

Il trattamento è molto collegato alla clinica del territorio.

- Un paziente con mucosite orale bollosa: lesioni gengivali che dopo due mesi di terapia non vanno via. Quelle lesioni gengivali potrebbero non essere lesioni di malattia in fase attiva ma essere fenomeni immunologici microbiologici se il pz ha malattia parodontale. Quindi questo pz non richiederebbe trattamenti prolungati o modifiche di trattamento che invece chiederebbe una malattia ancora in fase attiva dopo due mesi

Questo schema ci illustra lo step iniziale per il trattamento di questi pz:

- Capire se il pz è ad alto o basso rischio

Quindi ho fatto diagnosi di malattia immunomediata ma questa malattia quant'è pericolosa per la salute del paziente? È letale, può dare asfissia, cecità? O è una malattia che rimane confinata al cavo orale è più che bruciore alla masticazione ed impossibilità a portare la protesi mobile, non da'?

Se il paziente ha una malattia confinata al cavo orale che non progredisce su altre mucose più sensibili, come quella dell'occhio o non invade la cute, il paziente è sicuramente a basso rischio e la terapia è diversa

Nelle forme ad alto rischio il trattamento è steroideo e immunosoppressivo ad alto dosaggio

La nostra scuola utilizza soprattutto steroidi topici.

Dalle sbob vecchie

La first-line therapy del Pemfigo Volgare attualmente è:

- Prednisone (75-100 mg/die): corticosteroide; prevale l'azione antinfiammatoria che immunosoppressiva.

- Azatioprina (50-100 mg/die): immunosoppressivo elettivo nel Pemfigo volgare; sopprime i linfociti stimolati dall'Ag poiché agisce su quelli ad alto tasso mitotico; ha anche azione antinfiammatoria.

- Ciclofosfamide (50-100 mg/die): immunosoppressivo elettivo nel Pemfigoide delle Membrane mucose; chemioterapico alchilante che aggiunge appunto nel DNA di cellule altamente proliferanti gruppi alchilici generando errori durante la replicazione.

L'85% dei pz risponde bene alla terapia farmacologica.

Dopo la terapia d'attacco abbiamo la terapia di mantenimento (dopo 4 settimane), che consiste in una riduzione di 5 mg di Prednisone al giorno, e sciacqui di Clorexidina allo 0.12% + agenti topici/sistemici antimicotici (Micofenolati) per ridurre il rischio di infezioni batteriche e micotiche.

Per valutare la prognosi e il follow-up del pz è stato introdotto uno score che si basa sulla gravità della malattia (numero di siti coinvolti: labbra, fornice superiore/inferiore, gengiva superiore/inferiore, palato duro, palato molle, lingua, guance, pavimento orale, faringe, laringe, esofago) e sull'intensità della terapia. Questo score permette quindi di monitorare nel tempo il paziente valutando l'efficacia della terapia, così da ridurre i dosaggi dei farmaci man mano che lo score diminuisce. Il decremento dei dosaggi è graduale (dura circa 2-3 mesi) prima di sospendere il farmaco per evitare l'effetto rebound, e dipende non solo da questo score ma anche da valutazioni sierologiche e test ELISA per valutare la riduzione del titolo anticorpale (nel Pemfigo volgare la malattia è correlata al titolo degli Ab anti-DSG).

I pz che non rispondono alla terapia convenzionale (quel 15%) o che hanno malattie controindicanti l'uso di cortisonici/immunosoppressori (come ictus, trombi, osteoporosi, malattie polmonari) sono sottoposti al trattamento biologico con **Rituximab**: Ab monoclonale anti-CD20 (CD20 è un marcatore dei

linfociti B); va quindi a sopprimere la maturazione dei linfociti B a plasmacellula e quindi la successiva produzione di anticorpi, bloccando la risposta autoimmune contro l'antigene self. Sono due i possibili protocolli:

- **Lymphoma B protocol**: il trattamento è la chemioterapia con immunosoppressori più l'anticorpo monoclonale Rituximab (Rituxan).

Questo regime, noto come R-CHOP, viene spesso somministrato a cicli di 3-4 settimane di distanza per un totale di 4 infusioni. I linfociti B della milza non sono interessati dalla terapia, e questo spiega le possibili recidive (anche se con minore incidenza rispetto alla terapia con steroidi). La risposta del pz alla terapia con Rituximab viene valutata con il numero dei linfociti B CD20+/CD19+, che generalmente in questi pz si riducono a zero per l'azione del farmaco, cercando di stimolare il midollo osseo a produrre linfociti naïve non patogeni.

- **Ab monoclonali + Immunoglobuline umane (Plasmaferesi biologica)**: nella Plasmaferesi biologica sono utilizzate Ig umane non patogene ad alti dosaggi, in modo da liberare i siti coinvolti dalle Ig patogene e ne favoriscono l'eliminazione attraverso le vie escrettrici. Oltre alla funzione di purificazione del siero, ha anche un importante effetto antinfiammatorio.

Ricordiamo che esistono anche forme di pemfigo che sono farmaco indotte, clinicamente simili al Pemfigo volgare, in cui la sospensione della terapia comporta la guarigione nel 30% dei casi. È una malattia rara (incidenza 1:100.000). È stata però riconosciuta, per il Pemfigo volgare, la predisposizione genetica (DR4, DR14, DQ1, DQ3) nella popolazione ebraica ashkenazita con particolare interessamento del locus DQ1

Terapia del PMM: varia a seconda dell'antigene e della manifestazione clinica della patologia. Nel PMM c'è un'ampia variabilità antigenica. Le seguenti terapie farmacologiche possono essere associate o meno tra loro in base alle caratteristiche del PMM:

- Terapia topica (Corticosteroidi per via topica come il Triamcinolone) + Immunosoppressori come il Tacrolimus (blocca la trascrizione dei geni delle citochine nei linfociti T): per il PMM a basso rischio (per esempio solo orale, senza impegno oculare o laringeo).

- CIST (terapia immunosoppressiva convenzionale): Prednisolone + Ciclofosfamide + Micofenolati/Dapsone per il PMM a moderato-severo rischio (interessamento oculare-orale).

Estensione della lesione	Score
Nessuna lesione	0
1 sito	1
≤ 3 siti	2
≤ 4-6 siti	3
> 6 siti	4
Intensità della terapia (Prednisone)	
Nessuna terapia	0
0-25 mg/die	1
26-50 mg/die	2
51-60 mg/die	3
≥ 75 mg/die	4
Intensità della terapia (Azatioprina/Ciclofosfamide)	
1-100 mg/die	1
101-150 mg/die	2
Totale	0-10

- RTX (Rituximab) e/o IVIg (Immunoglobuline per EV): per il PMM che non risponde a terapia convenzionale.

