significativa riduzione dei CD8.

Nel siero sono normalmente presenti anticorpi anti-SC (Strato Corneo); questi anticorpi si legano in vivo allo SC della lesione psoriasica; fissano il complemento in vitro (C3 e C4). Nella lesione psoriasica sono presenti ed evidenzabili in immunofluorescenza sia IgG che C3 che C4. In circolo autoanticorpi anti-nucleo, anti-ribonucleine, anti-cheratinociti sono stati dimostrati con frequenza significativa. Infine, la psoriasi (nella sua varietà di artrite psoriasica) è stata trasmessa a un ricevitore sano (leucemico) mediante il trapianto di midollo.

Il farmaco della psoriasi è il cortisone, ma il trattamento più efficace della malattia è dato dai raggi ultravioletti (UV-B; oppure UV-A associati a coal-tar o a psoralene -PUVA); la psoriasi guarisce nei pazienti che hanno subito un trapianto di midollo, peggiora sotto l'ef-



fetto dell'interleukina-2; si accompagna, nel 10% dei casi, ad artrite sui generis, per lo più a un'artrite oligoarticolare sieronegativa, con evoluzione in spondilartrite.

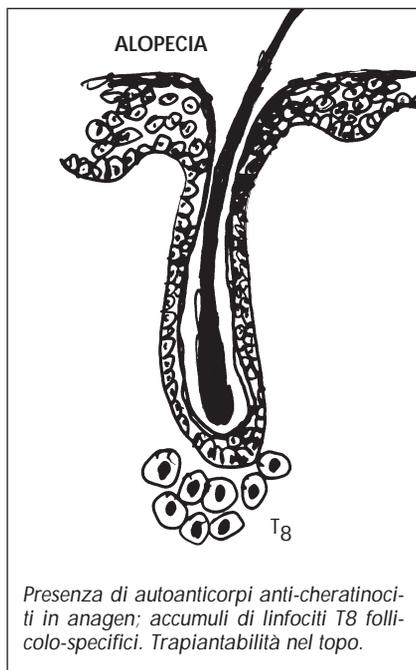
## ALOPECIA AREATA

Nel bambino, l'alopecia areata è molto più comune della psoriasi. Come la psoriasi, può accompagnarsi a danno del letto ungueale (*pitting*).

La lesione elementare della alopecia areata consiste in un accumulo di T-linfociti attorno al follicolo.

L'alopecia, areata o universalis, fa parte delle malattie significativamente associate alla celiachia, ma anche ad altre condizioni autoimmuni (vitiligo, tiroidite, sindrome candidiasi-endocrinopatia, porpora trombocitopenica, malattia delle 20 unghie) ovvero a malattie a loro volta associate ad autoimmunità (sindrome di Down).

Il bersaglio putativo dell'autoaggressione è costituito dalle cellule del bulbo. Non è detto che sia sempre lo stesso. Almeno per una forma di alopecia areata, quella associata alla sindrome candidiasi-endocrinopatia, è stato individuato con sicurezza il bersaglio auto-anticorpale: si tratta di un enzima, la tirosino-idrossilasi. Nell'alopecia totale autoanticorpi si fissano ai cheratinociti della matrice, della cuticola e della corteccia dei follicoli in anagen (la fase di crescita del pelo); nell'alopecia associata a vitiligo si fissano ai nuclei dei melanociti del bulbo.



L'alopecia areata può essere trasmessa nel topo SCID mediante iniezione di TCD8 umane follicolo-specifiche, ripetendo il quadro istologico dell'infiltrazione T-linfocitaria perifollicolare, che è il marchio di fabbrica dell'alopecia areata e anche il principale indizio della sua natura autoimmune. Viceversa, se si trapianta la cute alopecica nel topo nudo, i peli vi ricrescono.

L'alopecia areata è compresa tra le forme di alopecia non cicatrizzante, in cui il follicolo è conservato; mentre altre malattie autoimmuni cutanee a componente flogistica (il lupus discoide, il lupus eritematoso, il lichen ruber planus) conducono a un'atrofia del follicolo e all'irreversibilità dell'alopecia.

Nell'alopecia universalis, condizione estrema della alopecia areata, si arriva però egualmente, nella grande maggioranza dei casi, prima o poi, a una condizione di irreversibilità.

Anche l'alopecia areata risponde al cortisone topico, anche se nelle forme lievi questo trattamento è superfluo e in quelle gravi è assai poco utile.

#### MALATTIA DELLE 20 UNGHIE (TRACHIONICHIA)

La malattia delle 20 unghie, o *Twenty Nail Dystrophy* (TND), o trachionichia, malattia delle unghie spesse, colpisce la matrice ungueale dando luogo a ispessimento, irregolarità e fragilità dell'un-

ghia, in due varietà: TND opaca, più severa e distruttiva, con accentuazione delle strie longitudinali e perdita dell'aspetto smaltato; e TND lucida, in cui la lesione è limitata a picchiettature superficiali.

Malgrado il suo nome, non interessa necessariamente tutte le 20 unghie, e spesso (analogamente all'alopecia) è limitata solo ad alcune.

Si associa, precede, o segue l'alopecia (il 12% dei soggetti con alopecia areata va incontro a questa complicanza, e nei casi di TND senza alopecia si considera che si tratti comunque di una forma di alopecia limitata alle unghie); guarisce sempre, nel giro di alcuni mesi o di alcuni anni.

