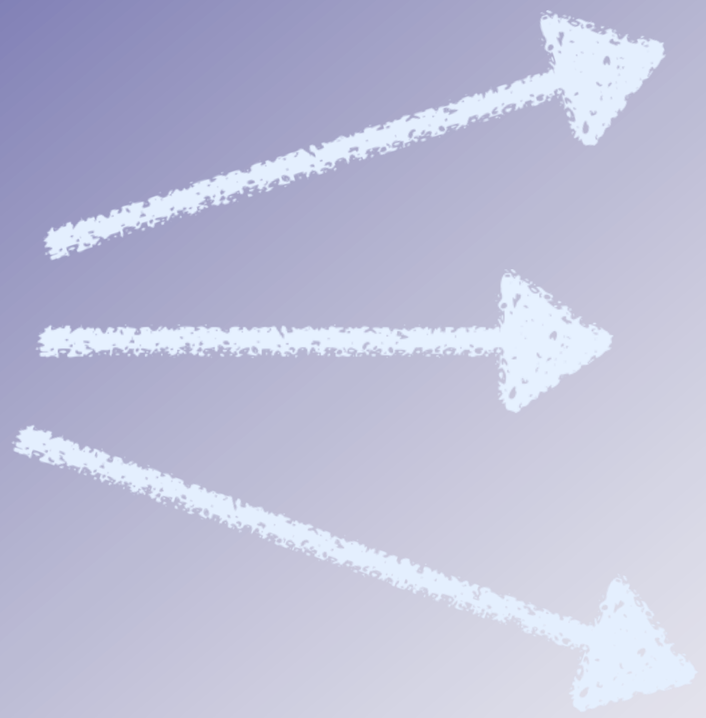
La Fisiopatologia della Mucosa Orale



Prof. Roberto Duraccio
DDS, Mac, ClinMSc, Oral Surgeon

Mucosa Orale

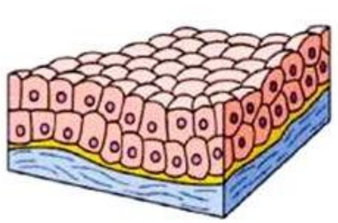


Mucosa di Rivestimento
- *Labbra e guance*
- *Palato molle*
- *Superficie inf. della lingua*
- *Pavimento della bocca*

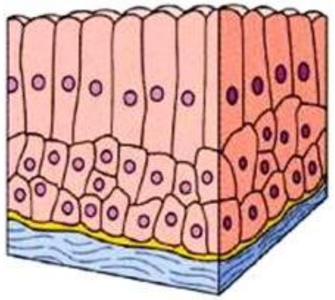
Mucosa Masticatoria

Mucosa Specializzata

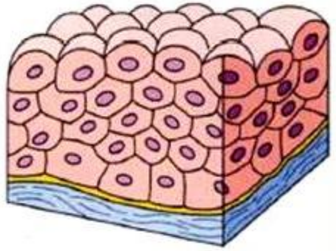
Epitelio stratificato



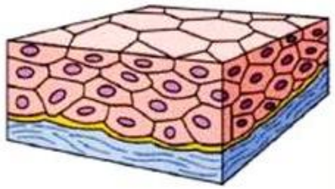
Cubico



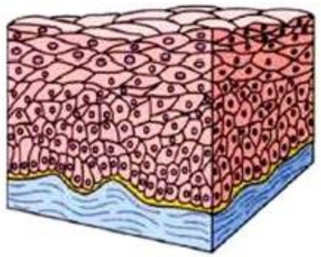
Cilindrico



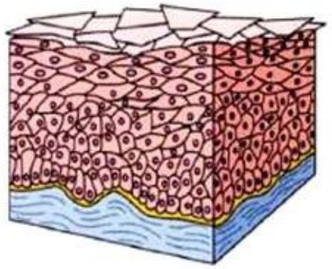
Transizione (rilassato)



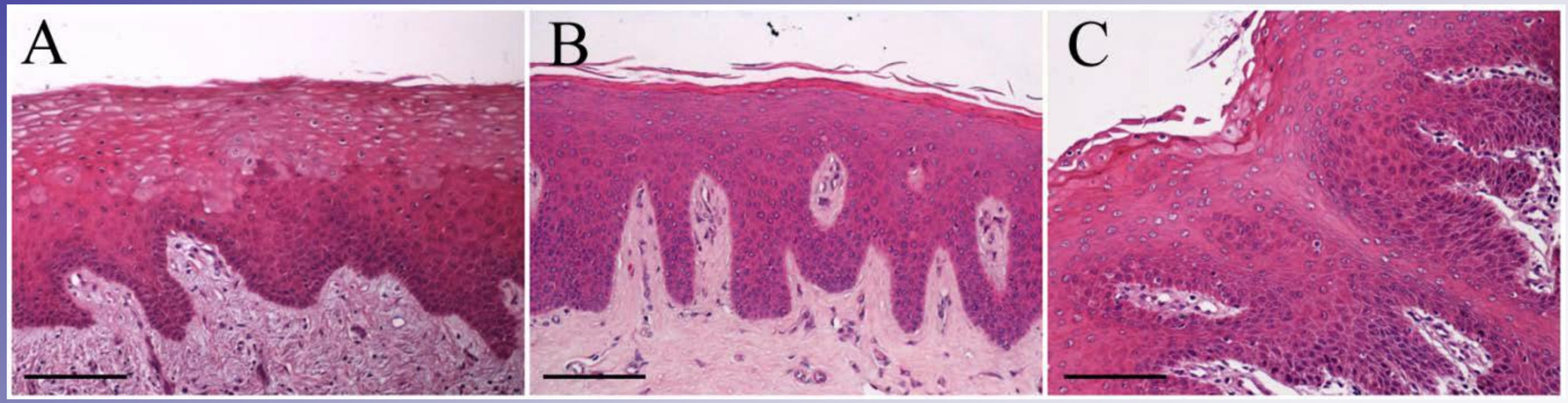
Transizione (disteso)

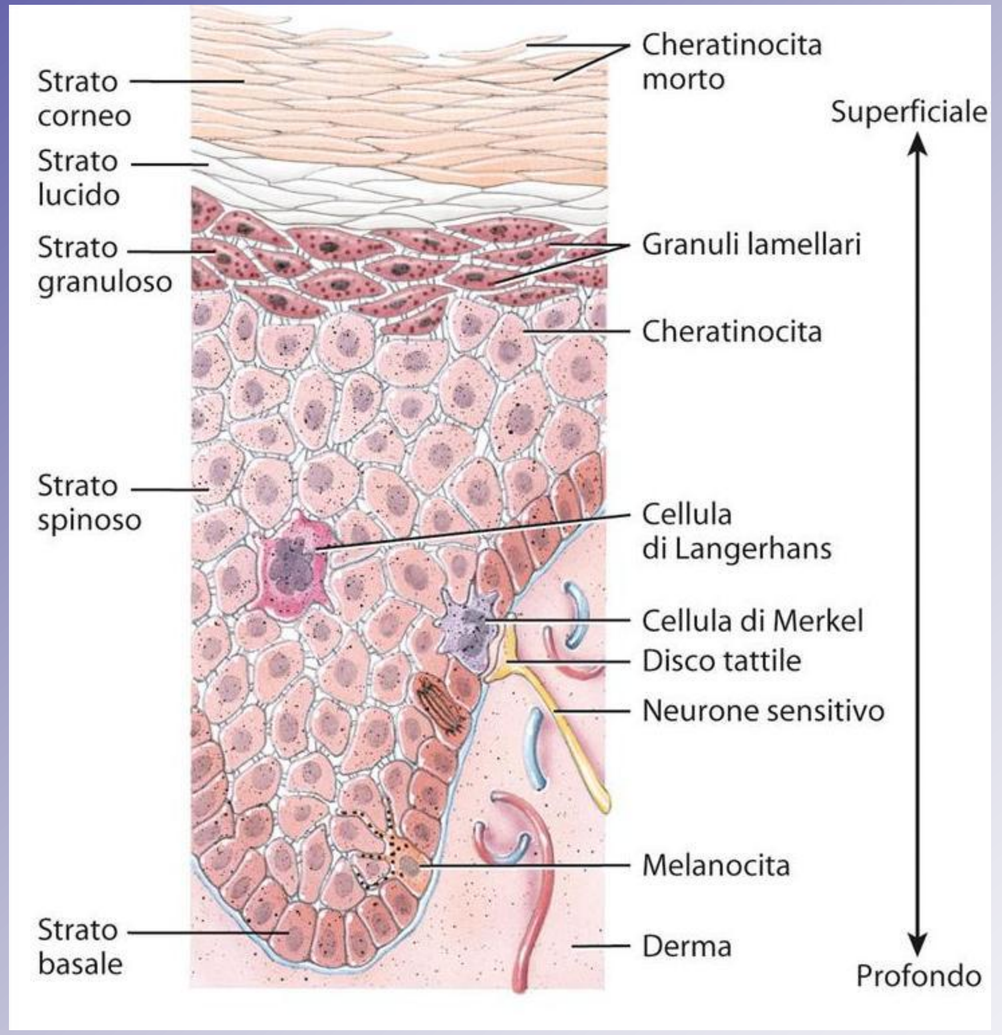


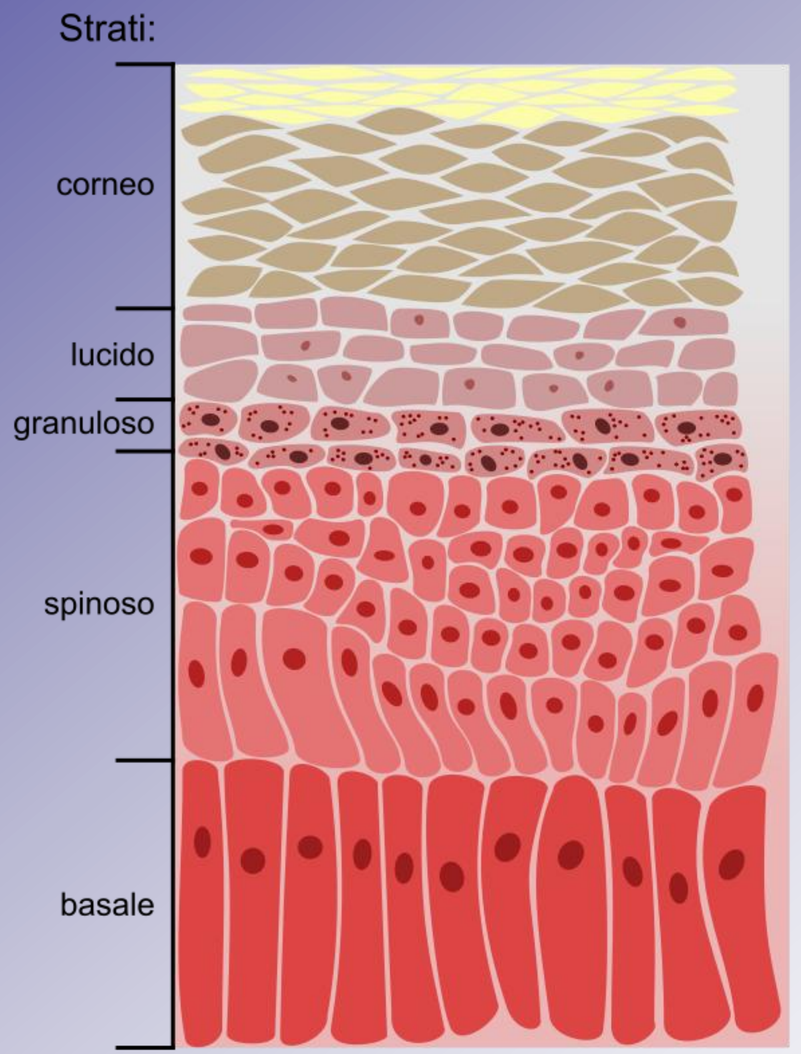
Squamoso non cheratinizzato

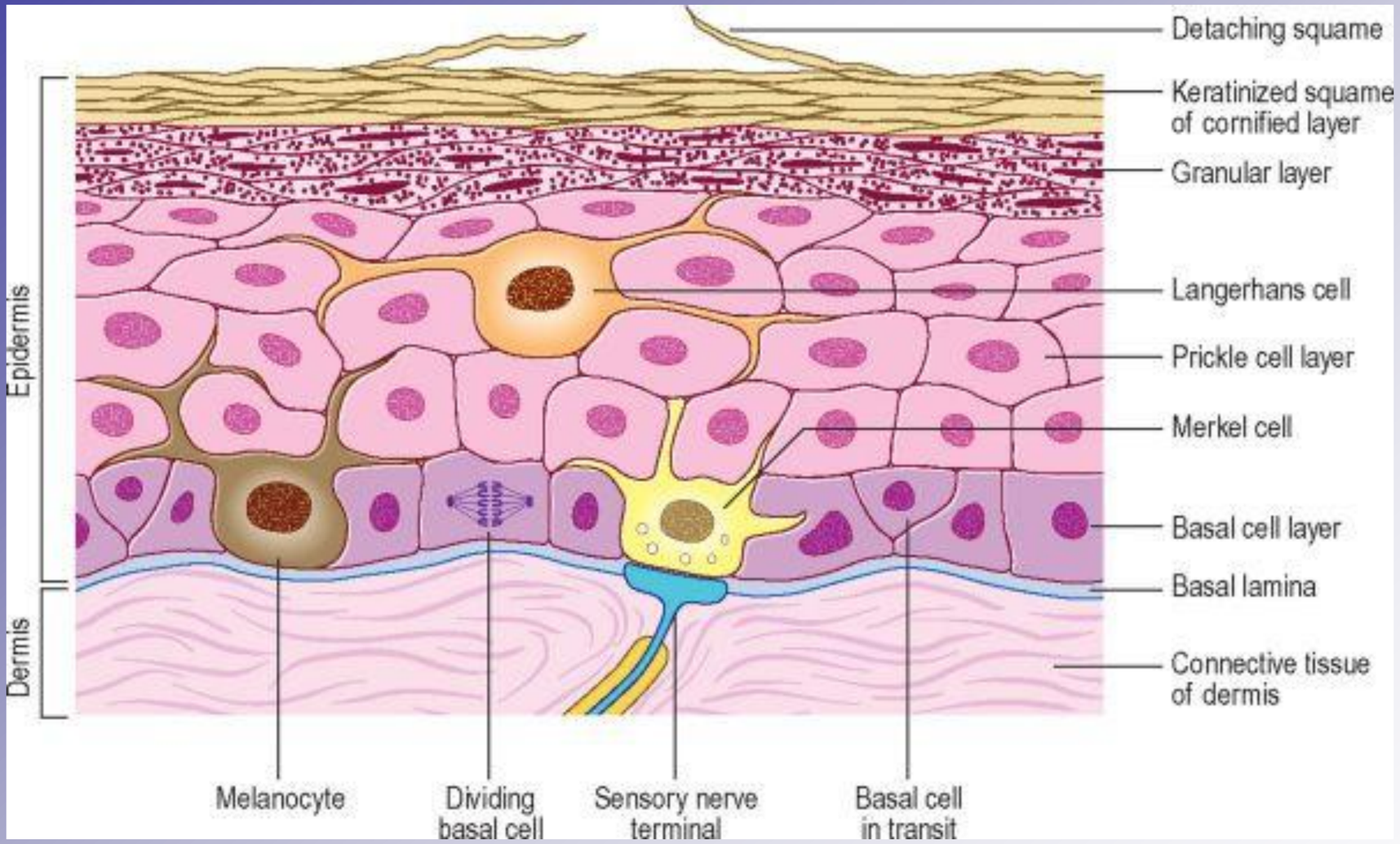


Cheratinizzato


A
B
C


Strato corneo
Strato lucido
Strato granuloso
Strato spinoso
Strato basale
Cheratinocita morto
Superficiale
Granuli lamellari
Cheratinocita
Cellula di Langerhans
Cellula di Merkel
Disco tattile
Neurone sensitivo
Melanocita
Derma
Profondo


Strati:
corneo
lucido
granuloso
spinoso
basale


Detaching squame
Keratinized squame of cornified layer
Granular layer
Langerhans cell
Prickle cell layer
Merkel cell
Basal cell layer
Basal lamina
Connective tissue of dermis
Epidermis
Dermis
Melanocyte
Dividing basal cell
Sensory nerve terminal
Basal cell in transit

MUCOSA ORALE

LAMINA PROPRIA

MEMBRANA BASALE

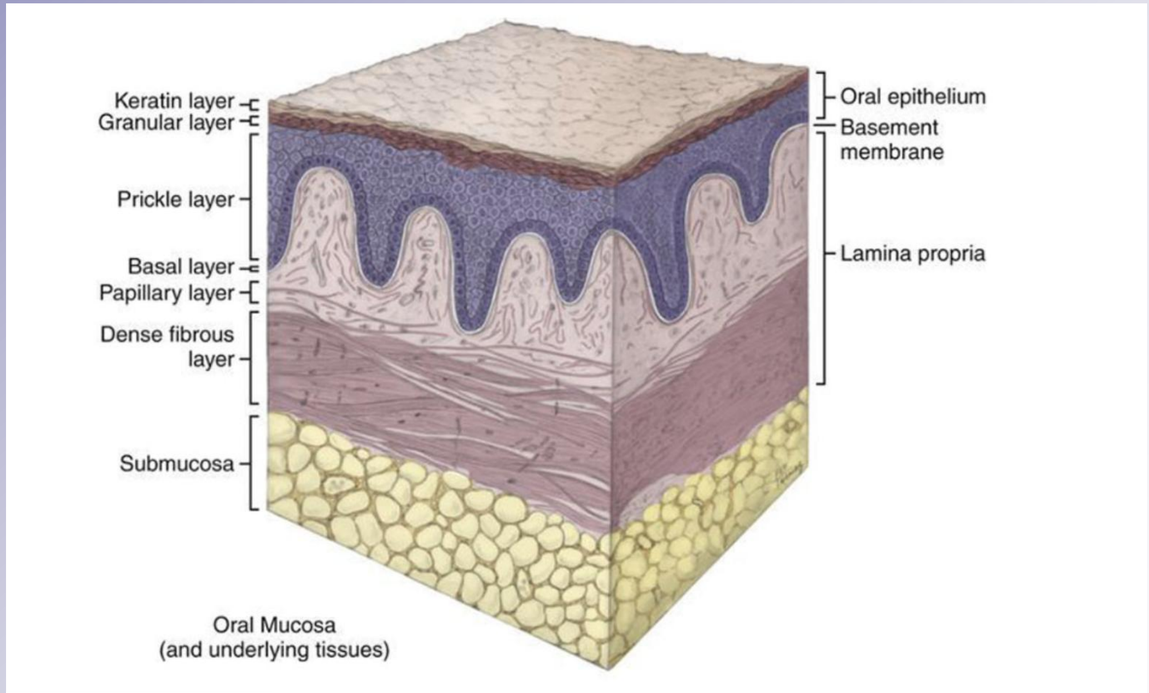
EPITELIO

LAMINA PROPRIA

STRATO RETICOLARE O DENSO E STRATO PAPILLARE

GHIANDOLE ESOCRINE, NODULI DI TESSUTO LINFOIDE, CELLULE AUTOCTONE E MIGRANTI

FIBRE COLLAGENE, FIBRE ELASTICHE, GLICOPROTEINE E POLISACCARIDI. STRUTTURA RAMIFICATA ZONE CON FIBRE INTRECCIATE

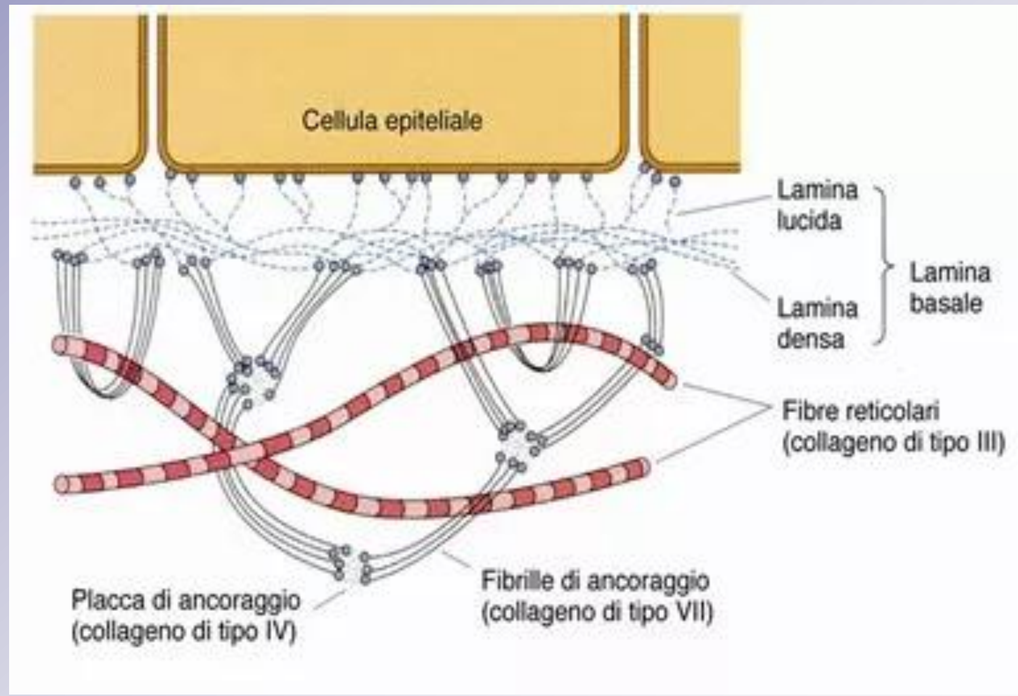


MEMBRANA BASALE

LAMINA LUCIDA, LAMINA DENSA E LAMINA RETICOLARE

SCAMBIO DI NUTRIENTI E CATABOLITI TRA CONNETTIVO ED EPITELIO

SUPPORTO MECCANICO, CONTROLLO DELLA CRESCITA E DELLA DIFFERENZIAZIONE DELLE CELLULE EPITELIALI

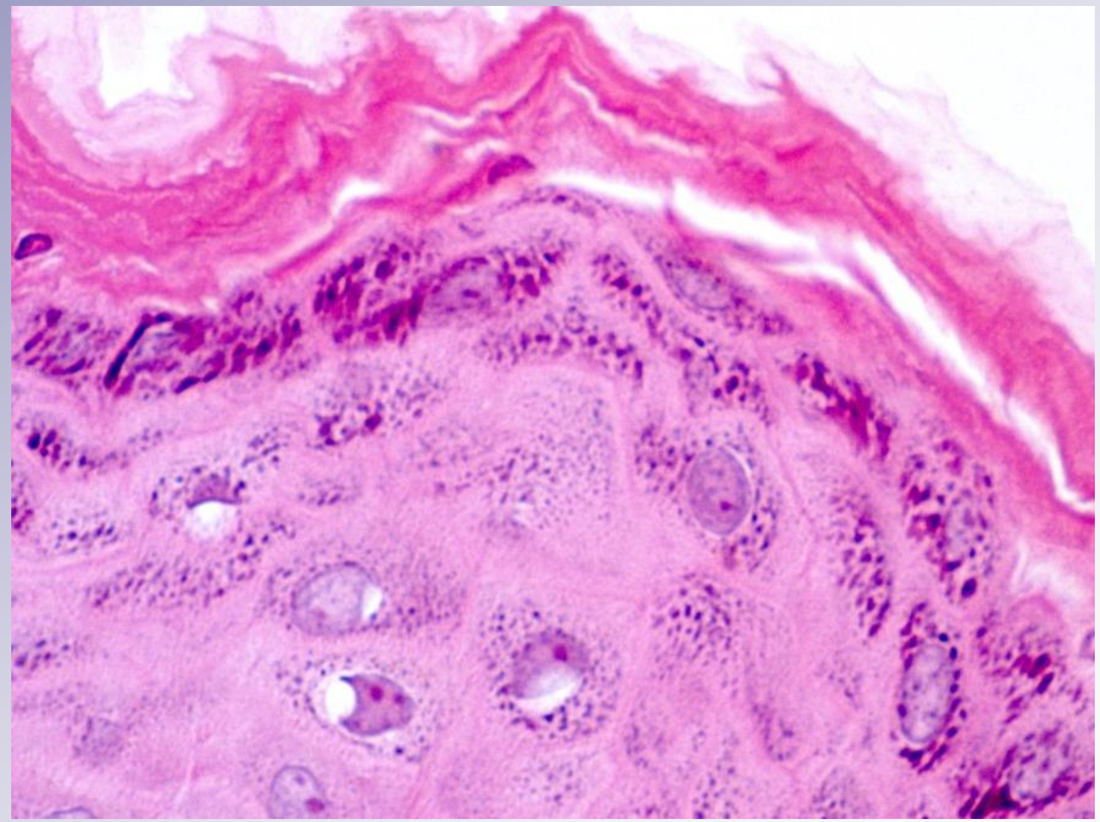


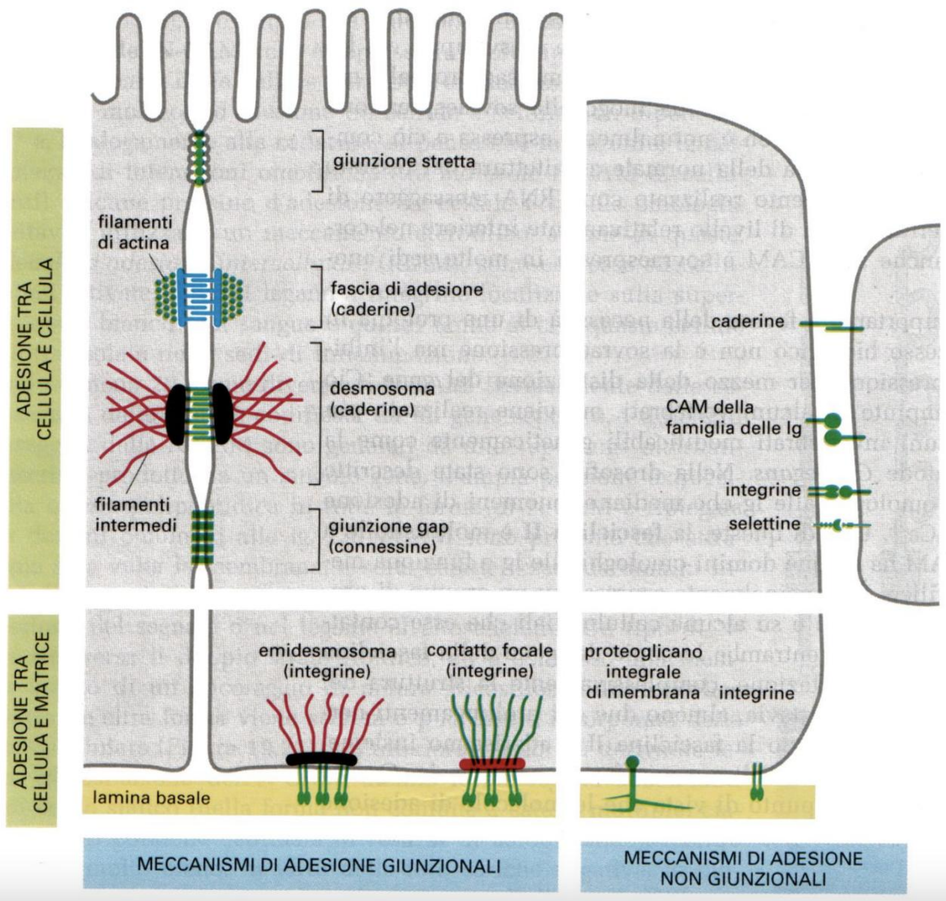
EPITELIO ORALE

STRATIFICATO, CHERATINIZZATO

MELANOCITI, CELLULE DI LANGHERANS, CELLULE DI MERKEL

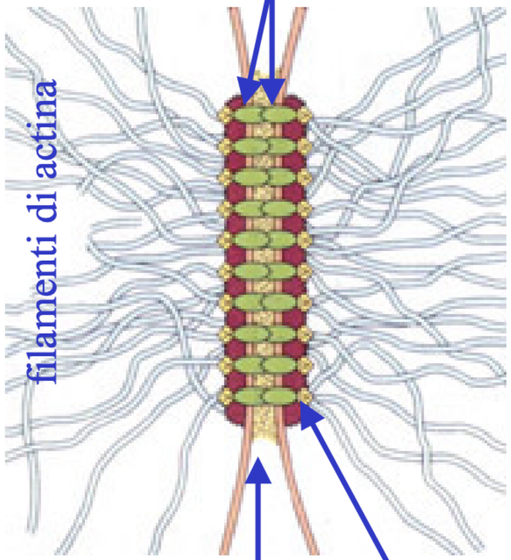
MUCOSA DI RIVESTIMENTO, MUCOSA SPECIALIZZATA, MUCOSA MASTICATORIA




ADESIONE TRA CELLULA E CELLULA
giunzione stretta
filamenti di actina
fascia di adesione (caderine)
desmosoma (caderine)
filamenti intermedi
giunzione gap (connessine)
caderine
CAM della famiglia delle Ig
integrine
selettine
ADESIONE TRA CELLULA E MATRICE
emidesmosoma (integrine)
contatto focale (integrine)
lamina basale
proteoglicano integrale di membrana
integrine
MECCANISMI DI ADESIONE GIUNZIONALI
MECCANISMI DI ADESIONE NON GIUNZIONALI