CORTISONICI PER USO TOPICO NEL CAVO ORALE

I cortisonici per uso locale sono molto maneggevoli, gestibili anche da odontoiatri meno esperti.

Utili in prima battuta per alcune patologie e unici come trattamento per altre patologie, come forme di lichen planus, nelle forme licheneoidi o nelle forme di pemfigoide a basso rischio

La filosofia dell'utilizzo degli steroidi per uso topico parte dalla valutazione clinica delle lesioni

Abbiamo infatti due formulazioni:

- Pomate
- Collutorio

Entrambe preparate dal paziente

Le formulazioni a pomata sono molto più efficaci, con risultati migliori. Quindi ogni qual volta bisogna utilizzare un corticosteroide topico è preferibile l'utilizzo nella formulazione a pomata

Tuttavia non è sempre possibile: la pomata viene preparata e posizionata dal paziente nel cavo orale, la lesione dovrà quindi essere singola o comunque non diffusa, in una parte facilmente raggiungibile. Non è possibile utilizzare la pomata se il paziente ha mucosite diffusa o se ha lesioni difficilmente raggiungibili.

La scelta pomata/ collutorio si fa quindi anche in base alla compliance delle lesioni e del paziente (un paziente parkinsoniano avrà difficoltà nell'applicazione della pomata).

CLOBESOL 0.05% unguento + adesivo per protesi

Non esiste una pomata al cortisone per la mucosa orale ma questa va preparata.

Si utilizza un cortisonico cutaneo il Clobetasolo (CLOBESOL 0,05% unguento) mischiato all'adesivo per le protesi.

Si utilizza il Clobesol unguento, perché l'adesivo delle protesi che è carbossimetilcellulosa contiene anche la selina e c'è compatibilità tra l'adesivo per protesi e l'unguento lipofilo

Il paziente ne mescola due parti uguali, il composto che ne viene fuori è molto adesivo. Si applica sulla zona interessata e il composto resta attaccato, equivale al bendaggio occlusivo cutaneo (cioè quando si posiziona la pellicola sulla cute per favorire l'assorbimento di una crema). Il passaggio transmucoso è molto efficiente, al punto che si possono avere delle complicanze seppur rare dall'utilizzo di steroidi topici

Altro vantaggio importante per il clobetasolo è che se deglutito non viene assorbito a livello gi, ma direttamente eliminato con le feci

Clobesol unguento + adesivo per protesi= terapia steroidea mucoadesiva topica eccellente

Alcuni pazienti potrebbero avere solo lesioni gengivali e potrebbero essere realizzate delle mascherine in materiale termoplastico sottile, che copra anche la gengiva aderente e all'interno viene posizionato il clobetasolo e lasciato agire per 15 min. in questo caso la terapia è molto potente (ridurre l'intensità di trattamento se necessario).

Un paziente con queste lesioni trova difficoltà nell'utilizzo di manufatti protesici ma in alcuni casi di lesioni isolate al palato, la protesi potrebbe essere utilizzata come carrier del clobetasolo. Ci riferiamo soprattutto alle forme di lupus del palato. Il paziente con lupus eritematoso sistemico può avere lesioni lichenoidi mucose, localizzate al palato con componente erosiva ulcerativa importante. Se il paziente è portatore di protesi stesso questa potrebbe essere utilizzata come carrier, altrimenti viene costruita una mascherina apposita

Somministrazione: 2 volte al giorno. Viene lasciato in sede e deglutito poi con la saliva.

Complicanze:

- Candidosi: il clobetasolo per uso topico da' una forte immunosoppressione locale, quindi le terapie corticosteroidi topiche vanno sempre accompagnate da terapie preventive con *nistatina* (*MYCOSTATIN*) sospensioni per collutorio 2 volte al giorno
- Atresia delle mucose: sulla cute è un danno importante da considerare, sulle mucose è molto più raro ma presente. In un lichen atrofico erosivo si potrebbe peggiorare l'atrofia. Andrebbe usato quindi in quei casi dove c'è una componente atrofica più o meno moderata per tempi più ridotti L'atrofia trofia sulla cute è una complicanza grave. Il clobetasolo sulla cute viene utilizzato 1 volta al gg per 5

gg quindi in maniera ridotta rispetto alla mucosa. La mucosa orale invece è più resistente, quindi può essere usato in maniera più tranquilla

C'è bisogno comunque di una diagnosi certa e non è una terapia empirica

COLLUTORI

Se la compliance paziente/lesione non è delle migliori si utilizza un collutorio

- Betametasona (BENTELAN)
- Desametasona (DECADRON, SOLDESAM)

Somministrazione: 2 compresse di Bentelan da 1 mg sciolte in 5cc di acqua da utilizzare come collutorio 2/3 volte al giorno come sciacqui. Si trattiene in bocca qualche minuto senza deglutire perché Bentelan è molto potente a differenza della pomata che può essere ingerita (non porta ad effetti collaterali, per questo è molto comoda nel paziente anziano, che può deglutire)

Il Bentelan è meno efficace della pomata ma può essere utile nelle forme più diffuse

Complicanze:

- Candidosi, la più frequente.

L'atrofia non è una complicanza a differenza della pomata

Le due terapie topiche classiche in medicina orale sono: il Bentelan; Rivotril nel dolore cronico (se il paziente lo deglutisce può avere problemi)

Queste terapie topiche vanno bene per il pemfigo, per il pemfigoide, per il lichen, per l'eritema multiforme, per malattie infiammatorie intestinali, cioè ogni qual volta si ha una reazione immunomediata.

La terapia topica con steroidi va bene anche per le aftosi: clobetasolo + adesivo per protesi + un po' di clorexidina è la terapia di prima approccio. Per la manifestazione vasculitica aftosa, se si riesce a dare il clobetasolo in prima giornata si riesce a soffocare la manifestazione, e il pz starà bene

Il clobetasolo unguento in veicolo adesivo con clorexidina 0,12% o 0,20% nelle aftosi minor recidivanti è molto efficace.

Si deve essere sicuri della diagnosi, che siano afte, facendo una diagnosi differenziale con vasculiti sistemiche, malattia di Bechet, OFG (Orofacciale granulomatosa), morbo di Chron o forme infettive ecc

Il clobetasolo non esiste come collutorio, perché non può essere diluito in acqua

Negli USA si vende il veicolo adesivo per la terapia topica orale si chiama Orabase.

