

Convegno

La vitiligine in Italia e nel sistema sanitario: l'innovazione possibile

22 marzo 2013

CHE COSA E' LA VITILIGINE?

Stefano Piaserico - Clinica Dermatologica, Università di Padova.

La vitiligine è una patologia dermatologica a eziologia ignota caratterizzata dalla comparsa di aree ipomelanotiche o amelanotiche di grandezza e morfologia variabili.

La vitiligine è una malattia che colpisce circa l'1% della popolazione mondiale. La fascia di età maggiormente coinvolta da tale problema è quella che va dai 20 ai 40 anni, ma la vitiligine può colpire anche bambini oppure persone più anziane. Tutte le etnie ed entrambi i sessi sono interessati dal problema, ma sembra esserci una prevalenza maggiore nelle persone di pelle nera e nelle donne.

La vitiligine non è una patologia contagiosa e non incide in alcun modo sulla speranza di vita, ma può avere pesanti ricadute a livello della sua qualità, in particolar modo se localizzata al volto.

Esistono diverse ipotesi sull'origine della vitiligine. Le più accreditate sono l'ipotesi neurogena, l'ipotesi autoimmune e l'ipotesi autocitotossica.

Secondo l'ipotesi neurogena, il disturbo sarebbe dovuto al fatto che le terminazioni nervose provocherebbero il danno a carico dei melanociti (le cellule deputate alla melanogenesi, il processo biochimico che porta alla formazione della melanina).

L'ipotesi autoimmune è invece basata sul fatto che, frequentemente, la vitiligine è associata a patologie autoimmuni. Nel siero di soggetti affetti dalla patologia in questione si riscontrano frequentemente vari autoanticorpi (anticorpi anti microsoma, anticorpi anti tireoglobulina, anticorpi anti tireoperossidasi et cetera).

L'ipotesi autocitotossica prevede l'autodistruzione dei melanociti causata da un difetto di un meccanismo protettivo naturale.

QUALI OPZIONI TERAPEUTICHE

Luigi Naldi - USC Dermatologia, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo.

Il trattamento della vitiligine è piuttosto frustrante. Oltre un centinaio di studi clinici sono stati pubblicati sul trattamento della malattia di questi solo una trentina sono studi controllati e randomizzati. Spesso tali studi hanno piccole dimensioni e durata limitata. Una revisione sistematica condotta nell'ambito della Cochrane Collaboration (Whitton 2009) dopo avere riconosciuto come le prove di efficacia più convincenti

riguardino la fototerapia con ultravioletti B a banda stretta o con laser ad eccimeri e la combinazione con immunosoppressori topici (steroidi o tacrolimus), conclude che “There is a pressing need for high quality randomised trials using standardised measures of repigmentation and which address relevant clinical outcomes including quality of life”.

LINEE GUIDA NELLA VITILIGINE

Maria Lucia Dell’Anna - IRCCS, IFO Istituto Dermatologico San Gallicano-Lab Fisiopatologia Cutanea e CIRM, Roma.

La vitiligine è una patologia acquisita del sistema pigmentario che colpisce lo 0,5-2% della popolazione mondiale senza differenze etniche e di sesso.

L’eziopatogenesi della patologia è ancora controversa, o perlomeno non è riconducibile ad un’unica causa ma piuttosto è da considerare il risultato del convergere di più meccanismi.

Sulla base di un background genetico, riguardante sia il controllo della risposta immune (innata e specifica) sia la capacità cellulare di difesa nei confronti di stimoli ossidativi, la compromissione di vie metaboliche non necessariamente connesse col processo melanogenetico (metabolismo lipidico, catecolaminico, adrenergico, antiossidante) potrebbe portare ad una maggiore fragilità dei melanociti determinandone l’accentuata suscettibilità a stress fisici o chimici esogeni. La scarsa chiarezza circa i possibili meccanismi eziopatogenetici ha una ricaduta clinica, sia per quanto riguarda la classificazione sia per quanto riguarda l’approccio terapeutico. Attualmente la comunità scientifica europea ha raggiunto il consenso sulla definizione e sui criteri di stadiazione clinica, mentre appare ancora controversa la classificazione delle differenti forme (segmentale, diffusa, generalizzata, focale, mucosale), per le quali è stata anche avanzata anche una differente eziopatogenesi. Recentemente si è posta particolare attenzione al significato patogenetico e prognostico del fenomeno di Koebner.