Giunzioni aderenti

caderine



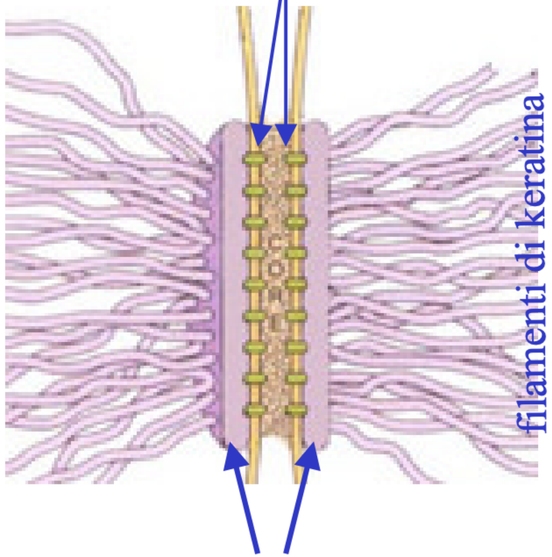
filamenti di actina

Spazio intercellulare

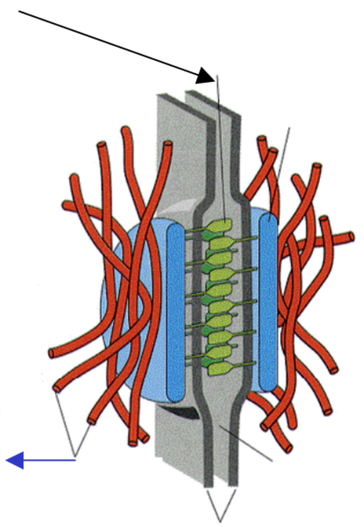
Proteine del complesso di adesione

Desmosomi

desmocolline e desmogleine

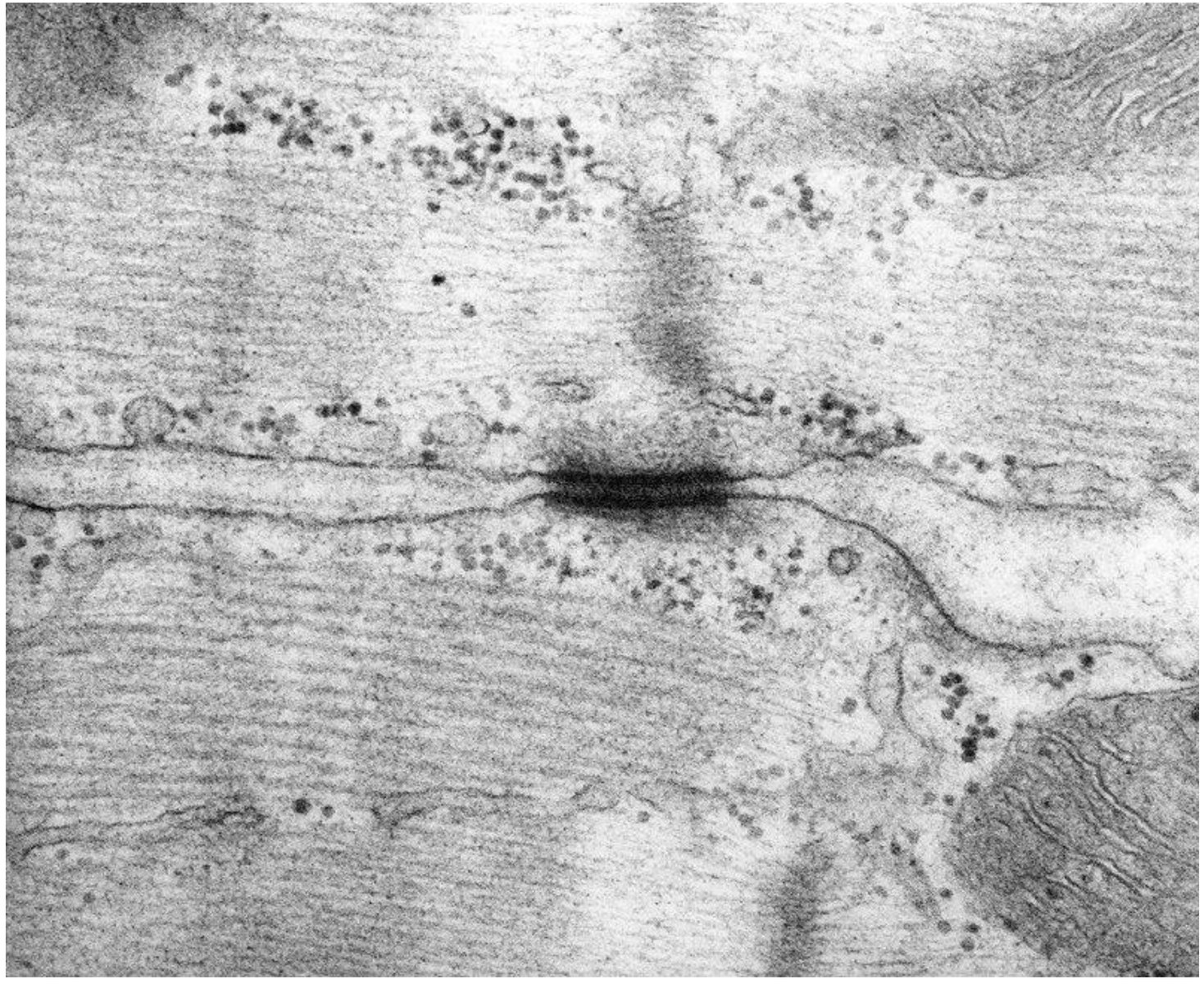


filamenti di keratina

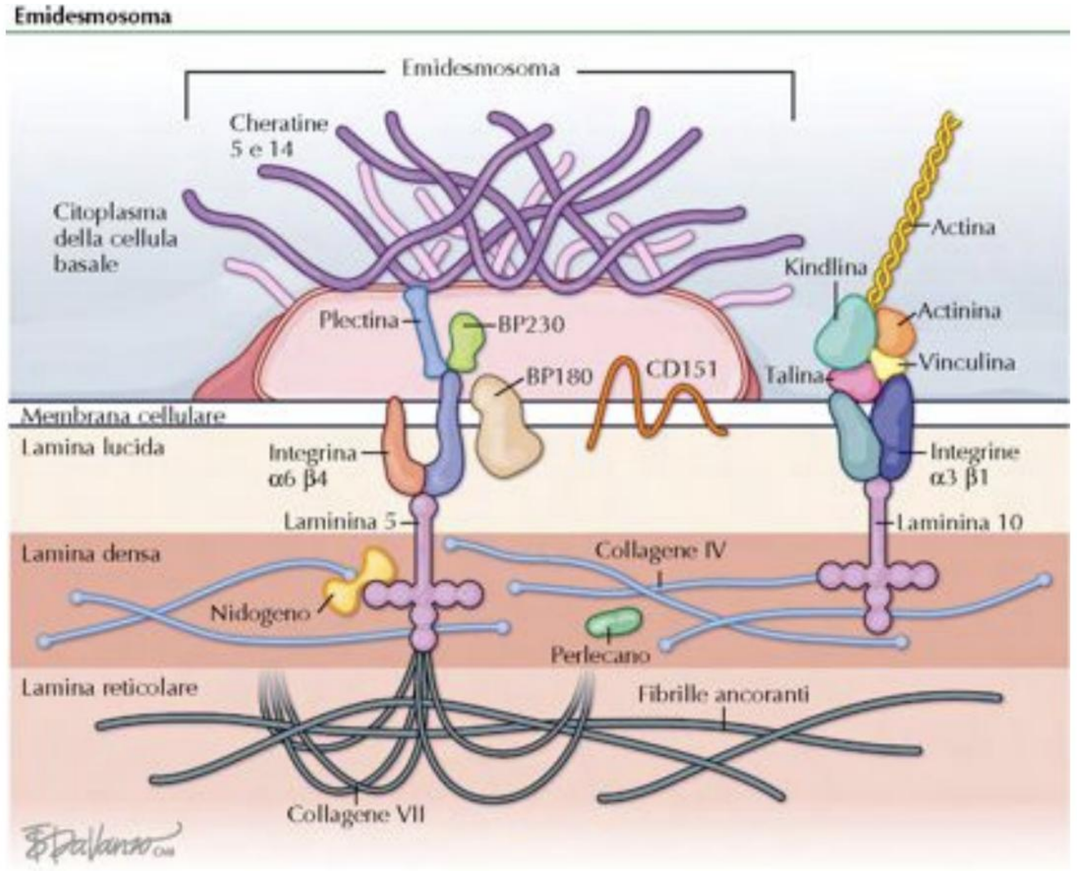


ricostruzione tridimensionale

Placche citoplasmatiche formate dall'ancoraggio del complesso di adesione con i filamenti intermedi



Gli emidesmosomi sono dispositivi di giunzione cellulare che svolgono la funzione di rendere stabile l'ancoraggio della parte basale degli epiteli alla sottostante lamina basale. Gli emidesmosomi vengono chiamati in questo modo perchè dal punto di vista morfologico, appaiono come una delle due metà che costituiscono i desmosomi. Negli emidesmosomi troviamo delle proteine (di tipo trans-membrana, cioè che attraversano tutta la membrana della cellula) che, nella parte intracellulare, prendono connessione con elementi del citoscheletro mentre nella parte extracellulare entrano in connessione con componenti della matrice (in questo caso la lamina/membrana basale).



TRADUZIONE SEGNALI INTRA ED INTERCELLULARI

ORGANIZZAZIONE DEL CITOSCHELETRO

PLACCHE ELETTRONDENSE TRIPARTITE E SIMMETRICHE

RUOLO NEI PROCESSI DI DIFFERENZIAZIONE E MORFOGENESI

DESMOSOMI

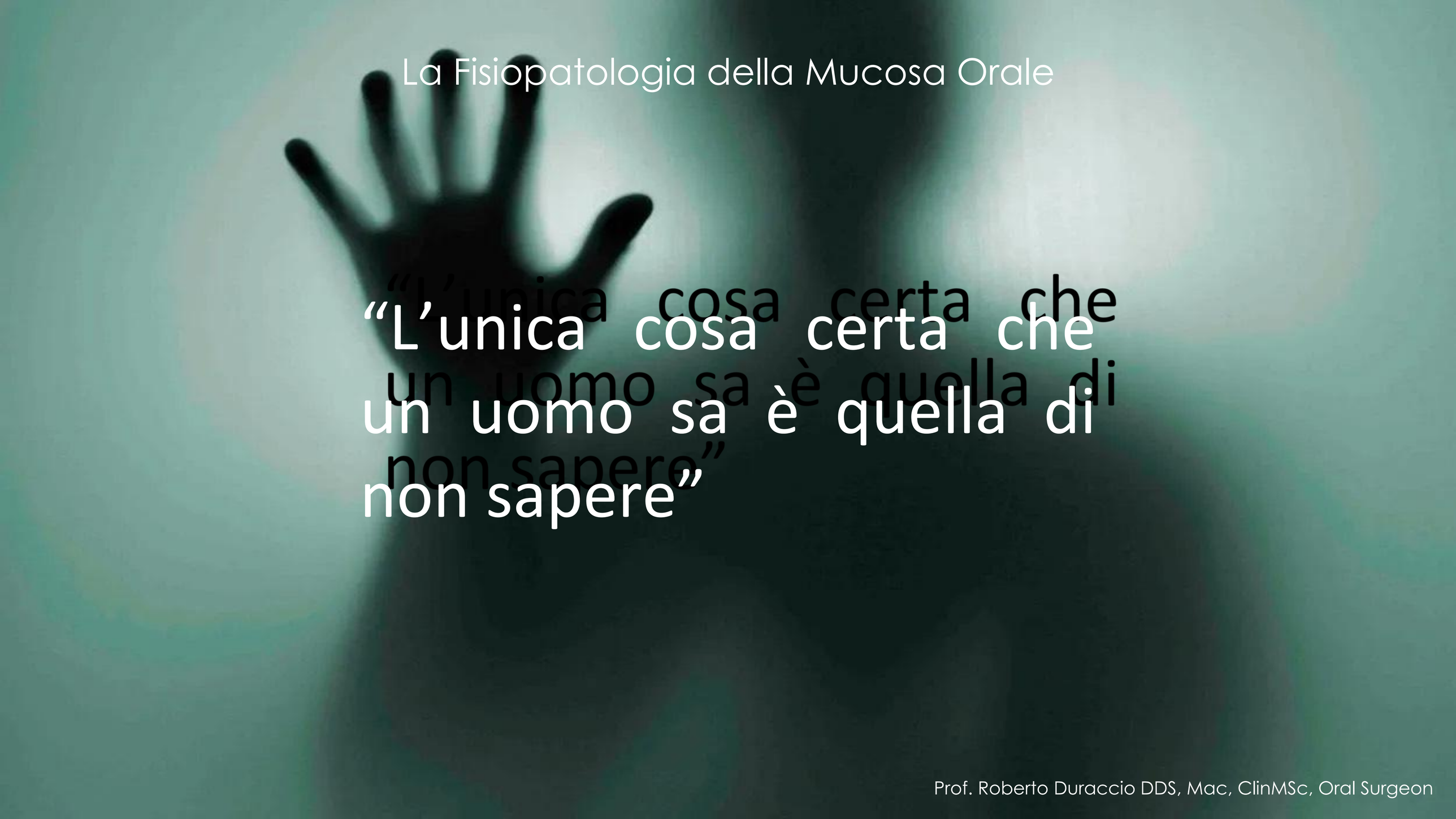
STRUTTURE DINAMICHE

PROTEINE ARMADILLO

PLACCA DESMOSOMIALE

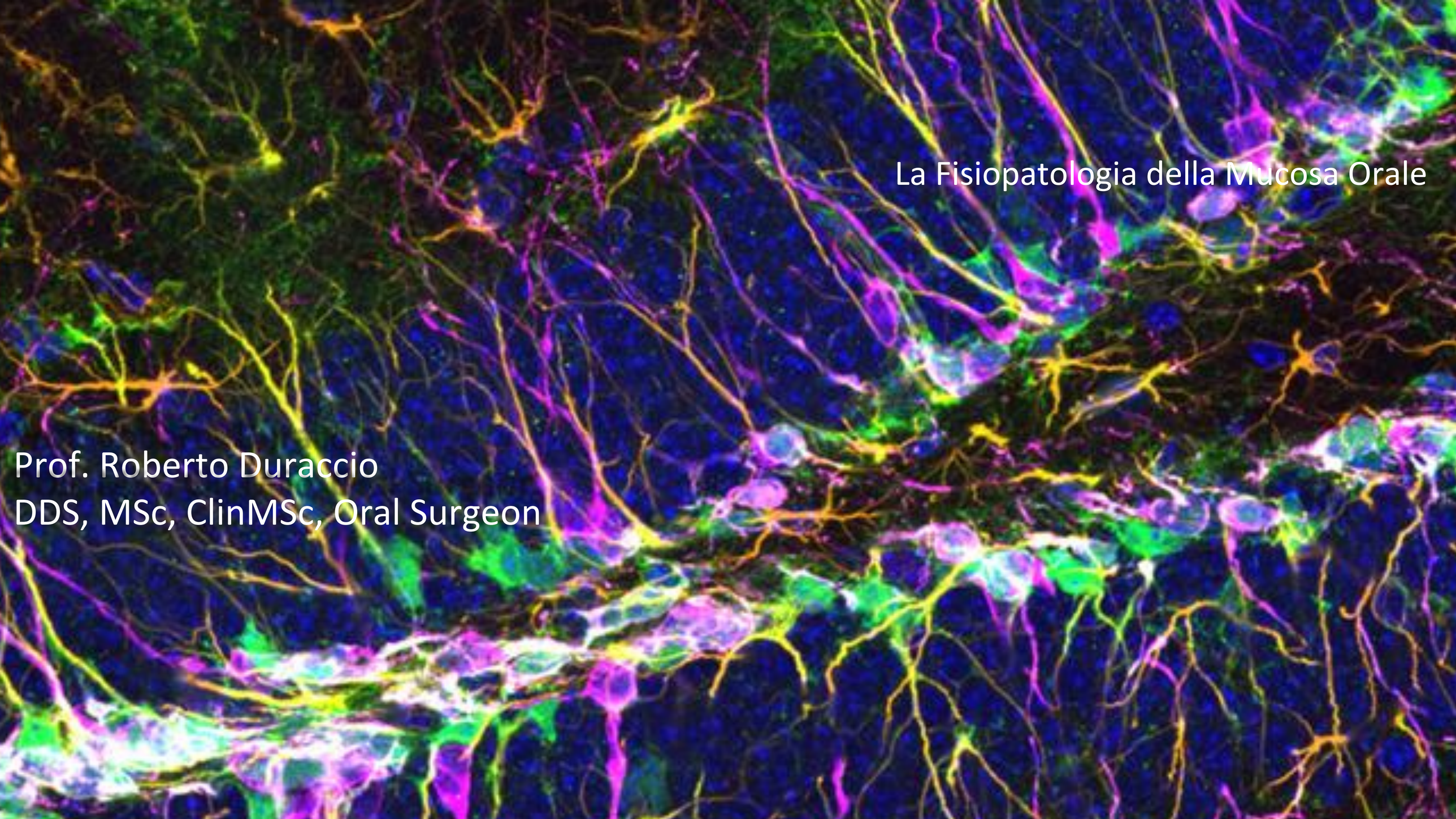
E-CADERINE

La Fisiopatologia della Mucosa Orale



“L’unica cosa certa che un uomo sa è quella di non sapere”

Prof. Roberto Duraccio DDS, Mac, ClinMSc, Oral Surgeon



La Fisiopatologia della Mucosa Orale

Prof. Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Enviroment



EPIGENETIC

Phenotypic Expression

Prof. Roberto Duraccio DDS, Mac, ClinMSc, Oral Surgeon



La Semeiotica Medica in Medicina Orale

Prof. Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

La Semeiotica Medica e Chirurgica in Medicina Orale

Semeiotica dal greco *“σημειωτική”* studio, esame dei segni, dall’aggettivo *“σημειωτικός”* che osserva i segni

In ambito medico la Semeiotica, dal greco *“σημεῖον”*, semèion, che significa "segno", e dal suffisso -iké, "relativo a”,

La Semeiotica Medica e Chirurgica in Medicina Orale

Segni Clinici

Condizioni locali o sistemiche che sono “oggettivamente” riscontrabili all’Esame Obiettivo

Sintomi

Condizioni cliniche, reali o presunte, che vengono “soggettivamente” percepite e dunque riferite dal paziente.

Medicina Interna Odontoiatrica

Le Lesioni Elementari



Prof. Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon
Prof. Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

La Medicina Interna è la branca della Medicina che si occupa della diagnosi e della terapia delle malattie degli organi interni, quando esse non siano di competenza chirurgica e delle malattie che comportano un cattivo funzionamento dell’organismo umano nella sua totalità

Le Lesioni Elementari o Primarie della Mucosa Orale

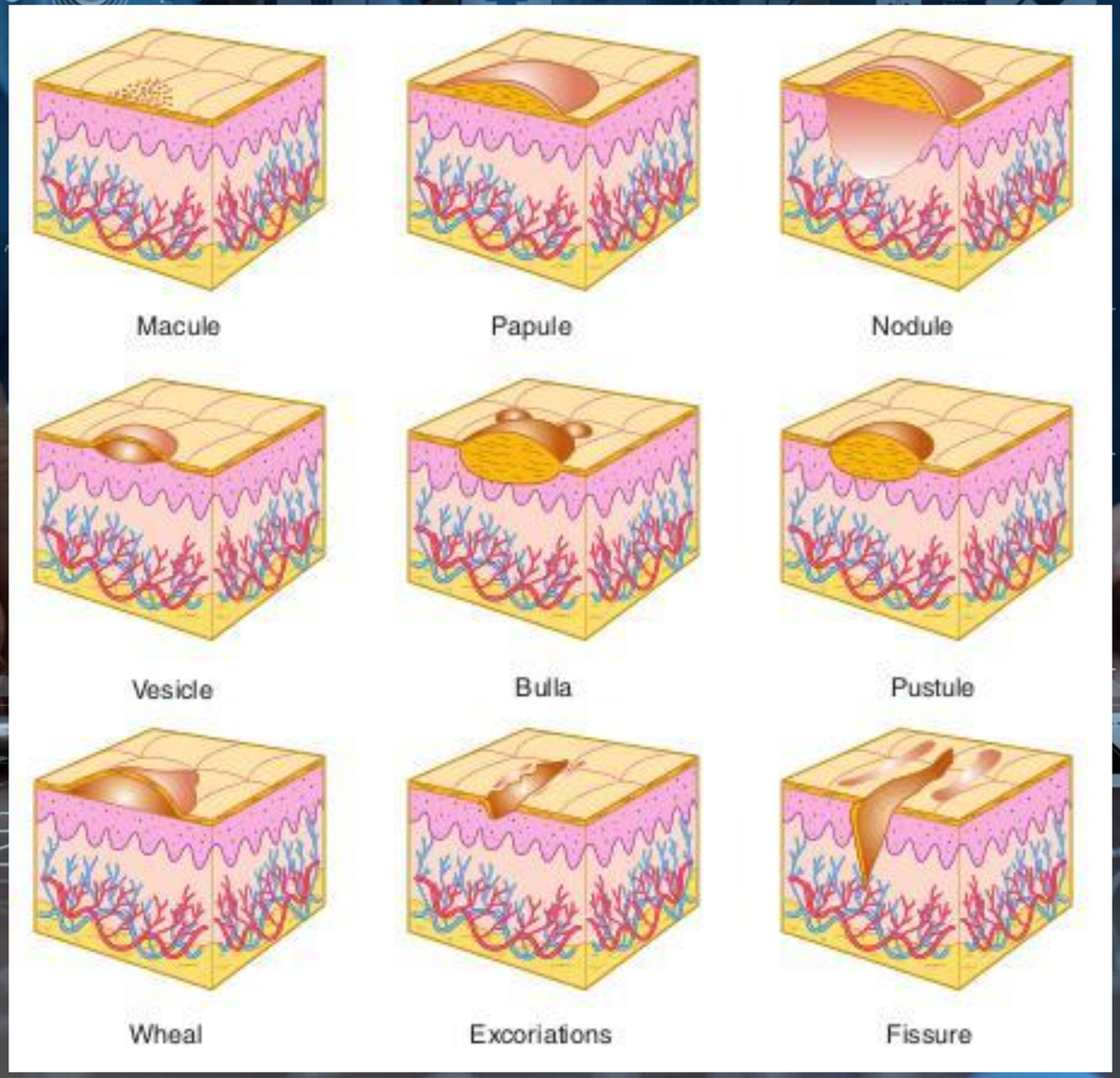


Le Lesioni Elementari o Primarie della Mucosa Orale

Le lesioni elementari o primarie comprendono un insieme di alterazioni della struttura della mucosa orale rilevabili nel corso dell'esame obiettivo stomatologico e la cui corretta interpretazione consente di distinguere le principali malattie mucose. Viene definita lesione elementare primitiva ogni lesione che insorge come tale nella mucosa in quanto diretta espressione di un processo patologico, ed esprime sul piano clinico obiettivo il processo lesionale, distinguendosi dalle lesioni elementari secondarie che rappresentano l'evoluzione delle lesioni primarie.

Le lesioni "Patognomoniche" sono lesioni di esclusiva pertinenza di una malattia, e per tanto il loro reperimento nel cavo orale ci permette di effettuare la diagnosi

Le Lesioni Elementari o Primarie della Mucosa Orale



Le Lesioni Elementari o Primarie della Mucosa Orale












Oral Potential Malignant Disorders

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



ORAL DISEASES

Leading in Oral, Maxillofacial, Head & Neck Medicine

REVIEW ARTICLE

Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer

Saman Warnakulasuriya, Omar Kujan, José M. Aguirre-Urizar, José V. Bagan, Miguel Ángel González-Moles, Alexander R. Kerr, Giovanni Lodi ... See all authors

First published: 31 October 2020 | https://doi.org/10.1111/odi.13704 | Citations: 94

The working group has defined OPMD as
“any oral mucosal abnormality that is associated with a statistically increased risk of developing oral cancer.”

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

TABLE 1 | Definition of terms used for characterization of oral pre-cancer disorders.

Terms	Definition
Oral precancerous lesion	A morphologically altered tissue that has greater potential to cause malignancy than the corresponding normal counterpart does George et al. (2011), Sarode et al. (2014)
Oral precancerous conditions	A generalized condition that does not necessarily show clinical alteration of oral mucosa but is associated with a significantly increased risk of cancer development George et al. (2011), Sarode et al. (2014)
OPMDs	Any clinical presentations that carry a high risk of cancer development in the oral cavity, whether in a clinically definable precursor lesion or in clinically normal mucosa Warnakulasuriya et al. (2020b)

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

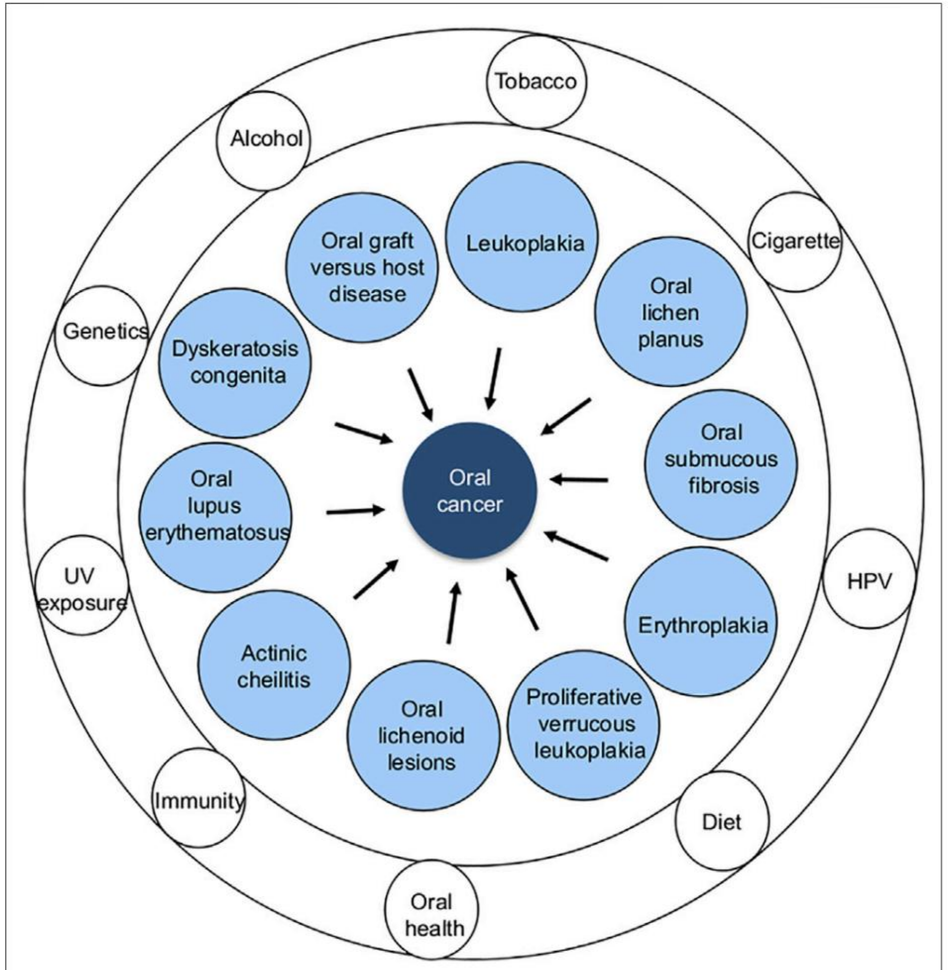


FIGURE 2 | Different types of OPMDs (inner circle) and common risk factors (outer rings) associated with oral cancer development.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

ORAL DISEASES
Leading in Oral, Maxillofacial, Head & Neck Medicine

REVIEW ARTICLE

Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer

Saman Warnakulasuriya, Omar Kujan, José M. Aguirre-Urizar, José V. Bagan, Miguel Ángel González-Moles, Alexander R. Kerr, Giovanni Lodi ... See all authors

First published: 31 October 2020 | https://doi.org/10.1111/odi.13704 | Citations: 94

The presence of an OPMD does indicate an increased risk for cancer of the lip or the oral cavity during the lifetime of the patient, but only a minority progress to cancer. On the other hand, in some patients with an OPMD, microinvasive carcinoma may be discovered on biopsy at the initial assessment. Patients presenting with overt clinical signs and symptoms suggestive of the presence of a “frank carcinoma”, (ie deeply ulcerated, exophytic, or indurated) would not be designated as having an OPMD.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



ORAL DISEASES

Leading in Oral, Maxillofacial, Head & Neck Medicine

REVIEW ARTICLE

Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer

Saman Warnakulasuriya, Omar Kujan, José M. Aguirre-Urizar, José V. Bagan, Miguel Ángel González-Moles, Alexander R. Kerr, Giovanni Lodi ... See all authors

First published: 31 October 2020 | https://doi.org/10.1111/odi.13704 | Citations: 94

- Leukoplakia
- Proliferative Verrucose Leukoplakia
- Erythroplakia
- Oral Submucous Fibrosis
- Oral Lichen Planus
- Actinic Keratosis
- Palatal Lesion in Reverse Smoker
- Oral Lupus Erythematosus
- Diskeratosis Congenita

Newly Included 2020 classification

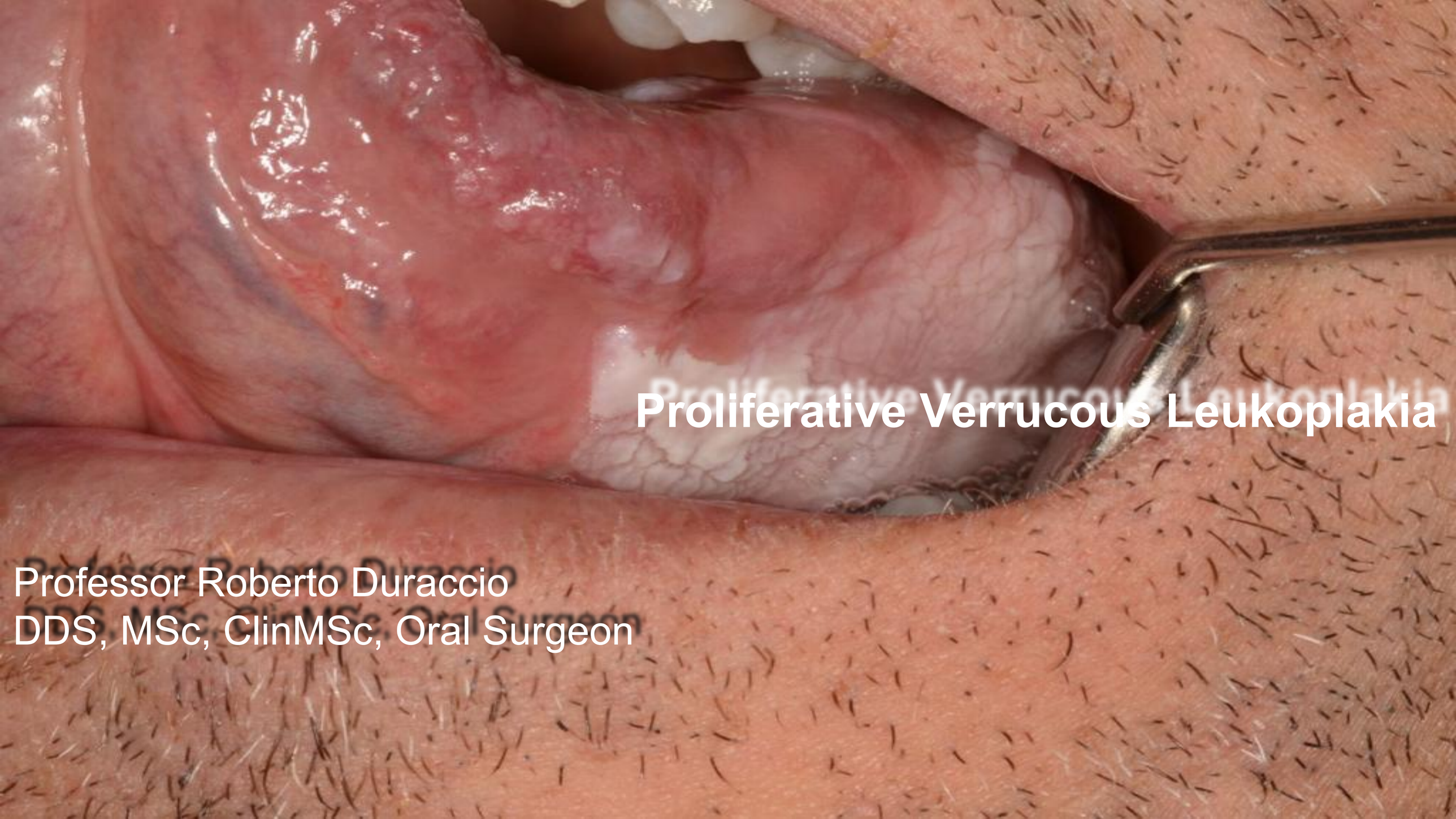
- Oral Lichenoid Lesion
- Oral Graft Vs Host Disease

