



L'AFERESI TERAPEUTICA NEL PEMFIGO VOLGARE

Dr. Gustavo Mazzi

Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
Azienda Ospedali Riuniti della Provincia di Pordenone

XV Congresso Nazionale della
Società Italiana di Emaferesi e
Manipolazione cellulare

SIdEM.Torino 9-12 Novembre 2011



PEMFIGO

Il Pemfigo è una malattia bollosa autoimmune caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi diretti contro specifiche molecole di adesione della cute e/o delle membrane mucose.




PEMFIGO

Distinguiamo tre sottotipi di pemfigo:

1. Pemfigo volgare
2. Pemfigo foliaceo
3. Pemfigo paraneoplastico

Tutti sono caratterizzati dalla presenza di bolle ed ulcerazioni della cute, delle membrane mucose o entrambi, dalla perdita della adesione intercellulare tra cellule epiteliali e infine dalla presenza di autoanticorpi diretti contro una proteina desmosomiale transmembrana chiamata **Desmogleina.**



I cardini su cui si basa la terapia di questa malattia:

- **gli steroidi per via sistemica**
- **gli immunosoppressori**



E' necessario però considerare che questi pazienti spesso sono anziani, con malattie pregresse come il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa, in cui il trattamento con **alte dosi di steroidi** può rivelarsi specie nel lungo termine estremamente pericoloso se non fatale.

L'impiego stesso degli **immunosoppressori** in questi pazienti, già ad alto rischio di infezioni, a volte determina una gravissima leucopenia.



PEMFIGO VOLGARE

E' la forma più comune (70% di tutti i casi di pemfigo), colpisce i due sessi in egual modo e soprattutto tra i 40 e i 60aa. La malattia è cronica e progressiva ed è caratterizzata da bolle e ulcere cutanee e mucose. **Queste ultime sono presenti nella totalità dei casi.**

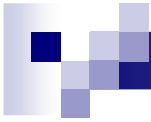
La prognosi è severa, poiché il decorso naturale della malattia non trattata, porta a morte, quasi sempre per sepsi entro 5 aa. dalla sua comparsa.




Le lesioni mucocutanee mostrano
la comparsa **di bolle intraepidermiche**
*determinate dalla perdita di adesione intercellulare dei
cheratinociti.*

Non sono presenti né infiltrato infiammatorio né
interessamento della membrana basale.

L'immunofluorescenza diretta mostra consistenti
depositi di IgG e a volte
di C3 sulla superficie delle cellule epiteliali




Gli autoanticorpi, nei casi limitati alle mucose, sono diretti contro la **Desmogleina-3** che è una proteina di adesione calciodipendente, negli altri casi in progressione cutanea anche contro **la Desmogleina-1**




**Il decorso e la severità
della malattia correlano
con i livelli circolanti
degli autoanticorpi.**

Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. Br J Dermatol 2001; 144: 775–80.



La diagnosi è stabilita da:

1. sintomatologia clinica
2. lesioni istologiche di acantolisi
3. immunofluoresc. diretta positiva per autoanticorpi anticute
4. presenza in circolo di autoanticorpi antidesmogleina3



La terapia è mirata a ridurre la produzione degli autoanticorpi e a contrastare l'infiammazione.

Si impiegano **cortisonici, immunosoppressori e anti-infiammatori (raramente utilizzati)**.

La mortalità è circa il 5-10% ed è legata in parte alle complicazioni della terapia steroidea.

Pertanto poiché non è consigliabile superare la dose giornaliera di 1mg/Kg/pc, si impiegano spesso in associazione.



CORTISONICI

Table 1. Systemic corticosteroids commonly used to treat pemphigus vulgaris

Drug	Dose	Delivery method	References
Dexamethasone	50–2000 mg/day × 3–5 days	Oral or IV pulse	1
Methylprednisolone	500–1000 mg × 3–5 days	IV pulse	1
Prednisone	40–60 mg/day	Oral	1,11,16

IV = intravenous.