Se si considera la vitiligine come il risultato del sovrapporsi di più processi metabolici compromessi, la terapia dovrà mirare in maniera specifica combinata o sequenziale a ristabilire la corretta attività delle vie metaboliche alterate. Recentemente a livello europeo si è giunti alla definizione di Linee Guida per la gestione globale del paziente con vitiligine, tenendo conto non solo dell’efficacia dell’approccio in termini di ripigmentazione ottenibile ma anche di ottimizzazione della compliance e della qualità della vita del paziente. In quest’ottica, i farmaci antinfiammatori, immunomodulatori, antiossidanti, gli analoghi della vitamina D da soli o in combinazione con la fototerapia o con il trapianto dovrebbero essere utilizzati in maniera mirata nelle diverse fasi evolutive della malattia (esordio, diffusione, stabilizzazione, regressione, riattivazione).

FOTOTERAPIA DELLE VITILIGINE NELLA CLINICA DERMATOLOGICA DELL’UNIVERSITA’ DI BRESCIA

Marina Venturini - Clinica Dermatologica, Università di Brescia.

La fototerapia UVB a banda stretta (312±2 nm) rappresenta il trattamento d’elezione per la vitiligine non segmentale estesa. I limiti sono la limitata responsività di alcuni distretti corporei, soprattutto nei soggetti non melano-competenti e la durata delle lesioni. Le variabili legate al trattamento sono la dose iniziale, il numero settimanale di esposizioni, gli incrementi e la durata della terapia.

Le lampade e i laser ad eccimeri con picco a 308 nm sono utili in caso di lesioni limitate e hanno le stesse attività fotobiologica e foto immunologica delle lampade con picco a 311nm.

Altre lampade con picchi di emissione UVB multipli e diffusi sull’intero spettrale non offrono invece gli stessi vantaggi e possiamo quindi avvicinarle alle lampade UVB a banda stretta.

PUVA terapia con 8-MOP o con 5-MOP sono invece da considerare terapie di 2 livello da riservare a adulti con malattia resistente a NB-UVB.

FOTOTERAPIA DELLA VITILIGINE PRESSO L'ISTITUTO SAN GALLICANO DI ROMA

Giovanni Leone - Servizio di Fototerapia Istituto Dermatologico San Gallicano, IRCCS, Roma.

Esistono numerose terapie per il trattamento della vitiligine che possono essere prese in considerazione a seconda sia della distribuzione delle chiazze ipopigmentate (localizzata o diffusa) e della fase in cui si trova la malattia (in fase attiva o stabile). Tra queste sono compresi, sia in monoterapia che in associazione, i corticosteroidi topici, i derivati ed analoghi della vitamina D3, gli immunomodulatori topici, la fototerapia, gli antiossidanti sistemici ed il trapianto autologo di melanociti.

La fototerapia rappresenta attualmente una delle armi più efficaci per il trattamento della vitiligine: tra le diverse lunghezze d'onda impiegate (UVB, UVA, PUVA) quella che oggi sembra la terapia di scelta è la fototerapia UVB a banda stretta (NB UVB) che offre il vantaggio di poter essere utilizzata anche nei bambini e senza l'assunzione di farmaci per via sistemica.

In seguito all'introduzione dei NB UVB, è stata dimostrata da numerosi autori l'efficacia della fototerapia mirata ed in particolare delle sorgenti ad eccimeri 308 nm (laser e non laser).

A queste si sono aggiunte altre apparecchiature che consentono l'irradiazione mirata delle lesioni, ma la cui emissione è diversa da quella delle sorgenti ad eccimeri, da cui differiscono, sia per lo spettro, che per l'intensità erogata. Contrariamente al trattamento classico con NB UVB, la fototerapia mirata permettere il trattamento selettivo delle lesioni, risparmiando quindi l'irraggiamento di zone di cute sana circostante e permettendo inoltre l'ottenimento della remissione clinica in un tempo minore.

IMPIEGO DI CELLULE NEL TRATTAMENTO DELLA VITILIGINE:ASPETTI NORMATIVI

Maria Lucia Dell'Anna - IRCCS, IFO Istituto Dermatologico San Gallicano-Lab Fisiopatologia Cutanea e CIRM, Roma.

La vitiligine rappresenta un disordine acquisito della pigmentazione, per il quale al momento non esiste un protocollo standardizzato di trattamento, sebbene la fototerapia rappresenti sino ad ora il "gold standard" di riferimento.

