



## Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

### Dermatite Erpetiforme: da RL0020 a Malattia celiaca 059. 694.0

#### 1. Definizione

La dermatite erpetiforme (DE) è una malattia dermatologica a patogenesi autoimmunitaria che rappresenta la manifestazione cutanea specifica della celiachia.

#### INTRODUZIONE

La DE è una rara dermatosi bollosa, attualmente considerata come l'espressione fenotipica cutanea della malattia celiaca (MC), con cui condivide il substrato genetico. Di recente, secondo il DPCM 12.1.2017 alcune malattie rare esenti ai sensi del DM 279/2001 sono state spostate nell'elenco aggiornato delle malattie croniche esenti (vd allegati 8bis e 8 al DPCM 12/01/2017, DGR 504/2017 e DGRT 692/2017) mutando il precedente codice di esenzione per malattia rara in un nuovo codice di esenzione per malattia cronica e invalidante come di seguito specificato:

RI0060 Sprue celiaca da RI0060 a Malattia celiaca 059. 579.0

Dermatite erpetiforme da RL0020 a Malattia celiaca 059. 694.0

Inoltre la Giunta Regionale Toscana con DGR 22/2018 ha approvato l'aggiornamento del "Percorso assistenziale del paziente con celiachia" recependo l'Accordo del 6 luglio 2017 tra Governo, Regioni e Province autonome, inerente i "Requisiti tecnici ed organizzativi minimi per l'individuazione dei presidi sanitari deputati alla diagnosi di celiachia". Il presente documento ha lo scopo di completare il percorso assistenziale del paziente con DE, celiaco definendo gli specifici requisiti della rete toscana.

Tuttavia nonostante l'inquadramento relativo ai nuovi LEA, a livello Europeo ed in particolare l'European Reference Network ERN- Skin continua a considerare la DE una malattia rara;

Il momento determinante per un percorso assistenziale ottimale è rappresentato dall'esecuzione di accertamenti diagnostici che possano consentire una sicura precisazione nosologica della malattia cutanea cui deve seguire una dieta rigorosamente priva di glutine.

La complessità di queste indagini **richiede la necessità di un centro di riferimento regionale** per questa patologia con lo scopo di: 1) intervenire in tutti i casi controversi e di difficile approccio diagnostico, 2) di valutare i risultati e uniformare le metodiche nei vari presidi di rete, 3) svolgere un'attività educativa e di ricerca.

Le competenze acquisite dalla S.O.S Malattie Rare Dermatologiche, U.O. Complessa di Dermatologia I della USL Toscana Centro di Firenze (che in collaborazione con il Gruppo Italiano di Immunopatologia Cutanea SIDeMAST ha promulgato le linee guida diagnostico-terapeutiche per la gestione, la terapia e il monitoraggio dei pazienti affetti da DE), possano rappresentare un valido presupposto per indicare questa struttura come "**centro di riferimento regionale**".

Il percorso diagnostico assistenziale della DE si attiene alle linee guida condivise fra componente dermatologica e gastroenterologica nell'ambito del gruppo di lavoro CSN-AIC che ha preso spunto dalle linee guida per la diagnosi di MC, elaborate dal CSN-AIC e pubblicate sul supplemento della Gazzetta Ufficiale n. 191 del 19/08/2015 e dalle linee guida dermatologiche disponibili sul sito EADV dell'European Dermatology Forum e pubblicate dal gruppo di Firenze. <https://www.eadv.org/search?ss360Query=clinical%20guidelines>. E' in corso l'aggiornamento delle linee guida europee promosso dalla taskforce Malattie Bollose Autoimmuni della Società Europea di Dermatologia e Venereologia.

Pertanto il percorso assistenziale della DE non può non attenersi alle linee guida di un protocollo diagnostico dedicato nonché al percorso assistenziale, in parte condiviso, con quello già approvato per la celiachia che tra l'altro ha definito in esenzione anche gli esami genetici per i familiari del diagnosticato con codice di esenzione Q02 e attribuisce in regime di esenzione "le prestazioni sanitarie appropriate per il monitoraggio della malattia, delle sue complicanze e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti".