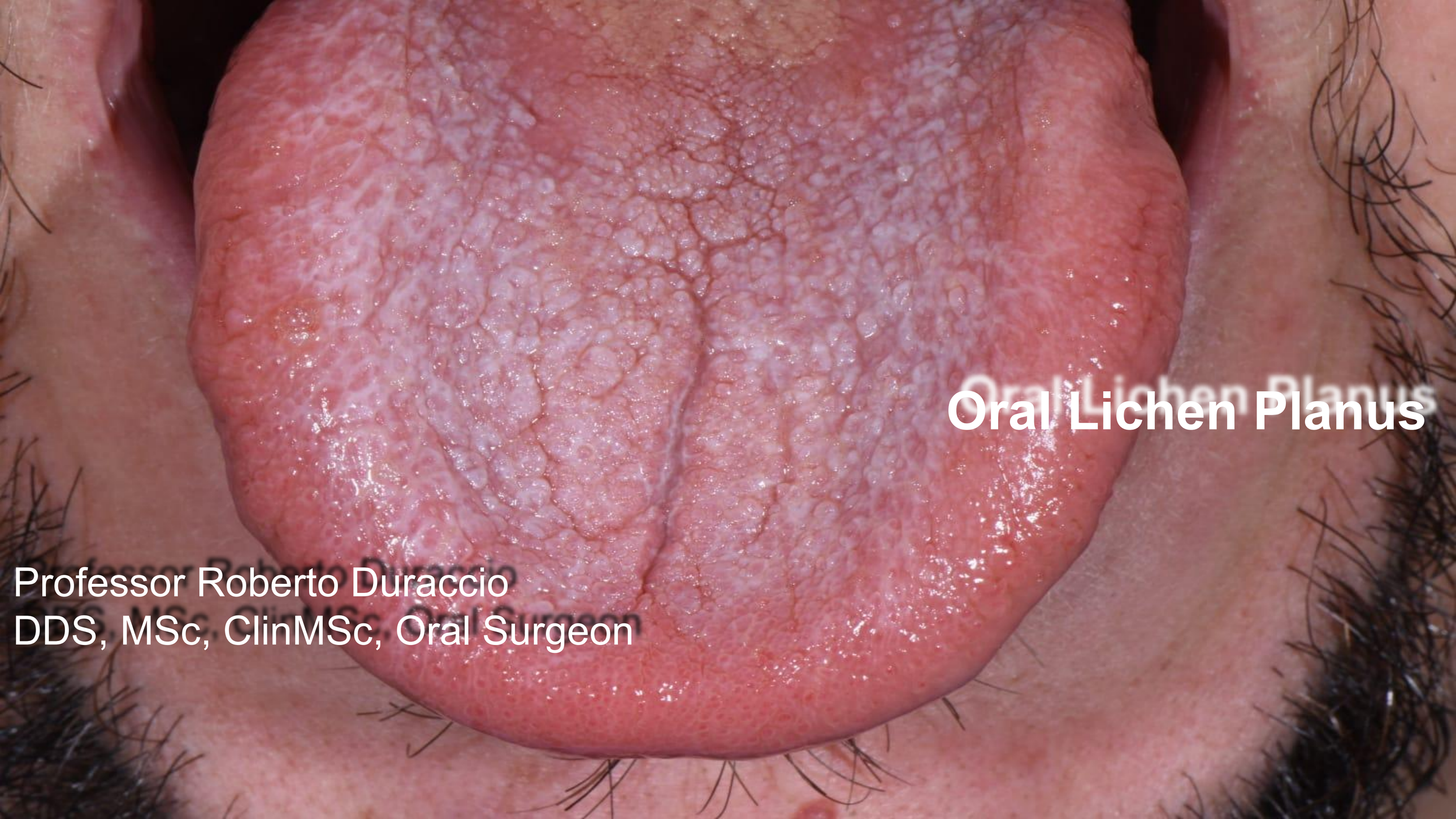
Removed from 2020 classification

- Oral Epidermolysis Bullosa
- Ipertrophic candidosys

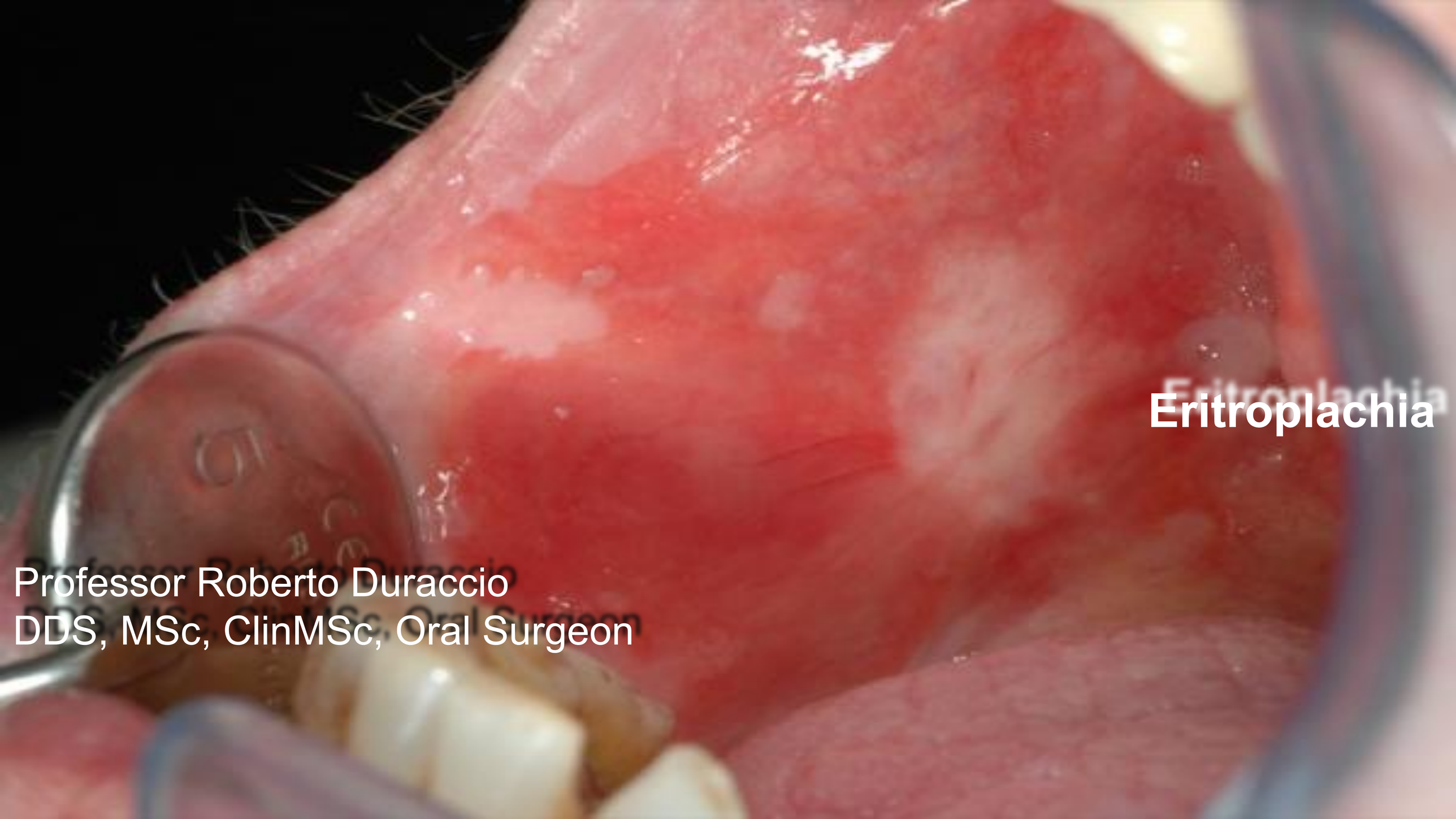
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon


Leukoplakia
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon


Proliferative Verrucous Leukoplakia
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon


Oral Lichen Planus
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon


Fibrosi Orale Sottomucosa
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon


Eritroplachia
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Cheilite Attinica

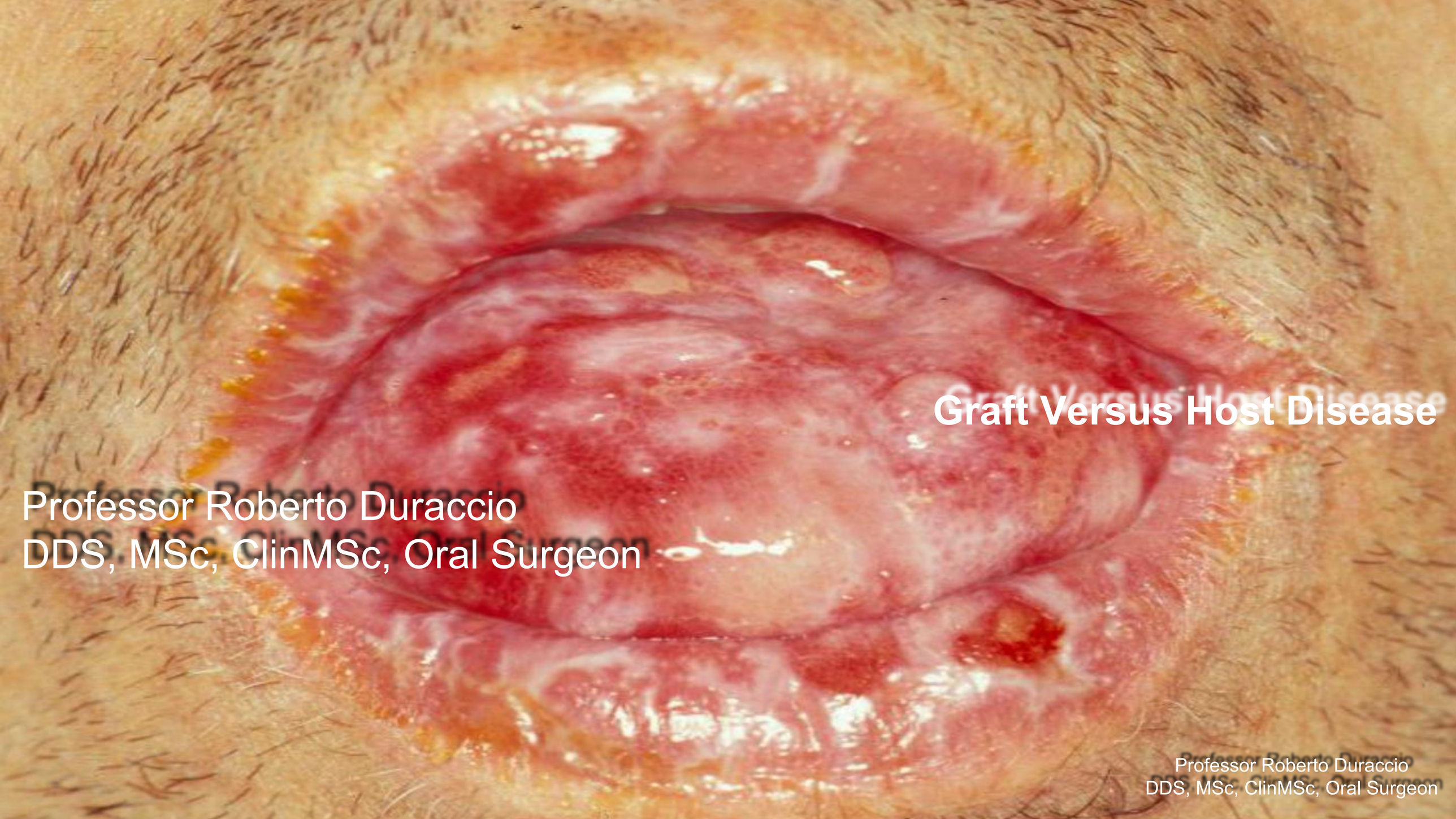
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon


Palatal Lesion in Reverse Smoker
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon


Lesioni Orali da Lupus Eritematoso
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon


Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon
Discheratosi Congenita


Lesioni Lichenoidi Orali
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon


Leukoplakia
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Leukoplakia



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Leukoplakia

“Una Placca bianca con un rischio discutibile di trasformazione maligna, escludendo altre condizioni o patologie note che non aumentano il rischio di trasformazione maligna” WHO Collaborating Centre (2007)

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Leukoplakia

Lesione della mucosa orale prevalentemente bianca che non può essere accomunata clinicamente a qualsiasi altra lesione o malattia nota; ha un aumentato rischio di trasformazione maligna rispetto alla mucosa normale, solitamente associata al consumo di tabacco, di alcool e di noci di betel, ma può anche essere di natura idiopatica. (Shanbhag 2017)

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



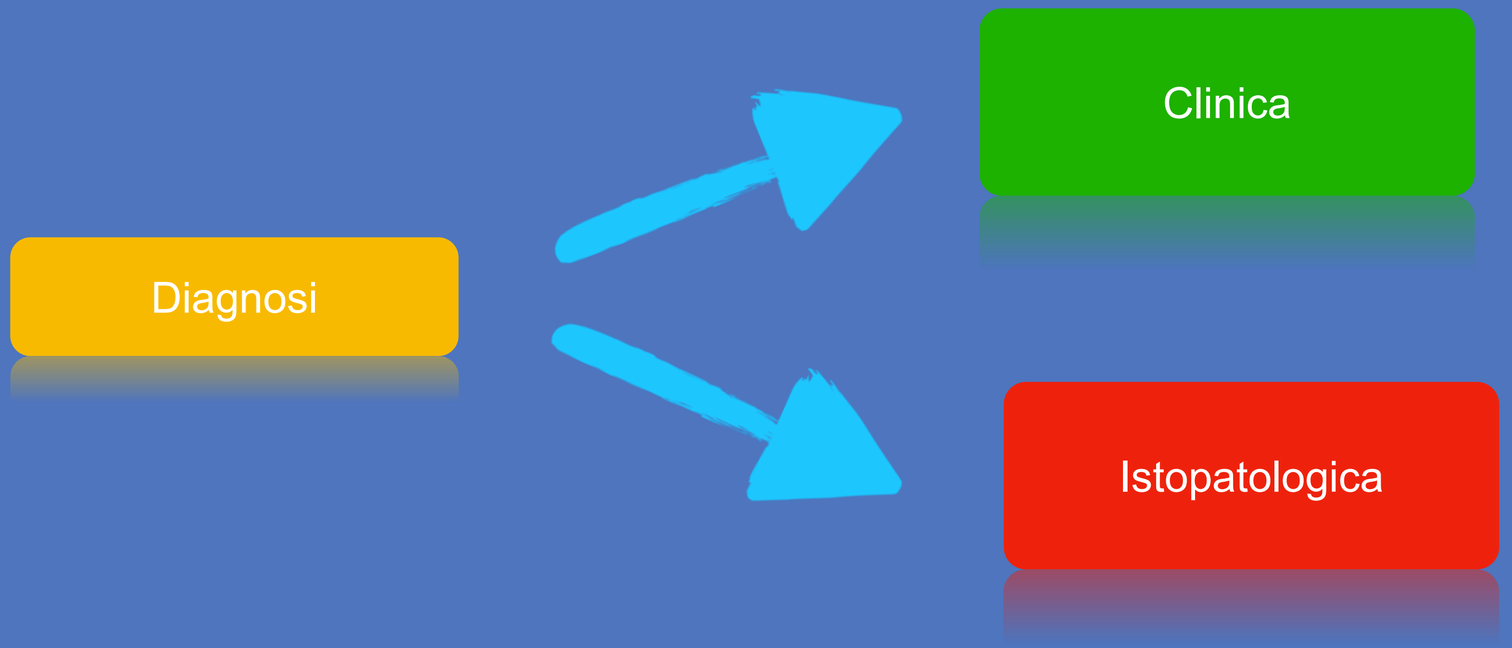
L’eziologia della leucoplachia è ignota, da ciò che emerge dalla letteratura sembrano essere fattori di rischio sia il fumo che il consumo cronico di alcool. Il ruolo che alcune famiglie di virus possano svolgere in ambito eziologico, in particolare per quanto riguarda HPV EBV sembra non vi siano ancora evidenze sufficienti.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Da un punto di vista patogenetico nelle cellule provenienti da lesioni leucoplasiche sono presenti alterazioni molecolari del DNA, in particolare deplezione di aree di geni soppressori, moltiplicazione di numero di copie di geni, aneuploidia, sovraespressione della telomerasi. Aumento del tasso di espressione del p53, sovraespressione di Integrine, MMP (1 e 9) e delle keratine.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Clinica

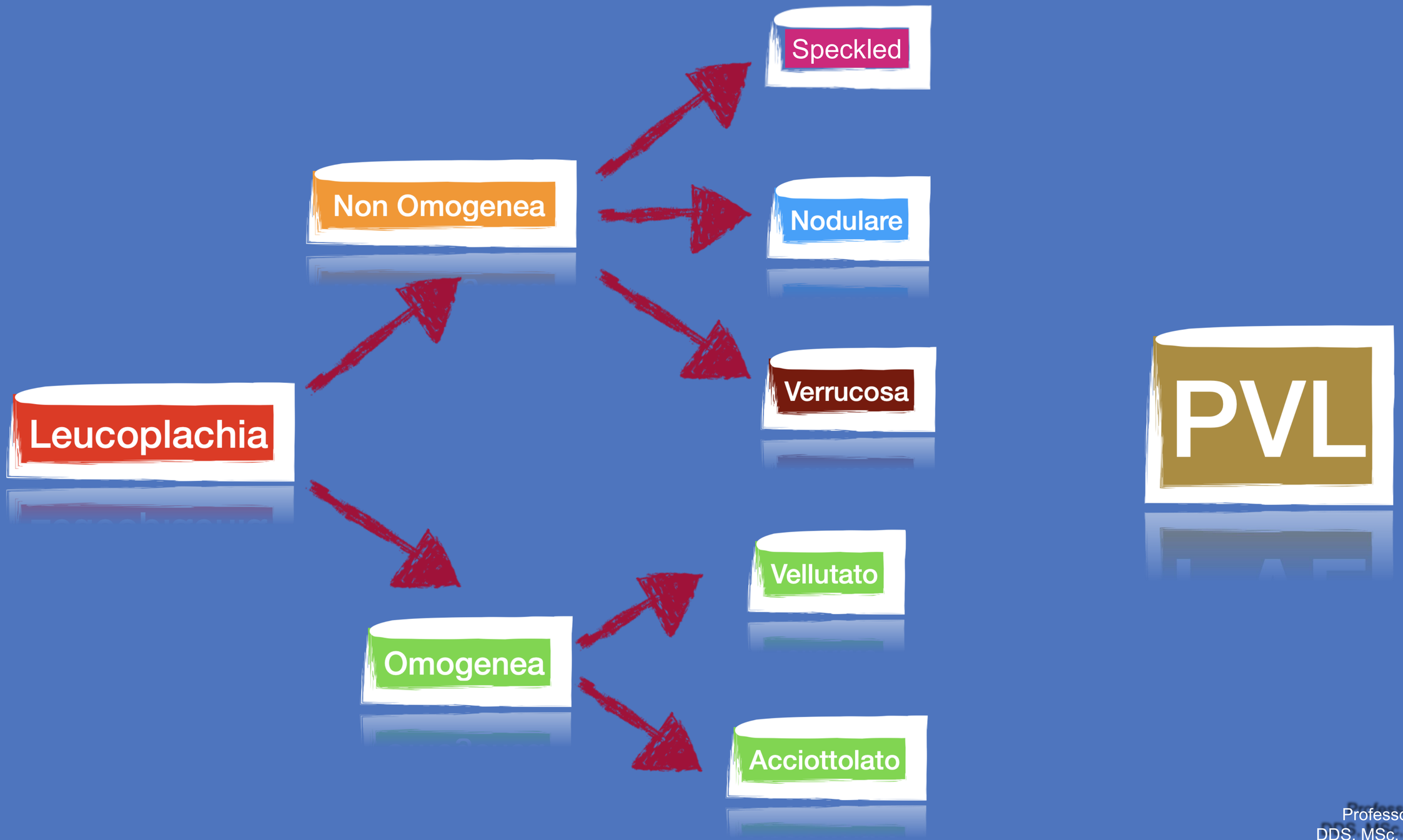
Da un punto di vista clinico possiamo distinguere le leucopolachie in due gruppi o tipologie principali ovvero omogenee e non omogenee

Le Lesioni Leucoplasiche omogenee si presentano come macchie bianche uniformi con superfici piatte o rugose che potrebbero mostrare sottili crepe o fessure. Varianti del tipo omogeneo sono le lesioni ad aspetto vellutato o acciottolato.

Le lesioni leucoplasiche non omogenee sono caratterizzate dalla presenza di aree rosse e bianche con diversi gradi di prevalenza. Le varianti delle lesioni non omogenee sono rappresentate dalla ***variante "speckled"*** in cui si osserva una lesione maculata con alternarsi di aree rosse e bianche, con le aree rosse che possono apparire anche puntiformi, vi è comunque una prevalenza di lesioni bianche (eritroleucoplachia). La ***variante nodulare*** caratterizzata da piccole escrescenze tonde o polipoidi bianche o rosse.

La ***variante verrucosa*** con superficie rugosa o increspata ma a bianco uniforme.

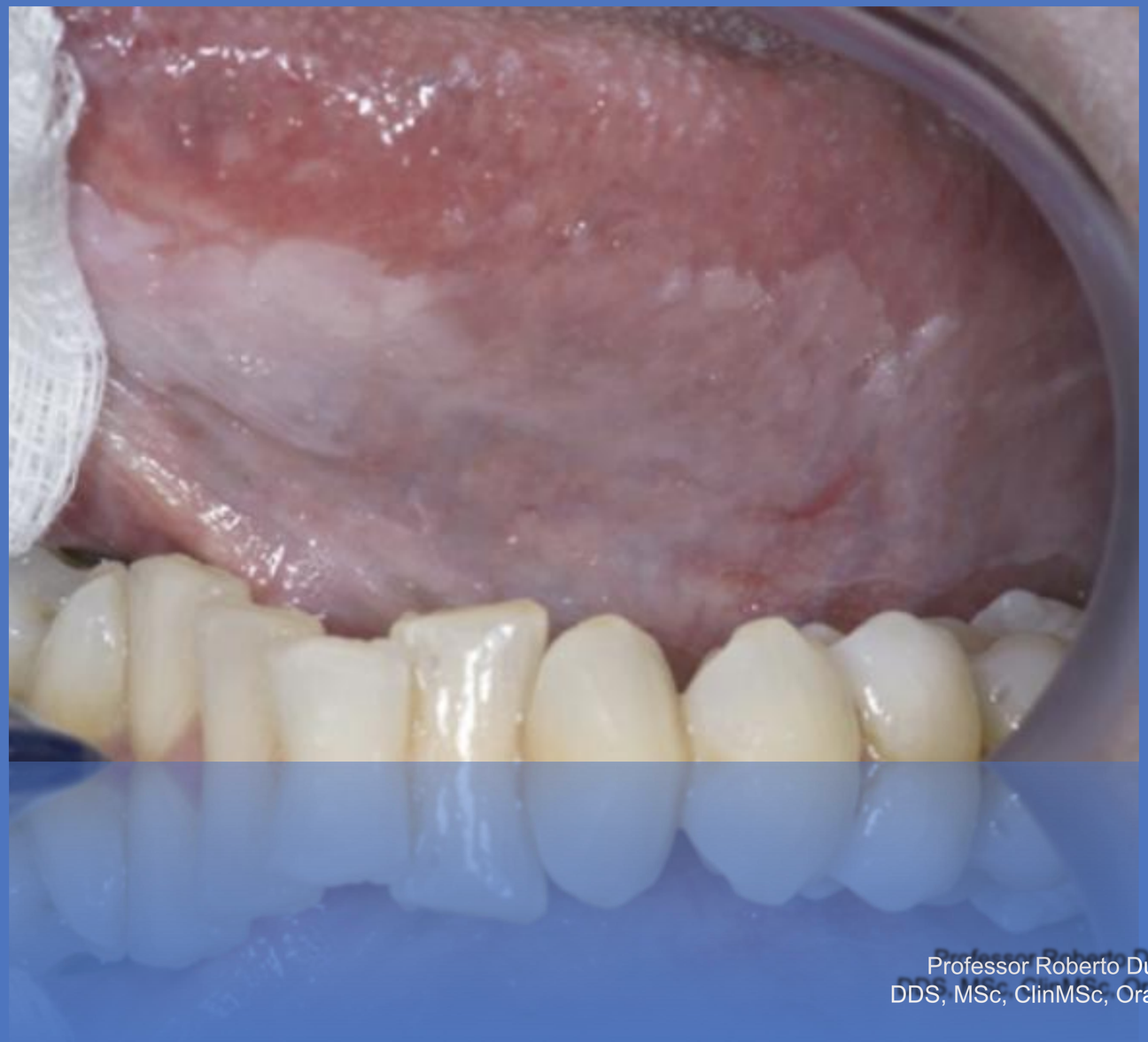
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



PVL

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Omogenea



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Non Omogenea
Variante Speckled



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Non Omogenea
Variante Nodulare



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Non Omogenea
Variante Verrucosa



Criteri di diagnostica clinica

- Macchia o placca prevalentemente bianca che non puo' essere rimossa
- La maggior parte delle leucoplachie omogenee ha limiti netti e coinvolgono un'area circoscritta, una piccola parte puo' presentare margini diffusi
- Leucoplachie non omogenee si presentano tipicamente con bordi più diffusi e possono avere componenti rosse o nodulari.
- Nessuna evidenza di irritazione traumatica cronica nell'area (ad esempio un dente aguzzo che sfrega sul lingua, una macchia bianca sulla cresta alveolare o sul cuscinetto retromolare dovuta all'attrito masticatorio, una macchia bianca sulla gengiva dovuta allo spazzolamento eccessivo dei denti)
- Non è reversibile con l'eliminazione di apparenti cause traumatiche, cioè ha caratteristica di persistenza
- Non è asportabile
- Vanno escluse altre cause

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Table 3. Definable white diseases and disorders that may have a leukoplakic appearance.

Lesion	Main diagnostic criteria
Alveolar ridge "keratosis" *	Primarily a clinical diagnosis of a flat, white aspect of the mucosa of an edentulous part of the alveolar ridge; may overlap Frictional "keratosis"
Aspirin burn	History of prolonged local application of aspirin tablets (paracetamol may cause similar changes)
Candidasis, pseudomembranous	Clinical aspect (pseudomembranous, often symmetrical pattern)
hyperplastic*	Somewhat questionable entity; some refer to this lesion as candida associated leukoplakia
Darier-White diseases	Associated with lesions of the skin and the nails; rather typical histopathology
Frictional "keratosis"*	Disappearance of the lesion within an arbitrarily chosen period of 4-8 weeks after elimination of the suspected mechanical irritation (e.g. habit of vigorous toothbrushing); therefore, it is a retrospective diagnosis only
Geographic tongue	Primarily a clinical diagnosis; characterized by a wandering pattern in time
Glassblowers lesion	Occurs only in glassblowers; disappears within a few weeks after cessation of glassblowing
Hairy leukoplakia*	Clinical aspect (bilateral localization on the borders of the tongue); histopathology (incl. EBV)
Lesion caused by a dental restoration (often amalgam)*	Disappearance of the anatomically closely related (amalgam) restoration within an arbitrarily chosen period of 4-8 weeks after its replacement; therefore, it is a retrospective diagnosis only
Leukoedema	Clinical diagnosis (incl. symmetrical pattern) of a veil-like aspect of the buccal mucosa
Lichen planus, reticular type and erythematous type	Primarily a clinical diagnosis (incl. symmetrical pattern); histopathology is not diagnostic by its own
Linea alba	Clinical aspect (located on the line of occlusion in the cheek mucosa; almost always bilateral)
Lupus erythematosus	Primarily a clinical diagnosis (incl. symmetrical pattern); almost always cutaneous involvement as well. Histopathology is not diagnostic by its own
Morsicatio (habitual chewing or biting of the cheek, tongue, lips)	History of habitual chewing or biting; clinical aspects
Papilloma and allied lesions, e.g. condyloma acuminatum, multifocal epithelial hyperplasia, squamous papilloma, verruca vulgaris	Clinical aspect; medical history; HPV typing of a biopsy may be helpful.
Skin graft, e.g. after a vestibuloplasty	History of a previous skin graft
Smokers' lesion*	Disappearance of the lesion within an arbitrarily chosen period of 4-8 weeks after cessation of the tobacco habits; therefore, it is a retrospective diagnosis only
Smokers' palate ('stomatitis nicotinica')	Clinical aspect; history of smoking
Syphilis, secondary ('mucous patches')	Clinical aspect; demonstration of T. pallidum; serology
Verrucous hyperplasia and verrucous carcinoma	Primarily histopathological entities
White sponge nevus	Family history; clinical aspect (often symmetrical pattern)

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Istopatologia

Le caratteristiche di base da un punto di vista istopatologico sono l'ipercheratosi, l'ipergranulosi e l'acantosi.

Ipercheratosi è l'ispessimento dello strato cheratosico, si può presentare come **iperortocheratosi** se vi è la perdita dei nuclei delle cellule in tale strato **iperparacheratosi** se le cellule conservano il nucleo.
Ipergranulosi è l'ispessimento dello strato granuloso
Accantosi è l'ispessimento dello strato spinoso

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Management and Treatment

Biopsy
Follow up
Surgery
Therapy

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Management and Treatment

Proponiamo la terapia come prevenzione della trasformazione maligna. La terapia è fondamentalmente di tipo chirurgico, in maniera tradizionale o mediante l'utilizzo di laser . Ci sono studi in letteratura che mettono in evidenza la possibilità di utilizzare lycopeni e retinoici a livello sistemico e bleomicina locale.