Il trapianto rappresenta sicuramente la nuova frontiera nella terapia della vitiligine e numerosi protocolli sono attualmente in fase di valutazione e follow-up da parte dei maggiori centri clinico-sperimentali europei e mondiali. Il rationale per il protocollo che fa riferimento all'utilizzo di una sospensione cellulare autologa (melanociti e cheratinociti) di origine epidermica comprendente anche le cellule basali deriva dalla necessità di utilizzare e trapiantare le cellule con maggior potenziale replicativi e quindi in grado di colonizzare stabilmente le aree lesionali.

La tecnica di trapianto autologo di melanociti e di cellule basali dell'epidermide rappresenta una possibile terapia per forme di vitiligine stabile da almeno un anno che non abbiano risposto alle terapie convenzionali, e per la vitiligine segmentaria, una particolare variante clinica della vitiligine caratterizzata da specifici quadro clinico (disposizione segmentaria, metamerica), evoluzione (scarsa evolutività), e risposta alle terapie (risposta incompleta alla fototerapia e ad altri trattamenti). Inoltre, nella vitiligine segmentaria, sono spesso assenti i melanociti nelle guaine perifollicolari, e quindi il processo di ripigmentazione, che normalmente parte dal "reservoir" di melanociti del follicolo non può innescarsi. Anche se vengono utilizzati altri approcci chirurgici per il trattamento della vitiligine, quale la metodica del "minigrafting" che comporta il prelievo ed il successivo reinnesto di piccoli "punch" di tessuto, sulla base

dei dati della letteratura la metodica del trapianto di cellule melanocitarie e basali è meno invasiva, fornisce migliori risultati dal punto di vista estetico, e è di più facile esecuzione.

Pertanto per i bassi costi, la relativa semplicità di esecuzione, la scarsa invasività, e quindi la buona compliance del paziente, si ritiene che la metodica debba essere introdotta anche nel Ns. Paese al fine di dare una maggiore possibilità terapeutica ai pazienti affetti da queste forme di Vitiligine.

Sulla base delle direttive europee 23/2004, 17/2006 e 86/2006, che si applicano alla lavorazione e conservazione di cellule e tessuti, è obbligatorio attenersi alle seguenti condizioni:

- Identificazione di un responsabile che abbia le qualifiche e le responsabilità di cui art.17 della direttiva 2004/23/CE;
- Partecipazione di personale con qualifiche specifiche necessarie a svolgere le varie mansioni;
- Accesso controllato ai locali in cui viene conservato il materiale;
- Autorizzazione del donatore (registro del donatore ed esami sierologici indicati per donatore autologo: HbsAg; HCV, HIV1, HIV2, TPHA);
- Etichettatura ed identificazione del materiale prelevato;
- Sistema di controllo della temperatura del frigorifero in cui viene conservato il materiale;
- Registro di controllo in cui viene riportata la tracciabilità del campione e del materiale utilizzato.

TERAPIE DI INTEGRAZIONE E IMMUNOSOPPRESSIONE

Dario Tomasini - Responsabile Dermatologia – Azienda Ospedaliera di Busto Arsizio.

La vitiligine è un disordine cutaneo acquisito caratterizzato da una selettiva distruzione dei melanociti. Pur non essendo del tutto chiariti i meccanismi eziopatogenetici che sottendono la malattia si ipotizzano tre possibili modalità; un meccanismo auto-immune, un'ipotesi neuronale, ed infine una biochimica. Tra gli eventi trigger hanno importanza gli stress ossidativi che hanno come risultato finale l'iperproduzione di perossido di idrogeno con importanti fenomeni citotossici endocellulari. Lo studio del siero di pazienti affetti da vitiligine, grazie alla dimostrazione di vari anticorpi circolanti ad azione melanotossica e la presenza in sede di danno, su lesioni vitiligoidee in accrescimento, di linfociti T a funzione citotossica rendono fondamentale nel meccanismo di malattia l'immunità cellulo-mediata e l'immunità umorale. Questi dati di fatto rendono ragione del perché una eventuale e ottimale terapia per il paziente affetto da vitiligine debba essere rivolta non solo alla ripigmentazione, se possibile, ma a ridurre sia quei meccanismi endocellulari che locali ritenuti attualmente alla base della malattia. Lo scopo di questo intervento è appunto la disamina delle terapie integrative, la cui funzione sia oltre che supportiva anche di agire sui fenomeni di stress ossidativo, e delle terapie immunosoppressive, per lo più basate su farmaci topici, la cui azione induca l'inibizione della risposta citotossica locale.

COSA PENSANO I PAZIENTI DEI TRATTAMENTI DISPONIBILI

Iole Airoidi – Presidente ARIV Onlus.