## 2. Popolazione interessata

### CRITERI EPIDEMIOLOGICI

L'incidenza della DE è di 0,9-2,6/100000 a differenza della MC la cui incidenza è stimata intorno a 1:133. E' una malattia tipicamente caucasica sebbene anche in Giappone stiano aumentando le segnalazioni di casi di DE. In uno studio Finlandese la prevalenza della DE è stata stimata intorno a 75,3 per 100.000, otto volte più bassa della prevalenza della celiachia nella stessa area geografica, mentre l'incidenza annuale è stata valutata del 3,5 per 100.000 nel periodo 1980-2009 mostrando una netta riduzione nell'ultima decade.

In quanto malattia rara, la diagnosi della DE è difficile e spesso la malattia risulta misdiagnosticata per anni, determinando così un ritardo nell'introduzione della dieta priva di glutine, con conseguente peggioramento dell'interessamento intestinale e un aumentato rischio di complicanze potenzialmente mortali. Il ritardo nella diagnosi sembra inoltre favorire l'associazione con altre patologie autoimmuni (tireopatie, diabete, vitiligine, alopecia areata, lupus eritematoso etc). Le patologie con le quali viene confusa spesso sono patologie cutanee molto più frequenti come la dermatite atopica, la scabbia, altre patologie bollose autoimmuni come la dermatite ad IgA lineari.

### Criteri di ingresso

Pazienti con manifestazioni cutanee pruriginose polimorfe (eritema, papule, vescicole, pomfi, lesioni da grattamento) in sedi tipiche (gomiti, ginocchi, regione sacrale) e non, con possibili sintomi gastrointestinali.

## 3. Criteri diagnostici

La DE è caratterizzata da un quadro clinico evocativo che suggerisce l'esecuzione di indagini diagnostiche specifiche.

### ELEMENTI CLINICI

Dal punto di vista clinico la DE si presenta classicamente con la comparsa di più lesioni morfologiche elementari che compaiono in successione (polimorfismo eruttivo), tra cui eritema, pomfi, papule, elementi vescico-bollosi tendenti al raggruppamento. Successivamente possono comparire lesioni da grattamento, erosioni, croste, squamo-croste ed esiti pigmentari (polimorfismo evolutivo). Tale evoluzione è favorita dall'intenso prurito che si accompagna pressoché invariabilmente alle lesioni cutanee; raramente, invece, la sintomatologia soggettiva è rappresentata da bruciore o dolore. Le lesioni sono generalmente simmetriche e coinvolgono principalmente la superficie estensoria degli arti (gomiti, ginocchi), la regione sacrale e glutea, il volto, il collo, il cuoio capelluto. L'interessamento delle mucose è raro (5-10%) e prevalentemente limitato al cavo orale. Il decorso della malattia è cronico-ricidivante.

Oltre alle manifestazioni classiche, esistono vari quadri atipici riportati in letteratura che, seppur rari, devono essere tenuti in considerazione nel porre il sospetto diagnostico di DE. Tra esse vanno segnalate la presenza di lesioni purpuriche e/o francamente emorragiche delle regioni palmari e plantari descritte dagli autori giapponesi e talora da lesioni vasculitiche agli arti inferiori.

Data la costante associazione della DE alla MC, i pazienti possono presentare in percentuale variabile manifestazioni tipiche o atipiche dell'enteropatia, oltre ai segni e sintomi delle manifestazioni extraintestinali della MC o delle malattie che ad essa si associano.

Proprio per le caratteristiche di prevalenza e cliniche della DE il **percorso assistenziale**, a differenza del percorso per la celiachia, deve essere individuato in strutture dei presidi di rete specializzate in dermatologia o gastroenterologia o immunologia atte a definire il sospetto clinico, insieme al medico di base o il pediatra di libera scelta, che comunque aderiscono al

percorso con competenza sul sospetto diagnostico. E' proprio la complessità delle indagini per giungere alla diagnosi ed il ridottissimo numero dei nuovi casi che permettono una centralizzazione regionale della struttura di certificazione e di diagnosi in grado di interagire con una rete territoriale di presidi che hanno competenza sul sospetto e sulla terapia, in modo tale che i cittadini possano avere servizi diffusi.