Si può associare al lichen planus e più comunemente alla psoriasi. L'associazione al lichen comporta un'evoluzione più lenta, ma anche in questo caso generalmente favorevole.

#### VITILIGO/NEVO-ALONE

La vitiligine è una malattia autoimmune: non solo guarisce con il trapianto di midollo, ma può venire trasmessa dal trapianto di midollo.

L'istologia dimostra soltanto l'assenza locale di melanociti, ma una minima componente infiammatoria può essere presente; inoltre, i melanociti perilesionali dimostrano una anomala espressio-

ne dei MHC di classe II e un aumento di 6 volte dell'espressione di ICAM-1.

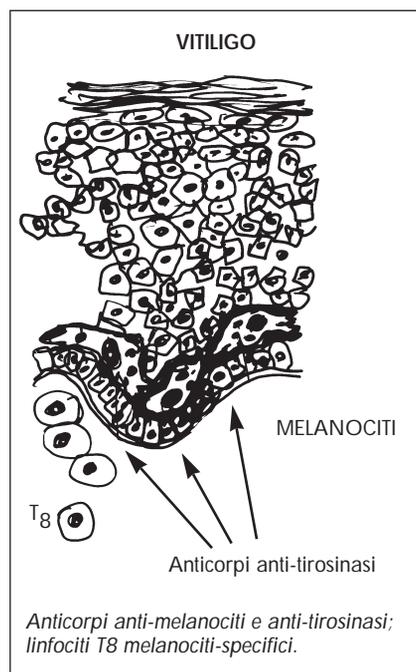
Che fosse autoimmune, avendo i melanociti come bersaglio, lo si è ritenuto da sempre, specialmente per la sua associazione con malattie autoimmuni (candidiasi cronica mucocutanea, morbo di Addison, tireopatie autoimmuni). Più recentemente è entrata a far parte delle malattie associate alla celiachia. È spesso familiare (come la psoriasi).

Normalmente è limitata, spesso alle estremità, o in sede periorifiziale, per lo più simmetrica, più raramente segmentaria, unilaterale, a distribuzione metamERICA, eccezionalmente generalizzata. È tendenzialmente progressiva, ma è anche reversibile, sia spontaneamente, sia con glucocorticoidi a basso dosaggio per via generale (0,3 mg/kg), sia con glucocorticoidi topici, sia con i raggi ultravioletti UV-A e PUV-A.

Il nevo-alone è caratterizzato da una zona depigmentata attorno a un nevo: dopo alcune settimane dalla comparsa dell'alone ipomelanico, il nevo va incontro a distruzione. Anche questa può essere considerata un'evidenza di autoimmunità.

Sebbene non sia possibile separare con sicurezza le due condizioni, orientativamente si può dire che nel nevo-alone prevale l'autoaggressione "cellulare", e nella vitiligine prevale quella "umorale".

Una dimostrazione più diretta della natura autoimmune "umorale" della malattia è stata fornita recentemente nella vitiligine associata ad alopecia universalis nella sindrome candidiasi-endocrinopatia. In questa condizione si è potuto dimostrare la presenza di un anticorpo circolante in grado di fissarsi ai melanociti della cute, alle cellule del nevo e alle cellule del melanoma. Questo anticorpo potrebbe essere identificato con gli anticorpi anti-tirosinasi, ritrovati nel siero di soggetti con vitiligine diffusa, con melanoma metastatico e con melanoma e ipopigmentazione (MAH). Accanto a questi segni di autoimmunità umorale ci sono evidenze di autoimmunità cellulo-mediata, in particolare l'elevata frequenza di T-linfociti citotossici melanociti-specifici di diversa qualità.



#### CANDIDIASI CRONICA MUCOCUTANEA

È una malattia rara, familiare, apparentemente autosomica recessiva, che insorge clinicamente nella prima/seconda infanzia, caratterizzata dall'associazione di una moniliasi mucosale più o

meno discreta, con altri sintomi cutanei: principalmente vitiligo, ma anche alopecia, spesso universale, o canizie precoce. Questa patologia cutanea si associa ad una patologia poliendocrina (ipoparatiroidismo, ipopituitarismo, ipogonadismo, Addison), ma anche altre forme di autoimmunità (anemia emolitica, anemia perniciosa, vasculiti, neutropenia, epatite autoimmune). La malattia può restare a lungo discreta, oppure può procedere a rapidi gradini vers l'exitus, dovuto a una di queste complicanze piuttosto che al generalizzarsi della candidiasi, che resta di regola localizzata all'ambito cutaneo-mucoso. L'associazione di questa esplosiva autoaggressione con la candidiasi (che si esprime anche con la mancata produzione di anticorpi anti-candida) è dovuta a un'eliminazione (da autoaggressione) di cloni linfocitari in grado di rispondere ad alcuni antigeni fungini. Nella candidiasi cronica associata ad alopecia universalis si ritrovano, lo abbiamo visto, anticorpi anti-follicolo in anagen; oppure, se c'è una associazione anche con la vitiligo, autoanticorpi contro il melanocita del bulbo.

**PEMFIGO VOLGARE, FOGLIACEO, BOLLOSO; PEMFIGOIDI GRAVIDICO E CICATRIZIALE; EPIDERMOLISI BOLLOSA ACQUISITA**

Si tratta di una serie di malattie dell'adulto, clinicamente dissimili, ma sempre caratterizzate dalla formazione spontanea di bolle, tutte di sicura natura autoaggressiva, con differenti auto-antigeni bersaglio, con i relativi auto-anticorpi ben identificati, e con sedi lesionali situate in diversi strati dell'epidermide, della lamina densa e del derma subepiteliale.