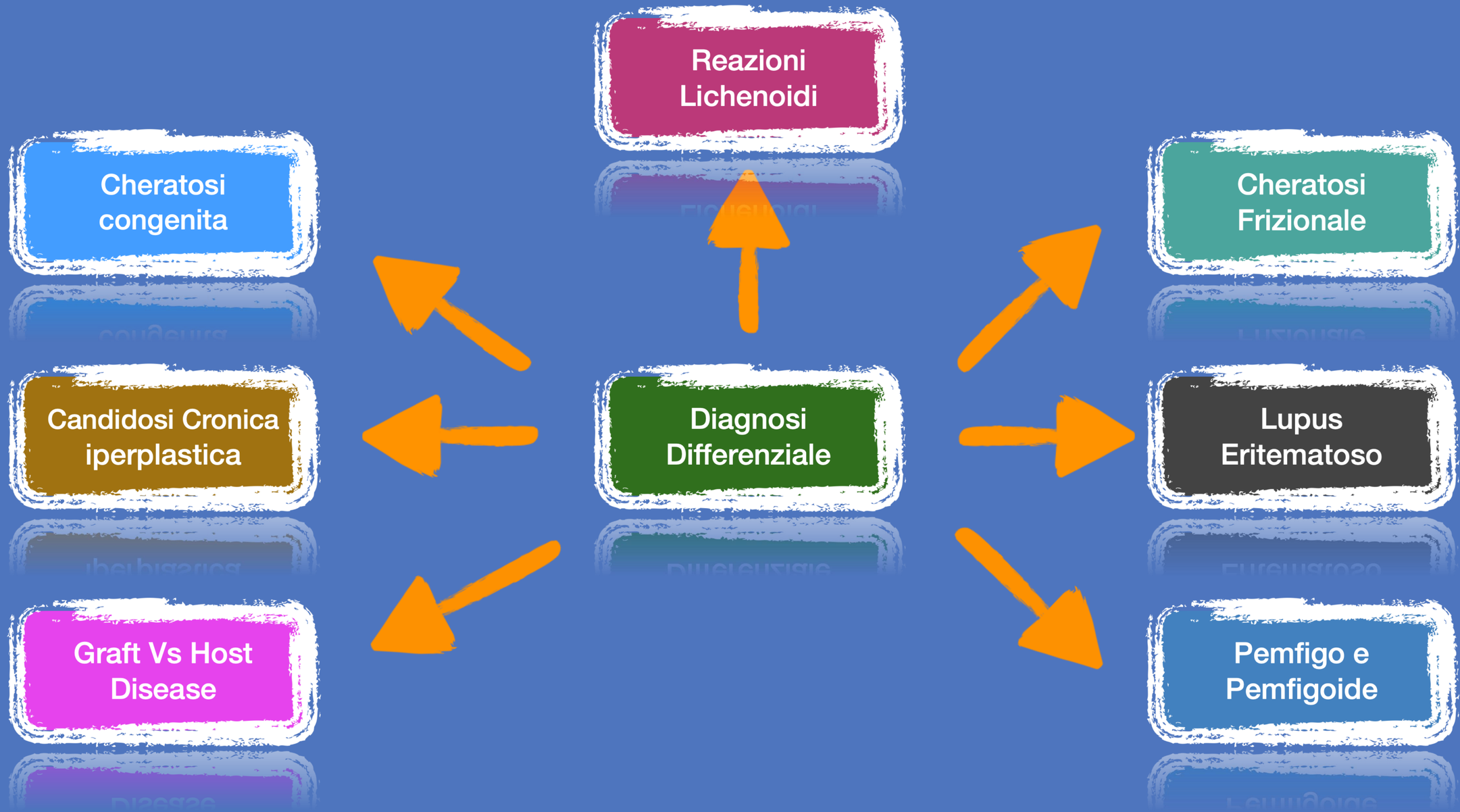
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

La Diagnosi Differenziale

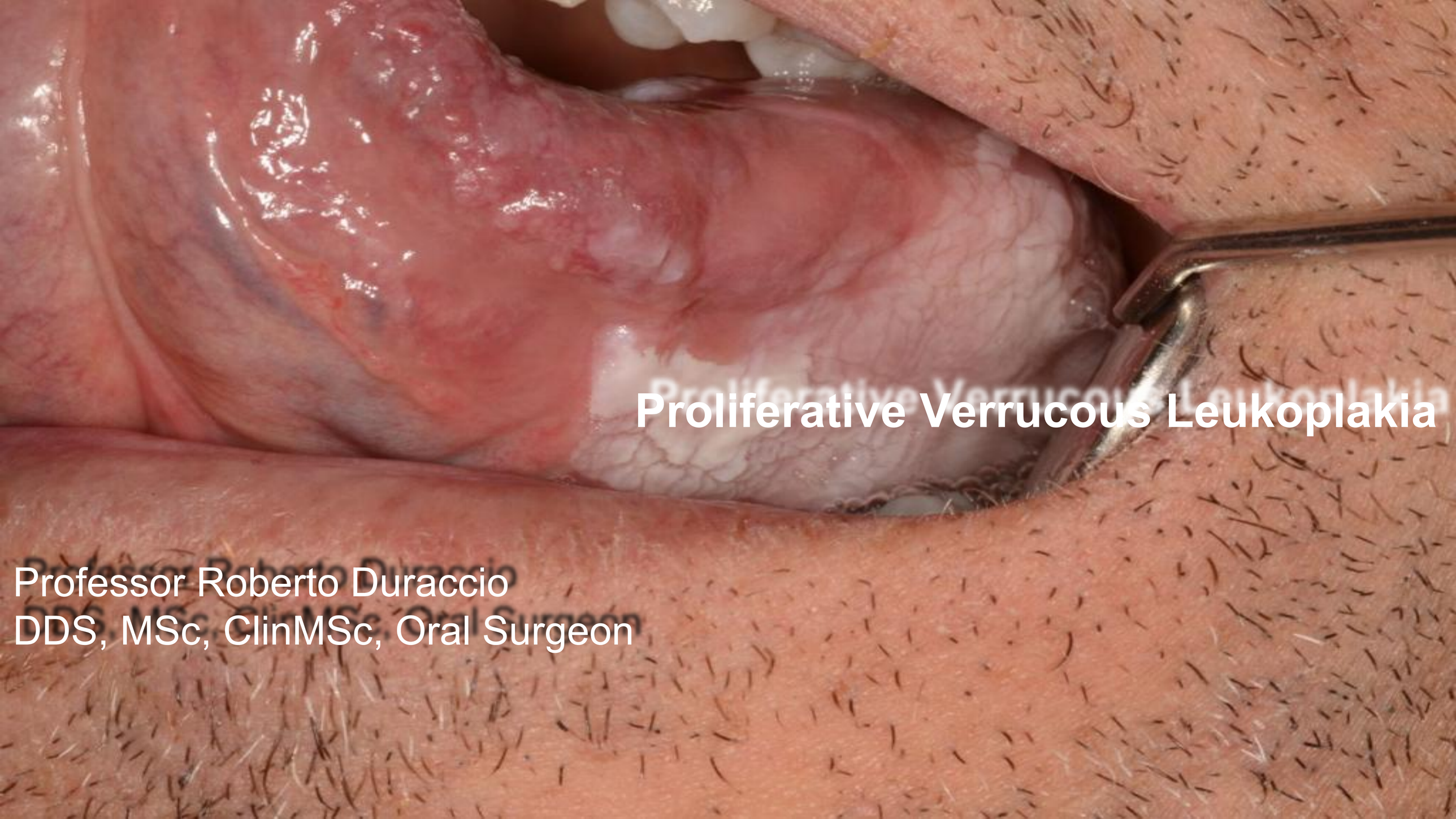
Esercizio intellettuale di sintesi delle conoscenze orientato all’emersione di elementi distintivi di diverse manifestazioni orali riconducibili ad una condizione di malattia

(R.Duraccio)

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon


Proliferative Verrucous Leukoplakia
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



“Disturbo progressivo, esteso, persistente ed irreversibile caratterizzato dalla presenza di molteplici leucoplachie che frequentemente diventano verrucose”. (WHO - 2020)

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

oral pathology

Editor:
JAMES J. SCIUBBA, D.M.D., Ph.D.
American Academy of Oral Pathology
Department of Dentistry
Long Island Jewish-Hillside Medical Center
New Hyde Park, New York 11042

Proliferative verrucous leukoplakia

A long-term study of thirty patients

Louis S. Hansen, D.D.S., James A. Olson, D.D.S.,** and Sol Silverman, Jr., D.D.S.,****
San Francisco, Calif.

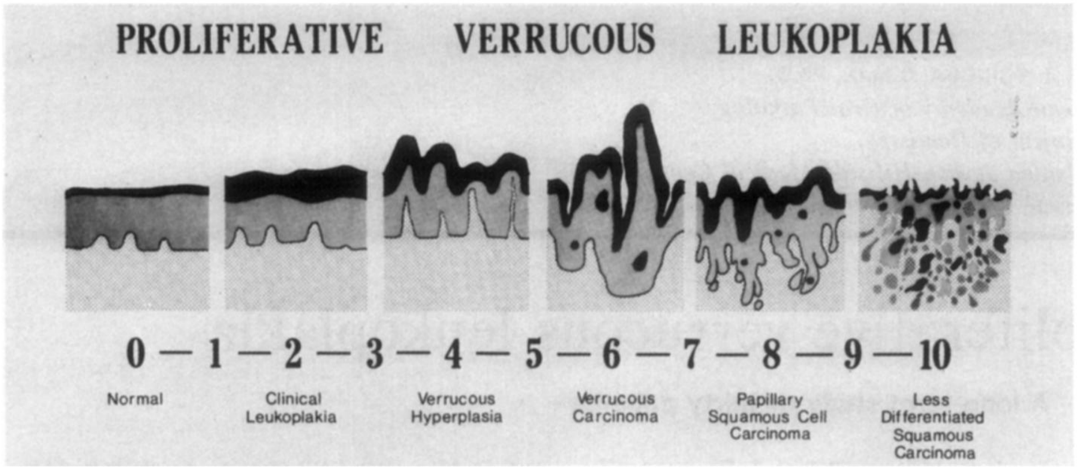
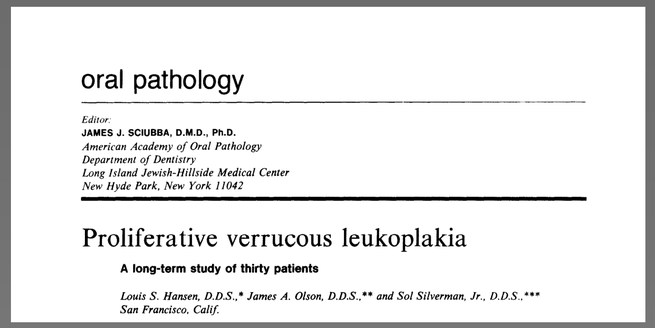


Fig. 1. Diagram illustrating the histologic criteria used to grade proliferative verrucous leukoplakia (PVL) on a scale of 1 to 10. Grade 0 illustrated is from normal mucosa of hard palate.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



oral pathology

Editor:
JAMES J. SCIUBBA, D.M.D., Ph.D.
American Academy of Oral Pathology
Department of Dentistry
Long Island Jewish-Hillside Medical Center
New Hyde Park, New York 11042

Proliferative verrucous leukoplakia

A long-term study of thirty patients

Louis S. Hansen, D.D.S.,* James A. Olson, D.D.S.,** and Sol Silverman, Jr., D.D.S.,***
San Francisco, Calif.

Gradi di PVL secondo Hansen

- **Grado Zero Mucosa normale**
- **Grado 1 assenza di alterazioni patologiche**
- **Grado 2 e 3 Ipercheratosi e lieve o assente displasia**
- **Grado 4 e 5 Proliferazione papillare esofitica non vi è evidenza di invasione e vi può essere lieve displasia. A questo grado non vi è possibilità di distinzione con l'iperplasia verrucosa**
- **Grado 6 e 7 Proliferazione papillare esofitica con una crescita "discendente" di epitelio squamoso ben differenziato che determina un alterazione della rete ridge che ci appare caratteristicamente orientata a "guglia di chiesa" o galloni dei gradi militari. Le membrane basali appaiono intatte nonostante l'invasione della lamina propria ed in alcuni casi anche delle ghiandole salivari e del muscolo scheletrico.**
- **Grado 8 e 9 Proliferazione esofitica di epitelio squamoso ben differenziato, con una riduzione della distanza tra le papille della rete ridge , con la scomparsa della membrana basale. Il quadro istologico somiglia a quello del carcinoma squamo-papillare.**
- **Grado 10 Perdita di coesione cellulare con invasione degli strati sottostanti, presenza di cellule tumorali moderatamente o scarsamente differenziate. Quadro difficilmente di estinguibile da un OSCC.**

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Dunque possiamo definire la PVL come uno spettro di disordini della mucosa orale che inizialmente si manifesta come lesione focale bianca a placca aderente, successivamente assume la caratteristica della multifocalità e l'aspetto eterogeneo e molto spesso verruciforme. Le lesioni spesso coinvolgono la gengiva aderente ed assumono un aspetto circonferenziale rispetto agli elementi dentari. Vi è una prevalenza nel sesso femminile. Il decorso della malattia è inesorabile con un tasso di trasformazione in ora squamous cells carcinoma che si attesta all'incirca al 50%.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Da un punto di vista istopatologico al netto della classificazione di Hansen del 1985 non vi è al momento una unicità di caratteristiche che ci possa far in maniera inequivocabile orientare verso la diagnosi di PVL. Si arguisce pertanto la vera e propria “Challenge” rappresentata da tale entità e la necessità da parte del clinico di correlati i dati istopatologici con i dati clinici e quelli epidemiologici.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Head and Neck Pathology (2021) 15:572–587
https://doi.org/10.1007/s12105-020-01262-9

ORIGINAL PAPER

Proliferative Verrucous Leukoplakia: An Expert Consensus Guideline for Standardized Assessment and Reporting

Lester D. R. Thompson[1] · Sarah G. Fitzpatrick[2] · Susan Müller[3] · Ellen Eisenberg[4] · Jasbir D. Upadhyaya[5] · Mark W. Lingen[6] · Nadarajah Vigneswaran[7] · Sook-Bin Woo[8] · Indraneel Bhattacharyya[2] · Elizabeth A. Bilodeau[9] · Roman Carlos[10] · Mohammed N. Islam[2] · Marino E. Leon[11] · James S. Lewis Jr.[12] · Kelly R. Magliocca[13] · Haresh Mani[14] · Mitra Mehrad[12] · Bibianna Purgina[15] · Mary Richardson[16] · Bruce M. Wenig[17] · Donald M. Cohen[2]

Received: 19 October 2020 / Accepted: 26 November 2020 / Published online: 7 January 2021
© This is a U.S. government work and not under copyright protection in the U.S.; foreign copyright protection may apply 2021

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Abstract

The many diverse terms used to describe the wide spectrum of changes seen in proliferative verrucous leukoplakia (PVL) have resulted in disparate clinical management. The objective of this study was to produce an expert consensus guideline for standardized assessment and reporting by pathologists diagnosing PVL related lesions. 299 biopsies from 84 PVL patients from six institutions were selected from patients who had multifocal oral leukoplakic lesions identified over several years (a minimum follow-up period of 36 months). The lesions demonstrated the spectrum of histologic features described in PVL, and in some cases, patients developed oral cavity squamous cell carcinoma (SCC). An expert working group of oral and maxillofacial and head and neck pathologists reviewed microscopic features in a rigorous fashion, in combination with review of clinical photographs when available. The working group then selected 43 single slide biopsy cases for whole slide digital imaging (WSI) review by members of the consensus conference. The digital images were then reviewed in two surveys separated by a washout period of at least 90 days. Five non-PVL histologic mimics were included as controls. Cases were re-evaluated during a consensus conference with 19 members reporting on the cases. The best inter-observer diagnostic agreement relative to PVL lesions were classified as "corrugated ortho(para)hyperkeratotic lesion, not reactive" and "SCC" (chi-square $p = 0.015$). There was less than moderate agreement (kappa < 0.60) for lesions in the "Bulky hyperkeratotic epithelial proliferation, not reactive" category. There was $\geq$ moderate agreement (> 0.41 kappa) for 35 of 48 cases. This expert consensus guideline has been developed with support and endorsement from the leadership of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology and the North American Society of Head and Neck Pathologists to recommend the use of standardized histopathologic criteria and descriptive terminology to indicate three categories of lesions within PVL: (1) "corrugated ortho(para)hyperkeratotic lesion, not reactive;" (2) "bulky hyperkeratotic epithelial proliferation, not reactive;" and (3) "suspicious for," or "squamous cell carcinoma." Classification of PVL lesions based on a combination of clinical findings and these histologic descriptive categories is encouraged in order to standardize reporting, aid in future research and potentially guide clinical management.

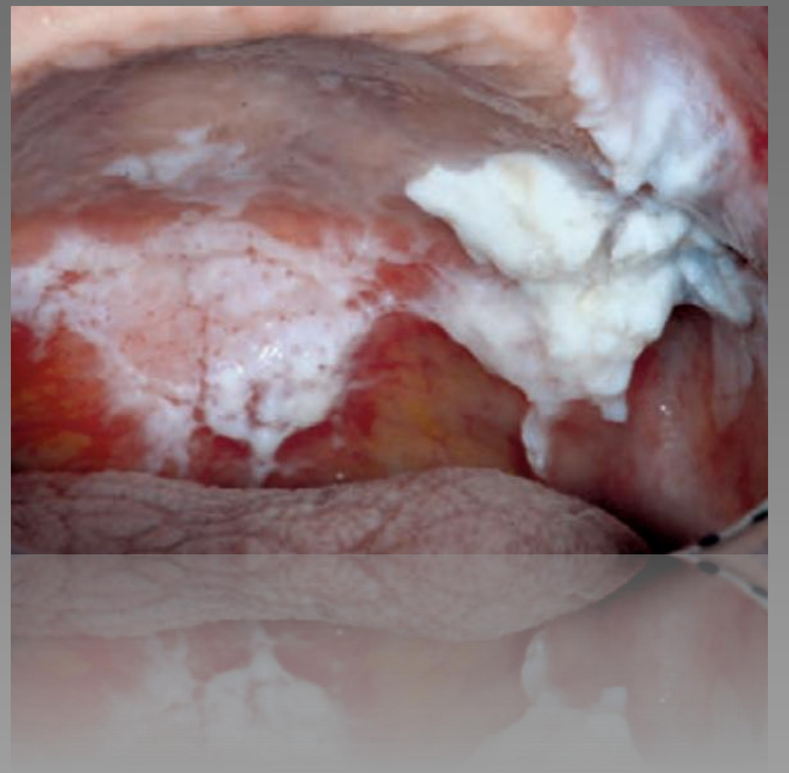
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Management and Treatment

Il Trattamento della PVL è prevalentemente un trattamento chirurgico, attraverso la chirurgia classica o la chirurgia laser. Recentemente sono stati proposti anche altri approcci come l’utilizzo dell’acido delta aminolevulanico(ALA).

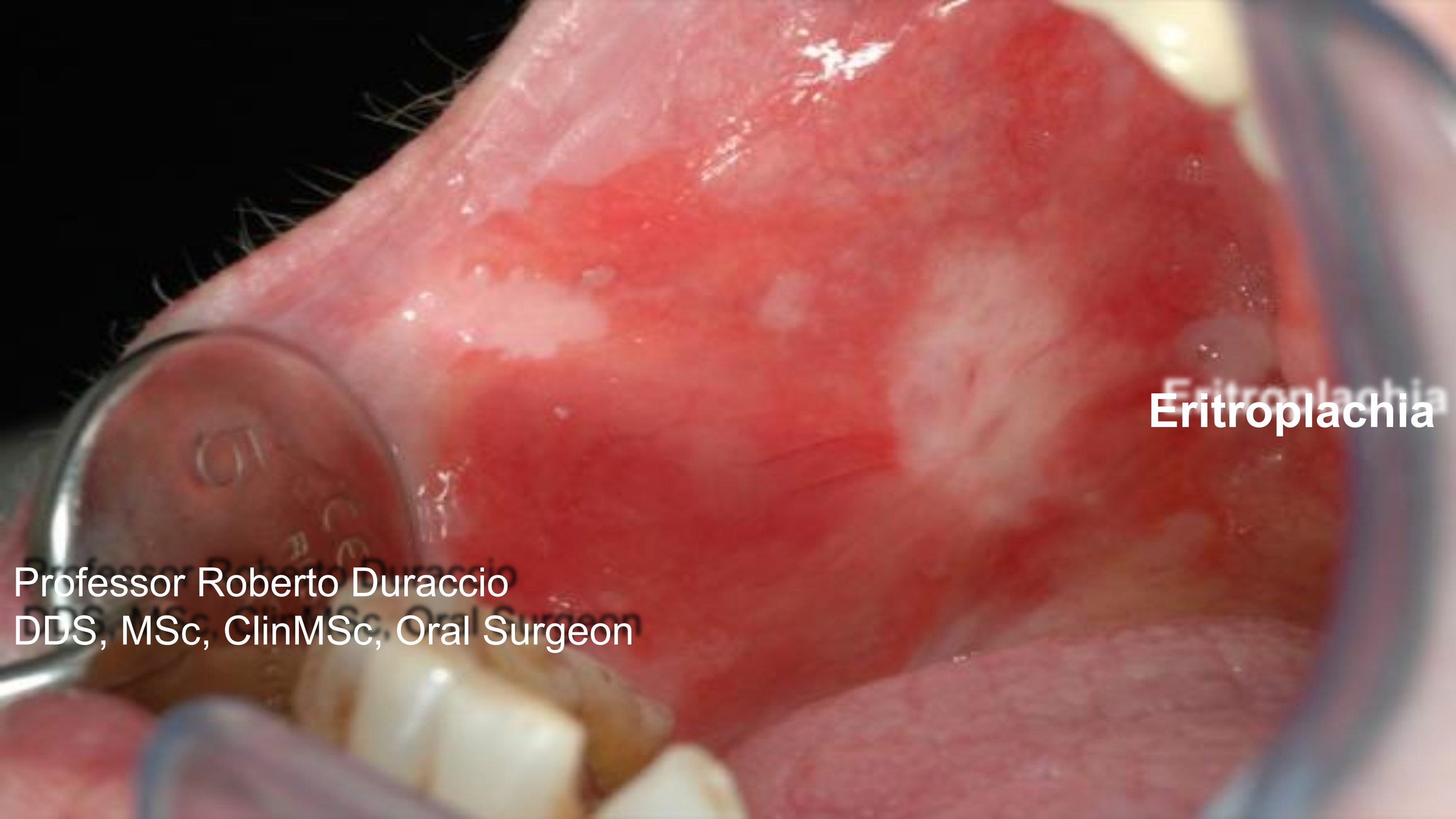
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon







Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon


Eritroplachia
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

“Qualsiasi lesione delle mucosa orale che si presenta come una placca vellutata rosso vivo che non può essere, ne clinicamente ne patologicamente, correlata ad altra condizione clinica nota.” (WHO)

Eritroplachia

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



In sostanza da un punto di vista clinico l’eritroplachia la possiamo definire come una variante rossa della leucoplachia. La lesione si manifesta come un’area rossa ben delimitata generalmente a superficie liscia, vellutata. Superficialmente può apparire liscia, granulare o nodulare.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Le forme cliniche che possiamo osservare sono l'eritroplachia granulare caratterizzata da chiazze rosse a superficie irregolare, granulare, intervallate da macchie bianche o gialle.
Una forma a macchie bianche piccole ed irregolari sparse nell'eritroplachia, definita forma maculata o "speckled leucoplachia".
Una forma a chiazze bianche più grandi definita eritroleucoplachia.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



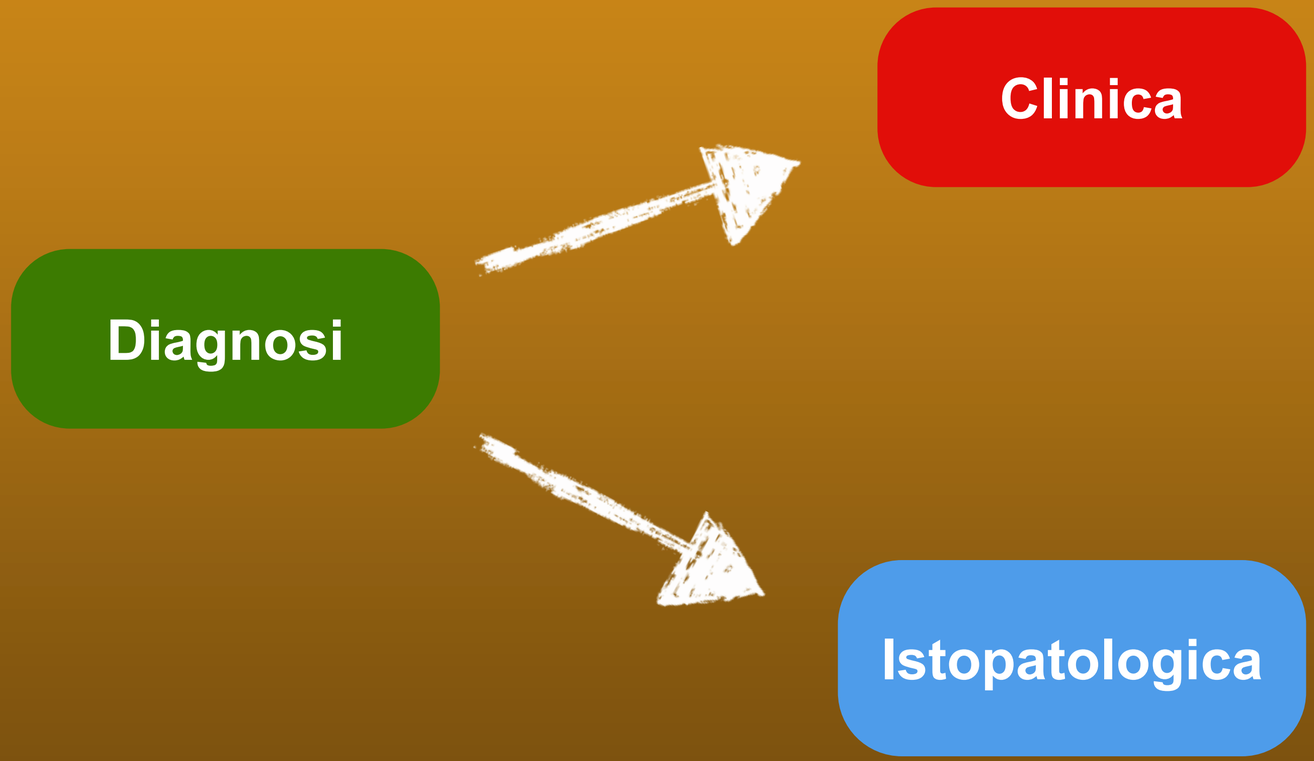
Le localizzazioni tipiche dell’eritroplachia sono il ventre linguale, il palato molle, il pavimento della bocca e l’area peritonsillare. Generalmente è asintomatica anche se in taluni casi si può manifestare una sensazione di bruciore.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



L’eziologia è ignota, i fattori di rischio sono gli stessi osservati nella leucoplachia. Da un punto di vista patogenetico in letteratura è riportata un’alta frequenza di mutazioni sul gene p53, con una polisemia del cromosoma 7

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Clinica

I segni clinici determinanti che ci fanno orientare la nostra ipotesi diagnostica verso l'eritroplachia sono fondamentalmente rappresentati dal riscontro di un'area ben delimitata di mucosa orale che ci appare di colore rosso vivo e che può avere una superficie vellutata piana, talvolta leggermente in rilievo oppure mostrarsi rugosa. Molto importanti sono le forme miste con piccolissimi chiazze bianche o con aree più ampie.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Istopatologica

Non vi è una vera e propria sequela di caratteristiche istopatologiche tali da poter identificare in maniera certa ed univoca l'eritroplachia. La caratteristica più importante è l'alto grado di trasformazione maligna di tali lesioni, più o meno prossimo al 35%. La caratteristica istologica più importante in tali lesioni è la displasia. Il 51% delle eritroplachie ospita già un carcinoma al momento della biopsia, il 40% una displasia severa o un carcinoma in situ ed il 9% una displasia lieve.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Forma Piana Vellutata



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Forma Micro aree Bianche “Speckled"

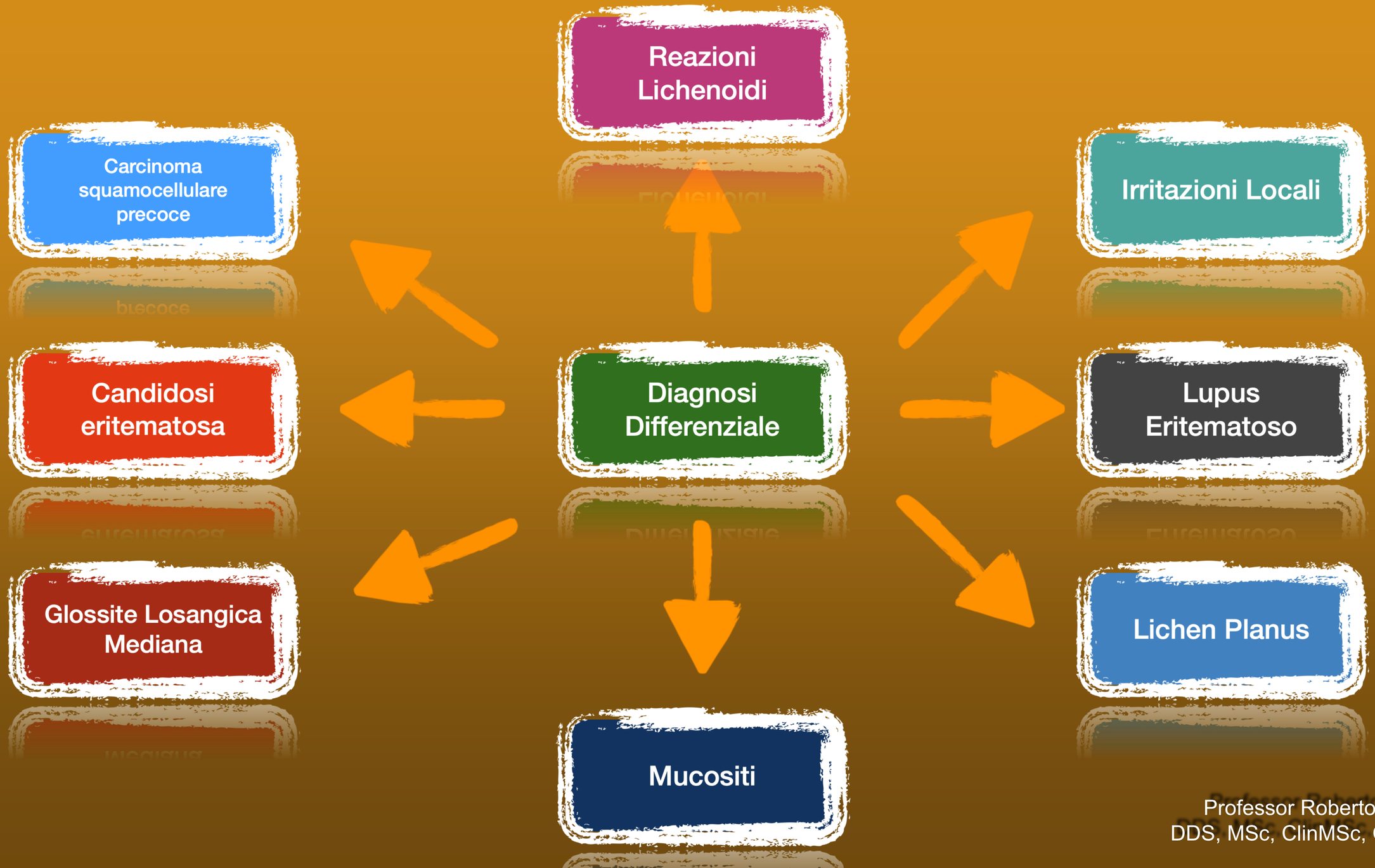


Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Forma Maculare
Eritroleucoplachia



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Management and Treatment

La terapia dell’eritroplachia è sostanzialmente rappresentata dalla chirurgia. Se emerge dalla biopsia il riscontro di una displasia severa o di un carcinoma in situ va radicalizzato l’intervento mentre va impostato un follow up serrato in caso di displasia leve o moderata. Molto efficace in questi casi è l’uso del laser.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

DOI: 10.1111/odi.12709

PROF SCULLY MEMORIAL ISSUE

WILEY ORAL DISEASES

Oral erythroplakia—What is it?

P Holmstrup

P Holmstrup

Section of Periodontology, Oral Microbiology, Oral Radiology, Oral Surgery, Oral Physiology, and Community Dentistry, Department of Odontology, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Correspondence
Palle Holmstrup, Section 1, Periodontology, Oral Microbiology, Oral Radiology, Oral Surgery, Oral Physiology, and Community Dentistry, Department of Odontology, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen N, Denmark.
Email: pah@sund.ku.dk

Oral erythroplakia is a rare type of lesion, and little is known about the origin of the lesion. It has traditionally been described as the red counterpart of oral leukoplakia, which implies that it is a red lesion that cannot be characterized clinically or pathologically as any other definable lesion. A definition by exclusion is less satisfactory than a positive description to define a lesion, and as erythroplakia probably is related to lichenoid lesions, a new approach to perceive the lesion is proposed based on the clinical features of a fiery red, sharply demarcated lesion situated at a slightly lower level than the surrounding mucosa. Such a definition would probably help clinicians distinguish erythroplakia from other red lesions of the oral mucosa. Although the course of such lesions varies, a significant proportion will develop malignancy, which is why they should be followed at short intervals.