## **DATI LABORATORISTICI**

La diagnosi di DE sospettata sulla base dei reperti clinico-morfologici e dei risultati dell'esame istologico (papillite neutrofila) viene posta in base alla ricerca in **immunofluorescenza diretta** di depositi granulari di IgA alla sommità delle papille dermiche su cute sana perilesionale (da considerarsi sicuramente al momento il "gold standard" diagnostico). Clinica evocativa e IFD positiva potrebbero essere sufficienti per porre diagnosi di DE. Tuttavia la ricerca sierologica, basata, come test elettivi, sulla ricerca degli anticorpi anti-tTG (transglutaminasi tissutale) di classe IgA, non trascurando gli antiendomio (EmA) IgA o i DGP-AGA (antigliadina deamidata) di classe IgG soprattutto nei bambini al di sotto di 2 anni sono importanti test di conferma diagnostica. Il test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) per la determinazione delle IgA antitransglutaminasi ha una sensibilità compresa tra il 47 e il 95% ed una specificità maggiore del 90% per la diagnosi di DE. Il dosaggio delle IgA totali deve essere sempre eseguito per escludere un deficit da IgA e di conseguenza un possibile risultato falsamente negativo.

Come test di supporto alla diagnosi in caso di positività per anti-tTG IgA, o in caso di forte sospetto clinico e come possibile opzione per la diagnosi cutanea di celiachia, possono essere ricercati anticorpi IgA anti-TG3 (transglutaminasi epidermica, considerato l'antigene della DE) disponibili di routine nel nostro laboratorio di immunopatologia (sensibilità 52-100% specificità maggiore del 90%).

## **ELEMENTI STRUMENTALI**

Nei casi di diagnosi dubbia per la non concordanza dei risultati immunologici tissutali e sierologici è necessario ricorrere alla biopsia intestinale.

Reperti istopatologici intestinali: Enteropatia digiunale, confermata mediante endoscopia duodeno-digiunale con prelievo bioptico (appiattimento dei villi, infiltrazione di linfociti e plasmacellule nella lamina propria, presenza di linfociti intra-epiteliali, allungamento delle cripte).

Reperti immunopatologici intestinali: Le ricerche immunoistochimiche eseguite su biopsie intestinali nella DE hanno documentato depositi granulari di IgA alla giunzione tra epitelio e sottomucosa nel digiuno.

## **ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE**

Nei casi dubbi è possibile eseguire un test genetico valutando l'aplotipo HLA; tale test è in grado di escludere il sospetto di dermatite erpetiforme in caso di assenza dell'HLA-DQ2 (DQA1\*05, DQB1\*02) e dell'HLA-DQ8 (DQB1\*0302) (valore predittivo negativo).

## **CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO**

La DE si associa invariabilmente alla malattia celiaca.

NB: ABILITA A RUOLI IN RTMR di **DIAGNOSI** / DIAGNOSI GENETICA/ DIAGNOSTICA CLINICA/ DIAGNOSTICA STRUMENTALE-DI LABORATORIO

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

*Azienda USL Toscana Centro Firenze – Dermatologia - Dr.Marzia Caproni,*  
Direttore SOS Malattie Rare Dermatologiche U.O. Dermatologia I° P.O. Piero  
Palagi, USL Toscana Centro, marzia.caproni@ulscentro.toscana.it;  
[marzia.caproni@unifi.it](mailto:marzia.caproni@unifi.it) Ruolo: **Diagnosi**