CORTISONICI PER VIA GENERALE

Gli steroidi per via generale sono molto utili in odontoiatria (chirurgia, in parodontologia...) Esempi:

- Un 48 in inclusione endossea in mesio-lingua versione: durante l'intervento vengono utilizzati divaricatori linguali, frese per abbattere l'osso, l'operazione dura più di un'ora. In questi pazienti prescrivere **25-50 mg di Prednisone** o **2-4mg di Betametasona** permette di ridurre di molto l'edema e complicanze neurologiche transitorie in quel territorio
- GTR per recuperare difetti infraossei profondi in un paziente che aveva perso anche tessuti molli e quando si va a mettere il punto di sutura, il tessuto tira: se compare edema, quel sito chirurgico si aprirà. Anche qui il cortisonico può essere utile per ridurre l'edema. Stesso dicasi per il posizionamento di una membrana in titanio per GBR
- Terapia canale di un 46: il pz ritorna in 48 ore con una tumefazione perimandibolare per l'edema, lo steroide è molto utile

L'utilizzo di steroidi per uso generale prevede un minimo di inquadramento sistemico del pz:

- Emocromo normale
- Glicemia
- Ipertensione
- Condizioni cardiovascolari
- Presenza di malattie gastriche o gastroesofagee a rischio di complicanze emorragica
- HCV HBV

(Lo steroide funziona nelle prime 48h poi non funziona più quindi l'inquadramento va fatto subito)

I due corticosteroidi maggiormente utilizzati sono:

- **Prednisone** (Deltacortene): un po' più lento, utilizzato per terapie di lunga durata in medicina orale

- **Betametasone** (Bentelan): più veloce, come singola o doppia somministrazione per terapie rapide. Molto utile in chirurgia, parodontologia, e nelle infiammazioni dentarie

Le precauzioni per l'utilizzo sono sempre le stesse: è importante la valutazione generale del pz; facendo l'anamnesi, interessandomi alle malattie sistemiche del pz, alla loro storia clinica, i sintomi, il tipo di terapia che i pz stanno seguendo

La cataratta non è una controindicazione. Per terapie non protratte le condizioni epatiche o epatobiliari non sono una controindicazione

In generale se i cortisonici vengono utilizzati entro 5 giorni, non oltre, la terapia può essere sospesa di colpo e le complicanze sono rare.

Si potrebbe avere ipertensione, tachicardia flushing cutaneo, alterazioni della glicemia

Dopo il 5/7 gg le complicanze iniziano ad essere più gravi, può comparire l'immunosoppressione (importante a questo proposito il check delle malattie infettive). Inoltre va fatta una terapia a scalare per ridurre il cortisonico

La somministrazione classica per un paziente chirurgico è:

- ❖ **4mg di Bentelan** dati dopo la chirurgia quindi il giorno stesso dell'intervento e 4mg il giorno dopo.

Con questa doppia somministrazione siamo sicuri anche per quanto riguarda eventuali complicanze

Per eventuali dubbi quali pazienti anziani che pesano poco, bambini, si possono somministrare 2mg, ma resta una terapia molto sicura

Si preferisce la mono somministrazione da 4mg le prime due/tre ore dopo l'intervento piuttosto che 2mg la mattina e 2 mg la sera per sfruttare l'effetto massimo dopo l'intervento.

Ci possono essere delle eccezioni: se l'intervento viene fatto la mattina (es alle 9 e alle 10 e 30 il pz assume 4 mg) la sera possono essere assunti altri 2 mg. Oppure 3mg dopo l'intervento e 2 la sera.

Il punto è che solo 2 mg nel postintervento sono pochi

Lo schema di somministrazione del prof Mignogna prevede:

VIII incluso alle 9 di mattina; alle 10 e 30 si inizia terapia con 4mg e si ripete la mattina dopo. La terapia finisce, si risente il paziente e se ha ancora tumefazione in terza giornata si possono fare ancora 4mg o 2 mg. Quindi 2/3 giorni di terapia sono efficaci e abbastanza sicuri

Per i pazienti trombofilici:

La tendenza all'ipercoagulabilità è una controindicazione all'utilizzo degli steroidi. Ma dipende da che tipo di problema ha avuto il pz. Se ha avuto una TVP l'anno precedente la doppia somministrazione di 4mg non ci da problemi. Se un paziente ce l'ha invece in atto, o è passata da poco potrebbe essere una complicanza importante.

In un paziente con fibrillazione atriale è una terapia da fare con molta attenzione, in quanto il paziente è esposto alla formazione di trombi e quindi si deve valutare se il pz fa terapia anticoagulante, che tipo di terapia fa. Generalmente il pz con tendenza all'ipercoagulabilità assume l'aspirina o un altro antiaggregante, quindi è protetto. Però in generale la valutazione è necessaria dopo i 5 gg di terapia. Con una terapia che durano di più (settimane o mesi) si dà sempre l'antiaggregante in associazione. Per due giorni no, magari si utilizza l'aspirina come Fans e siamo coperti.

Se utilizziamo fans e corticosteroidi insieme è importante utilizzare una protezione per lo stomaco, Omeprazolo 20mg

Pz che ha avuto un infarto 6 mesi prima, con una disodontiasi.

Pz con un'ischemia cardiaca che ha messo uno stent 6 mesi prima a cui si deve togliere un ottavo incluso le due somministrazioni non portano alcun problema. Ovviamente se è un paziente scompensato no. Questo significa che il pz deve aver recuperato bene; se è al 4° infarto, con asma cardiaco, con le caviglie gonfie, fibrillante, i corticosteroidi non possono essere utilizzati

Il pz che si stende sul riunito con affanno e le caviglie gonfie deve essere notato

Il pz diabetico compensato che assume tanta insulina: con singola o doppia somministrazione è difficile che si abbiano alterazioni della glicemia

Ma comunque di solito il paziente ha lo stick di automonitoraggio, quindi possono essere effettuati i primi 4mg e si dice al pz che se la glicemia supera i 200mg/dl allora la seconda somministrazione non può essere fatta. In generale la doppia somministrazione di corticosteroidi anche in un diabetico che fa 50U complessive

di insulina durante il giorno e che ha glicemia di 125gr/dl a digiuno e una glicata di 6,8%, può essere fatta

La somministrazione di corticosteroidi in medicina orale prevede dosaggi maggiori:

4 mg di Betametasone sono equivalenti a 50 mg di Prednisone, circa 0,5 mg pro kg per pz

La somministrazione di corticosteroidi arriva a 0,5-1,5mg per kg per die

Quindi se in un pz che ha subito un intervento si danno 2 compresse di Deltacortene da 25mg in prima giornata e 2 in seconda giornata, in medicina orale si danno 4 compresse al giorno per tre mesi quindi gli effetti collaterali sono da monitorare e gestire

Un pemfigo orale a localizzazione labiale, linguale, palatina e gengivale Antidsg 3 positivo Antidsg1 negativo, in assenza di comorbidità prevede che il pz faccia 1 mg pro kg al giorno come terapia standard: quindi il pz fa 3 o 4 compresse di Deltacortene mattutina.