KEYWORDS
oral erythroplakia, oral leukoplakia, premalignancy

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

DOI: 10.1111/odi.12709

PROF SCULLY MEMORIAL ISSUE

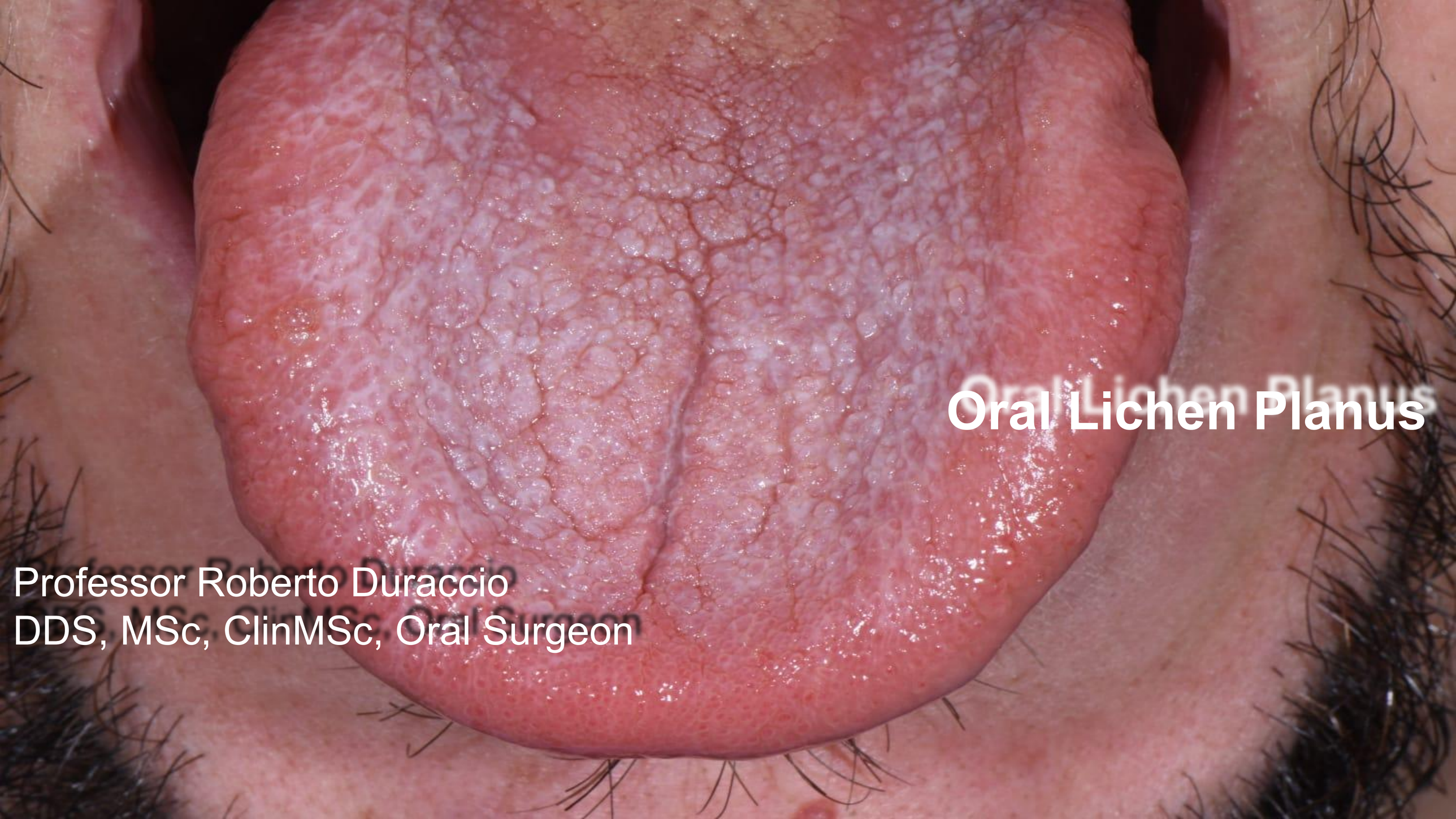
WILEY ORAL DISEASES

Oral erythroplakia—What is it?

P Holmstrup

At the present stage of knowledge, it may therefore be recommended to regard and handle the described lesions as erythroplakias to ensure sufficient control and increased knowledge. If we want to learn more about the nature of the premalignant lesions, we must at least describe and follow lesions, which resemble one another, and we must accept that disease processes are always modified by factors dependent on the single individual affected, which is why some lesions may develop carcinomas while others may resolve spontaneously or after removal of irritants.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon


Oral Lichen Planus
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Disturbo infiammatorio cronico ad eziologia sconosciuta con caratteristiche remissioni e recidive , che si manifestano come lesioni bianche reticolari accompagnate o meno da aree atrofiche, erosive, ulcerative ed a placca. Le lesioni sono spesso bilaterali e simmetriche. La gengivite desquamativa può essere una caratteristica.
WHO 2020

Oral Lichen Planus

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Il Lichen Planus Orale(OLP) è un disturbo infiammatorio cronico ad eziologia sconosciuta, la cui patogenesi autoimmunitaria è legata all'attività citotossica di linfociti TCD8+ nei confronti dei cheratinociti dello strato basale. Tipico di tale disturbo è l'infiltrato linfocitario sotto la membrana basale(Like Band).

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



La patogenesi del Lichen Planus Orale si esprime attraverso l’infiltrazione dei linfociti TCD8+ citotossici che inducono l’apoptosi delle cellule basali dell’epitelio orale. I Linfociti T CD8+ vengono attivati dal complesso maggiore di istocompatibilità MHC - 1 dei cheratinociti dello strato basale, oppure indirettamente mediante cellule presentanti l’antigene APC a loro volta attivate da linfociti Th1 CD4+

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

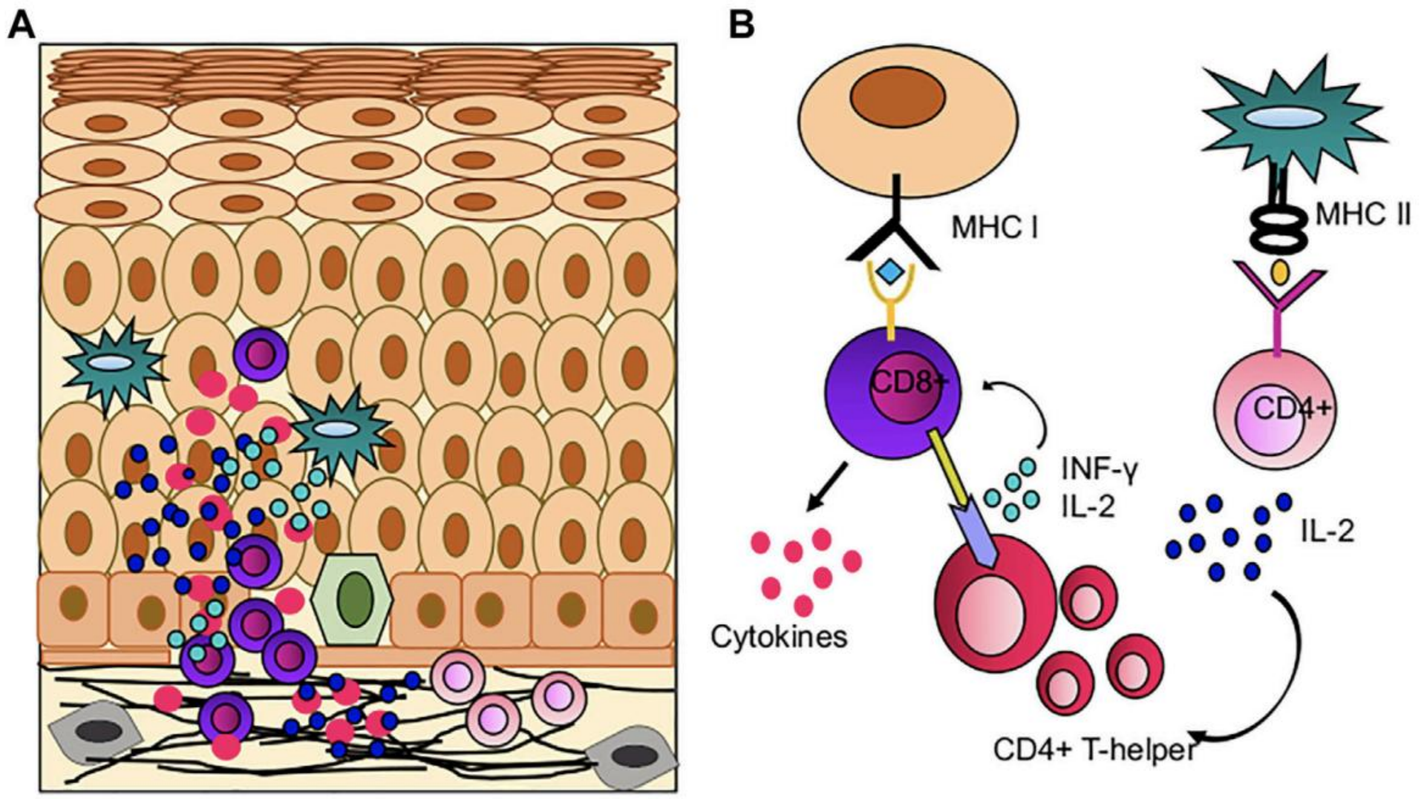


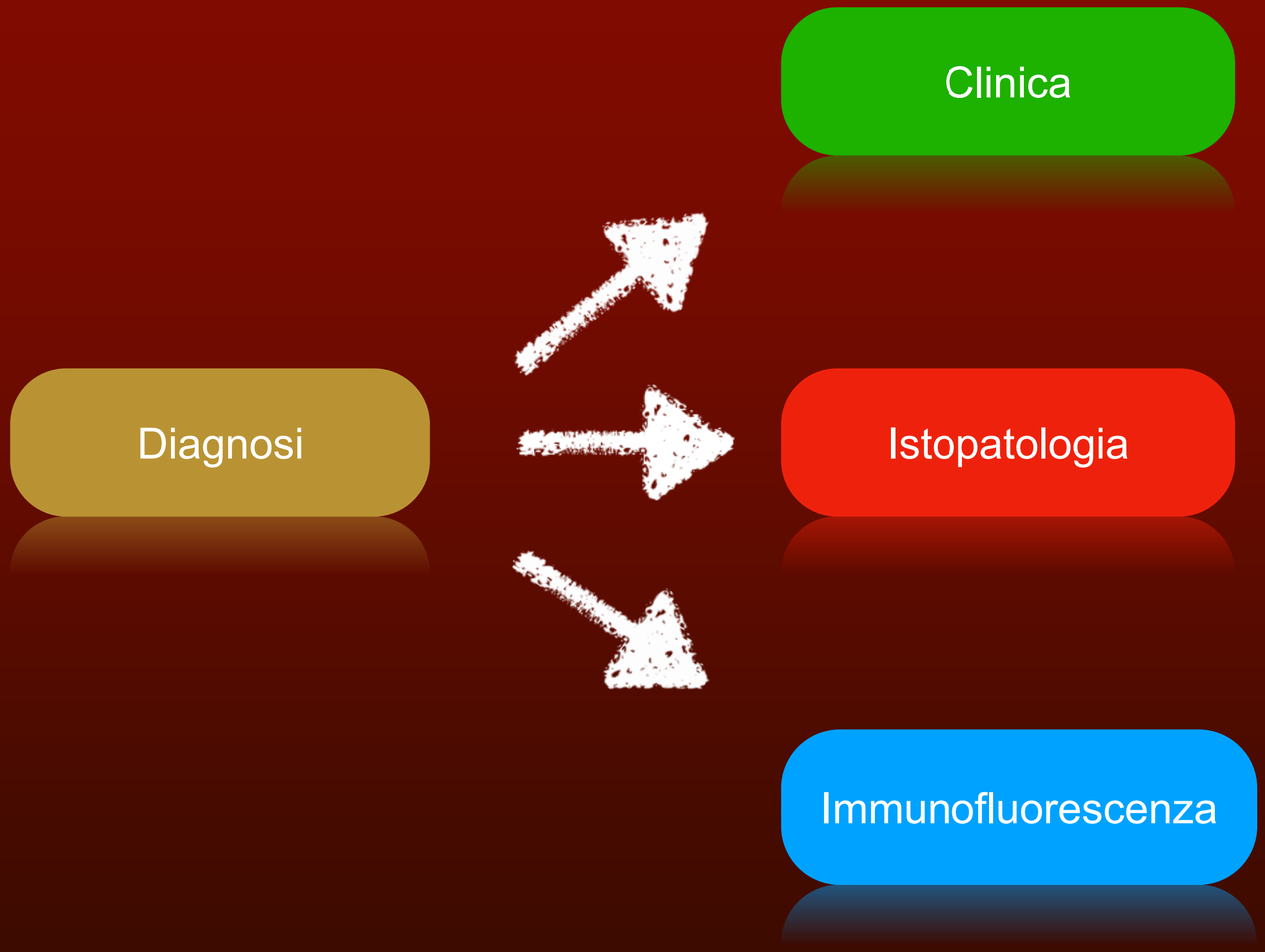
FIGURE 4 | Role of immune cells in OLP pathogenesis; **(A)** Immune infiltration in OLP, $CD8^+$ T cells mediated hyperimmune activation leading to apoptosis of basal keratinocytes. **(B)** Possible mechanism of hyperimmune response in buccal mucosa, where $CD8^+$ T cells are activated by oral keratinocytes and $CD4^+$ T cells.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



I linfociti Th1 CD4+ possono a loro volta differenziarsi in Th2, Th9 o Th17 in funzione delle citochine ambientali, l'IL4 e l'IL6 giocano un ruolo determinante nella differenziazione dei linfociti Th1 in Th9 e Th17. L'iperespressione della proteina p53 nelle cellule della linea basale sembra essere correlata con il grado di displasia. Nella matrice extracellulare un ruolo determinante lo svolgono le MMP2 e 3, il TNF-α, l'IL6 e la COX2. La soppressione di c-ErbB2 nell' OLP sembrerebbe essere un importante indicatore di trasformazione maligna e di carcinogenesi

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Clinica

Clinicamente il Lichen Planus Orale si presenta con delle lesioni tipiche, strie, anelli, reticoli sullo sfondo eritematoso. Generalmente sono simmetriche e si possono manifestare sulla lingua, sulla gengiva, sulla mucosa geniena e nella guancia.
Tali lesioni sono molto definiti e ci appaiono come elementi figurati, alcuni di essi quali le strie di Wickham, e le lesioni reticolari assumono la dignità di lesioni patognomoniche

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Clinica

Le espressioni cliniche di Lichen Planus Orale codificate sono sei ovvero le forme reticolare, atrofica, erosiva, papulare, a placca e bolloso. La forma più comune è quella reticolare, la forma a placca è più diffusa nei soggetti fumatori mentre esiste anche una forma pigmentata tipica dei soggetti di pelle scura.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Clinica

- **La forma reticolare** si manifesta con delle lesioni che somigliano appunto ad un reticolo, sono ben definite e spesso sono associate a delle strie che si dipartono da un anello(Strie di Wickham).
- **La forma erosiva** si presenta come aree eritematose e atrofiche circondate da sottili strie cheratosiche.
- **La forma a placca** somiglia molto alle lesioni leucoplasiche e rappresenta una “Challenge” molto impegnativa per il clinico.
- **La forma atrofica** generalmente si manifesta come gengivite desquamativa ed è associata a dolore e disconforta.
- **La forma papulare** è abbastanza rara ed è caratterizzata dalla presenza di piccole papule biancastre.
- **La forma bollosa** è anch’essa molto rara, generalmente si localizza in prossimità dei dotti escretori delle ghiandole salivari maggiori. Le bolle si rompono e danno vita ad erosioni con dolore. Il segno di Nikolski è positivo

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Clinica

Forma Reticolare



Clinica

Forma Atrofica



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Clinica

Forma Erosiva



Clinica

Forma Papulare



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Clinica

Forma a Placca



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Clinica

Forma Bollosa



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Clinica

Forma Reticolare Pigmentata



Clinica

Gengivite Desquamativa



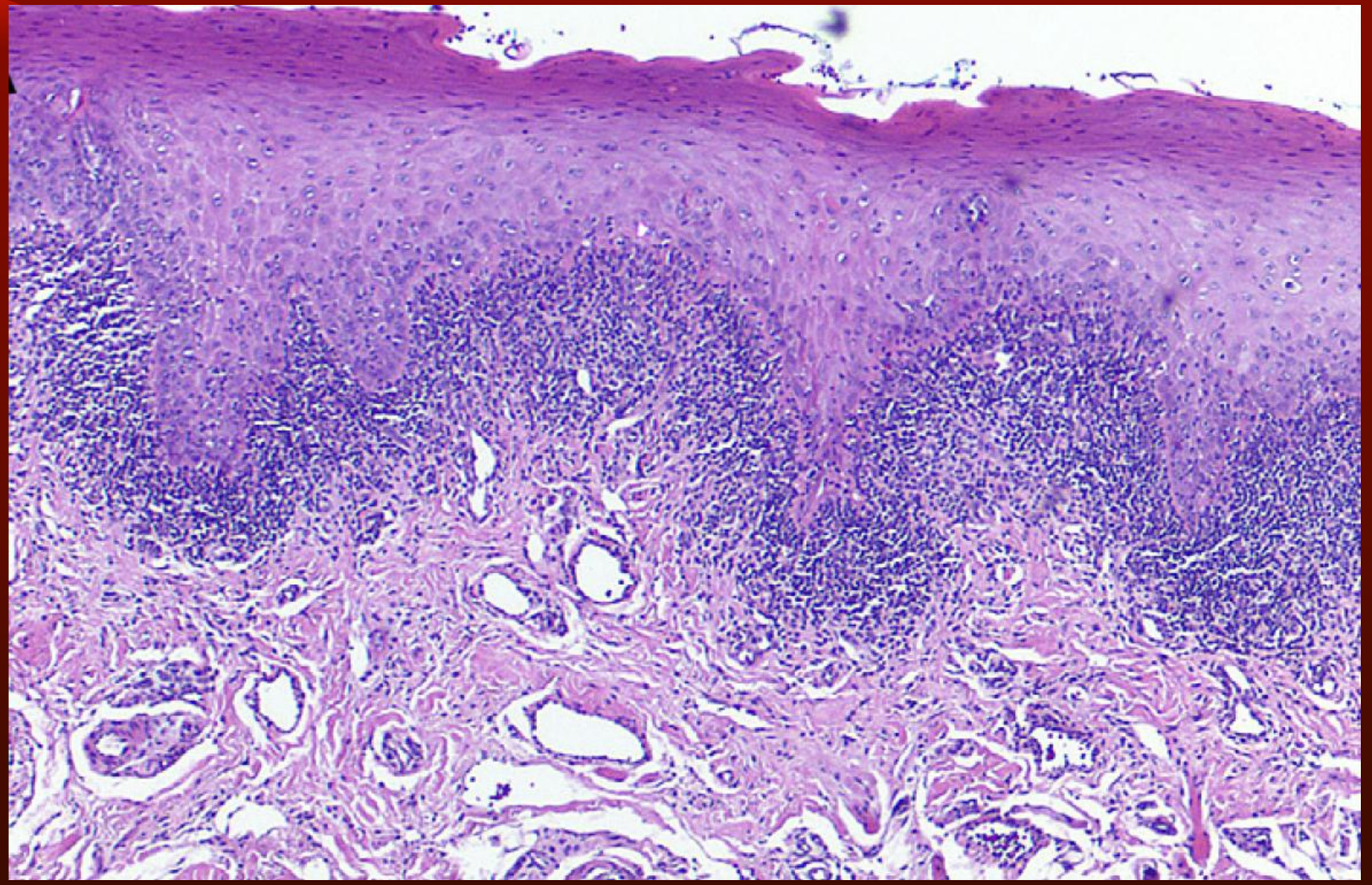
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Istopatologia

Le caratteristiche istopatologiche del Lichen Planus Orale, sono talvolta sovrapponibili a quelle della leucoplachia in particolare modo per quanto concerne le forme a placca e papillari.
Nello specifico sono evidenti l'ipercheratosi, la degenerazione dello strato basale quasi una liquefazione accompagnata dall'apoptosi dei cheratinociti, con formazione di un denso infiltrato linfocitario detto band-like nella parte superficiale della lamina propria. Si osserva anche un'atrofia dello strato spinoso con una conformazione della rete ridge a dente di sega, con un deposito omogeneo eosinofilo alla giunzione epitelio connettivale.
Da un punto di vista citologico la degenerazione apoptotica dei cheratinociti dello strato basale appare come corpi colloidi o citoidi o corpi di Civatte.
Le attività autoimmunitarie inducono la distruzione dello strato basale e distruggono la connessione di questo con la membrana basale. Si può manifestare anche la perdita di coesione cellulare.
Si può notare anche melanosi, incontinenza di melanina associate alla presenza di melanofagi, in particolare modo nei soggetti di pelle scura.

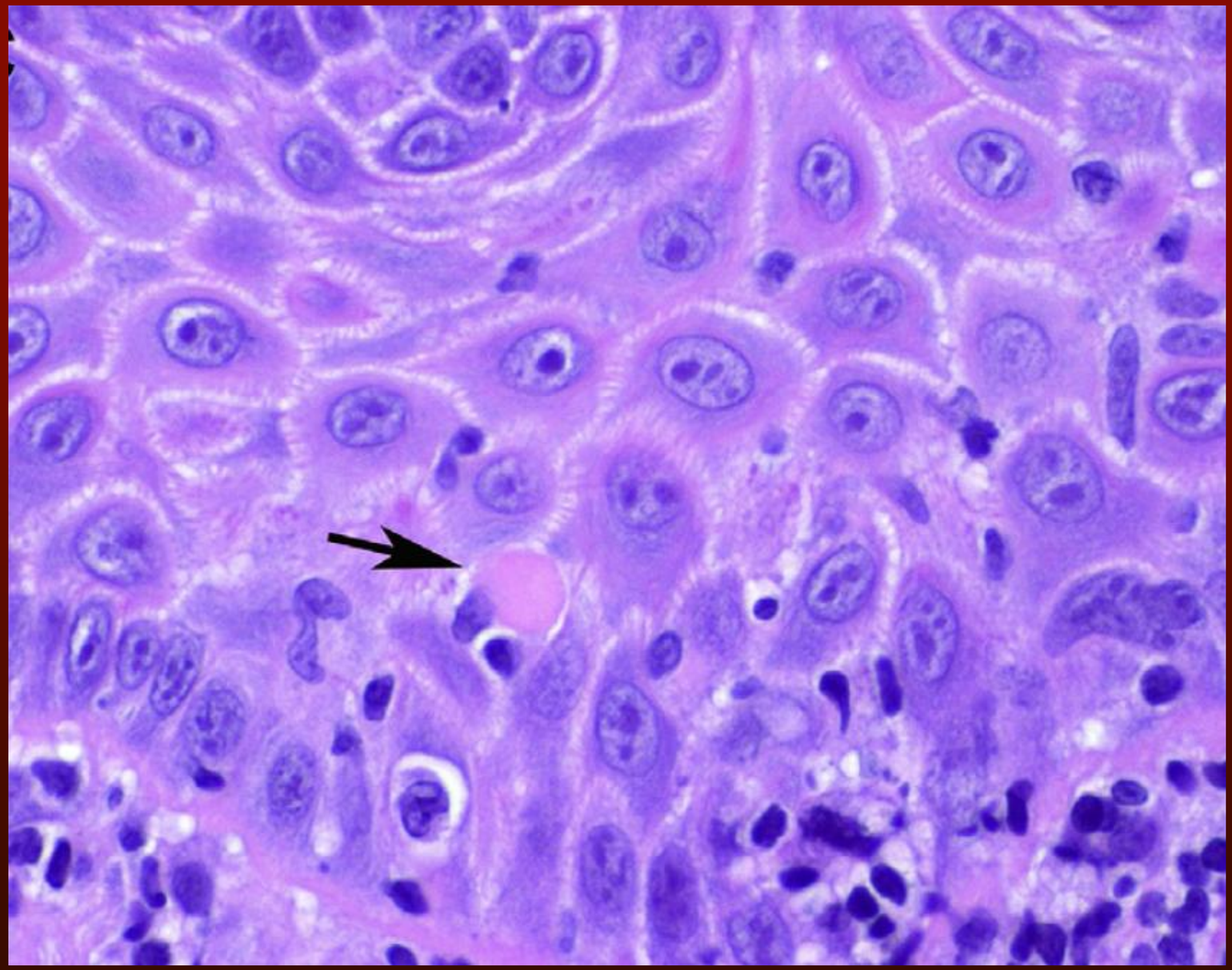
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Istopatologia



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Istopatologia

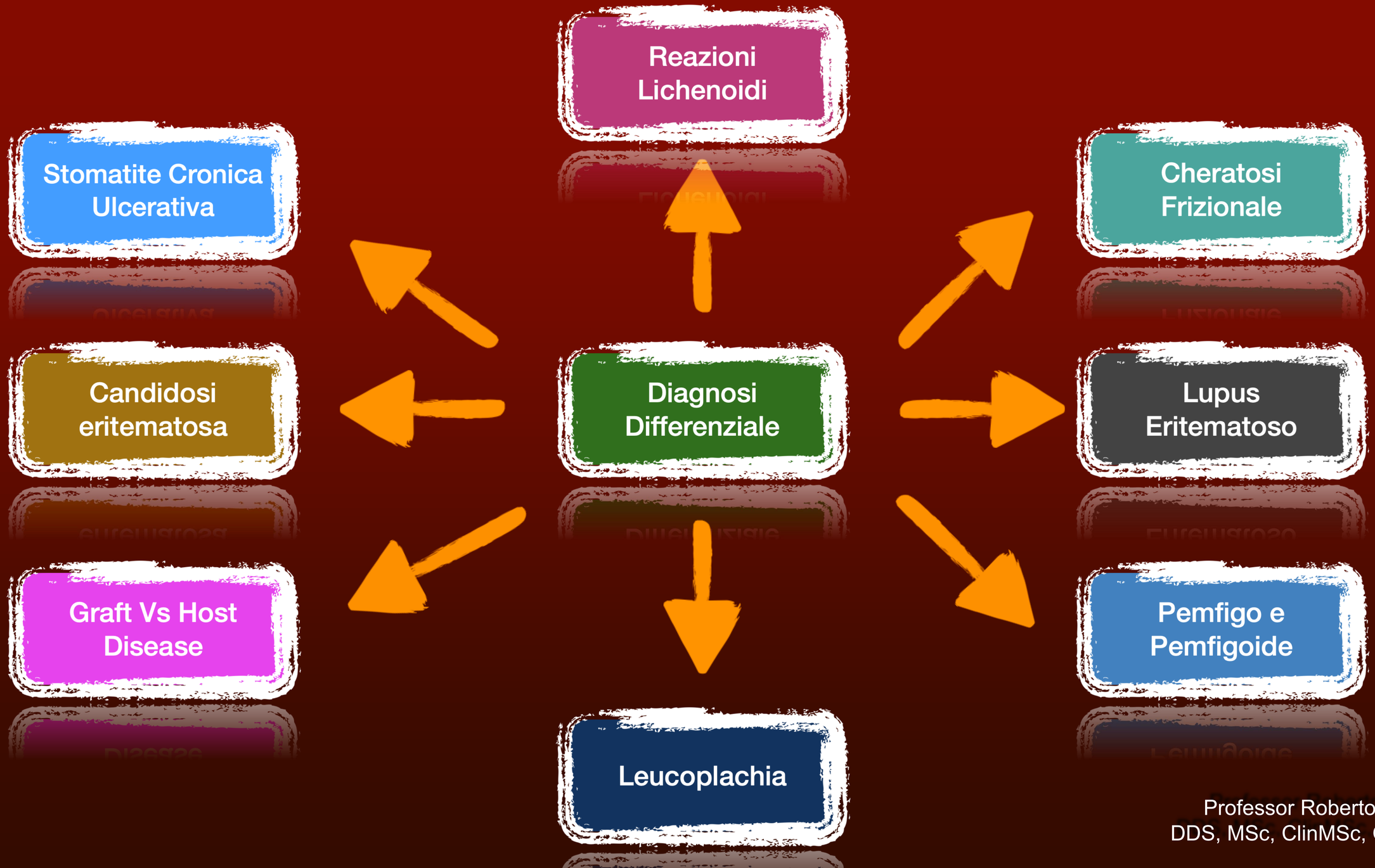


Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Immunofluorescenza

La tecnica dell'immunofluorescenza diretta nella diagnostica del Lichen Planus Orale rappresenta una tecnica aggiuntiva nel caso per esempio della gengivite desquamativa che potrebbe configurarsi come una oral blistering disease.
Il pezzo prelevato mediante tecnica bioptica viene conservato in apposito contenitore ed inviato in laboratorio.
Si osserva una tipica deposizione di fibrinogeno con caratteristiche a spazzola lungo la membrana basale, in assenza di immunoglobuline e complemento tipica del Lichen Planus.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

La Diagnosi Differenziale nel caso del Lichen Planus Orale è una vera e propria sfida per il clinico perché come abbiamo avuto modo di comprendere, vi sono condizioni cliniche la cui espressione a livello della mucosa orale sono completamente sovrapponibili. In più da un punto di vista tassonomico non riceviamo alcun aiuto come nel caso delle reazioni lichenoidi orali OLL.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon


Lesioni Lichenoidi Orali
Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Le Lesioni Lichenoidi Orali(OLL) sono manifestazioni cliniche indistinguibili dal Lichen Planus, talvolta sono sovrapposte ad esso.
Le possiamo definire delle lesioni che non hanno aspetti clinici e istopatologici tipici del Li ben Planus ma possono essere compatibili Generalmente si manifestano asimmetricamente da un punto di vista clinico ed hanno sempre una causa riconoscibile.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Da un punto di vista clinico si manifestano con caratteristiche morfologiche sovrapponibili a quelle del Lichen Planus, in forme erosive, a placca, atrofiche o con le strie di Wickham. Caratteristica clinica fondamentale è l'asimmetria, ovvero la monolateralità della manifestazione e la loro relazione con restauri in amalgama o con l'assunzione di farmaci.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Generalmente possiamo distinguere le OLL in diversi gruppi in funzione dell'agente scatenante:

1) Manifestazioni atipiche di Lichen Planus a localizzazione monolaterale.
2) Lesioni orali da contatto con materiali da restauro
3) Lesioni Lichenoidi da farmaci
4) Lesioni orali da contatto con cibo
5) Lesioni orali da Graft Versus Host Disease.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Da un punto di vista eziologico possiamo osservare come l'amalgama d'argento contiene oltre al mercurio diversi metalli quali il palladio, il nichel ed etc. Il meccanismo mediante il quale i restauri inducono reazioni lichenoidi è rappresentato da da una reazione di ipersensibilità di tipo IV, ovvero un'attività umorale immunomediata. In sostanza i sali di mercurio ed altri ioni metallici penetrano negli strati epiteliali, legano proteine di membrana dei cheratinociti ed inducono una risposta cellule mediata contro i cheratinociti dello strato basale.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Le OLL indotte da farmaci generalmente si manifestano in seguito a terapie sistemiche con FANS, antiipertensivi, betabloccanti, ipoglicemizzanti orali, antiretrovirali. In questa tipologia di OLL l'infiltrato infiammatorio nella lamina propria è molto marcato ed è costituito da eosinofili e plasmacellule.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Il meccanismo specifico che da inizio alla reazione immunitaria è ignoto. Sembrano avere un ruolo determinante le cellule di Langherhans ed i macrofagi. Questi ultimi una volta attivati producono TNF-α che a sua volta attiva modulatori della matrice extracellulare dipendenti dai linfociti T che una volta attivati esprimeranno la loro attività citotossica nei confronti dei cheratinociti dello strato basale inducendone l'apoptosi.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