ELENCO STRUTTURE PER **CERTIFICAZIONE**/COMPLETAMENTO DIAGNOSTICO

NB: ABILITA AL RUOLO CERTIFICAZIONE PER ESENZIONE IN RTMR

*Denominazione/azienda/referente/email/Ruolo*

**Azienda *USL Toscana Centro Firenze - Dermatologia* - Dr. Marzia Caproni, Direttore SOS Malattie Rare Dermatologiche U.O. Dermatologia I° P.O. Piero Palagi, USL Toscana Centro, [marzia.caproni@ulscentro.toscana.it](mailto:marzia.caproni@ulscentro.toscana.it); [marzia.caproni@unifi.it](mailto:marzia.caproni@unifi.it) Ruolo: Certificazione**

## 4. Criteri terapeutici

### TERAPIE MEDICHE

La prima linea di terapia della DE è rappresentata dalla dieta rigorosamente priva di glutine, in grado di portare a risoluzione completa le lesioni cutanee e di ripristinare anche la normalità della mucosa intestinale. La dieta senza glutine è in grado di risolvere molto più rapidamente i sintomi gastrointestinali (3-6 mesi) rispetto al rash cutaneo, che talvolta richiede fino a 2 anni di dieta aglutinata per la sua completa risoluzione. In attesa che la dieta priva di glutine porti a risoluzione le manifestazioni cutanee può essere utilizzata una terapia topica con corticosteroidi ad elevata potenza insieme ad antistaminici per via sistemica. Il Dapsone (DDS) ritenuto il farmaco di elezione per la dermatite erpetiforme, deve essere utilizzato con prudenza data la sua potenziale tossicità (anemia emolitica, metaemoglobinemia, sindrome di Steven-Johnson, fotosensibilità, problemi neurologici, depressione, cefalea, insufficienza renale, ipotiroidismo, disturbi gastrointestinali) e solo nelle fasi iniziali del trattamento. Questo farmaco (peraltro non in commercio in Italia) può essere utilizzato alla dose di 0,5 mg/Kg/die. I depositi granulari di IgA tendono a permanere a lungo e possono scomparire dalla giunzione dermo-epidermica talora dopo anni di dieta aglutinata. In caso di reintroduzione di glutine anche involontaria (frequenti contaminazioni), si possono avere riaccensioni delle manifestazioni cutanee e nel derma possono ricomparire i depositi di IgA alla sommità delle papille dermiche.

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Dapsone	0,5 mg/Kg/die	<i>Mancata risposta alla dieta priva di glutine</i>	<i>Remissione stabile delle manifestazioni cliniche e dei sintomi</i>

### ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

(N.B. ABILITA AL RUOLO TERAPIA PER INSERIMENTO PIANO TERAPEUTICO IN RTMR)

*Azienda USL Toscana Centro Firenze – Dermatologia* - Dr. Marzia Caproni,  
Direttore SOS Malattie Rare Dermatologiche U.O. Dermatologia I° P.O. Piero  
Palagi, USL Toscana Centro, [marzia.caproni@ulscentro.toscana.it](mailto:marzia.caproni@ulscentro.toscana.it);  
[marzia.caproni@unifi.it](mailto:marzia.caproni@unifi.it) Ruolo: **Terapia**

## 5. Aspetti assistenziali

Un regime alimentare strettamente privo di glutine può risultare difficile da adottare nella pratica quotidiana, richiedendo da parte del paziente un attento monitoraggio e scrupolosi controlli sui cibi ingeriti. Questo spiega il perché circa il 30% dei celiaci non riesce a seguire un regime dietetico ottimale. Per questo motivo è opportuno che il paziente, ove possibile, venga inserito nella rete di dietisti formati adeguatamente per la malattia celiaca. Altro punto fondamentale è la compliance del paziente che, nella maggior parte dei casi per disinformazione, tende a non seguire strettamente la dieta considerando la sua malattia esclusivamente una “eruzione cutanea”. In realtà, la dieta priva di glutine previene complicanze molto gravi tra cui l’adenocarcinoma intestinale, i linfomi T intestinali ed extraintestinali, la MC refrattaria e numerose malattie autoimmuni (tiroidite di Hashimoto, vitiligine, morbo di Addison, diabete mellito di tipo I, gastrite cronica atrofica).