Quindi oltre al quadro generale del pz (ipertensione, funzione cardiaca, condizioni trombofiliche, profilo metabolico) in questo caso acquisisce importanza **il profilo infettivologico**

Il cortisonico assunto a lungo dopo la 10/15esima giornata oltre agli effetti antiinfiammatori classici, dà anche effetti immunosoppressori Il cortisonico usato entro i 7giorni, per 4 o 5 gg non causa immunosoppressione.

Bisogna capire se si può immunosopprimere il pz, non solo per con i cortisonici ma anche ad esempio con l'Azatioprina che è l'immunosoppressore più utilizzato in medicina orale

L'associazione Prednisone e Azatioprina (inibisce la formazione delle basi puriniche e pirimidiniche) espone il pz a rischi secondari all'immunosoppressione: cioè non deve aver avuto un HBV, una tubercolosi, non deve aver avuto o avere una sifilide latente, non deve avere un'infezione in atto da CMV o Epstein Bar, non deve avere problemi respiratori

Prednisone e Azatioprina dati ad un pz che è positivo per il core dell'HBV può portare ad un'epatite fulminante

Quindi qual è il pannello che si richiede ad un pz prima di iniziare la terapia?

- **Crioglobulinemia, dosaggio IgA totali**
- **Screening per trombofilia; INR/Tempo di protrombina /APTT/ Fibrinogeno, Antitrombina III, Proteina C, Proteina S libera, Resistenza alla Proteina C attivata, fattore V Leiden, Mutazione G20210A del gene della protrombina, Lupus Anticoagulant (LAC), Anticorpi Antifosfolipidi, Omocisteina basale**
- HCV ELISA, HCV-RNA qualitativo e quantitativo
- HBV-DNA, HbcAb IgM, HbcAb IgG, HbeAg, HbeAb, HbsAg, HbsAb
- HAV IgG HAV IgM
- IgG, IgM anti CMV, IgG, IgM anti EBV
- VDRL, TPHA
- HIV
- HPV-DNA, pap smear
- QuantiFERON GOLD (γ interferon TBC CD4 e CD4/CD8)
- *AFP, CEA, CA 19.9, CA 15.3, CA125, HE4, calcitonina, BHCG, cromogranina, NSE, PSA, gastrina, TPA, PIVKA, beta2microglobulina*

I caratteri dividono i temi dello screening

Screening per trombofilia: gli esami non vengono richiesti tutti insieme ma in base all'età del paziente.

Un pz giovane che ha connettivite viene esaminato per Lupus Anticoagulant (fattori della coagulazione di tipo immunologico che vengono espressi in corso di connettivite)

Un pz giovane viene indagato sulle forme legate a carenza su base genetica proteina S proteina C

Un pz anziano su forme acquisite: omocisteina

Tra tutti il più importante è l'omocisteina

Lo spettro centrale riguarda **il pannello delle infezioni**

Si devono conoscere le condizioni del paziente in rapporto alle malattie infettive perché con l'immunosoppressione si può slatentizzare un problema presente

- HPV-DNA pap smear

Viene riportato un caso di terapia per una malattia bollosa molto aggressiva in una pz morta poi per un Kvlulare HPV correlato (Con il vaccino oggi non si corre questo rischio)

- Quantiferon GOLD:

IGRA test (INFy release assay o test del quantiferon): è un test indiretto in vitro, altamente più specifico del test del Mantoux poiché si ottiene mediante la stimolazione di linfociti CD4 Th1/CD8/NK della memoria mediante antigeni specifici di *Mycobacterium Tuberculosis Complex* (ESAT6 e CFP10 codificate dalla regione genica RB1), in vitro.

Operativamente il test richiede 3 provette, ognuna presentante 1,5mL di sangue:

A) Controllo positivo: somministro ai leucociti antigeni aspecifici che faranno produrre sempre l'INFy.

B) Controllo negativo: non somministro niente, non si dovrà ritrovare INFy.

C) Campione, in cui la concentrazione dell'INFy prodotto deve superare un certo cut-off per indurre la positività.

Conseguentemente a tutto ciò è necessario incubare le provette per 16/24h per dare il tempo ai leucociti di produrre INFy, infine, per ricercare INFy si opera un test ELISA.

I vantaggi di questo test sono dati dal fatto che esso è specifico (indipendente da

- vaccinazione e infezioni MOTT), oggettivo e indipendentemente dall'effetto booster

***Mycobacterium Tuberculosis* (Bacillo di Koch)**

Patogenesi

Il micobatterio tubercolare è trasmesso per via aerea. Le goccioline di saliva inalate giungono prevalentemente alle porzioni medie/basali del polmone, poiché queste sono meglio ventilate. In questa sede il batterio lega la laminina della membrana basale alveolare e aderisce alla superficie. Il sistema muco ciliare non è in grado di fornire l'adeguata clearance del patogeno per cui sono sufficienti, talvolta, anche solo 3 cellule di *M. Tuberculosis* per sviluppare l'infezione. I macrofagi alveolari riconoscono il batterio mediante recettori scavenger e CR e lo fagocitano, tuttavia non meno importante è l'azione fagocitica delle cellule dendritiche e dei neutrofili, tant'è vero che sono proprio le cellule dendritiche ad essere drenate dalla linfa nei linfonodi ilari, dove si può avere linfadenopatia.

Instaurazione della latenza

Il micobatterio è in grado di sopravvivere all'interno dei macrofagi perché impedisce la fusione del fagosoma con il lisosoma:

I macrofagi che riconoscono il batterio producono IL-12/TNF α /INFy; la prima citochina ha un ruolo fondamentale nel promuovere il differenziamento dei linfociti T CD4 in Th1, l'INFy promuove la maturazione del fagosoma in fagolisosoma, stimola la produzione di iNOS, della NADPH ox, e stimola l'autofagia, tutto ciò agisce in modo concertato per determinare la distruzione del patogeno. Nella maggior parte dei casi, però, i fagociti non sono in grado di uccidere il batterio, pertanto, la risposta immunitaria volgerà alla formazione di granulomi, per confinare l'infezione.