IMMUNOSOPPRESSORI

Table II. Adjuvant immunosuppressive agents used to treat pemphigus vulgaris

Drug	Dose	Delivery method	Adverse effects	References
Azathioprine	3–4 mg/kg/day	Oral	Infertility, carcinogenesis	1,11,16,17
Chlorambucil	4–10 mg/day	Oral	Leukopenia, thrombocytopenia, myeloblastic leukaemia, azoospermia, anovulation, gastrointestinal toxicity, fever, seizures, pulmonary fibrosis, interstitial pneumonitis	1,11,18,22
Cyclophosphamide	1–2 mg/kg/day	Oral	Multiple infections (i.e. viral, fungal), Gram-negative septicaemia, febrile neutropenia, re-activation of pulmonary tuberculosis, diabetes mellitus, cardiac complications, alopecia, haemorrhagic cystitis, bladder and other cancers, gonadal adverse effects (infertility, amenorrhoea, azoospermia)	1,16-18,22,23
Ciclosporin	2–8 mg/kg/day	Oral	Hypertrichosis, hypertension, renal disease, nephrotoxicity, liver enzyme abnormalities, hypertrophic gingivitis, myalgias, neurological complications with paraesthesias	11,16,18
Methotrexate	10–50 mg/week	Oral	Nausea, vomiting, lassitude, gastrointestinal pain, ulcerative stomatitis, liver enzyme abnormalities, liver and renal toxicity, systemic infections, septicaemia, bone marrow suppression, leukopenia, megaloblastic anaemia, congenital abnormalities, lymphomas, re-activation of pulmonary tuberculosis, bronchopneumonia, bronchitis, interstitial pulmonary fibrosis, cerebral thrombosis, death	1,14,18,22
Mycophenolate mofetil	3–4 g/day	Oral	Leukopenia, anaemia, gastrointestinal distress, nausea, diarrhoea, elevation of transaminases, lymphopenia, lymphoproliferative disorders, mycobacterial infections, herpetic infections, myalgias	1,11,14,18,22

ANTI-INTIAMMATORI

Table III. Adjuvant anti-inflammatory agents used to treat pemphigus vulgaris

Type of therapy	Dose	Delivery method	Adverse effects	References
Colchicine	1.2–1.8 mg/day	Oral	Alopecia, abdominal pain, anorexia, diarrhoea, aplastic anaemia, thrombocytopenia, neutropenia, agranulocytosis, myopathy, axonal degeneration, azoospermia, multiple organ failure	11
Dapsone	100 mg/day	Oral	Haemolytic anaemia, 'sulfone syndrome', haemolysis, methaemoglobinaemia, agranulocytosis, toxic hepatitis, hyperbilirubinaemia, peripheral neuropathy	1,11,18,22
Gold	25–50 mg bi-weekly 6–9 mg/day	IM injection Oral	Diarrhoea, proteinuria, nephritic syndrome, eosinophilia, leukopenia, urticaria, erythema nodosum, agranulocytosis, dermatitis, nausea, vomiting, bone marrow suppression, renal toxicity, liver necrosis, dizziness	1,11,16-18
Tetracyclines	2 g/day	Oral	Increased UV sensitivity, gastrointestinal distress, erosive gastritis, vaginal yeast infections	16
Nicotinamide	1.5 g/day	Oral	Flushing, pruritus, burning sensation, liver toxicity	16

IM = intramuscular.



NUOVE TERAPIE

- IGIV
- Plasmaferesi e Immunoadsorbimento
- Fotoferesi
- Anticorpi monoclonali : anti-CD20 e anti-TNF



PEMFIGO FOLIACEO

- Le lesioni interessano **solo la cute** e gli autoanticorpi sono diretti contro la Desmogleina 1.
- Può presentarsi dopo somministrazione di alcuni farmaci come la penicillamina e non si risolve dopo la sospensione dello stesso.
- La prognosi è migliore rispetto al Volgare, pertanto si è indotti a impiegare dosaggi meno aggressivi.