Il **pemfigo volgare** (PV), come tutte le malattie bollose di cui parleremo brevemente, è una classica malattia autoimmune dell'adulto (anziano), diretta contro una molecola di 130 kDa (desmogleina 3), delle giunzioni desmosomiali dei cheratinociti della zona suprabasale dell'epidermide, con conseguente acantolisi. La lesione bollosa è intraepiteliale, prossima allo strato basale, così pure gli accumuli di IgG e di complemento. Gli autoanticorpi si possono dimostrare nel 90% dei malati. La malattia risponde ai glucocorticoidi

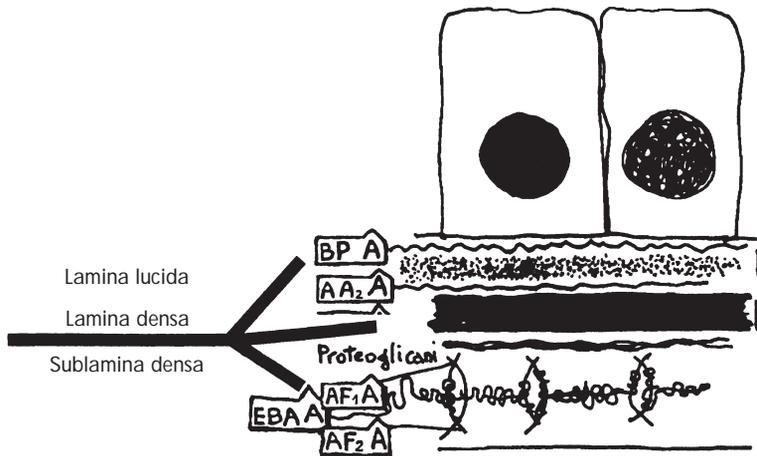
per via sistemica e agli immunodepressivi.

Nel **pemfigo fogliaceo** (PF), anche questa malattia dell'anziano, la lesione è più superficiale, vicino allo strato corneo e l'autoantigene è una proteina di 160 kDa, la desmogleina 1. Si associa a malattie autoimmuni come la miastenia gravis. È una malattia meno grave del PV, e può rispondere ai glucocorticoidi topici.

Nel **pemfigoide bolloso** (PB) la lesione è tra la membrana basale e i cheratinociti dello strato basale; l'autoantigene è una proteina di 230 kDa (e in una parte dei casi anche una proteina di 180 kDa), presente negli emidesmosomi dei cheratinociti dello strato basale. In genere richiede una terapia steroidea per via sistemica.

Nel **pemfigoide gravidico** (PG) la lesione bollosa (spesso associata a urticaria) è sottoepiteliale, e il suo marchio di fabbrica è un deposito lineare di C3 nella membrana basale. L'autoantigene è la stessa proteina 180 kDa, che abbiamo visto poter essere cointe-

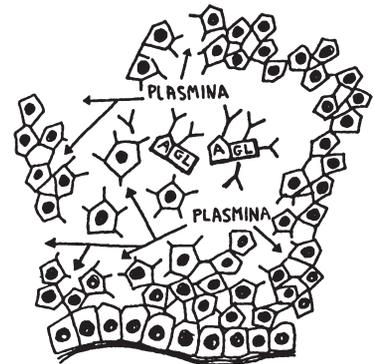
INGRANDIMENTO SCHEMATICO DELLA ZONA DELLA MEMBRANA BASALE



Nella parte più superficiale, la lamina lucida, sono presenti, tra gli altri, un antigene di rilevanza fisiopatologica, il BPA (o antigene del pemfigoide bolloso), contro il quale sono rivolti anticorpi, oltre che nel pemfigoide bolloso, in altre malattie autoimmuni.

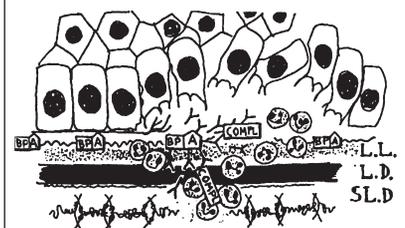
La parte intermedia, o lamina densa, è relativamente risparmiata dai processi immunomediati. La parte più interna, o sublamina densa, contiene alcuni antigeni importanti, AF1 e AF2, contenuti in tutte le membrane basali dell'organismo, e perciò sede di reazioni anticorpali in corso di malattie sistemiche; inoltre un antigene, l'antigene della epidermolisi bollosa acquisita (EBA), contro il quale sono presenti autoanticorpi in questa e in altre malattie autoimmuni. In questa sede si ritrovano immunocomplessi in diverse malattie pediatriche e non.

MALATTIE DEL GRUPPO DEL PEMFIGO



Autoanticorpi verso glicoproteine intercellulari. A seguito della reazione  $Ab > Ag$ , i cheratinociti liberano plasmina che digerisce i legami intercellulari: bolla intraepidermica.

PEMFIGOIDE BOLLOSO



Anticorpi specifici verso un componente della lamina lucida (BPA), con rottura dell'aggancio dei cheratinociti: bolla a livello dello strato basale.

ressata in una parte dei soggetti con pemfigoide bolloso. Gli autoanticorpi (e la malattia) sono trasmissibili al figlio, con una sintomatologia simile, ma più breve. Risponde alla terapia con glucocorticoidi sistemici a dose non alta e/o alla terapia locale.