L'immunosoppressione può riattivare la TBC

Diagnosi

La coltura è il gold-standard (test diretto), tuttavia essa non può essere sempre svolta poiché nel 90% dei casi l'espettorato non presenta micobatteri che risultano segregati nei granulomi, ovviamente, allo stesso modo anche i campioni ematici ed urinari risulteranno negativi in assenza di tubercolosi sistemica.

Per questo motivo l'RX del torace, rilevando i complessi di Ghon/Ranke potrebbe essere utile per la diagnosi differenziale, oltretutto è possibile effettuare una serie di test indiretti, necessari per la diagnosi durante la fase latente:

1) Intradermoreazione di Mantoux (o test cutaneo diagnostico alla tubercolina): oggi superato perché ha molti limiti.

Test della tubercolina: la somministrazione cutanea (in vivo) (di 5 unità di derivato proteico purificato (PPD) della tubercolina, un insieme di antigeni proteici di *M. Tuberculosis*, genera un ponfo di circa 10-15mm accompagnato ad eritema. La positività al test è determinata da una ipersensibilità di tipo IV (ritardata, T-dipendente). Le 48h necessarie affinché compaia una risposta significativa dipendono dal tempo necessario per riattivare le cellule della memoria.

2) IGRA test (INFy release assay o test del quantiferon)

3) Diagnostica molecolare: ricerca di rRNA16s specifico per *M. Tuberculosis* e del gene Sec A

mediante Real Time PCR, questo tipo di test è estremamente specifico e rapido, tuttavia non consente di individuare la fase dell'infezione (anche se nel caso della tubercolosi, la semplice assenza di micobatteri in un espettorato testimonierebbe la presenza di una fase latente).

Un pz con quatiFERON positivo sarà riferito allo pneumologo, chiedendo se il pz può essere immunosoppresso. Lo pneumologo in base al pz decide se deve o meno fare profilassi con antitubercolare. Se il rischio è concreto si fa Isoniazide in profilassi, se invece c'è stato soltanto un contatto e non c'è traccia di pregresse infezioni non si farà profilassi che comunque ha effetti collaterali

- HBV

Epatite B

HBV fa parte della famiglia degli hepadnavirus, a DNA

La discreta variabilità genetica si correla alla presenza di 8 genotipi. In Italia, predomina il genotipo D

Patogenesi

Una volta che il virus giunge in circolo, entro 3 giorni inizia a replicarsi nel fegato, senza però mettere in evidenza alterazioni clinico-biochimiche fino a 2-26 settimane, generalmente 45 giorni, dopo l'infezione. L'effetto citopatico diretto è minimo ed è correlato alla formazione di polimeri filamentosi di HBsAg che possono indurre un danno ad aspetto "a fondo di bottiglia".

Il danno epatico e conseguentemente la sintomatologia sono determinati dall'intensità della risposta immunitaria T-dipendente che correla inversamente con la probabilità di sviluppare una infezione cronica, infatti i bambini piccoli ed i neonati presentano una sintomatologia lievissima ma un tasso superiore al 90% di infiammazione cronica, ciò potrebbe essere correlato non solo ad una diminuita efficienza della risposta immune ma anche allo sviluppo di certo grado di tolleranza agli antigeni virale.

NB: Il tasso di cronicizzazione diminuisce con l'aumento dell'età di infezione e già a 4 anni è simile a quello degli adulti (2-6% dei casi).

HBV può condurre a 5 condizioni differenti:

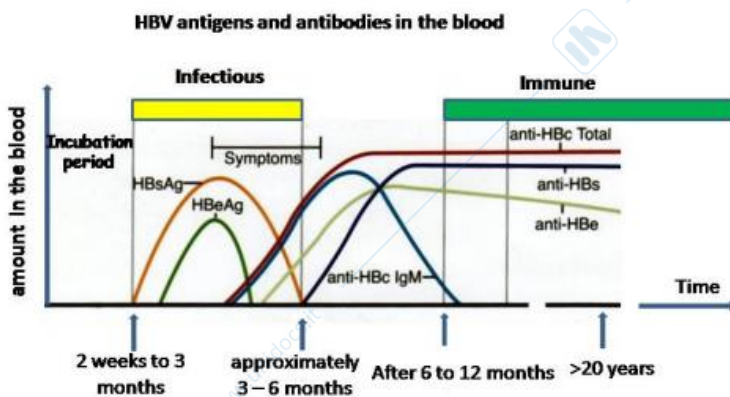
- 1) Epatite acuta con risoluzione 90%
- 2) Insufficienza epatica acuta (epatite fulminante) 1%
- 3) Epatite cronica non progressiva (comparsa di Ab Anti-Hbe) 7%
- 4) Epatite cronica progressiva con evoluzione cirrotica (permanenza di HBeAg) 2% 33% delle croniche
- 5) Carrier sano

Nel caso del neonato, al 99% diviene portatore cronico, nell'1% si ha infezione fulminante.

Diagnosi

Bisogna ricordare che HBsAg e HBeAg sono rilasciati in circolo durante la replicazione virale, quindi il rilevamento di questi antigeni correla con la fase attiva dell'infezione, acuta o cronica essa sia. HBcAg è presente esclusivamente nel virione e nell'epatocita infetto, per cui non può essere rilevato in circolo.

La ricerca di HBV-DNA mediante NAATs non è utilizzata per la diagnosi, bensì per il follow-up del paziente trattato. Non si usa anche perché l'HbsAg è più sensibile, in quanto viene prodotto in diverse copie per virione.



HBsAg	negative	Susceptible
anti-HBc	negative	
anti-HBs	negative	
HBsAg	negative	Immune due to natural infection
anti-HBc	positive	
anti-HBs	positive	
HBsAg	negative	Immune due to hepatitis B vaccination
anti-HBc	negative	
anti-HBs	positive	
HBsAg	positive	Acutely infected
anti-HBc	positive	
IgM anti-HBc	positive	
anti-HBs	negative	
HBsAg	positive	Chronically infected
anti-HBc	positive	
IgM anti-HBc	negative	
anti-HBs	negative	

Si definisce infezione da **HBV occulto** quando il virus c'è, ma è latente negli epatociti, non si replica, non si esprime, ma negli epatociti è presente e può riattivarsi in pz oncologici, trapiantati, HIV+, in chemioterapia, in terapia immunosoppressiva.