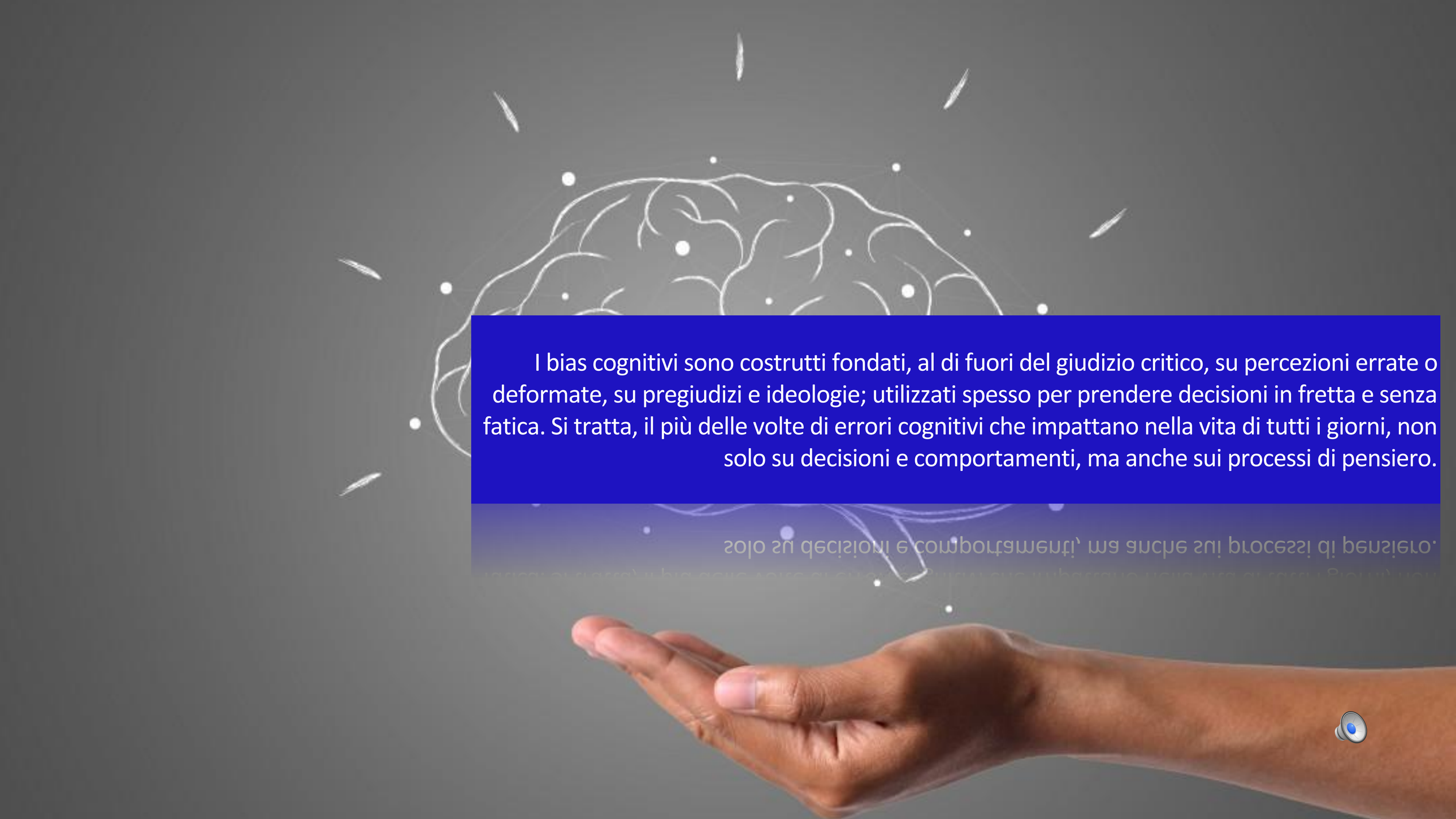
Le caratteristiche istopatologiche delle OLL includono un tipico infiltrato denso sotto la membrana basale di eosinofili e plasmacellule. Infiltrato perivascolare, paracheratosi, la presenza di corpi colloidi, plug di cheratina, edema della lamina propria e depositi PAS positivi nei pressi della membrana basale. Atrofia della rete ridge.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

La diagnosi di OLL si basa fondamentalmente sulle caratteristiche cliniche e sulle caratteristiche istopatologiche, tuttavia nessuna delle due ha un’elevata specificità. Esistono marcatori molecolare che ci possono aiutare ovvero la COX-2 epiteliale e la COX-2 infiammatoria entrambe sovraespresse nelle OLL rispetto al Lichen Planus e pertanto possono essere utilizzate come marcatori. COX-1 e COX-2 sono entrambe sovraespresse nel OSCC, in particolare COX-2 è utilizzato come indice prognostico.

Professor Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon


CRITICAL THINKING



I bias cognitivi sono costrutti fondati, al di fuori del giudizio critico, su percezioni errate o deformate, su pregiudizi e ideologie; utilizzati spesso per prendere decisioni in fretta e senza fatica. Si tratta, il più delle volte di errori cognitivi che impattano nella vita di tutti i giorni, non solo su decisioni e comportamenti, ma anche sui processi di pensiero.



I bias condizionano le modalità attraverso cui assorbiamo le informazioni, e quelle attraverso cui le interpretiamo e le ricordiamo , impattando sulle nostre vite


La Medicina dal Volto Umano
è
Una Medicina di Precisione


Le 4 P
PERSONA


Medicina Personalizzata
I riflettori su una medicina più personalizzata sono accesi da tempo. Questa punta a strutturare diagnosi e terapie sulla base dell'unicità di ogni individuo. Pertanto, ciascun paziente dovrà essere trattato come un individuo unico con una sua storia medica da raccontare.


Medicina Preventiva
È la medicina degli esami di routine e dei check-up periodici che, attraverso un approccio costruito intorno alla prevenzione, punta a conoscere la propria matrice ereditaria prima che si verifichi una malattia o che progredisca, individuando i fattori di rischio e promuovendo comportamenti sani.


Medicina Predittiva
Grazie all’uso di strumenti diagnostici molecolari punta ad elaborare previsioni individuando a quali malattie si è più suscettibili, ma non solo, include anche le reazioni ai farmaci e le informazioni relative alla loro efficacia.

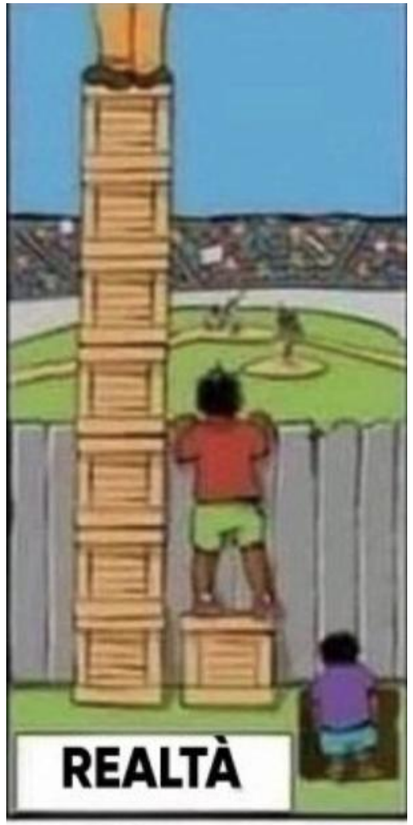


Medicina Partecipativa

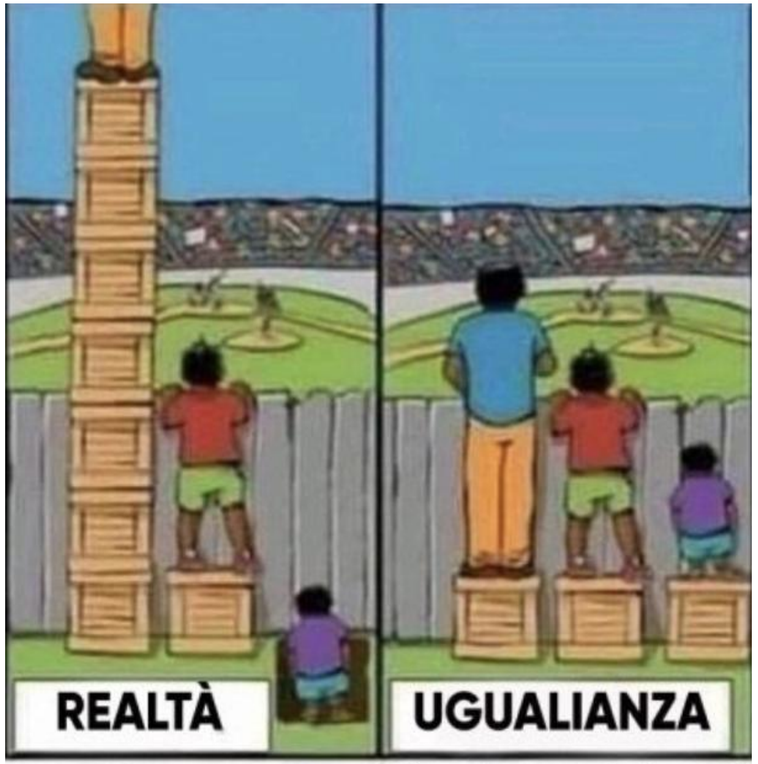
Punta all’empowerment del paziente. Medici e pazienti diventano partner nella cura. Grazie alla disponibilità dei propri dati digitali e alle possibilità di comunicarli più rapidamente ai medici attraverso le nuove tecnologie, il paziente da soggetto “passivo” riacquista la propria salute adottando scelte consapevoli sia nella cura, sia nella prevenzione.



La Quinta P



Uno ottiene più del necessario, mentre l'altro ottiene meno del necessario. Si crea così un'enorme disparità.



Uno ottiene più del necessario, mentre l'altro ottiene meno del necessario. Si crea così un'enorme disparità.

Il presupposto è che tutti beneficiano degli stessi sostegni. Questo è considerato un trattamento equo.

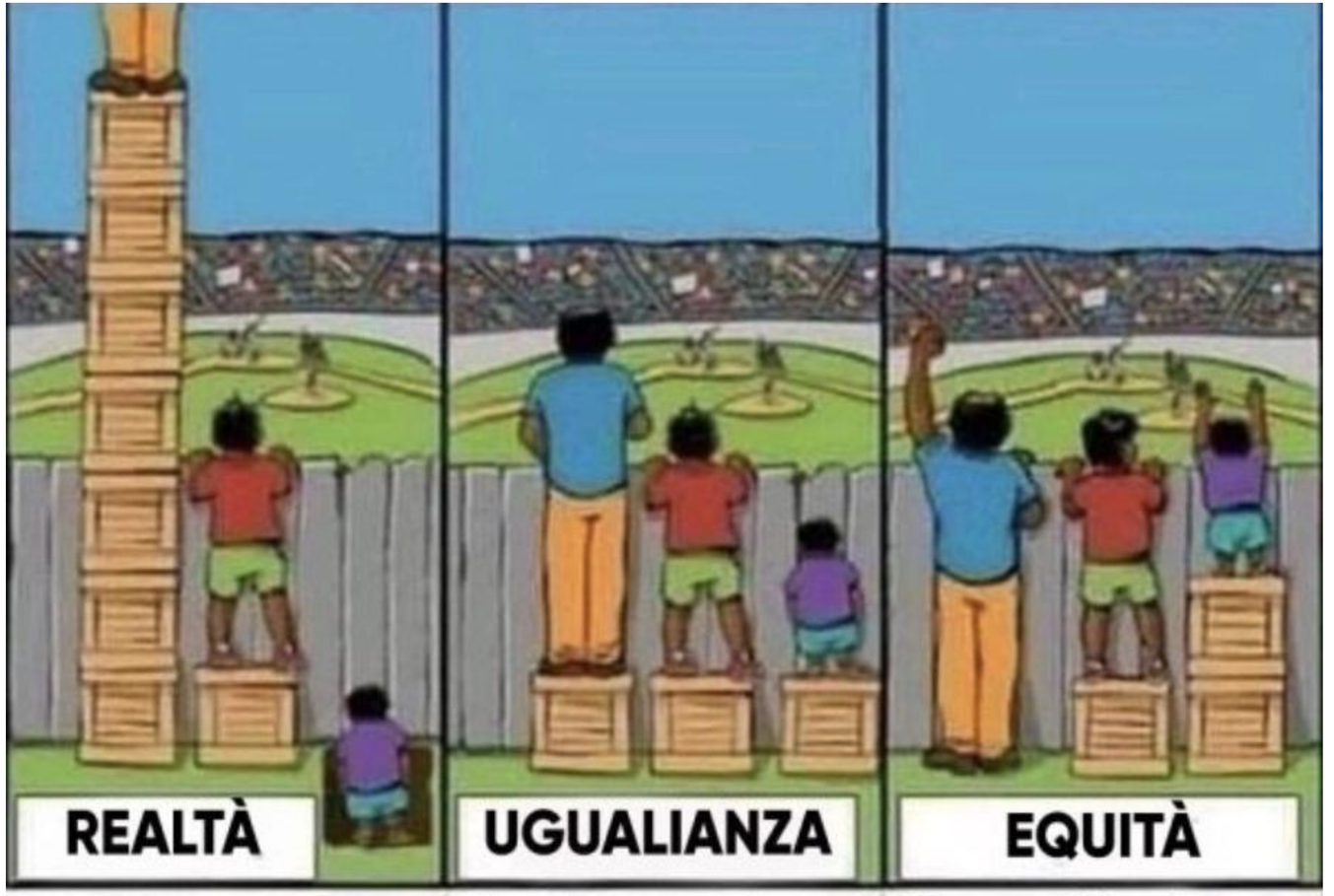
Morale

Insieme di consuetudini e di norme riconosciute come regole di comportamento da una persona, un gruppo, una società, una cultura: *m*. *collettiva*, *individuale*;

ETICA

“Un insieme di regole relative all’universalità del comportamento umano”

l'etica decostruisce le regole di condotta, ne disarticola le strutture e ne smonta i principi informativi, per cercare di scendere fino alla più riposta essenza del dovere. A differenza della morale, si vuole decostruttrice e fondatrice, enunciatrice di principi o di fondamenti ultimi.



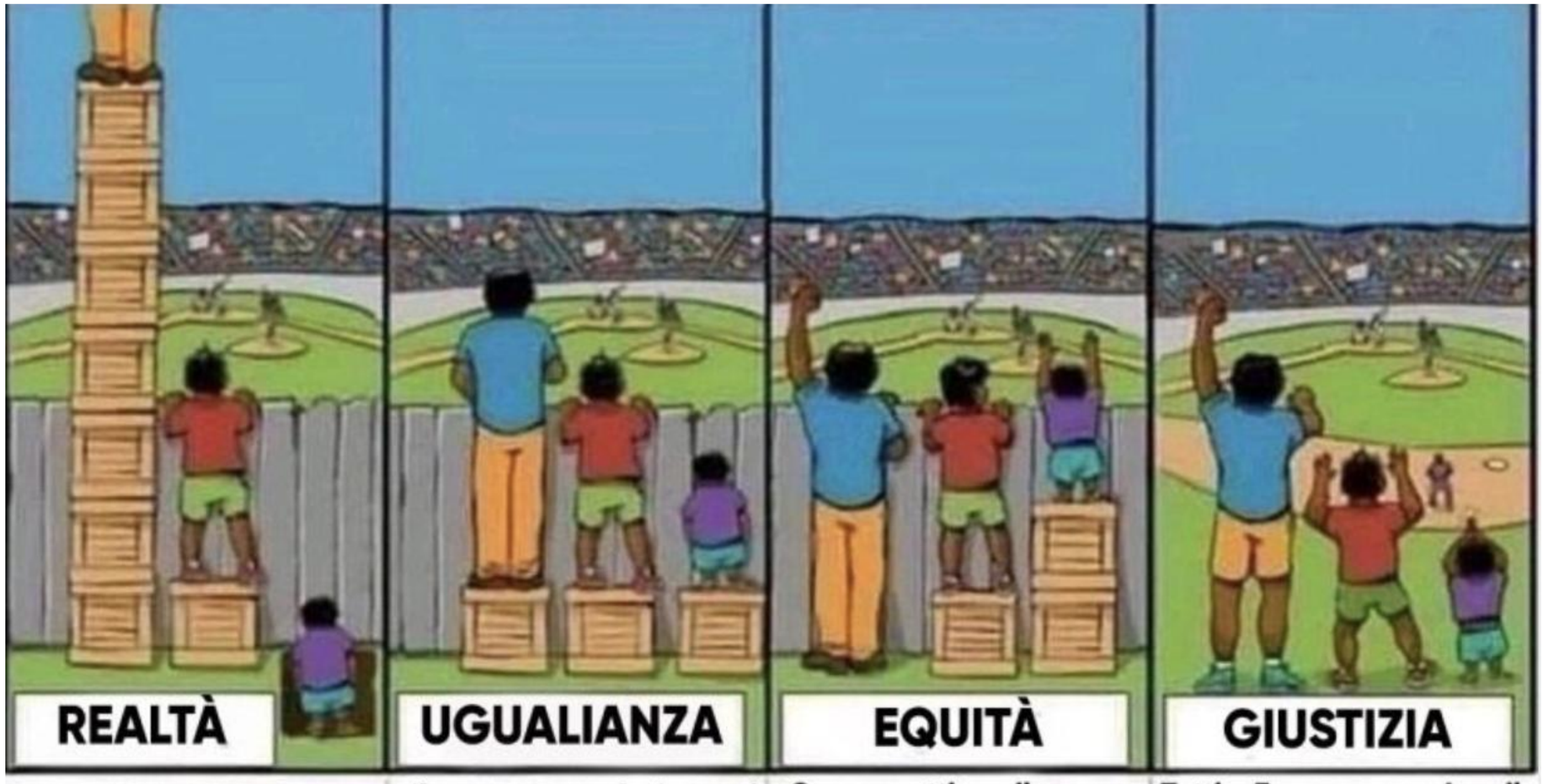
Uno ottiene più del necessario, mentre l'altro ottiene meno del necessario. Si crea così un'enorme disparità.

Il presupposto è che tutti beneficiano degli stessi sostegni. Questo è considerato un trattamento equo.

Ognuno ottiene il sostegno di cui ha bisogno, il che produce equità.

ETICA PROFESSIONALE

L’etica professionale è dunque l’insieme di regole e di comportamenti che condiziona e limita il potere che ciascuno di noi può esercitare sugli altri e su se stesso nell’esercizio di una professione o di un ruolo.



Uno ottiene più del necessario, mentre l'altro ottiene meno del necessario. Si crea così un'enorme disparità.

Il presupposto è che tutti beneficiano degli stessi sostegni. Questo è considerato un trattamento equo.

Ognuno ottiene il sostegno di cui ha bisogno, il che produce equità.

Tutti e 3 possono vedere il gioco senza supporti o sistemazioni perché le cause sono state affrontate. La barriera sistemica è stata rimossa.


NUTRACEUTICA

NUTRACEUTICA



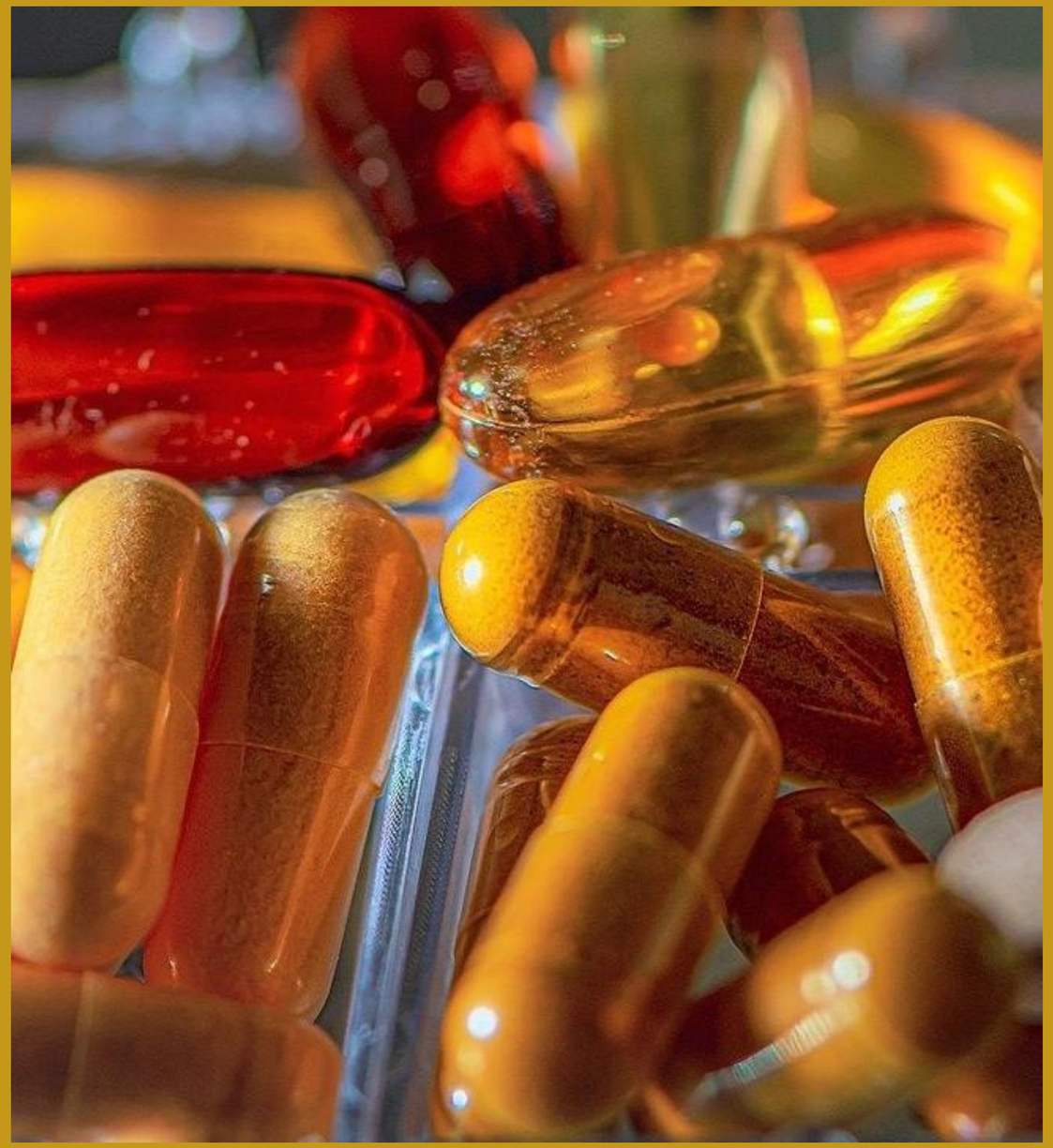


Integratori Alimentari

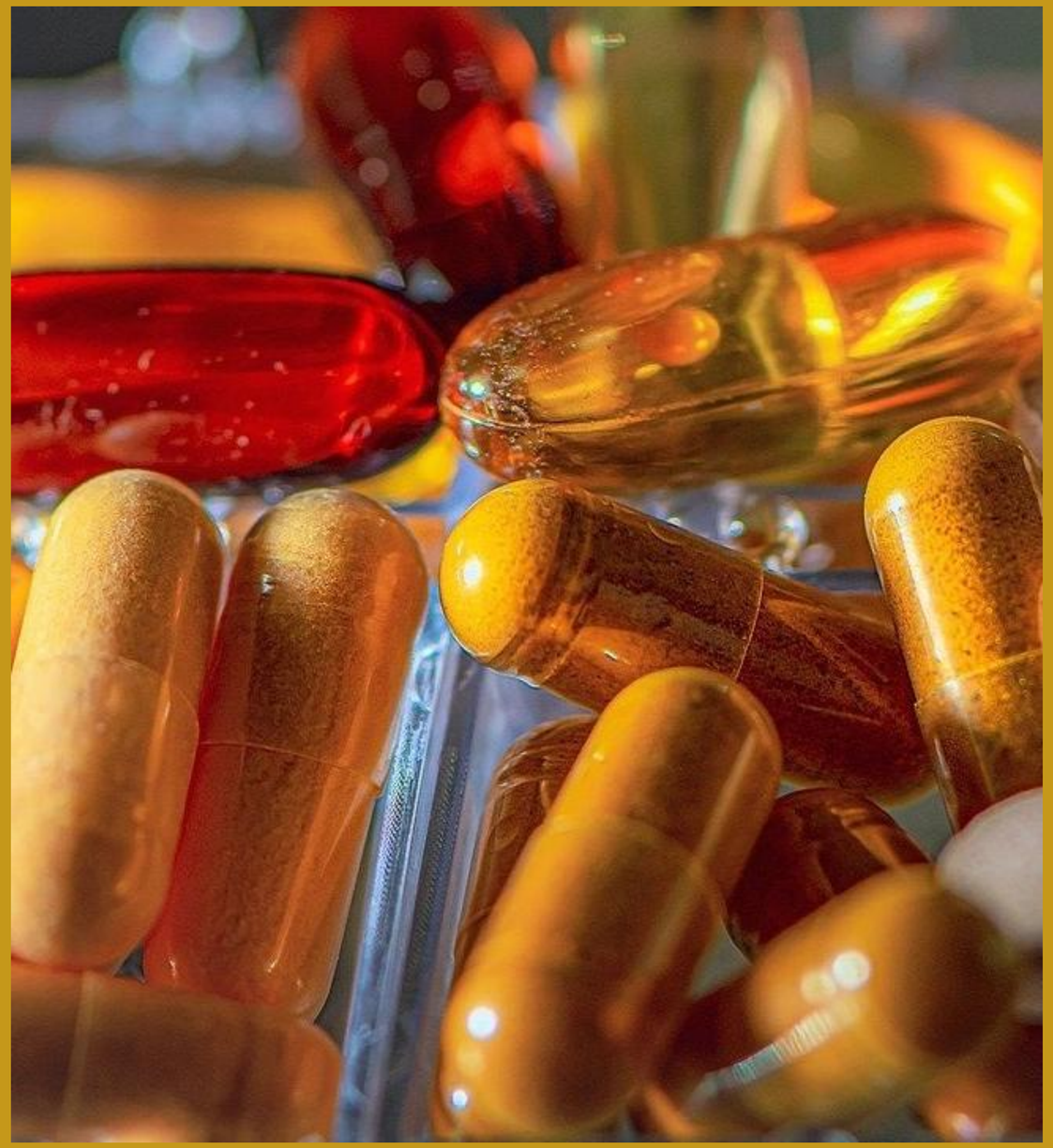
Impiego razionale in Medicina

Prof Roberto Duraccio - DDS; MSc; ClinMSc, Oral Surgeon

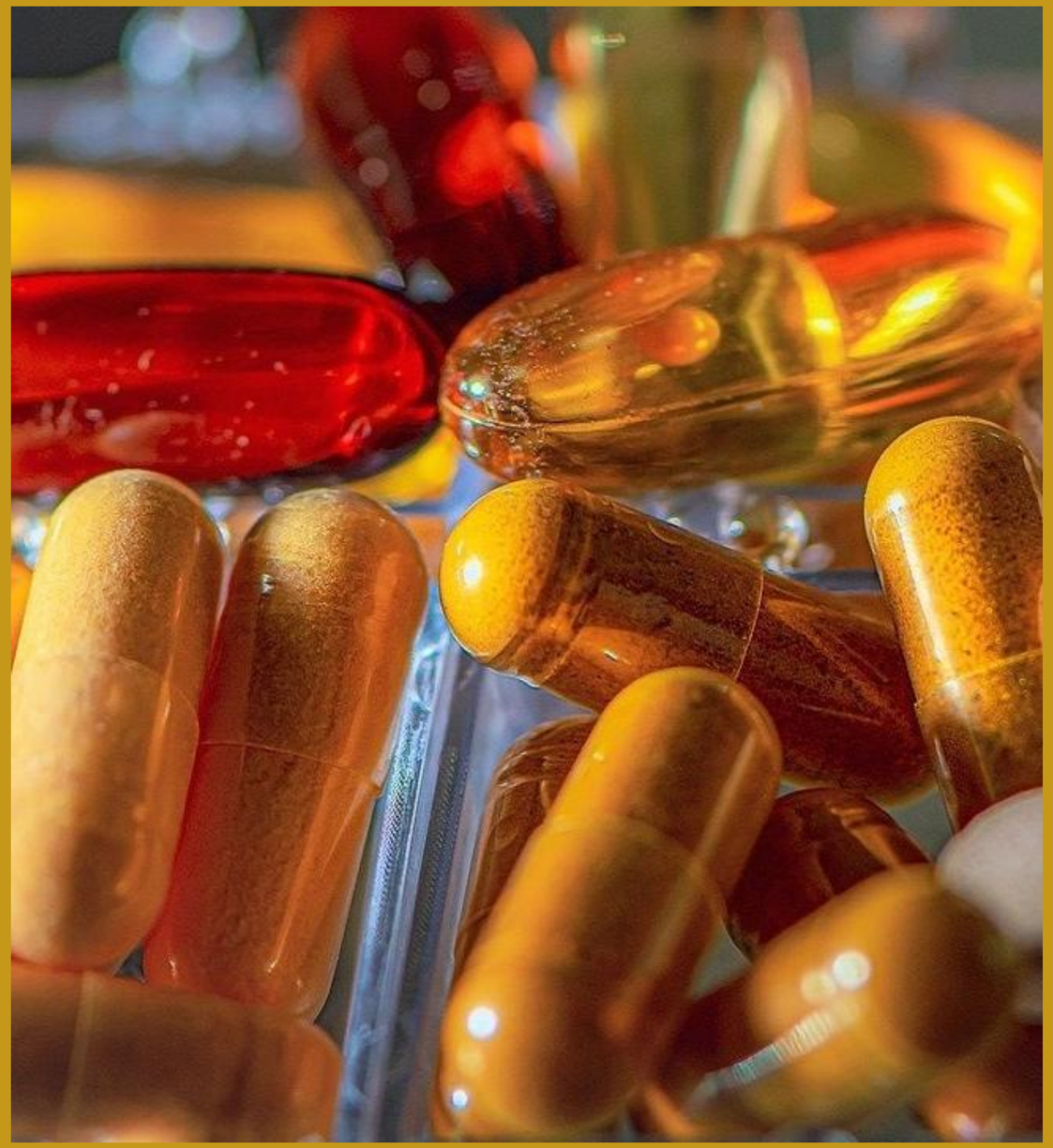
“i prodotti alimentari destinati ad **integrare la comune dieta** e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le **vitamine** e i **minerali**, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate” (Direttiva 2002/46/CE, attuata con il decreto legislativo 21 maggio 2004, n.169).