Ad oggi il paziente vive in una situazione confusa: si ritrova con un grande problema spesso correlato ad altre gravi patologie di tipo autoimmune, si trova immerso in una giungla di informazioni contrastanti ma con nessuna prospettiva di guarigione certa.

I 5 PRINCIPALI QUESITI DEL PAZIENTE

- GIUNGLA DI INTERNET- ... "a chi e cosa devo credere?"
- COSTI A CARICO DEL PAZIENTE- ... "ci sono terapie accessibili con SSN?"

- CONTROLLO DEI FOLLOW UP DELLE TERAPIE- ... “ ci sono casi di guarigione totale ? con quali terapie?”
- PROFESSIONALITA' DELLO SPECIALISTA ...” il dermatologo è sempre preparato a diagnosticare correttamente ed indicarmi la terapia più appropriata al mio stato di vitiligine?”
- RASSEGNAZIONE ALMENO ALLA STABILIZZAZIONE...MA ESISTE?? “... se decido di accettare la mia malattia almeno...la possa stabilizzare?”

Da quanto emerge dai singoli pazienti in contatto con l'associazione, la malattia fa quello che vuole, quando si "stabilizza" lo fa perché fa così, quando esplode... pure.

Personalmente in 30 anni di interesse verso la vitiligine, ho sentito storie di tantissime persone, COME POTETE VEDERE DAL GRAFICO STATISTICO DEGLI ACCESSI AL NOSTRO SITO INTERNET, SONO MIGLIAIA LE PERSONE CHE SI RIVOLGONO AD ARIV AFFIDANDO LE LORO STORIE, I LORO DUBBI, LE LORO SPERANZE E LA LORO INFINITA RABBIA. Il paziente che per anni si presta ad innumerevoli tentativi di terapia senza successo, ne esce sfiduciato, deluso e molto arrabbiato.

... questa storia è unica e uguale per tutti

Confidiamo come sempre nella tenacia di medici e ricercatori affinché si perseveri nell'estenuante lavoro di ricerca al fine di garantire a milioni di persone un normale stile di vita.

GENETICA E FISIOPATOLOGIA DELLA VITILIGINE

Maria Lucia Dell'Anna - IRCCS, IFO Istituto Dermatologico San Gallicano-Lab Fisiopatologia Cutanea e CIRM, Roma.

La patogenesi della vitiligine rappresenta, nonostante il costante approccio multidisciplinare e ad altissimo contenuto tecnologico, un processo complesso e poco chiaro. Attualmente la comunità scientifica internazionale è propensa a definire la sua patogenesi come un processo multifattoriale dove differenti polimorfismi genetici determinino una maggiore suscettibilità ad agenti tossici interni ed esterni e una compromissione metabolica generalizzata. I polimorfismi genetici sino ad ora documentati riguardano, infatti, sia metabolismi associati con la risposta immune innata e adattativa sia i processi metabolici responsabili della sopravvivenza e del differenziamento cellulare. Sebbene la vitiligine non possa essere considerata una patologia mitocondriale nel senso stretto del termine, il coinvolgimento dei mitocondri nel processo di degenerazione cellulare sembra sempre più consistente. I dati precedenti suggeriscono che i mitocondri possano essere il sito di produzione di specie radicaliche e, quindi, essere fonte dell'alterazione redox documentata in corso di vitiligine. Inoltre, è stata riportata un'alterazione di alcuni indici di funzionalità mitocondriale, quale il potenziale transmembrana non solo nei melanociti ma anche in cellule non ontologicamente correlate. A ciò si associa l'alterata espressione e funzionalità di alcuni complessi proteici responsabili della produzione di ATP. Considerate complessivamente tutte le evidenze sperimentali sino ad ora disponibili, tutto ciò fa considerare la vitiligine un processo di degenerazione cellulare, supportando l'ipotesi della vitiligine come malattia metabolica degenerativa.

COMORBIDITA' NELLA VITILIGINE

Silvia Moretti - Sezione di Dermatologia Clinica, Preventiva ed Oncologica, Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale, Università di Firenze, Firenze.