La sierologia di questi pazienti è la seguente: **HBsAg+, HBV-DNA-, ma anti- HBc positivi.**

Il paziente delicato è il pz HbcAb+ perché in questo pz con la terapia immunosoppressiva si può riattivare un'epatite fulminante

Quindi l'infettivologo in base alle caratteristiche del paziente chiarirà se sarà necessario fare profilassi con Lamivudina o Isoniazide

- **HAV**

La valutazione dell'epatite A viene fatta perché il pannello lo prevede, ma non è importante ai fini della terapia

- **HCV**

L'Hcv generalmente non si riattiva. L'Hvc positività (pcr+) non è una grossa controindicazione al trattamento immunosoppressivo e i farmaci antivirali (es Epclusa) possono essere dati in contemporanea quindi gli infettivologi non trovano difficoltà nella gestione. L'epatite B occulta è molto più preoccupante

Epatite C

HCV è un virus della famiglia dei Flaviviridae ad RNA (+) con pericapside contenente le due glicoproteine E1 ed E2, all'interno delle quali vi sono delle regioni ipervariabili (HVR1) che sono responsabili della variabilità genetica e dell'escape dalla risposta immunitaria.

Sono presenti 6 genotipi diversi, con 11 sottotipi: 1b Europa e USA

Patogenesi

HCV lega le tetraspanine sull'epatocita (CD81) oppure può ricoprirsì di LDL e VLDL ed essere internalizzato

mediante il legame con LDLR. Il virione non genera danno citologico diretto, tuttavia elicitava una risposta immune citolitica.

HCV causa 3 sindromi cliniche:

- 1) Epatite acuta con risoluzione dell'infezione (15% dei casi)
- 2) Infezione cronica persistente
- 3) Rapida e grave progressione in cirrosi (15% dei casi)

Diagnosi

-HCV-RNA: può essere evidenziato mediante NAATs dopo 1-2 settimane dall'infezione, è da ricercare per primo in quanto gli Ab presentano un periodo finestra di quasi un mese. Suggerisce la presenza di una infezione in atto ed è fluttuante, evidenziando periodi di riacutizzazione. L'analisi quantitativa è effettuata per il follow-up della terapia

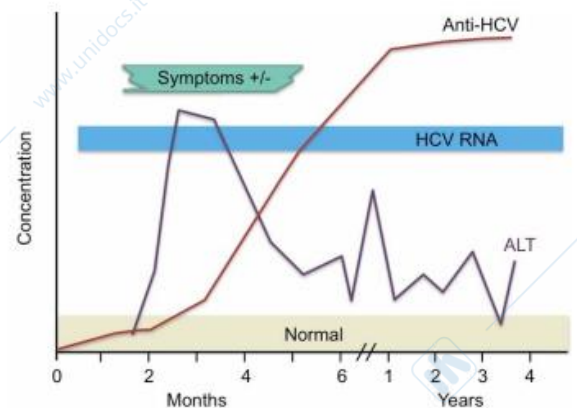
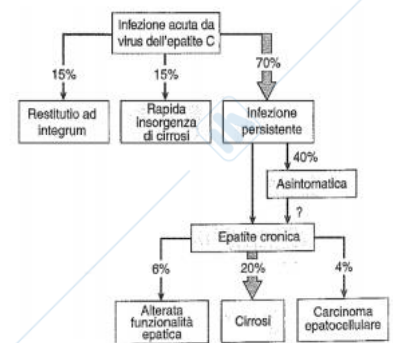
-Anticorpi Anti-HCV: il 40% dei soggetti li presenterà entro le 6-11 settimane dall'infezione (quindi durante il periodo sintomatologico). Tale percentuale aumenterà all'80% alla 15° settimana ed al 100% dopo sei mesi dall'infezione e rimangono elevati per tutta la vita, anche se a 10 anni dall'infezione diminuisce il titolo anticorpale.

L'evidenza di anti-HCV non può discriminare tra infezione di recente acquisizione, infezione acuta o cronica.

-transaminasi: si innalzano fino ad 200 IU/L, nel 75-85% di nuove infezioni da HCV, il soggetto appare asintomatico, mentre nel rimanente 15-30% dei casi, si evidenziano sintomatologie lievi che compaiono entro 6-7 settimane dall'infezione (2-26 range), con la gravità che covaria con le transaminasi. Esse poi hanno un andamento fluttuante, dovuto alla riacutizzazione dell'infezione.

Se l'infezione viene risolta sarà possibile evidenziare una diminuzione delle transaminasi contemporanea all'aumento delle anti-HCV ed alla scomparsa dell'HCV-RNA.

Se l'infezione cronicizza l'HCV-RNA permane ed è accompagnato da un andamento fluttuante delle transaminasi,



- **CMV ed EBV**

Per la riattivazione si valutano la positività alle IgM oppure un titolo molto alto di igG che quindi ci orienta verso un follow up del titolo a distanza di tempo

Non si fa Ebv dna o Cmv dna perché la presenza del dna nel siero necessita di malattia in atto, replicazione, citolisi, il pz ha i sintomi. Quindi si ricercano quando la patologia è su sospetta base virale e vogliamo sapere se il pz ha realmente un CMV o EBV

Citomegalovirus

CMV è un comunissimo virus erpetico, esso rappresenta la causa virale più comune di tutti i difetti congeniti (infezione congenita), negli adulti invece, provoca una patologia molto lieve od asintomatica (infezione primaria), tuttavia è frequente causa di morbosità in soggetti immunocompromessi assumendo un ruolo fondamentale nel rigetto di trapianti di organi solidi.

Infezione soggetto immunodepresso (trapiantato o HIV+)

Clinicamente significativa è l'infezione di un soggetto trapiantato (e quindi immunodepresso) che può essere di per sé sieropositivo, può ricevere il virus dallo stesso organo infetto, oppure può infettarsi successivamente al trapianto. I trapianti più a rischio sono quello renale (il virus presenta il tubulo renale come serbatoio) e quello di staminali emopoietiche. La riattivazione di CMV tende a svilupparsi nel primo mese dal trapianto e tende ad essere evidente per i successivi 6 mesi, superato questo lasso di tempo il rischio per il trapianto è inferiore, tuttavia ci possono ancora avere problemi. I problemi maggiori sono associati ad un rigetto acuto o cronico del trapianto. Per quanto riguarda le altre problematiche, esse sono comuni sia a trapiantati che ad immunocompromessi. Esse sono dovute sia a complicazioni dovute ad infezioni opportunistiche che sfruttano il blocco dell'espressione degli MHCII, come la polmonite da CMV (che è anche una manifestazione relativamente comune (15-20%) nei soggetti con trapianto midollare ed è associata ad una mortalità del 84-88%, l'acme del rischio di "CMV-Pneumonia" si osserva tra la 5 e la 13esima settimana dopo il trapianto) che si manifesta mediante tachipnea, ipossia e tosse non produttiva. Sia a complicazioni dovute al virus stesso, come meningite da CMV oppure corioretinite. Il trattamento profilattico è inutile poiché non fa altro che ritardare lo sviluppo della complicanza virale, è più utile, quindi, monitorare il paziente, fino a quando i valori viremici (CMV-DNA, misurato via Real-time PCR) superano un dato cut-off, successivamente a ciò si tratta con alta dose di Acyclovir o Ganciclovir (terapia pre-emptive)

Diagnosi

-Ricerca virale diretta: attraverso PCR qualitativa e quantitativa, che è sensibile per la ricerca del virus, ma poco sensibile per la valutazione del rischio. Per quest'ultima si utilizza la RT-PCR che è quantitativa e molto sensibile e permette di stabilire un cut-off sopra il quale effettuare terapia.