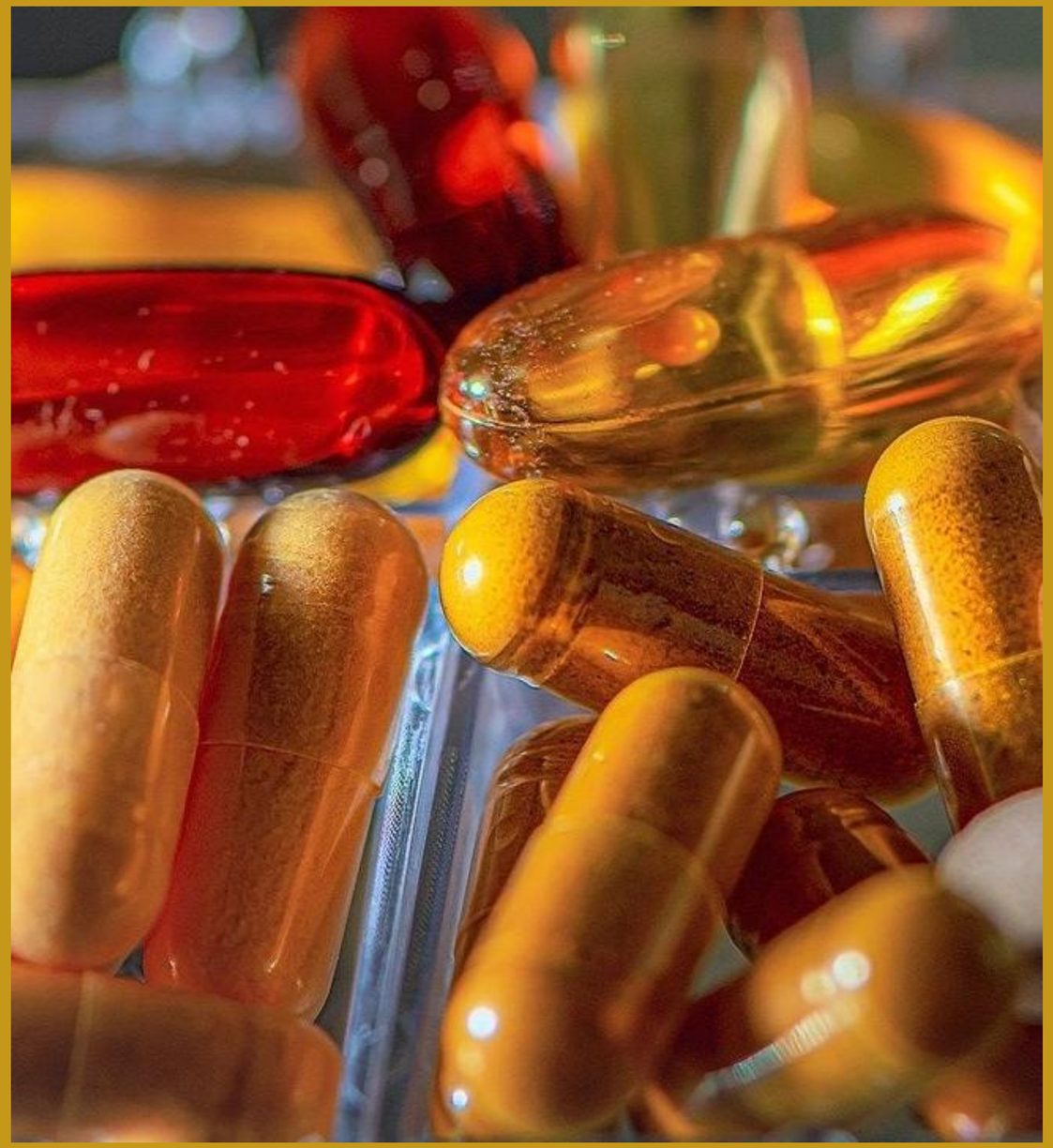
Per “Integratore alimentare” intendiamo i prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare ma non in via esclusiva aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate.



Negli ultimi decenni lo stile di vita delle persone è radicalmente cambiato. Viviamo in una società piuttosto dinamica dove la frenesia e lo stress fanno da padroni. Questo si ripercuote inevitabilmente sulle abitudini di tutti noi, alimentazione inclusa. Molti, per assecondare questi stili di vita seguono una **dieta** a base di cibi comodi e veloci da preparare avendo molto spesso la sensazione di non assumere tutti i nutrienti necessari. Questo è uno dei principali motivi che spingono le persone ad acquistare **integratori alimentari**.

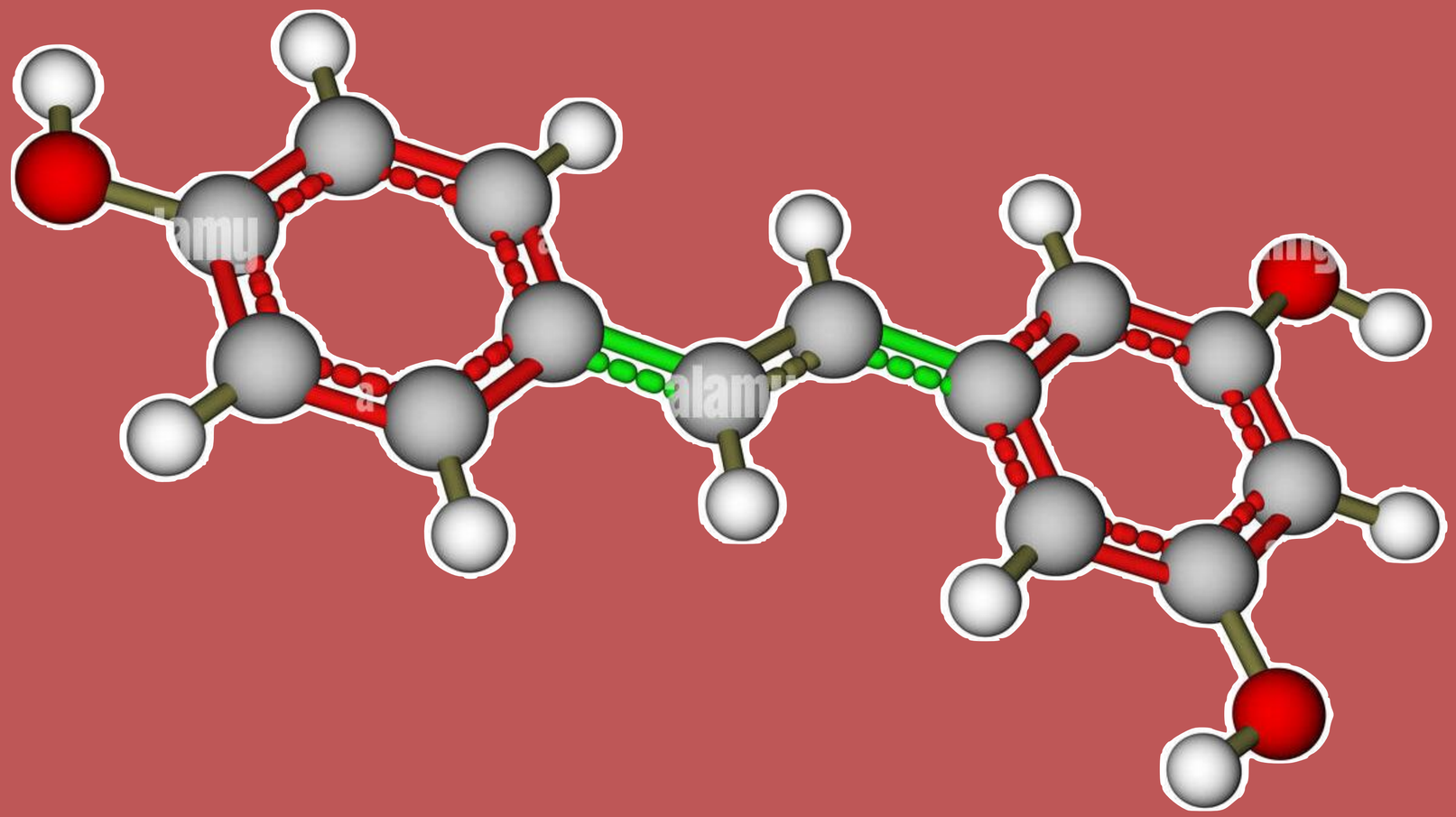


Vitamine, amminoacidi, sali minerali……




Resveratrolo

Resveratrolo



Resveratrolo



Il resveratrolo (3,5,4’-triidrossi-trans-stilbene) è una sostanza di origine vegetale che fa parte del gruppo degli stilbeni, composti non flavonoidi appartenenti alla famiglia dei **polifenoli**. La fonte alimentare più abbondante di resveratrolo è l’**uva rossa**. Discrete quantità si trovano anche nei mirtilli, nei frutti di bosco e nella pianta di polygonum cuspidatum.

Resveratrolo



Proprietà:

- Antiaging
- Antinfiammatorie
- Antiossidanti
- Antiaterogene
- Antimicrobiche
- Antitumorali
- Cicatrizzanti

Resveratrolo

antioxidants

MDPI

Review

Insights on the Effects of Resveratrol and Some of Its Derivatives in Cancer and Autoimmunity: A Molecule with a Dual Activity

Elena Gianchecchi [1,2] and Alessandra Fierabracci [2,*]

[1] VisMederi srl, Strada del Petriccio e Belriguardo, 35, 53100 Siena, Italy; elegianche@yahoo.it
[2] Infectivology and Clinical Trials Research Department, Children's Hospital Bambino Gesù, Viale San Paolo 15, 00146 Rome, Italy
* Correspondence: alessandra.fierabracci@opbg.net

1. Introduction

Traditional medicine, often recognized as complementary, alternative, or nonconventional medicine [1,2], relies on the use of bioactive natural compounds [3]. Many of these compounds are well known in scientific literature since they are traditionally used by various cultures worldwide [3,4].

In this regard, several classes of agents exerting anti-mutagen and anti-carcinogen activities have been identified in foods and beverages of natural origin [5]. A wide variety of polyphenolic compounds, described especially in vegetables and fruits (in particular in grapes and their derivatives), have attracted attention for their beneficial health properties as promising antitumor agents [6].

Resveratrol (trans 3,5,4′-trihydroxystilbene) is a natural non-flavonoid polyphenol found in its trans isomer form produced by many different plant species, such as red grapes varieties [7], peanuts [8], blueberries [9], and rhubarb [10]. This compound plays several biological activities having anticancer [11,12], antimicrobial [13,14], antioxidative [15], anti-neurodegenerative [16], anti-inflammatory and immunomodulatory properties in vitro and in vivo [17,18] and estrogenic effects in vitro [19]. Indeed, this polyphenol exerts a role towards adverse conditions including environmental stress, injury, or pathogenic attack, i.e., UV irradiation and fungal infection [20].

Firstly identified by Takaoka from white hellebore (*Veratrum grandiflorum*) in 1939, resveratrol was afterwards considered as a phytoalexin [21]. Remarkably, in 1992, Siemann [22] discovered its presence in red wine. This result was later used to explain the so-called "French Paradox", referring to the low rates of coronary heart disease mortality in some areas of France, despite the elevated intake of

Resveratrolo

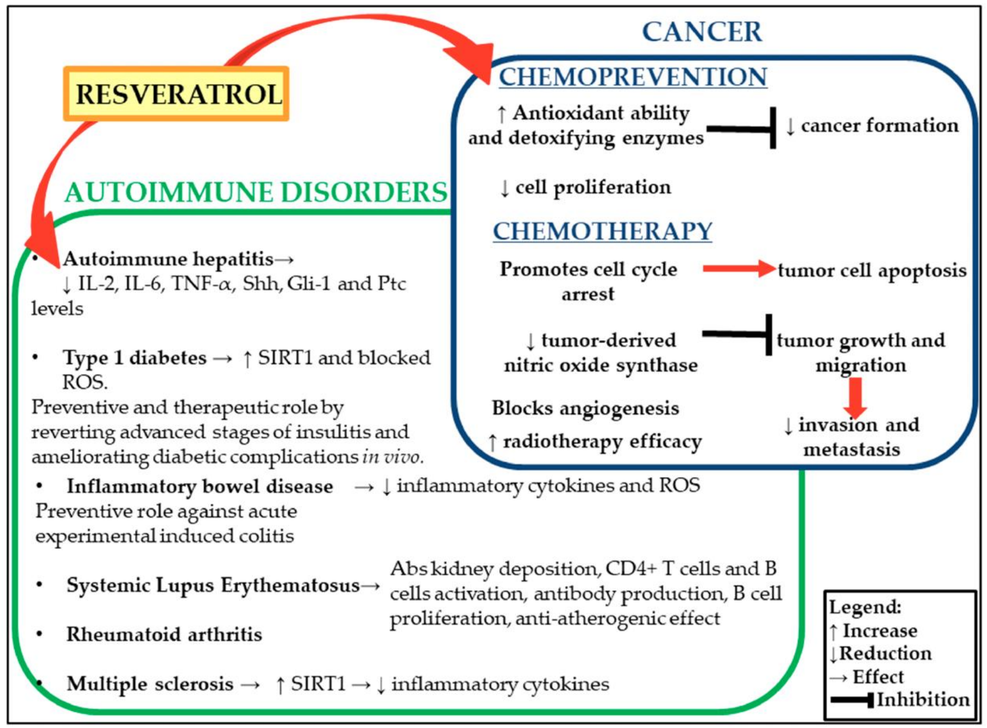


Figure 1. Dual role of resveratrol on autoimmune disorders and cancer.

antioxidants

MDPI

Review

Insights on the Effects of Resveratrol and Some of Its Derivatives in Cancer and Autoimmunity: A Molecule with a Dual Activity

Elena Gianchecchi [1,2] and Alessandra Fierabracci [2,*]

1 VisMederi srl, Strada del Petriccio e Belriguardo, 35, 53100 Siena, Italy; elegianche@yahoo.it
2 Infectivology and Clinical Trials Research Department, Children's Hospital Bambino Gesù, Viale San Paolo 15, 00146 Rome, Italy
* Correspondence: alessandra.fierabracci@opbg.net

Resveratrolo



Dose Giornaliera
Da 25 a 450 mg/die


Curcumina

Curcumina

La pianta di *Curcuma Longa* è costituita da una radice sotterranea (rizoma) dalla quale si ottiene, una volta essiccata e macinata, una polvere dal caratteristico colore giallo-arancio, ricca di vari principi attivi dotati di numerosissime attività biologiche:

Curcuminoidi (95% dell'estratto standardizzato: curcumina, demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina

Oli volatili: tumerone, atlantone e zingiberene

L'elemento più abbondante, e anche il più studiato, è la **curcumina** che, come gli altri curcuminoidi, appartiene alla famiglia dei polifenoli.

Curcumina



Proprietà:
- Antinfiammatoria
- Antiossidante
- Neuorprotettivo
- Regolatore del microbiota intestinale
- Immunoregolatore
- Cardioprotettiva

Curcumina

molecules

MDPI

Review

Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects

Raghavendhar R. Kotha and Devanand L. Luthria *

USDA-ARS, Beltsville Human Nutrition Research Center, Beltsville, MD 20705, USA
* Correspondence: Dave.Luthria@ars.usda.gov; Tel.: +1-(301)-504-7247; Fax: +1-(301)-504-8314

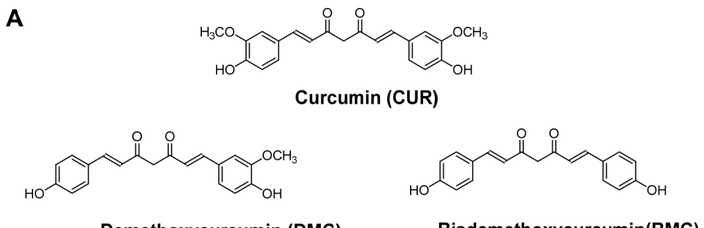
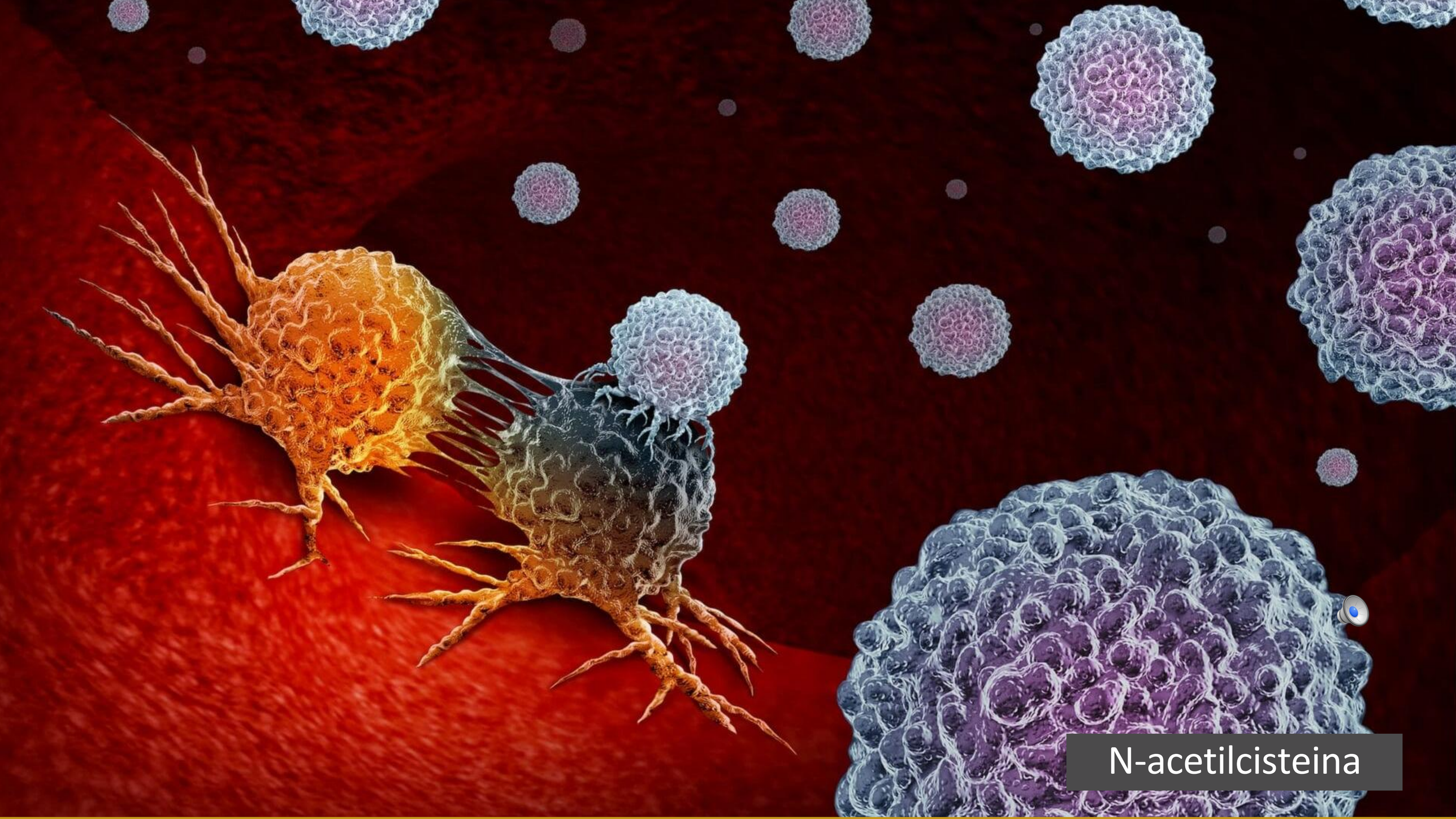


Figure 2. (**A**). Chemical structures of curcuminoids, (**B**). Keto-enol tautomers of curcumin, and (**C**). Chemical reactivity sites in curcumin which contribute to its activity and bioavailability.

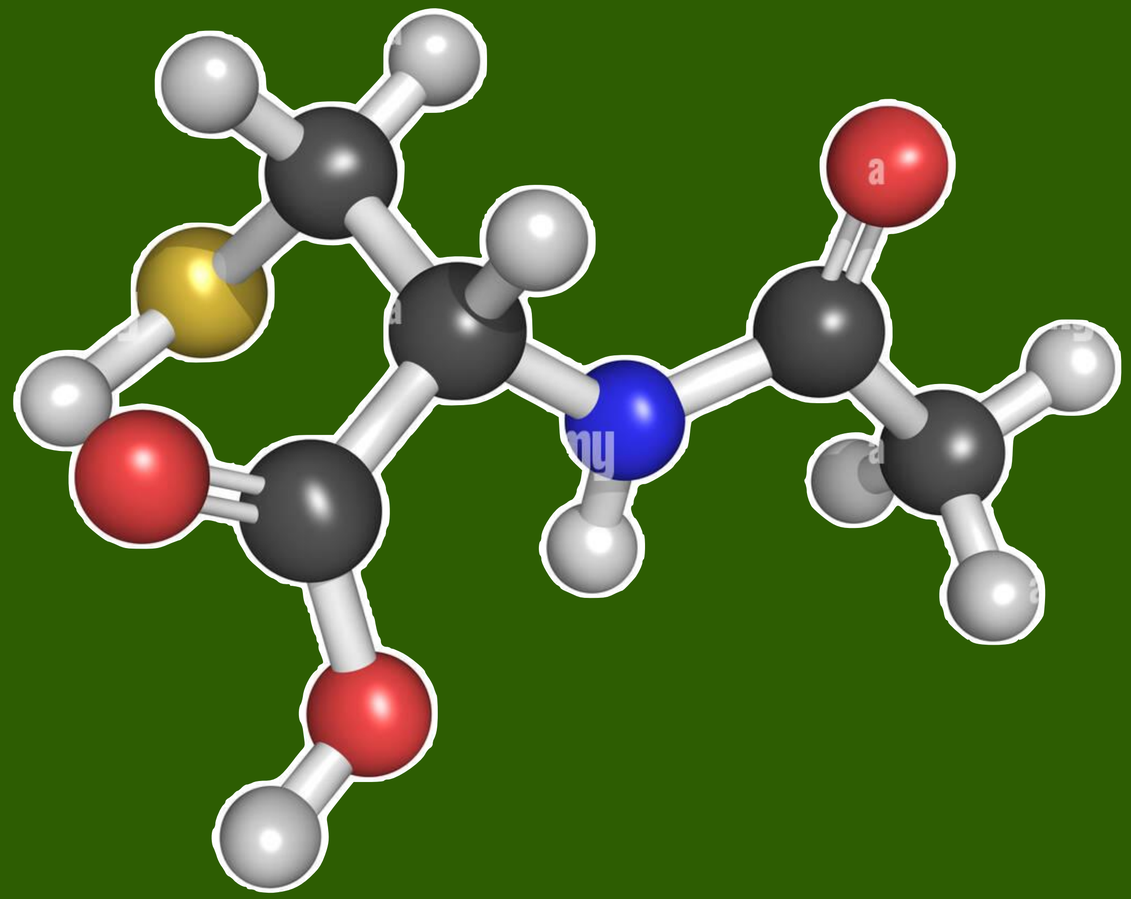
Curcumina



Dosaggio
Da 450 a 900 mg/die


N-acetilcisteina

N acetilcisteina



N acetilcisteina



La N-acetil cisteina (NAC) rientra, insieme al glutammato e alla glicina, nella sintesi del più potente antiossidante a nostra disposizione: il glutatione.

N acetilcisteina



L’**N-acetilcisteina** (NAC) è una molecola che deriva dall’amminoacido naturale cisteina. Può essere introdotta nel corpo mediante somministrazione orale, endovenosa o per via topica. Una volta introdotta viene deacetilata in cisteina e successivamente trasformata di una serie di metaboliti che si accumulano nel corpo.

N acetilcisteina



L’ **La NAC è uno dei più potenti antiossidanti conosciuti. La proprietà antiossidante deriva (1):**

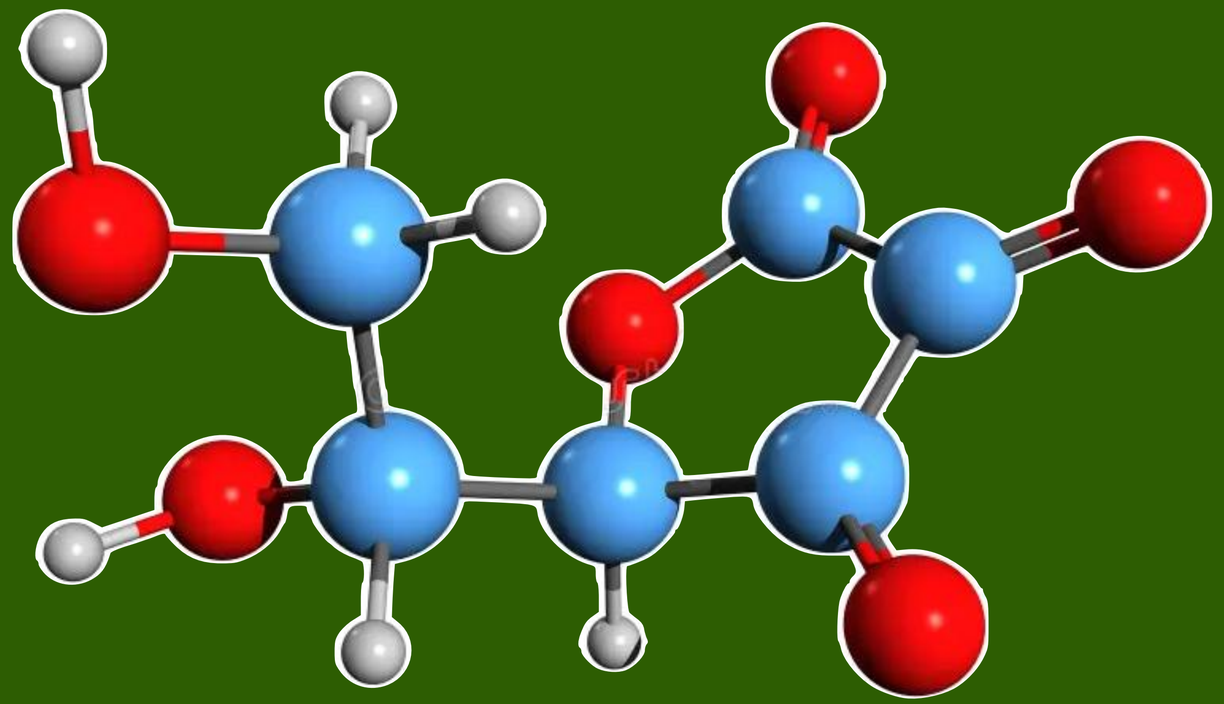
1 dalla presenza nella sua struttura chimica di un gruppo tiolico in grado di eliminare direttamente i radicali liberi

2 dalla sua capacità di rigenerare il glutatione, un altro potentissimo antiossidante prodotto dal nostro organismo

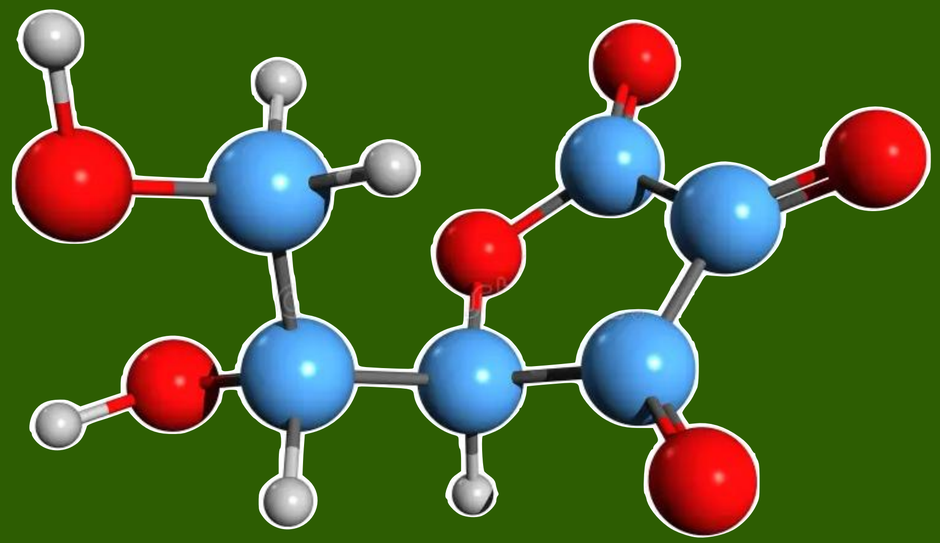
3 dalla possibilità, all’interno delle cellule, di essere deacetilata in cisteina. La cisteina, a sua volta, viene metabolizzata in una serie di composti (3-mercapto-piruvato e zolfo ridotto) dalle proprietà antiossidanti.

N acetilcisteina



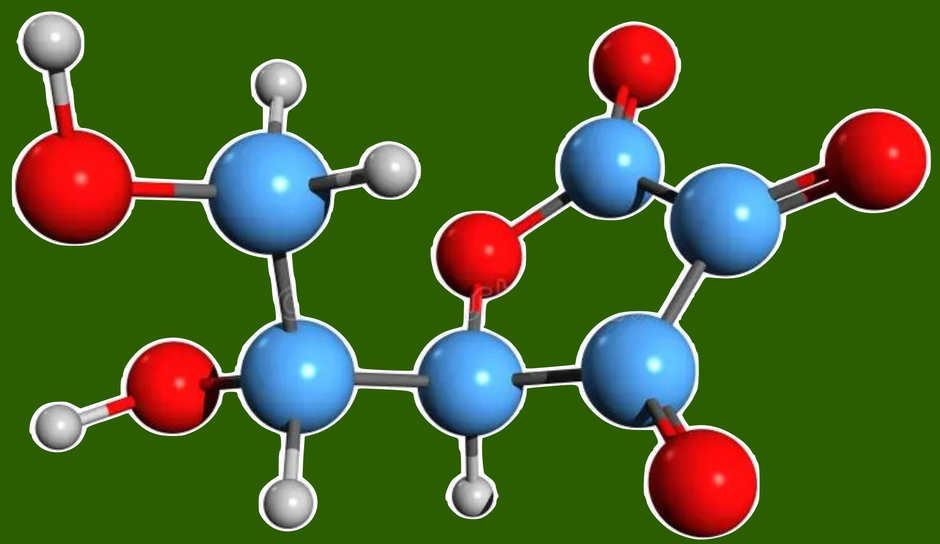


N acetilcisteina



- **è il più potente antiossidante delle nostre cellule: funzionando come donatore di elettroni previene l'eccessiva ossidazione da parte dei radicali liberi.**
- **è coinvolto nella detossificazione degli xenobiotici ossia sostanze estranee all'organismo come farmaci, tossine, additivi alimentari…previene l'invecchiamento**
- **ha una grande capacità disintossicante: grazie alla sua facoltà di chelare (legare) i metalli pesanti quali piombo, cadmio, mercurio ed alluminio li trasporta via eliminandoli dal corpo.**
- **è in grado di modulare la risposta immunitaria**

N acetilcisteina



- **contrasta l’avvelenamento da paracetamolo**
- **Interviene beneficamente negli stress ossidativi del globulo rosso**
- **aiuta nostro fegato a disintossicarsi ed a prevenire possibili danni causati dall’eccessivo consumo di alcool**
- **migliora i sintomi delle patologie neurodegenerative**
- **induce benefici nei pazienti affetti da HIV**
- **nei globuli rossi mantiene il ferro legato dell’emoglobina allo stato ridotto evitando la formazione di emoglobina ossidata (metaemoglobina) non più in grado di legare e trasportare ossigeno ai tessuti**

N acetilcisteina

Current Neuropharmacology, 2021, *19*, 1202-1224

REVIEW ARTICLE

BENTHAM SCIENCE

The Multifaceted Therapeutic Role of *N*-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress

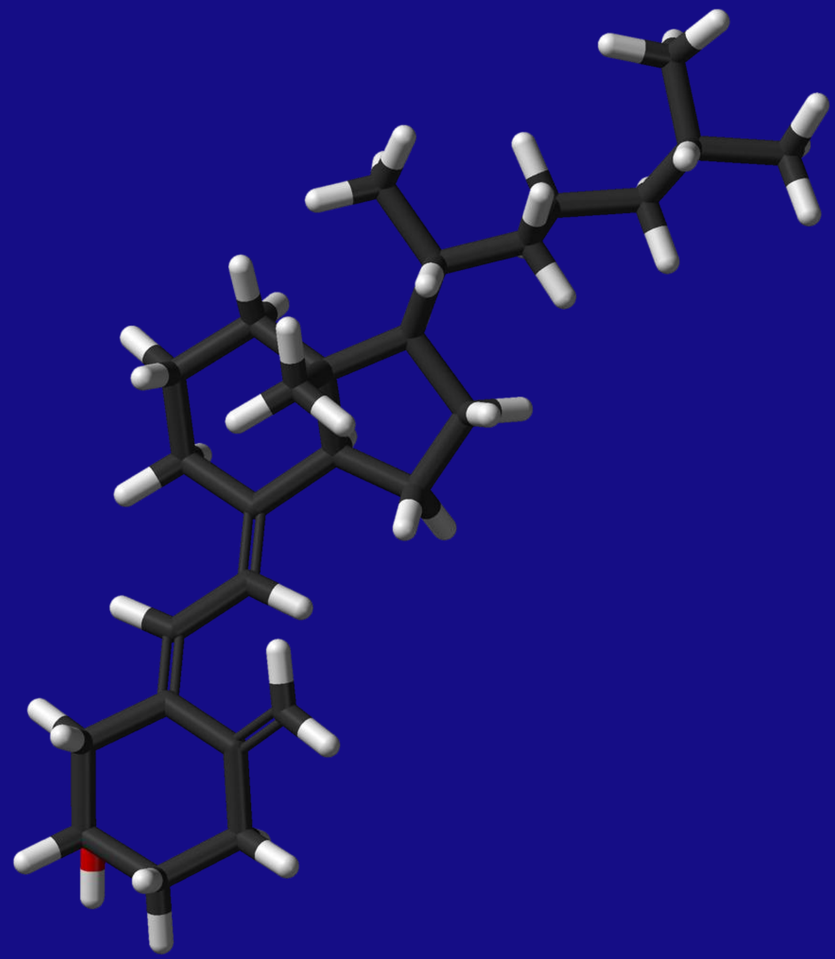


Ganesh Raghu[1], Michael Berk[2], Peter A. Campochiaro[3], Hartmut Jaeschke[4], Giancarlo Marenzi[5], Luca Richeldi[6], Fu-Qiang Wen[7], Ferdinando Nicoletti[8] and Peter M. A. Calverley[9,*]


Vitamina D

Vitamina D





Vitamina D



Con il termine vitamina D si identifica in realtà un gruppo di molecole (pro-ormoni), presenti soprattutto sotto forma di ergocalciferolo (vitamina D2) e colecalciferolo (vitamina D3). La forma attiva della vitamina (calcitriolo o 1,25-diidrossivitamina D) si lega a un recettore specifico presente sulla superficie delle cellule e può così svolgere la propria azione, collegata soprattutto – ma non solo – al **buon funzionamento del metabolismo delle ossa**.