## 6. Controlli/monitoraggio

Una problematica da non sottovalutare è rappresentata dalla difficoltà del paziente ad accettare la dieta priva di glutine, in quanto spesso nella DE i sintomi dell’enteropatia, almeno nelle prime

fasi, risultano lievi. Tali pazienti richiedono quindi un continuo supporto psicologico, una corretta informazione riguardo allo stile di vita e un continuo monitoraggio.

Sarà competenza del centro di diagnosi attivare percorsi con dietisti e psicologi in caso di necessità per il paziente.

#### ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

I dati della letteratura indicano che nei pazienti con DE è senz'altro opportuno eseguire un attento *follow-up* con controlli periodici.

Le principali indicazioni sono le seguenti:

1. Verifica della compliance alla dieta
2. Possibile sviluppo di patologia autoimmune associata nonostante la dieta aglutinata (ad es. tiroidite autoimmune)
3. Alterazioni metaboliche (dislipidemia, steatoepatite)
4. Possibile sviluppo di complicanze neoplastiche (linfoma) e non neoplastiche (malattia celiaca refrattaria, digiunoileite ulcerativa, sprue collagenosica)

Il *timing* dei controlli con i relativi esami prevede un primo controllo a 6 mesi dalla diagnosi e i successivi controlli ogni 1-2 anni mediante:

1. Visita medica con intervista dietetica c/o centro specialistico
  2. Esami bioumorali ritenuti necessari
  3. Assorbimento (ferritina, folatemia, emocromo, vitamina B12)
  4. Marker immunologici e di autoimmunità (anti-tTG IgA, DGP-AGA IgG, TSH, anti-TPO, anti-TG)
- Motivazione: valutazione dell'assorbimento intestinale, della compliance alla dieta aglutinata e dello sviluppo della più frequente patologia autoimmune correlata (tiroidite autoimmune)

In relazione al possibile aumento ponderale favorito dalla ripresa dell'assorbimento e dalla dieta aglutinata, sbilanciata in senso iperlipidico con conseguente possibile sviluppo di sindrome metabolica e steatosi epatica, è utile anche eseguire il monitoraggio degli esami dell'assetto metabolico (glicemia, colesterolemia, HDL, trigliceridi) e delle transaminasi. Inoltre, se si sospetta lo sviluppo di patologia autoimmune, che può interessare fino al 20% dei pazienti con DE, è indicata l'esecuzione dei markers di autoimmunità (autoanticorpi non organo specifici, anticorpi antinucleari -ANA- su cellule HEp2, anticorpi diretti verso gli antigeni nucleari estraibili- ENA-, anticorpi anti DNA a doppia elica, anticorpi anti insula pancreatica-ICA, anticorpi anti glutammico-decarbossilasi-GAD, anticorpi anti neurone, anti cellule parietali gastriche -HPC, anticorpi anti surrene-CSA, etc..)

Esami bioumorali utili in casi selezionati

-metabolici: colesterolo, HDL, trigliceridi, glicemia, transaminasi

-immunologici: altri autoanticorpi organo e non organo specifici

Motivazione: valutazione dello stato metabolico (in relazione al possibile aumento ponderale favorito dalla ripresa dell'assorbimento e dalla dieta aglutinata, sbilanciata in senso iperlipidico) e del possibile sviluppo di patologia autoimmune

Fra gli esami strumentali che possono essere utili nel *follow-up* della DE bisogna ricordare la densitometria ossea, eseguita con metodica DEXA a livello del rachide lombare e del femore, per verificare la presenza di osteopenia e osteoporosi (da eseguirsi ogni 18 mesi se patologica), l'ecografia addominale e tiroidea (se clinicamente indicata), una nuova biopsia cutanea con ricerca di depositi granulari di IgA in IFD (nel caso di ripresa delle manifestazioni cutanee).