**L'epidermolisi bollosa acquisita (EBA)** è una rara malattia autoimmune con bolle subepiteliali; la sede della lesione è la giunzione dermo-ipodermica, dove si riconosce un deposito di IgG e di C3; gli autoantigeni in causa sono probabilmente multipli, facenti parte delle fibrille che ancorano la lamina densa al derma, e posti sia a livello della sublamina densa, sia nel derma subepidermico. Qui l'autoantigene è il collagene tipo VII, che si ritrova nelle fibrille d'ancoraggio.

Nel **pemfigoide cicatriziale (PC)**, che interessa la cute e le mucose, si riconosce egualmente un deposito di IgG, IgA, C3 nella lamina densa, e ugualmente gli autoantigeni sono multipli, tra cui l'antigene del PB e la lamina 5, e probabilmente la stessa malattia non è riconducibile a unità.

#### DERMATITE ERPETIFORME

Certamente per i pediatri è la più famosa tra le dermatiti bollose autoimmuni, il primo legame, solo tardivamente chiarito, tra celiachia e malattie autoimmuni. Si tratta di una malattia autoimmune glutine-indotta, che può e non può associarsi a enteropatia da glutine, ma che si associa sempre alla presenza di autoanticorpi transglutaminasi, e che può e non può (come le altre malattie autoimmuni glutine-indotte) regredire dopo l'evitamento del glutine. La lesione elementare è una papula, o una papulo-vescica, o un pomfo di orticaria, pruriginosa, con una componente urente del prurito. Più del 90% dei soggetti con dermatite erpetiforme (così come i celiaci)



hanno un aplotipo HLA B8/DRw3 e Dqw2. L'immunofluorescenza dimostra depositi granulari di IgA (ed eventualmente di complemento) sulle papille dermiche, al confine con la membrana basale epidermica. L'autoantigene è la transglutaminasi.

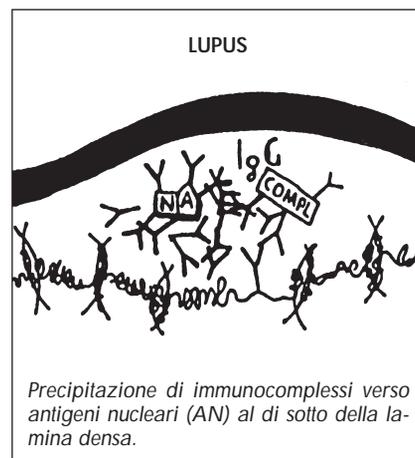
La terapia medica elettiva, in aggiunta alla dieta senza glutine, i cui effetti possono essere molto lenti, è il dapsonsone. La dieta libera è responsabile di un eccesso di linfomi, molto più consistente di quanto già riconosciuto per la malattia celiaca.

#### DERMATITE IgA-LINEARE

È una malattia molto simile alla dermatite erpetiforme, solo che i depositi di IgA nella membrana basale sono lineari; non c'è associazione con l'aplotipo HLA dei celiaci, e non c'è risposta al trattamento con dieta senza glutine, ma solo a quello con dapsonsone.

#### LUPUS DISCOIDE

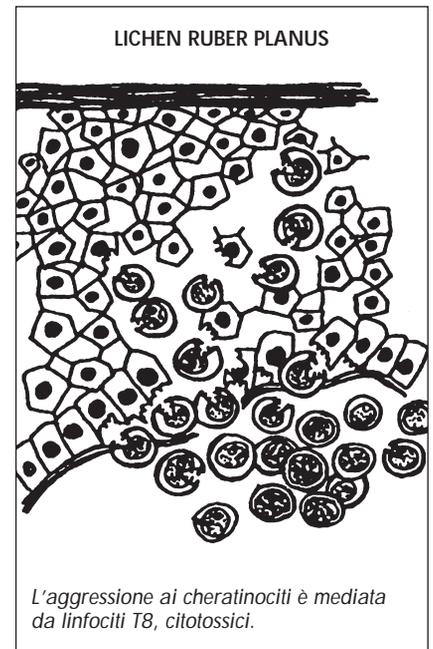
La lesione elementare è costituita da una placca o una papula, coperta da una spessa desquamazione, che tappa i follicoli; all'esame microscopico ipercheratosi, atrofia dell'epidermide, ingorgo follicolare; degenerazione idropica dei che-



ratinociti dello strato basale, vacuolizzazione della membrana basale, infiltrazione a mononucleati perivascolare e perifollicolare, con deposito di Ig e complemento a livello di membrana basale. Nel 10% dei casi evolve in LES. Si tratta con steroidi locali e con la protezione dalla luce.

#### LICHEN RUBER PLANUS

È una lesione papulo-squamosa. La sua natura non è perfettamente conosciuta, ma è associato sia a farmaci (sali



d'oro, penicillamina, antimalarici), e alla graft-versus-host cronica. L'istologia mostra ipercheratosi, ipergranulosi *wedge-shaped* (cuneiforme), vacuolizzazione dei cheratinociti dello strato basale dell'epitelio, aggrediti da linfociti T8 citotossici e una infiltrazione linfocitaria alla giunzione dermo-epidermica, costituita prevalentemente da linfociti T4. Ha una evoluzione spontaneamente risolutiva; risponde ai glucocorticoidi locali.