-Diagnostica sierologica avanzata: Il test RIBA (Recombinant ImmunoBlot Assay) serve come conferma della presenza di IgM contro il virus. Si effettua usando una striscetta con vari antigeni virali e successivamente si somministra il siero del paziente per ricercare varie Ig nei confronti di tali antigeni. Si usa l'Avidity IgG test per discriminare infezioni remote da recenti, in quanto, nel caso delle recenti, le IgG avranno un'avidità minore per l'antigene. Si esegue cercando di interferire con i legami deboli tra Ig e l'antigene, attraverso il trattamento con urea a bassa concentrazione, e si dilava. Nel caso in cui l'IgG sia ad alta affinità non viene dilavata.

Caso clinico

- Paziente maschio di 44 anni, caucasico
- Anamnesi familiare e fisiologica negativa
- Non fumatore
- Anamnesi negativa per farmaco-allergia/farmaco-idiosincrasia
- Insorgenza di Gengivorragia nel mese di Settembre 2014, associata a sintomatologia algica in sede linguale, disfagia e linfadenopatia cervicale bilaterale
- Sottoposto a terapia antibiotica e antimicrobica per circa 2 mesi con ulteriore peggioramento dei segni e sintomi di malattia
- EDGS positiva per presenza di lesioni erosive esofagee multiple nel mese di Dicembre 2014



Il pz fa una gastroscopia e si scoprono lesioni erosive diffuse nel mese di Dicembre 2014

Il pz si presenta all'osservazione nel gennaio 2015. Le immagini sono quelle della prima visita

PRIMA VISITA:

Lesioni erosive e bollose (Nikolsky+) multiple della mucosa orale: mucosa geniena bilateralmente, ventre-margini-dorso lingua, gengiva aderente sup. e inf. palato molle, pilastri anteriori con piccole lesioni cutanee (viso, collo, dorso, cuoio capelluto)
Insorgenza progressiva con estensione all'intero cavo oro-faringeo nell'arco di 12 settimane circa



WORK-UP di valutazione sistemica

- Esame emocromocitometrico con conta piastrinica e formula leucocitaria
- Glicemia, Hb glicata, Colesterolo HDL ed LDL, trigliceridi
- Azotemia, Creatininemia
- AST ALT, gamma-GT, LDH
- QPE
- Elettroliti
- Sideremia, ferritina
- PCR
- ANA, Anti DNA-DS, ENA profile, FR, C3, C4

Inizia la valutazione sistemica generale

Il profilo immunologico per connettiviti che si fa in prima battuta in queste forme bollos perché possono essere forme bollose in corso di connettivite

Presenta come alterazioni:

- Riduzione delle proteine totali
- Ipercolesterolemia 233
- Lieve innalzamento dell'amilasi sierica

Sospetti diagnostici e diagnosi differenziale

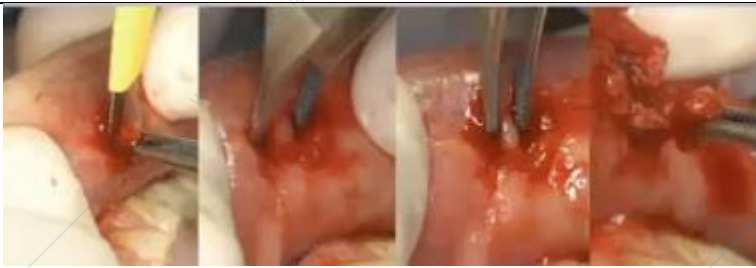
- 1) Mucosite bollosa autoimmune
- 2) Eritema mutlifforme
- 3) Ibd
- 4) Mucosite infettiva
- 5) Mucosite da farmaci

Per l'andamento è più probabile che sia una mucosite bollosa autoimmune perché il pz con eritema multiforme, mucosite infettiva o da farmaci non ha questo andamento cronico progressivo (48h e si riempie di lesioni, 15gg e sono passate)

Eritema multiforme	Mucositi infettive	Crohn's disease and orofacial granulomatosis

WORK-UP diagnostico strumentale

- RX torace
- ECG
- ECOGRAFIA ADDOME
- TC con e senza mdc testa/collo, torace, addome
- esame istopatologico, immunofluorescenza diretta



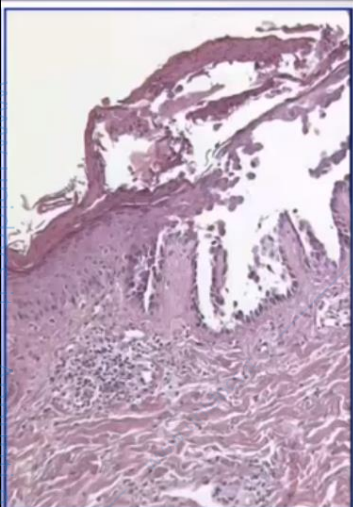
Esame istopatologico 23gennaio2015

Notizie cliniche: Sospetto pemfigo volgare

Macroscopia: Irregolare frammento di 0.9x 0.4 inviato come ti pertinenza del fornice inferiore di destra

Microscopia: Il quadro morfologico mostra un frammento mucoso in parte ulcerato, ove presente l'epitelio mostra franche modificazioni acantolitiche soprabasali. Il corion è sede di massivo infiltrato infiammatorio linfoplasmacellulare

Reperto morfologico compatibile con la prospettata diagnosi clinica di pemfigo volgare



Test di immunofluorescenza 05/02/2015

Notizie cliniche: il seguente campione è stato registrato con istologico nx

Microscopia: Sono stati testati su campioni fissati in paraffina i seguenti anticorpi:

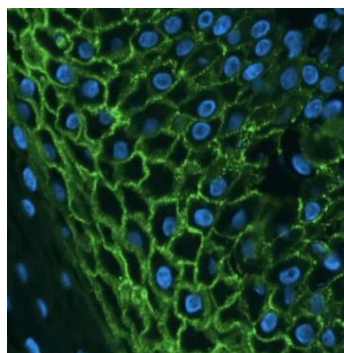
IgA-FITC: negativo

IgG-FITC: nell'epitelio si apprezza la presenza di immunocomplessi granulari di discreta intensità, negli spazi intercellulari desmosomiali