Nonostante nella maggior parte dei casi rappresenti un problema esclusivamente cutaneo, la vitiligine può associarsi, in una percentuale non trascurabile di pazienti, a numerose patologie di interesse dermatologico e non, venendo dunque inquadrata come parte di un più complesso processo sistemico autoimmune. Tali

disordini, più comuni nella forma non-segmentale di vitiligine rispetto a quella segmentale, sono rappresentati principalmente da patologie tiroidee autoimmuni (malattia di Hashimoto, morbo di Graves), diabete mellito, malattia di Addison, anemia perniziosa, alopecia areata, dermatite atopica e psoriasi. Più inconsueta è l'associazione con sindromi polighiandolari autoimmuni, disturbi neurologici (sclerosi multipla, miastenia gravis) o malattie infiammatorie croniche intestinali. Talvolta sono presenti anche disturbi oculari ed uditivi, che possono associarsi alla vitiligine in maniera isolata o nell'ambito di patologie sistemiche, come nel caso della sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada. Recentemente infine è stata evidenziata una stretta correlazione tra vitiligine e disturbi di interesse psichiatrico, quali ossessione e fobia. La lunga lista di comorbidità e la loro possibile insorgenza anche a distanza di anni dalla comparsa della vitiligine rende dunque necessario uno screening periodico atto ad identificare precocemente un possibile coinvolgimento sistemico.

PIPELINE DEI TRATTAMENTI PER LA VITILIGINE

Simone Cazzaniga - Centro Studi GISED, Bergamo

L'obiettivo principale dei trattamenti per la vitiligine è quello di ottenere una ripigmentazione parziale o totale delle aree depigmentate, riattivando i melanociti e la conseguente produzione di melanina nell'area. Allo scopo sono in fase di studio nuove opzioni terapeutiche di tipo farmacologico e non. Tra le opzioni farmacologiche principali troviamo: l'afamelanotide, un analogo dell'ormone naturale α -MSH che stimola la produzione di melanina; le molecole SWT05104 e SWT05105 che stimolano la melanogenesi cutanea; l'acido aminolevulinico topico in combinazione con la terapia fotodinamica. Le terapie non farmacologiche in studio sono essenzialmente basate sul trapianto di melanociti autologhi di origine cutanea o follicolare (outer-root sheath melanocyte) associate o meno a terapia UVB a banda stretta. Per questo sono stati introdotti e sono in fase di studio kit specifici per facilitare l'esecuzione del trapianto da parte dell'operatore medico. Infine riportiamo alcune molecole in studio per le terapie di depigmentazione, generalmente usate nei casi di vitiligine molto estesa e refrattaria ad altri trattamenti: isotretinoina in combinazione con interferone alfa; imiquimod e difenciprone.

INNOVAZIONE DI PROCESSO E DI PRODOTTO IN SANITA'

Luigi Naldi - USC Dermatologia, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

L'innovazione, tecnologica e organizzativa, è sempre più frequentemente ed esplicitamente riconosciuta come una necessità inderogabile di qualsiasi sistema sanitario. Se esistono solide evidenze empiriche che una nuova tecnologia (intesa nel senso più ampio: procedure diagnostiche, farmaci, interventi, assetti organizzativi ecc.) offre un qualche vantaggio per il paziente (per effetti diretti sulla sua salute in termini di maggiore efficacia e/o sicurezza ovvero come riduzione o rimozione di qualche inconveniente nell'accesso o nell'uso di servizi sanitari) ne deve essere considerata una sua tempestiva introduzione nella pratica, affinché diventi eventualmente parte del funzionamento ordinario del sistema sanitario. Un sistema sanitario che non sia pronto ad acquisire le innovazioni tecnologiche e organizzative che l'avanzamento delle conoscenze mette continuamente a disposizione delude i suoi destinatari, che finirebbero per rivolgersi altrove, e demoralizza i suoi operatori, che si sentono frustrati nella propria professionalità, non essendo messi in condizione di maturare ed esprimere in pratica le proprie competenze professionali. L'obiettivo di facilitare l'introduzione nel sistema sanitario e di favorire l'adozione tempestiva da parte delle sue organizzazioni di programmi, interventi, servizi e prestazioni che presentano solide evidenze empiriche

di un qualche vantaggio per il paziente e per la popolazione deve essere però perseguito in modo giudizioso e selettivo.

E' cresciuta nel mondo sanitario l'esigenza di governare l'introduzione dell'innovazione tecnologica nella pratica clinica, sia sotto il profilo dell'appropriatezza sia sotto il profilo dei costi. Gli strumenti di governo poggiano sulla solidità delle evidenze scientifiche relative all'efficacia delle nuove tecnologie, sulla valutazione dei rapporti costo-efficacia e sulla valutazione del loro impatto negli specifici contesti organizzativi, in altri termini sull'Health Technology Assessment e sull'implementazione di linee-guida per il loro utilizzo appropriato. L'accesso, la trasferibilità clinica e la sostenibilità economica delle innovazioni tecnologiche rappresentano l'elemento di maggiore criticità delle politiche sanitarie e dei sistemi di welfare in tutti i Paesi.