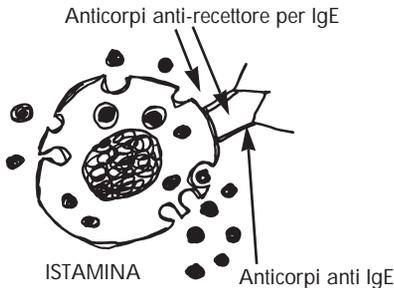
#### URTICARIA CRONICA

All'inizio degli anni Novanta un gruppo di ricercatori londinesi ha potuto dimostrare, nel siero di 2/3 di una trentina di soggetti con urticaria cronica, la presenza di autoanticorpi in grado di liberare istamina (skin test con auto-siero). Si trattava di anticorpi anti-IgE o (più spesso) di anticorpi diretti contro la subunità alfa del recettore ad alta sensibilità dei mastociti.

Personalmente abbiamo avuto in più occasioni la possibilità di comprovare la risposta pronta al prick test con autosiero in una percentuale elevata di questi soggetti (5/8).

L'urticaria cronica viene di solito trat-

**URTICARIA CRONICA**



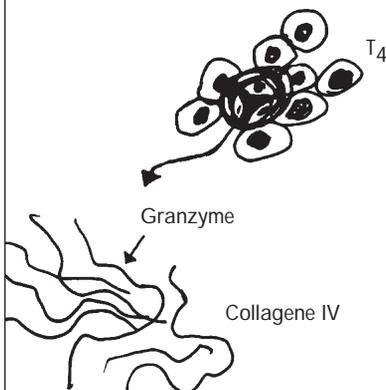
Autoanticorpi verso le IgE o verso la subunità alfa del recettore ad alta affinità per IgE. Effetto: liberazione di istamina dal mastocita.

tata per via sintomatica (antistaminici), e tende a risolversi nei mesi o negli anni. Risponde ai glucocorticoidi per via sistemica, ai raggi ultravioletti (UV-A e UV-B). Si associa frequentemente alla celiachia e alla tiroidite. Il trattamento dell'ipotiroidismo spesso giova anche all'urticaria.

**MORFEA E SCLEROSI LINEARE**

Morfea e sclerosi lineare sono le due forme localizzate della sclerodermia. Sono sostanzialmente benigne e si distinguono per questo dalla Sclerodermia Sistemica Progressiva (SSP). Ne esiste anche una terza varietà, più rara, la sclerodermia localizzata diffusa, in cui le lesioni sono numerose e diffuse, pur senza

**SCLERODERMIA LOCALIZZATA**



Vasculite T-mediata; liberazione di Granzyme dall'endotelio; digestione delle fibrille del collagene IV.

raggiungere l'estensione e la gravità della forma sistemica (anche questa suddivisibile in varianti a diversa aggressività).

Morfea e SSP risultano associate a due diversi aplotipi HLA: un aplotipo a bassa risposta immune (A3, B7, DR2), la morfea; un aplotipo ad alta risposta immune (A1, B8), la SSP. La morfea, come altre malattie di questa serie, si associa a malattie autoimmuni (lichen, diabete mellito, tireopatie autoimmuni). Raramente nella morfea si dimostrano autoanticorpi, a differenza che nella variante più severa della SSP (CREST: Calcinosis, Raynaud, dismotilità esofagea, sclerodattilia e teleangectasia), in cui si ritrovano regolarmente anticorpi anti-centromero.

L'istologia rivela essenzialmente un ispessimento del collagene del derma, le cui fibre collagene appaiono impaccate e omogenizzate, e si estendono nell'ipoderma. È praticamente incurabile, ancorché benigna. In parziale contraddizione con questa affermazione ve detto che molto recentemente, nelle forme diffuse, è stata sperimentata con pieno successo l'associazione di methotrexate con boli di corticosteroidi.

Se accettiamo per la morfea la stessa patogenesi della SSP, come sembra ragionevole, dobbiamo pensare che il bersaglio della malattia siano i vasi. La patogenesi vascolare sembra T-mediata; l'endotelio libera una proteinasi, il Granzyme A, responsabile della degenerazione del collagene IV.

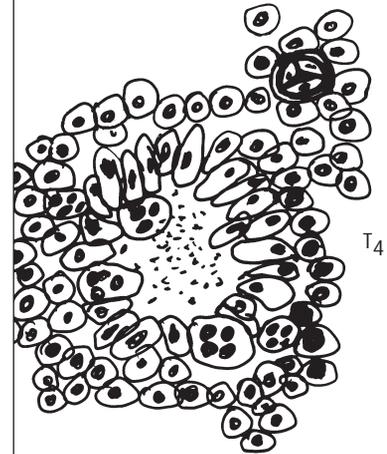
**GRANULOMA ANULARE**

È una malattia flogistica del connettivo dermo-ipodermico, caratterizzata da un granuloma istiocitario a palizzata ben circoscritto, con una necrosi fibrinoide centrale, circondata da linfociti e monociti, e da poche cellule giganti. I linfociti implicati sono prevalentemente T4. La sua formazione è attribuita (in via presuntiva) a una sofferenza ischemica del collagene, a sua volta secondaria a una vasculite localizzata.

Il granuloma ha un bordo, usualmente, ma non obbligatoriamente, ad anello, formato da papule roseo-rosso-brune, oppure da noduli più profondi, che possono essere ricoperti da cute indenne non arrossata o pigmentata, a volte isolato, a volte disseminato.