PEMFIGO PARANEOPLASTICO

Questa forma si sviluppa unicamente in presenza di una conosciuta, o meno, neoplasia di solito interessante i linfociti B (LNH, LLC, M.di Castelman, Timoma, WM, ecc).

Le lesioni sono mucocutanee e interessano anche gli organi interni, soprattutto le vie respiratorie.

Gli autoanticorpi sono diretti contro la Desmogleina 1, 3 e contro le Plakine (desmoplakina I e II, l'antigene 1 del Pemfigoide bolloso, envoplakina, periplakina e plectina), questi ultimi vengono utilizzati per la diagnosi differenziale.

Se il tumore è benigno la sua escissione permette la risoluzione del pemfigo in 6-12 mesi, altrimenti la morte sopravviene entro 2 anni dalla comparsa della sintomatologia mucocutanea. La terapia si avvale dell'impiego cortisonici-ciclosporina per portare qualche sollievo.



TERAPIA AFERETICA

SIdEM.Torino 9-12 Novembre 2011

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis

Therapeutic Apheresis—Guidelines 2010 137

PEMPHIGUS VULGARIS

Incidence: 0.42 per 100,000/year in the US

Procedure

Recommendation

Category

TPE

Grade 2B

IV

ECP

Grade 2C

III

of reported patients*: 100-300

	RCT	CT	CS	CR	Type of evidence
TPE	1 (40)	0	8 (87)	13 (13)	Type I
ECP	0	0	1 (4)	6 (10)	Type III

CATEGORIE ASFA

84 Szczepiorkowski et al.

TABLE I. Indications for Therapeutic Apheresis—ASFA 2010 Categories^a

Category	Description
I	Disorders for which apheresis is accepted as first-line therapy, either as a primary standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment. [Example: plasma exchange in Guillain-Barré syndrome as first-line standalone therapy; plasma exchange in myasthenia gravis as first-line in conjunction with immunosuppression and cholinesterase inhibition].
II	Disorders for which apheresis is accepted as second-line therapy, either as a standalone treatment or in conjunction with other modes of treatment. [Example: plasma exchange as standalone secondary treatment for acute disseminated encephalomyelitis after high-dose IV corticosteroid failure; extracorporeal photopheresis added to corticosteroids for unresponsive chronic graft-versus-host disease]
III	<u>Optimum role of apheresis therapy is not established. Decision making should be individualized.</u> [Example: extracorporeal photopheresis for nephrogenic systemic fibrosis; plasma exchange in patients with sepsis and multiorgan failure].
IV	<u>Disorders in which published evidence demonstrates or suggests apheresis to be ineffective or harmful. IRB approval is desirable if apheresis treatment is undertaken in these circumstances.</u> [Example: plasma exchange for active rheumatoid arthritis].

^aThe description of the ASFA categories have been amended and simplified in comparison to the Third and Fourth Edition of the Special Issue [1,16]. Category P, which was introduced in the Fourth Edition, has been eliminated.



PLASMA EXCHANGE

Le procedure di Plasma exchange (TPE) sono utilizzate per rimuovere il plasma del paziente e rimpiazzarlo con soluzioni di colloidali e/o cristalloidi, mantenendo uno stato normovolemico.

L'obiettivo è rimuovere con il plasma le sostanze tossiche (autoanticorpi, alloanticorpi, immunocomplessi, proteine monoclonali o tossine).



La rimozione degli anticorpi con il TPE provoca però un fenomeno di rebound con una accelerata nuova sintesi anticorpale, che a volte supera la quantità rimossa.

Il TPE dovrebbe pertanto essere supportato da una terapia immunosoppressiva che prevenga il feedback anticorpale.