IgM-FITC: negativo

Fibrinogeno-FITC: non contributivo

C3c-FITC: debole presenza granulare di immunocomplessi negli spazi desmosomiali delle cellule dell'epitelio



ELISA test:

Pret x Ab-anti Dsg1 – 0.9

Ab-anti Dsg3 – 29.9

(cut-off 14 U/ml)

DIF orientativa per Pemfigo volgare (IgG)

Elisa: Anti Dsg1 negative, AntiDsg3 positive

Diagnosi: Pemfigo volgare

Viene effettuato il pannello di esami visto prima

Consulenze specialistiche:

- ORL con fibroscopia
- Oftalmologica
- Ginecologica
- Infettivologica
- Cardiologica
- Immunologica
- Psichiatrica
- Endocrinologica
- Gastroenterologica

Per valutare l'estensione della malattia

Esame	Risultato
Esami del sangue- Virologia	
IgG ANTI CITOMEGALOVIRUS	115,00 *
IgM ANTI CITOMEGALOVIRUS	22,80 *
IgG ANTI VIRUS HERPES SIMPLEX 1/II	Positivo
IgM ANTI VIRUS HERPES SIMPLEX 1/II	Positivo
IgG ANTI VIRUS ROSOLIA	28,1 *
IgM ANTI VIRUS ROSOLIA	Negativo
IgG ANTI VIRUS EPSTEIN-BARR-VCA	86 *
IgM ANTI VIRUS EPSTEIN-BARR-VCA	<10,0
CMV AVIDITY <small>Interpretazione Risultati: + 0,1 Anelli Ovale</small>	0,634

Esami del sangue- Virologia
IgG Anti CMV positivo
IgM Anti CMV positivo
IgG anti EBV- VCA positivo
IgM anti EBV- VCA negativo
Potrebbe avere infezioni in atto da CMV
Herpes Simplex ci interessa poco

Per capire se c'è infezione in atto l'infettivologo consiglia di effettuare CMV-DNA
Cmv dna negativo
Quindi la presenza di IgM non è correlata a malattia in atto. Le IgM possono persistere anche anni.

Esame	Risultato
Esami del sangue- Virologia	
CMV DNA QL (PLASMA) (PCR REAL-TIME)	Negativo <small>N.B: Si rileva, al di sotto della soglia di sensibilità, una lieve amplificazione di DNA.</small>
PLASMA (PCR REAL-TIME)	
CMV DNA Quantitativo	< 160
PLASMA (PCR REAL-TIME)	

Sensibilità della metodo 85 Copie/ml
Il range di linearità della metodo è compreso tra 100 e 200.000.000 Copie/ml

L'otorino ritrova lesioni a livello dell'epiglottide

Esame	Risultato
Esami del sangue- Virologia	
ANTIGENE DI SUPERFICIE HBsAg	Negativo
ANTICORPI ANTI HBsAg (HBsAb)	91,8 *
Ig Totali ANTI CORE (HbcAb Totali)	Positivo
HBcAb IgM	Negativo
ANTIGENE E (HBeAg)	Negativo
ANTICORPI ANTI-E (HBeAb)	Positivo

Esami del sangue- Virologia
Anticorpi Anti HbsAg (HbsAb) positivo
Ig Totali Anti core (HbcAb totali) positivo
HBV-DNA negativo

L'infettivologo per la presenza degli anticorpi Anti core sospetta una presenza occulta del HBV: suggerisce profilassi con Lamivudina
Da iniziare 3 settimane prima della terapia immunosoppressiva e da fare fino alla fine della terapia
HBV DNA è negativo perché per positivizzarlo si deve avere grossa replicazione virale. Diversamente, il DNA CMV è affidabile, il DNA HBV è affidabile quando si ha malattia in atto, non in orme occulte

Esame	Risultato
Esami del sangue- Virologia	
HBV DNA QUANT. (PCR REAL-TIME)	< 10

Profilassi con Zeffix

Esame	Risultato
Esami del sangue- TBC	
M. Tuberculosis IgA	23,70 *
M. Tuberculosis IgM	7,80
M. Tuberculosis IgG	29,40 *

Esami del sangue- TBC
Presenza di anticorpi Antibacillo tubercolare nel siero, IgA IgG positive
QuantIFERON gold negativo. Significa che i linfociti non sono sensibilizzati, non ci sono rischi di riattivazione

Esame	Risultato
Esami del sangue- TBC	
QuantIFERON-TB GOLD (QFT)	
Interferone gamma dopo stimolazione con antigeni specifici di M. tuberculosis (ESAT-6, CFP-10, TB7.7)	0,08 U/ml (cut off 0,35)

TERAPIA

In attesa di referto istologico ed esami ematochimici (I e II settimana)

- Steroidi topici

Dopo positività istologica, DIF e ELISA (III settimana)

- Lamivudina 100mg/die per 180gg
- Omeprazolo 20mg/die

- Prednisone 75mg/die
- Sulfasalazina 1000mg/die

Dopo acquisizione positività TB test e IgA e IgG anti TB (IV e V settimana)

- Lamivudina 100mg/die
- Omeprazolo 20mg/die
- Prednisone 75mg/die
- Sulfasalazina 1000mg/die

Dopo negatività Quantiferon- TB GOLD (VI,VII,VIII,IX settimana)

- Lamivudina 100mg/die
- Omeprazolo 20mg/die
- Prednisone 75mg/die
- Sulfasalazina 1000mg/die

Per persistenza lesioni erosive (X,XI,XII,XIII settimana)

- Lamivudina 100mg/die
- Omeprazolo 20mg/die
- Prednisone 75mg/die
- Azatioprina 50mg/die
- Metilprednisolone topico
- Nistatina sospensione

In remissione clinica ed immunologica (XIV settimana)

- Lamivudina 100mg/die
- Omeprazolo 20mg/die
- Azatioprina 50mg/die
- Prednisone in Tapering



Si somministra anche la Sulfasalazina come primo approccio come blando immunospressore, nel periodo in cui si stavano avendo tutti i risultati ma il pz non poteva aspettare, si deve iniziare.

Quindi si inizia con il Prednisone che diventa immunospressore a 3 settimane (non diamo l'Azatioprina che immunosopprime subito) con la Sulfasalazina, quando abbiamo acquisito tutto switchiamo con l'Azatioprina Pz in remissione clinica a 14settimane