In quest'ultima forma, il granuloma si può trovare associato al diabete mellito di tipo primo, all'aplotipo HLA BW35, e può accompagnarsi non di ra-

**GRANULOMA ANULARE (Nodulo reumatico)**



Vasculite T-mediata; probabile sofferenza ischemica del collagene; granuloma da corpo estraneo.

do ad autoanticorpi circolanti. È istologicamente molto simile a un nodulo reumatico. Guarisce da solo; risponde però anche al trattamento steroideo locale e generale.

**VASCULITE CUTANEA DA IPERSENSIBILITÀ**

È una malattia autoimmune, legata alla iperproduzione di immunoglobuline contro antigeni virali, farmaci, o autoantigeni (ad esempio DNA). Fa parte del LES, della CINCA, dell'artrite reumatoide. È stata descritta in associazione con la celiachia.

Nella sua forma più comune (porpora anafattoide o sindrome di Schoenlein-Henoch) è conseguente alla iperproduzione (tonsillare) di IgA e alla formazione di immunocomplessi IgA con anticorpi anti-IgA, con secondario danno vascolare.

Si tratta dunque di una malattia autoimmune eteroindotta (usualmente virus-indotta), nella maggior parte dei casi autolimitata, avente come organo bersaglio le venule postcapillari del sottocutaneo e della sottomucosa (intestinale), e come meccanismo patogenetico la produzione di immunocomplessi, di tipo III, con depositi di fibrina nell'endotelio capillare, le cui cellule appaiono rigonfie e la cui parete è infiltrata da leucociti, da residui nucleari e da eritrociti usciti per diapedesi o ressi.

	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>PSORIASI</b> Cheratinociti	■	■	■	■	■	■		●
<b>ALOPECIA</b> Matrice	■	■		■	●	●	■	
<b>20 UNGHIE</b> Matrice			■					
<b>VITILIGO</b> Melanocita	■	■	■	■	●	●	■	■
<b>MONILIASI</b> Linfocita	■	■	■	■	●	●	●	■
<b>PEMFIGO</b> Cheratinociti	■	■	■		●			
<b>PEMFIGOIDI</b> M. basale	■	■			■			
<b>D. ERPETIFORME</b> Giunzione	■	■	■				■	■
<b>IgA LINEARE</b> Giunzione	■							
<b>DISCOIDE</b> Lupus band	■		■		■	●		■
<b>LICHEN</b> Lupus band	■		■		■			
<b>URTICARIA</b> Mastocita		■			■	■	■	
<b>SCLERODERMIA</b> Vasi?		■	■		●			
<b>GRANULOMA AN</b> Vasi?			■			●		
<b>VASCULITE</b> Vasi			■				■	

Quadro sinottico dei principali aspetti patogenetici, epidemiologici, terapeutici delle malattie autoimmuni della cute:

1. Positività all'immunofluorescenza
2. Riconoscimento di anticorpi bersaglio e autoantigeni specifici
3. Associazione con altre m. autoimmuni
4. Induzione o guarigione della malattia mediante trapianto
5. Risposta al cortisone
6. Risposta ai raggi ultravioletti
7. Associazione con la celiachia
8. Familiarità

NB. Il quadratino rosso nelle caselle relative alla sensibilità al cortisone indica sensibilità allo steroide topico; il pallino rosso indica sensibilità allo steroide per via generale, eventualmente associato a immunodepressivi. Per gli UV il pallino rosso indica una sensibilità solo parziale. Per il lupus discoide la sensibilità agli UV va intesa come in senso negativo (pallino blu).

## CONCLUSIONI

Non c'è molto da concludere. Non sono stati lanciati messaggi particolari; né sono state espresse novità, e nemmeno si è fatta una rassegna veramente esaustiva. Ma anche così, crediamo, in un lavoro forse perfino un poco superficiale; sono state aperte delle finestre alla comprensione dei fatti; sono state indicate delle analogie, delle associazioni, delle correlazioni che, anche quando

non hanno una spiegazione esplicita, tuttavia fanno pensare e aiutano a darsi degli strumenti concettuali per l'interpretazione della realtà. Da una parte ci fanno percepire la quotidianità del fenomeno autoimmune, dunque la fragilità dell'equilibrio immunitario; dall'altra ci fanno intendere il significato fisiopatologico di fenomeni clinicamente banali, come un'unghia che si deforma o un ciuffo di peli che cade, o un piccolo indurimento sottocutaneo, o una desqua-

mazione psoriasica. Su un altro versante ancora, l'estrema varietà clinica, istopatologica e patogenetica di questo insieme di malattie, che si verificano nei pochi millimetri di spessore della cute, ci apre un panorama inconsueto, e ci fa toccare con mano la complessità dei processi autoimmuni.

## Bibliografia essenziale

### Psoriasi

Suader DN, Bailin PL, Sundeen J, Krakauer RS. Suppressor cell function in psoriasis. Arch Dermatol 1980;16:51.

Reewes WH. Autoimmunity mechanisms in psoriasis. Semin Dermatol 1991;10:217.

Beutner EH, Jarzabek-Chorelska M, Jablonska S, et al. Autoimmunity in psoriasis. A complement immunofluorescence study. Arch Dermatol Res 1978;261:123.

Jablonska S, Chorezelski TP, Beutner EH, et al. Autoimmunity in psoriasis. Relation of disease activity and forms of psoriasis to immunofluorescence findings. Arch Dermatol Res 1978;261:135.