FOTOFERESI

La Fotochemioterapia extracorporea (Fotoferesi) è stata utilizzata in diversi pazienti con PV resistenti alle terapie convenzionali e in un piccolo studio pilota. In tutti i pazienti, tranne uno, si è avuta una parziale o completa remissione, anche se il meccanismo di azione nel PV resta sconosciuto



Zillikens D, DerXer K et al.:

***Recommendations for the use of immunoapheresis
in the treatment of autoimmune bullous diseases.***

J Dtsch Dermatol Ges 2007; 5(10):881–887

Recommendations for the use of IA in the treatment of autoimmune bullous diseases that have been published following a consensus meeting of German, Austrian, and Swiss physicians

Immunoadsorption may be performed as first-line treatment in pemphigus or epidermolysis bullosa acquisita patients with acute and severe disease [defined as involvement of (1) >30% of the body surface or (2) >25% of oral or genital mucous membranes or (3) conjunctiva or (4) esophagus].

In patients with other autoimmune blistering disorders, IA should be reserved for refractory patients with disease courses of more than 3 months and at least two adequate immunosuppressive therapies



IMMUNOADSORBIMENTO

L'immunoadsorbimento (IA) è più specifico del TPE. Ha una elevata affinità e una maggiore selettività nella rimozione di autoanticorpi.

L'immunoadsorbimento infatti rimuove dal plasma in modo selettivo le immunoglobuline circolanti e immunocomplessi circolanti.



NELLA NOSTRA ESPERIENZA

LE INDICAZIONI CLINICHE AL TPE:

1. poussés di malattia severa, per ottenere un rapido controllo della sintomatologia (integrata con cortisonici e/o azatioprina o ciclofosfamide)
2. integrato alla terapia cortisonica-immunosoppressore per ridurre la posologia dei farmaci
3. in combinazione con l'immunosoppressore quando il cortisonico era controindicato
4. in combinazione con la terapia farmacologica quando la terapia cortisone-immunosoppressore non sortiva gli effetti desiderati



PROTOCOLLI DI TRATTAMENTO

Le procedure prevedono
un volume plasmatico da scambiare
utilizzando
albumina, cristalloidi e colloidi
come liquidi di sostituzione.




RAZIONALE TERAPEUTICO

1. Rimozione delle IgG (responsabili dell'automantenimento della lesione, presenti in circolo e correlabili con l'attività di malattia nel pemfigo)
2. Effetto immunomodulante



CONCLUSIONI

SIdEM.Torino 9-12 Novembre 2011



A fronte delle terapie
emergenti come
considerare la terapia
aferetica (TPE e IA) in
tale contesto?

TABLE II.—Levels of evidence* for therapies.

Therapy	Highest level of evidence
Systemic steroids	1a, 1b
Azathioprine	1a, 1b
Cyclophosphamide	1a, 1b
Mycophenolate Mofetil	1a, 1b
Cyclosporine	1b
Methotrexate	3a
Dapsone	1b
Tetracyclines	4
Nicotinamide (systemic)	4
Hydroxychloroquine	4
Gold	4
Rituximab	4
Infliximab	5
Etanercept	4
Intravenous Immunglobulin	1b
Plasmapheresis	1b
Immunoadsorption	4
Extracorporeal photophoresis	4
Acetylcholine receptor agonists	1b (topical), 5 (systemic)
Nicotinamide (topical)	1b
Epidermal growth factor	1b
Calcineurin inhibitors	1b (topical), 5 (systemic)
Hematopoietic stem cell transplant	4



New and innovative interventions in the management of pemphigus

A.S. FRYDMAN¹, J.A. FAIRLEY^{1,2}

*Based on the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) guidelines: Level 1a: systemic review (SR) of randomized controlled trials (RCTs); Level 1b: individual RCT; Level 2a: SR of cohort studies; Level 2b: individual cohort study; Level 3a: SR of case-control studies; 3b: individual case-control study; Level 4: case-series; Level 5: expert opinion without explicit critical appraisal



PRIMA IPOTESI

Per pazienti steroideo-resistenti o steroideo-dipendenti, la terapia aferetica può rivelarsi utile laddove le IGIV e l'anti-CD20 hanno fallito.