Esame/procedura	Indicazioni
Esami emato-chimici (anti-tTG IgA, DGP-AGA IgG, TSH, anti-TPO, anti-TG, ferritina, folatemia, emocromo, colesterolo, HDL, trigliceridi, glicemia, transaminasi; altri autoanticorpi organo e non organo specifici)	Valutazione immunologica dell'andamento della dieta, rilevazione di alterazioni metaboliche o di assorbimento, identificazione di eventuali malattie autoimmuni concomitanti
Densitometria ossea	Valutazione di eventuale osteopenia/osteoporosi
Eco addome	Valutazione tumefazioni linfonodali o

	epato/splenomegalia
Eco tiroide	Valutazione distiroidismi
Biopsia cutanea	Recidiva delle manifestazioni cutanee

#### ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

<b>Visita specialistica</b>	<b>Indicazioni</b>
Visita dermatologica	Valutazione della risoluzione delle manifestazioni cutanee del prurito
Visita gastroenterologica	Valutazione dell'interessamento gastrointestinale
Dietetica professionale	Valutazione dell'aderenza alla dieta e di eventuali alterazioni metaboliche
Immunoallergologia Clinica	Valutazione aptotipi HLA per indagini di secondo livello
Valutazione necessità supporto psicologico/visita psicologica	

*INFORMAZIONI AGGIUNTIVE (eventuali, limitatamente agli specialisti da coinvolgere)*  
*Testo*

#### ELENCO STRUTTURE COINVOLTE in CONTROLLI/MONITORAGGIO

Gastroenterologie pediatriche e dell'adulto definite dai Presidi di Rete della Regione Toscana

*Azienda USL Toscana Centro Firenze – Dermatologia - Dr.Marzia Caproni, SOS Malattie Rare Dermatologiche U.O. Dermatologia I° P.O. Piero Palagi, marzia.caproni@ulscentro.toscana.it; [marzia.caproni@unifi.it](mailto:marzia.caproni@unifi.it) Ruolo: follow up*

Dermatologie Universitarie e Ospedaliere definite dai Presidi di Rete della Regione Toscana  
*MMG e pediatri di libera scelta*

#### SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

<b>Dati anamnestici e di base</b>
<i>Prurito, lesioni papulo-vescicole in sedi tipiche, dolori addominali, diarrea o stitichezza, familiarità per celiachia</i>
<b>Dati legati al singolo controllo clinico</b>
<i>Miglioramento delle lesioni cutanee in seguito alla attuazione della dieta aglutinata</i>

#### ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

1) Negativizzazione degli anticorpi IgA anti-transglutaminasi tissutale;

2)Scomparsa delle manifestazioni cutanee

## 7. Associazioni coinvolte

L'Associazione di volontariato Celiachia della Toscana collabora con le strutture del Servizio sanitario regionale all'educazione dell'autocontrollo ed autogestione del paziente, alla divulgazione della corretta conoscenza della patologia a livello sociale ed alla verifica della qualità del servizio. Collabora inoltre con le medesime strutture alle iniziative di formazione ed informazione che si rendono necessarie. Partecipa all'elaborazione dei programmi di aggiornamento, alla stesura delle linee guida, dei protocolli e dei percorsi assistenziali.

Associazione Italiana Celiachia (AIC) Segreteria Nazionale: Tel. 010 8449402 - 010 8449406 Fax 0108449404 e-mail [segreteria@celiachia.it](mailto:segreteria@celiachia.it) [www.celiachia.it](http://www.celiachia.it)



## 8. Ulteriori informazioni

### **CRR presenti nell'Azienda**

Ambulatorio Malattie Rare SOS Malattie Rare, U.O Dermatologia I, USL Toscana Centro  
(*Specificare unità*)

## 9. Estensori del documento (componenti del gruppo di lavoro)

*Dr.ssa Marzia Caproni Azienda USL Toscana Centro condiviso con il tavolo tecnico regionale celiachia/dermatite erpetiforme*

## 10. Algoritmo