Daikeler T, Gunaydin I, Einsele H, et al. Transmission of psoriatic arthritis by allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia from an HLA-identical donor. Rheumatology 1999;38:89.

Snowden JA, Heaton DC. Development of psoriasis after syngeneic bone marrow transplant from psoriatic donor: further evidence for adoptive autoimmunity. Br J Dermatol 1997;137:130.

Sverlick AA, Lawley T. Eczema, psoriasis, cutaneous infections and other common skin disorders. In: Harrison's Principles of medicine, 14th ed. Fauci AS, et al (Eds), pag 298, Graham Hill, 1998.

Bolognie JL. Skin manifestation of internal diseases CS, pag 298.

Wolff K, Kibbi AG, Mihm MC. Basic pathologic reactions of the skin. In: Dermatology in General Medicine. 3th ed. Fitzpatrick AZ et al (Eds), McGraw Hills, 1994.

### Alopecia

Levin RM, Travis SF, Heymann WR. Simultaneous onset of alopecia areata and idiopathic thrombocytopenic purpura: a potential association? Pediatr Dermatol 1999;16:31.

Boni R, Trueb RM, Wuthrich B. Alopecia areata in a patient with candidiasis-endocrinopathy syndrome: unsuccessful treatment with diphenylcyclopropenone. Dermatology 1995;191:68.

McDonagh AJ, Messenger AG. The aetiology and pathogenesis of areata. J Dermatol Sci 1994;(Suppl S):125-7.

Hedstrand H, Ekwall O, Haavik J, et al. Identification of tyrosine hydroxylase as an autoantigen in autoimmune polyendocrine syndrome type I. Biochem Biophys Res Commun 2000;7:267.

Hedstrand H, Perheentupa J, Ekwall O, et al. Antibodies against hair follicles are associated with alopecia totalis in autoimmune polyendocrine syndrome type I. J Invest Dermatol 1999;113:1054.

Gilhar A, Shalaginov R, Assy B, et al. Alopecia areata is a T-lymphocyte mediated au-

toimmune disease: lesional human T-lymphocytes transfer alopecia areata to human skin graft on SCID mice. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999;4:207.  
Hoffmann R. The potential role of cytokines and T cells in alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999;4:235.

#### Malattia delle 20 unghie

Tosti A, Pieaccini BM. Nail disorders. In: *Textbook of Pediatric Dermatology*. Harper J, Oranje A, Prose N (Eds), pag 1495-96. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2000.

#### Vitiligo

Shong YK, Kim JA. Vitiligo in autoimmune thyroid disease. *Thyroidology* 1991;3:89.  
al Badri AM, Foulis AK, Todd PM, et al. Abnormal expression of MHC class II and ICAM-1 by melanocytes in vitiligo. *J Pathol* 1993;169:203.  
Lorini R, Orecchia G, Martinetti M, et al. Autoimmunity in vitiligo: relationship with HLA, Gm and Km polymorphisms. *Autoimmunity* 1992;11:255.  
Hertz KC, Gazze LA, Kirkpatrick CH, Katz SI. Autoimmune vitiligo: detection of autoantibodies to melanin-producing cells. *N Engl J Med* 1997;297:634.  
Merimsky O, Shoenfeld Y, Baharav E. Reactivity to tyrosinase: expression in cancer (melanoma) and autoimmunity (vitiligo). *Human Antibody Hybridomas* 1996;7:151.  
Kim SSM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol* 1999;38:546.  
Ogg GS, Rod Dumar P, Romero P, et al. High frequency of skin-homing melanocyte specific cytotoxic T-lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med* 1998;188:1203.

#### Candidiasi cronica mucocutanea

Steensma DP, Tefferi A, Weiler CR. Autoimmune hemolytic anemia in a patient with autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *Mayo Clin Proc* 2000 Aug;75(8):853-5.  
Bjorses P, Halonen M, Palvimo JJ, Kolmer M, Aaltonen J, Ellonen P, Perheentupa J, Ulanen I, Peltonen L. Mutations in the AIRE gene: effects on subcellular location and transactivation function of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy protein. *Am J Hum Genet* 2000 Feb;66(2):378-92.  
Rybojad M, Abimelec P, Feuilhade M, Morel P, Bourrat E. Familial chronic mucocutaneous candidiasis associated with autoimmune polyendocrinopathy. Treatment with fluconazole: 3 cases. *Ann Dermatol Venereol* 1999 Jan;126(1):54-6. French.  
Bjorses P, Aaltonen J, Horelli-Kuitunen N, Yaspo ML, Peltonen L. Gene defect behind APECED: a new clue to autoimmunity. *Hum Mol Genet* 1998;7(10):1547-53. Review.  
Scott HS, Heino M, Peterson P, Mittaz L, Lalioti MD, Betterle C, Cohen A, Seri M, Leroine M, Romeo G, Collin P, Salo M, Metcalfe R, Weetman A, Papanavvas MP, Rossier C, Nagamine K, Kudoh J, Shimizu N, Krohn KJ, Antonarakis SE. Common mutations in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients of different origins. *Mol Endocrinol* 1998 Aug;12(8):1112-9.  
Coleman R, Hay RJ. Chronic mucocutaneous candidosis associated with hypothyroidism: a

distinct syndrome? *Br J Dermatol* 1997 Jan;136(1):24-9.