Naturalmente dovrà essere supportata da una efficace immunosoppressione che eviti il rebound anticorpale e la relapse di malattia nel breve periodo.



SECONDA IPOTESI

Per pazienti steroideo-resistenti o steroideo-dipendenti, la terapia aferetica può essere impiegata in maniera integrata con l'anti-CD20: la Terapia aferetica infatti induce una rapida remissione ma si hanno precoci ricadute non appena viene sospesa, mentre l'anti-CD20 che ha una azione ritardata è in grado di dare remissioni per lungo tempo.



CONCLUSIONI


La terapia aferetica, a condizione che venga supportata con una efficace terapia immunosoppressiva o da anticorpi monoclonali, può rappresentare un ottimo mezzo:

- per evitare i gravi effetti collaterali degli steroidi e immunosoppressori attraverso la riduzione rapida del loro dosaggio farmacologico e mantenere nel contempo il controllo della malattia
- per ottenere, quando necessario, un rapido controllo della stessa in quei pazienti resistenti alla terapia convenzionale o con forme molto severe di malattia.



BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Bystryn J.C. and Steinman N.M.: The adjuvant therapy of pemphigus. Arch Dermatol 1996;132:203-212
- Conleth A et al.: Plasmapheresis as a steroid saving procedure in bullous pemphigoid. Int J Dermatol 2000 ;39 (3):230-235
- Enk A.H. and Knop J.: Mycophenolate is effective in the treatment of Pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 1999;135:54-56
- Frydman AS, Fairley JA.: New and innovative interventions in the management of pemphigus. G. Ital. Dermatol. Venereol. 2011; 146:211 - 24
- Harman K.E., Albert S. and Black M.M.: Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. Br J Dermatol 2003;149:926-937
- Marker M, Defler K et al.: Successful immunoadsorption of bullous autoimmune diseases: pemphigus vulgaris and pemphigoid gestationis. JDDG 2011; 9: 27-31
- Martin L, Werth W et al. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD006263.
- Mazzi G. et al.: Plasmapheresis therapy in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. Transfus Apheresis Sci 2003; 28:13-18
- Mlynek A, Meurer M: Immunoabsorption in the treatment of pemphigus. Atherosclerosis Suppl 2009; 10:107-09

- 
- Nousari H.C. and Anhalt G.J: Pemphigus and bullous pemphigoid. Lancet 1999;354:667-672
 - Perez OA, Patton T.: Novel Therapies for Pemphigus Vulgaris. An overview. Drug Aging 2009; 26 (10): 833 – 846
 - Schmidt E., Klinker E. et al.: Protein A immunoadsorption: a novel and effective adjuvant treatment of severe pemphigus.Br J Dermatol 2003; 148:1222-1229
 - Sondergaard K., Carstens J., Jorgensen J. and Zachariae H: The steroid-sparing effect of long term plasmapheresis in Pemphigus. Acta Derm Venereol 1995;75:150-152
 - Schmidt E, Zillikens D. Immunoadsorption in dermatology. Arch Dermatol Res 2010;302: 241 - 253
 - Stanley J.R.: Therapy of Pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 1999;135:76-78
 - Turner MS, Sutton D and Sauder DN: The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemphigus vulgaris. J AM Acad Dermatol 2000;43:1058-1064
 - Udey M.C. and Stanley J.R.: Pemphigus-disease of antidesmosomal autoimmunity. JAMA 1999;282 (6):572-6
 - Wojnarowska F et al: Guidelines for the management of bullous pemphigoid. Br J Dermatol 2001; 147 (2): 214-221



**GRAZIE
PER
L'ATTENZIONE**