Lukinmaa PL, Waltimo J, Pirinen S. Microanatomy of the dental enamel in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED): report of three cases. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1996, Jul-Sep;16(3):174-81. PMID: 8872708; UI: 97026530.

Ahonen P. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED): autosomal recessive inheritance. *Clin Genet* 1985 Jun;27(6):535-42.

Aaltonen J, Bjorses P, Sandkuijl L, Perheentupa J, Peltonen L. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nature Genet* 1994;8:83-7.

Aaltonen J, Horelli-Kuitunen N, Fan JB, Bjorses P, Perheentupa J, Myers R, Palotie A, Peltonen L. High-resolution physical and transcriptional mapping of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy locus on chromosome 21q22.3 by FISH. *Genome Res* 1997;7:820-9.

Ahonen P. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED): autosomal recessive inheritance. *Clin Genet* 1985;27:535-42.

Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990;322:1829-36.

Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocr Metab* 1998;83:1049-58.

Bjorses P, Aaltonen J, Vikman A, Perheentupa J, Ben-Zion G, Chiumello G, Dahl N, Heideman P, Hoorweg-Nijman JGG, Mathivon L, Mullis PE, Pohl M, Ritzen M, Romeo G, Shapiro MS, Smith CS, Solyom J, Zlotogora J, Peltonen L. Genetic homogeneity of autoimmune polyglandular disease type I. *Am J Hum Genet* 1996;59:879-86.

Bjorses P, Halonen M, Palvimo JJ, Kolmer M, Aaltonen J, Ellonen P, Perheentupa J, Ulanen I, Peltonen L. Mutations in the AIRE gene: effects on subcellular location and transactivation function of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy protein. *Am J Hum Genet* 2000;66:378-92.

Clemente MG, Obermayer-Straub P, Meloni A, Strassburg CP, Arangino V, Tukey RH, de Virgiliis S, Manns MP. Cytochrome P450 1A2 is a hepatic autoantigen in autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocr Metab* 1997;82:1353-61.

Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nature Genet* 1997;17:399-403.

Hedstrand H, Ekwall O, Haavik J, Landgren E, Betterle C, Perheentupa J, Gustafsson J, Husebye E, Rorsman F, Kampe O. Identification of tyrosine hydroxylase as an autoantigen in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;267:456-61.

Heino M, Scott HS, Chen Q, Peterson P, Maenpaa U, Papanavvas MP, Mittaz L, Baras C, Rossier C, Chrousos GP, Stratakis CA, Nagamine K, Kudoh J, Shimizu N, Maclaren N, Antonarakis SE, Krohn K. Mutation analyses of North American APS-1 patients. *Hum Mutat* 1999;13:69-74.

Wang CY, Davoodi-Semiromi A, Huang W, Connor E, Shi JD, She JX. Characterization of mutations in patients with autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS1). *Hum Genet* 1998;103:681-85.

#### Malattie bollose autoimmuni

Lin MS, Mascaro JM Liu Z, et al. The desmosome and hemidesmosome in cutaneous autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 1997;107(Suppl 1):9.

#### Dermatite erpetiforme

Collin P, Pukkala E, Reunala T. Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: a comparison with coeliac disease. *Gut* 1996;38:528.

#### Lichen

Arndt KA. Lichen planus. In: *Dermatology in general medicine*. 3th ed. Fitzpatrick AZ, et al (Eds), pag 967. McGraw Hills, 1994.

Bahn AK. T cell subsets and Langerhans cells in lichen planus: in situ characterization using monoclonal antibodies. *Br J Dermatol* 1981;93:675.

Lowe NJ. HLA antigen in lichen planus. *Br J Dermatol* 1971;95:169.

#### Urticaria cronica

Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Graves MW. Detection of circulating histamine releasing antibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exper Allergy* 1991;21:95.

Hide M, Francis DM, Grattan CEH, et al. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599.

#### Morfea

Tremaine R, Adam JE, Orizaga M. Morphea coexisting with lichen sclerosus at atrophicus. *Int J Dermatol* 1990;29:486.

Kuhnl P, Sibrowski W, Boehm BO, et al. Association of HLA antigens with progressive systemic sclerosis and morphea. *Tissue Antigens* 1989;34:207.

Hanson V. Rheumatoid factor in children with focal scleroderma. *Pediatrics* 1974;53:945.

Eisen A, Vittel J, Bauer EA. Scleroderma. In: *Dermatology in general medicine*. 3th ed. Fitzpatrick AZ, et al (Eds). McGraw Hills, 1994.

Black CM. The aetiopathogenesis of systemic sclerosis. Thick skin, Thin hypothesis. *J R coll of Physicians Lond* 1995;29:112.

#### Granuloma anulare

Dahl MV, Goltz RW. Granuloma anulare. In: *Dermatology in general medicine*, 3th ed, Fitzpatrick B et al (Eds), pag 1018. McGraw Hill, 1994.

Fredman-Birnbaum R. Hystocompatibility antigens in granuloma anulare. *B J Dermatol* 1978;98:425.

Buercher SA. Identification of T-cell subpopulation in granuloma anulare. *Arch Dermatol* 1983;119:125.

Umbert P, Winkelmann JR. Granuloma anulare: direct immunofluorescence study. *B J Dermatol* 1976;95:487.

#### Vasculite

Dikman MS, Schultz N, Janowitz HD. Cutaneous vasculitis complicating coeliac disease. *Gut* 1981;22:61.