Vitamina D



Il recettore non si trova solo a livello delle cellule dell’apparato scheletrico, ma anche in molti altri tipi cellulari, da quelli del sistema immunitario a quelli di stomaco, rene, prostata e cervello. Non c’è quindi da stupirsi se i potenziali effetti della vitamina D interessano così tanti aspetti della salute umana.

Vitamina D



La carenza di vitamina D non ha solo un impatto negativo sulla salute dello scheletro, ma secondo alcuni potrebbe anche facilitare lo sviluppo e la progressione di molte cosiddette ‘malattie della civilizzazione’, come **disturbi cardiovascolari, diabete, malattie autoimmuni e cancro**”

Vitamina D



La **vitamina D è coinvolta in processi importanti anche per lo sviluppo e la progressione di tumori**, come l'infiammazione, la crescita cellulare, il metabolismo del glucosio e il funzionamento del sistema immunitario. Inoltre molti geni che regolano la proliferazione, la differenziazione e la morte programmata (o apoptosi) delle cellule sono regolati almeno in parte dalla vitamina D.

Vitamina D



Valori normali donna:
carenza: <10
insufficienza: 10 - 30
sufficienza: 30 - 100
tossicità: >100

Valori normali uomo:
carenza: <10
insufficienza: 10 - 30
sufficienza: 30 - 100
tossicità: >100

Vitamina D



I valori desiderabili di 25(OH)D sono compresi tra 20 e 40 ng/mL. Infatti, per valori superiori ai 20 ng/mL si considera garantita l'efficacia per gli esiti scheletrici, mentre per valori inferiori ai 40 ng/mL si considera garantita la sicurezza, non essendo documentati rischi aggiuntivi.

Vitamina D

Endocrine Reviews, 2024, **45**, 625–654
https://doi.org/10.1210/endrev/bnae009
Advance access publication 27 April 2024
Review

ENDOCRINE SOCIETY

OXFORD

Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows

Andrea Giustina,[1] John P. Bilezikian,[2] Robert A. Adler,[3] Giuseppe Banfi,[4,5] Daniel D. Bikle,[6,7] Neil C. Binkley,[8] Jens Bollerslev,[9] Roger Bouillon,[10] Maria Luisa Brandi,[11] Felipe F. Casanueva,[12] Luigi di Filippo,[1] Lorenzo M. Donini,[13] Peter R. Ebeling,[14] Ghada El-Hajj Fuleihan,[15] Angelo Fassio,[16] Stefano Frara,[1] Glenville Jones,[17] Claudio Marcocci,[18] Adrian R. Martineau,[19] Salvatore Minisola,[20] Nicola Napoli,[21] Massimo Procopio,[22] René Rizzoli,[23] Anne L. Schafer,[6] Christopher T. Sempos,[24] Fabio Massimo Ulivieri,[1] and Jyrki K. Virtanen[25]

Downloaded from

Il Processo di maturazione Immunitaria

La Tolleranza immunitaria

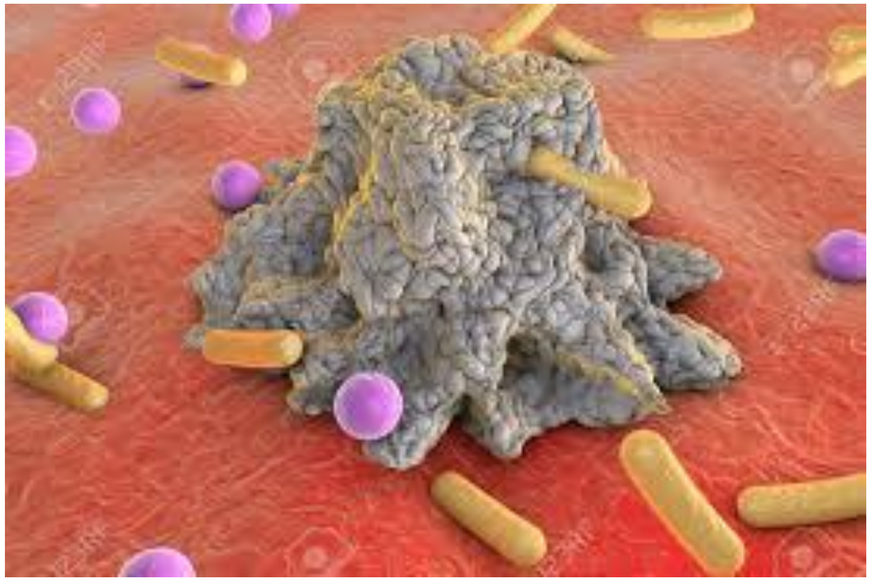


Prof. Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon

Il Processo di maturazione Immunitaria

La Tolleranza immunitaria

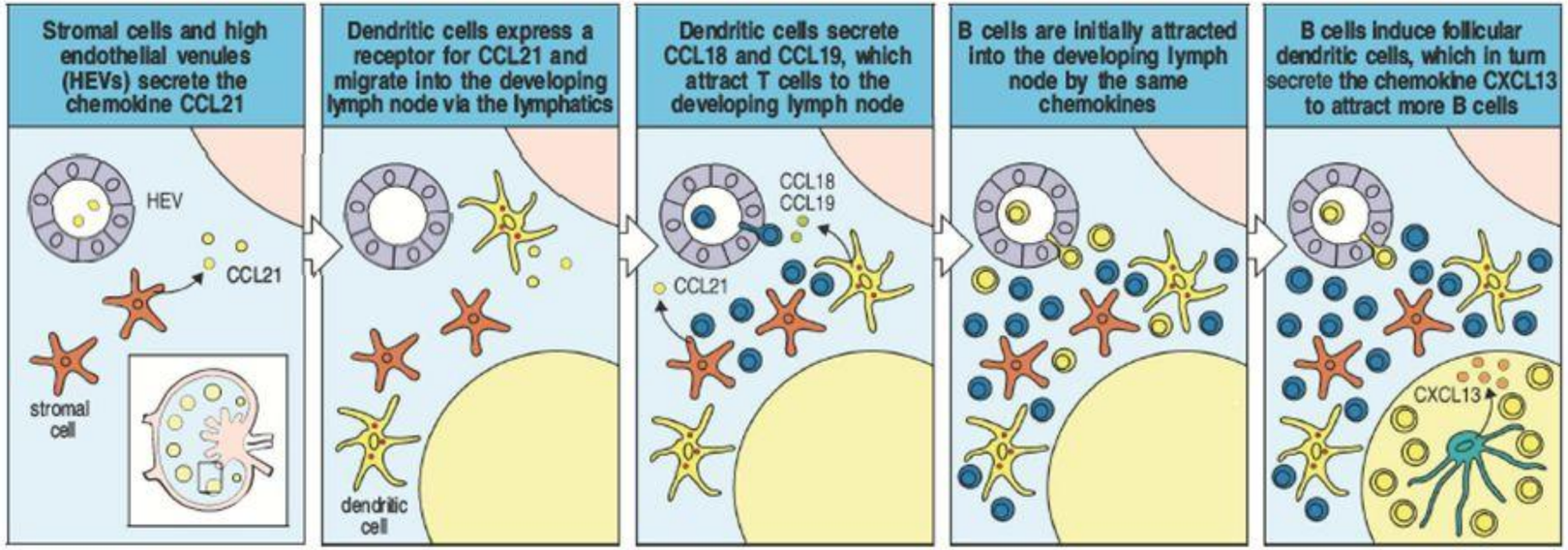
Il Processo di maturazione del sistema immunitario è un complesso meccanismo che sostanzialmente ci porta ad avere una capacità di riconoscere il self dal non self. Questo percorso avviene mediante l'implicazione di diversi meccanismi e diverse popolazioni cellulari



Il Processo di maturazione Immunitaria

La Tolleranza immunitaria

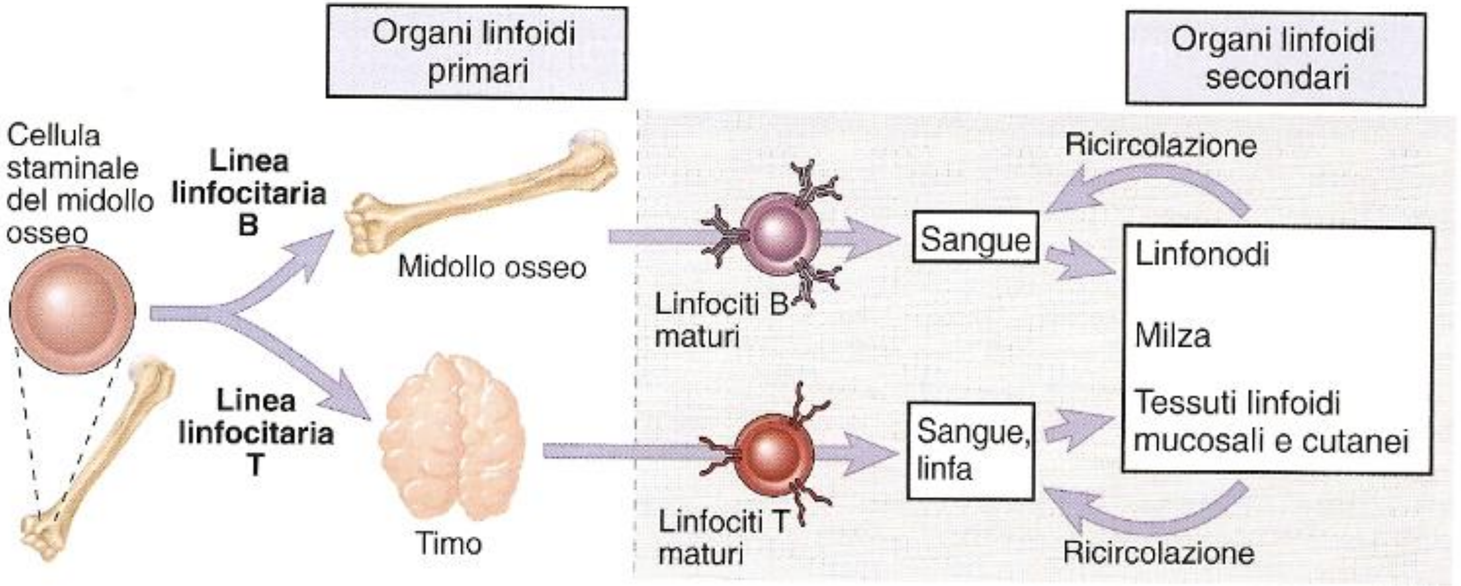
Maturazione dei linfociti nei tessuti periferici: homing è mediato da chemochine



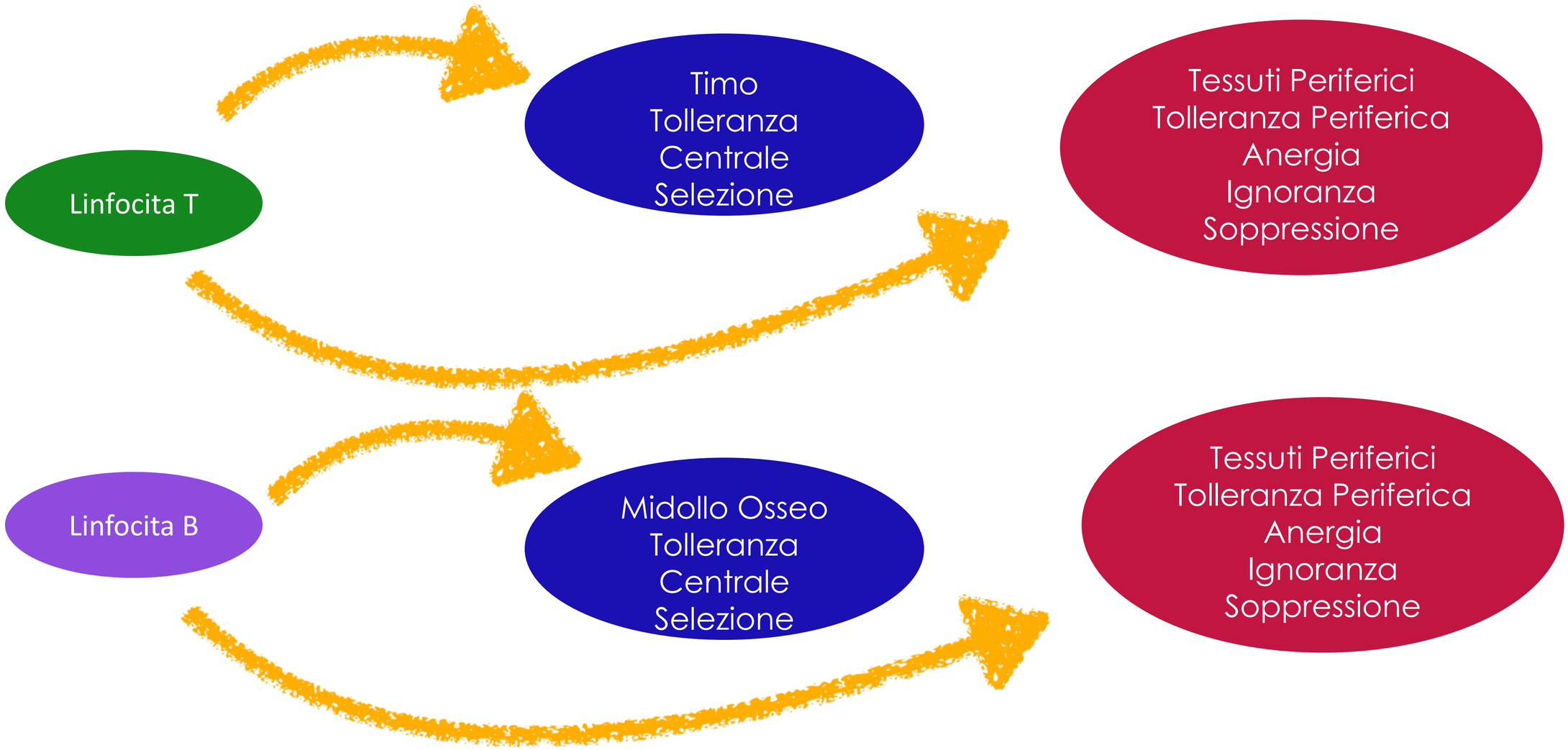
Il Processo di maturazione Immunitaria

La Tolleranza immunitaria

Maturazione dei linfociti



La Tolleranza immunitaria



La Tolleranza immunitaria

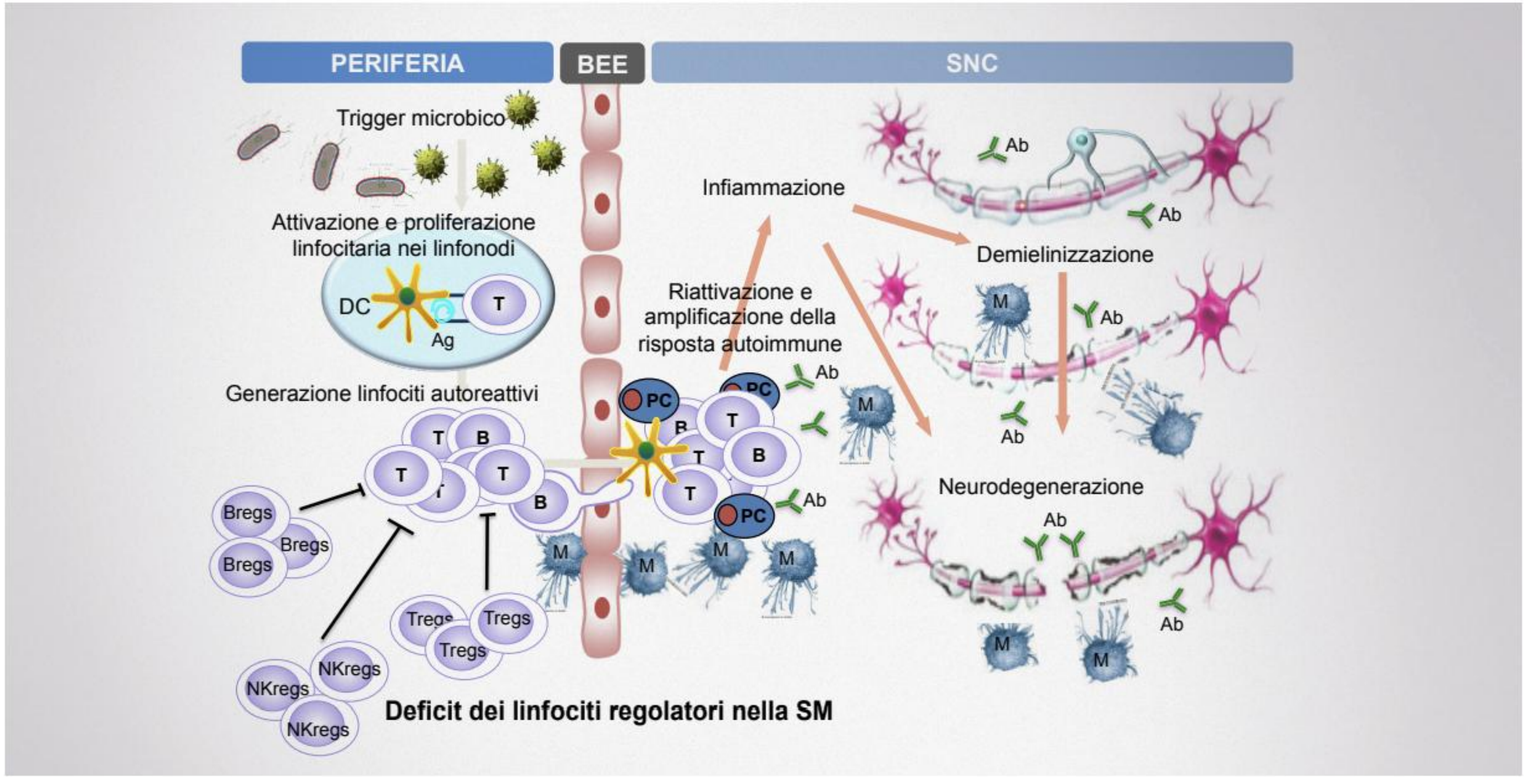


Figura 1. Rottura della tolleranza immunologica nella sclerosi multipla (SM). Ab, anticorpo; Ag, antigene; B, linfocita B; BEE, barriera ematoencefalica; Breg, linfociti B regolatori; DC, cellula dendritica; M, macrofago; PC, plasmacellula; SNC, sistema nervoso centrale; T, linfocita T; Treg, linfociti T regolatori.

“The Oral Blistering Disease”

Prof. Roberto Duraccio
DDS, MSc, ClinMSc, Oral Surgeon



Cenni Epidemiologici e Classificativi delle Oral Blistering Disease



Oral Blistering Disease

Con il termine di Oral Blistering Disease si identifica un gruppo eterogeneo di patologie che si differenziano per eziologia, patogenesi e prognosi, sono a carattere sistemico ma talvolta hanno manifestazioni orali tipiche e patognomoniche. Sono accomunate dalla manifestazione clinica di base , la bolla.

Le patol
veramen
circa 0.5

Il razion
seriamen

Received: 7 February 2019 | Revised: 23 February 2019 | Accepted: 25 February 2019

DOI: 10.1111/odi.13083

WWOM PROCEEDINGS

WILEY ORAL DISEASES

World Workshop of Oral Medicine VII: A systematic review of immunobiologic therapy for oral manifestations of pemphigoid and pemphigus

Jacqueline W. Mays[1] | Barbara P. Carey[2] | Rachael Posey[3] | Luiz Alcino Gueiros[4] | Katherine France[5] | Jane Setterfield[2] | Sook Bin Woo[6] | Thomas P. Sollecito[5] | Donna Culton[7] | Aimee S. Payne[8] | Martin S. Greenberg[5] | Scott De Rossi[9]

Classificazione

Autoimmuni
- Pemfigo volgare
- Pemfigo fogliaceo
- Pemfigo paraneoplastico
- Pemfigo ad IgA
- Pemfigoide bolloso
- Pemfigoide delle membrane mucose
- Pemfigoide Gestazionale
- Pemfigoide anti p-200
- Dermatite erpetiforeme
- Dermatite bollosa ad IgA lineari

Agenti chimico/fisici
- Eritema multiforme
- Sindrome di Stevens-Johnson
- Necrolisi epidermica tossica
- Lesioni da radiazioni
- Lesioni da stimoli termici

Disturbi metabolici
- Diabete
- Porfiria

Agenti infettivi
- Virus (HSV, HZV)
- Covid19
- Batteri(erpangina, impetigo)

A trasmissione genetica
- Epidermolisi bollosa
- Malattia di Hailey-Hailey

Altre cause
- Lichen planus
- Lichen planus pemfigoide
- Eczema
- Lupus


Autoimmunity Reviews 11 (2012) 226–230

Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev

Review

Autoimmune blistering diseases of the skin

Michael Sticherling *, Cornelia Erfurt-Berge

Department of Dermatology, University of Erlangen-Nuremberg, Germany


The Clinic



La Clinica delle Oral Blistering Disease

Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon




















Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

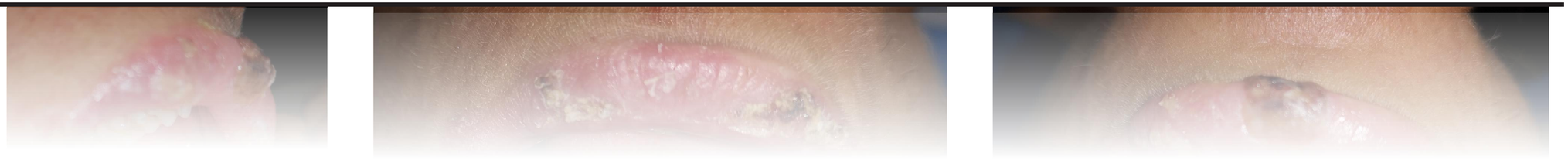
journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev

Review

From HSV infection to erythema multiforme through autoimmune crossreactivity

Alberta Lucchese

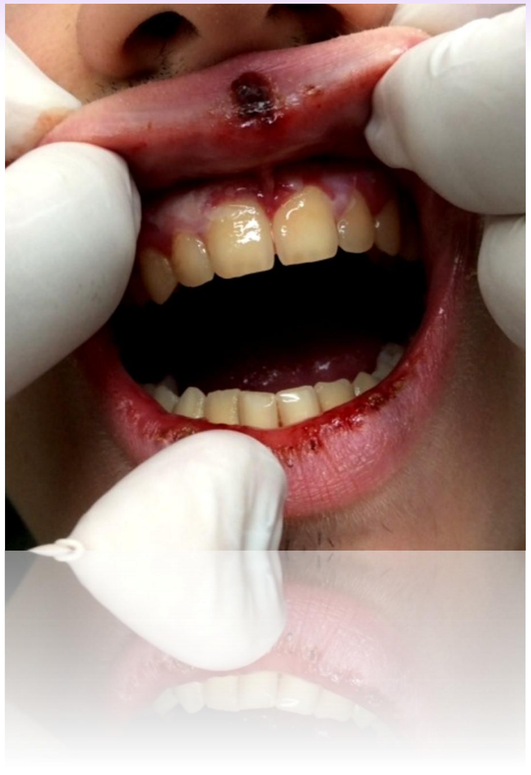
Multidisciplinary Department of Medical-Surgical and Dental Specialties, University of Campania 'Luigi Vanvitelli', Via de Crecchio 6, 80138 Naples, Italy



Clinica
Vescicole e bolle
Lesioni cutanee a bersaglio
Lesioni e croste emorragiche periorali
Vasculite da immunocomplessi

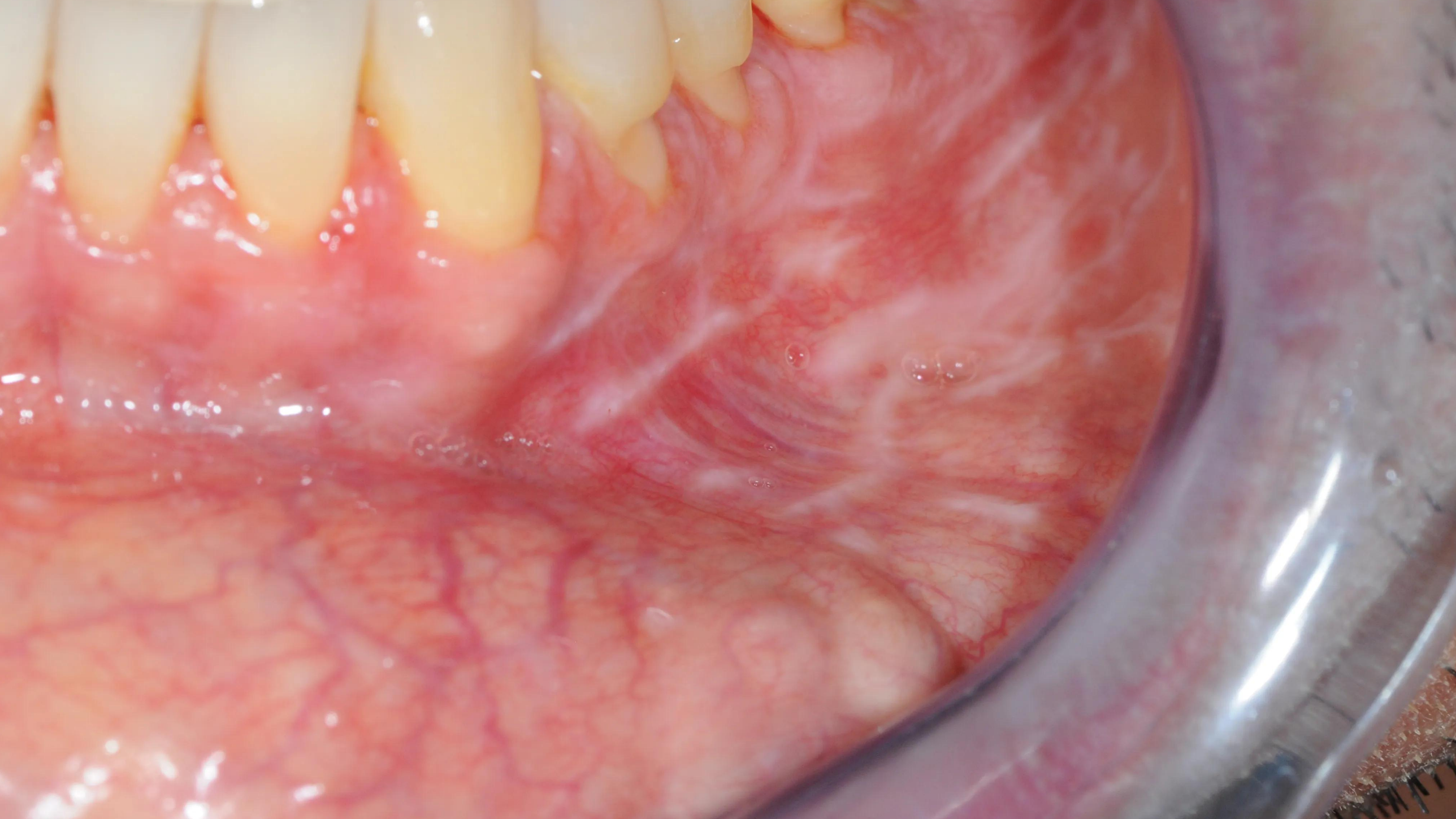


Istopatologia
Degenerazione idropica cellule basali
Esocitosi Leucocitaria
Apoptosi
Bolla sub epitelialeLinfociti perivasali



Immunologia
Cross rettività BP180
Immunocomplessi





DOI: http://dx.doi.org/10.3315/jdcr.2017.1239

Journal of Dermatological Case Reports

Bullous lichen planus – a review

Angeliki Liakopoulou[1], *Efstathios Rallis*[2]

1. Department of Dermatology, Princess Alexandra Hospital, Harlow, U.K.;
2. Department of Dermatology, Army General Hospital, Athens, Greece.



Clinica

Vescicole e bolle
Si manifesta su lesioni già esistenti
Interessamento cutaneo



Istopatologia

Bolla subepiteliale
Apoptosi
Ipergranulosi scarsa
Acantosi a dente di sega
Liquefazione della membrana basale
Aumento cellule di Langerhans



Immunologia

Espressione di antigene
Cheratinociti basali
Attivazione Linociti TCD8+ e CD4+
IgG e IgA su Cellule Apoptotiche

















frontiers in Immunology

MINI REVIEW
published: 24 January 2019
doi: 10.3389/fimmu.2019.00034

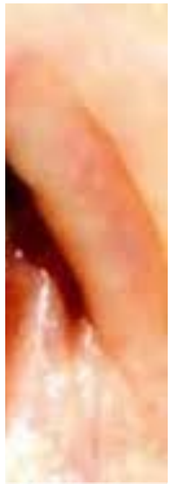
Check for updates



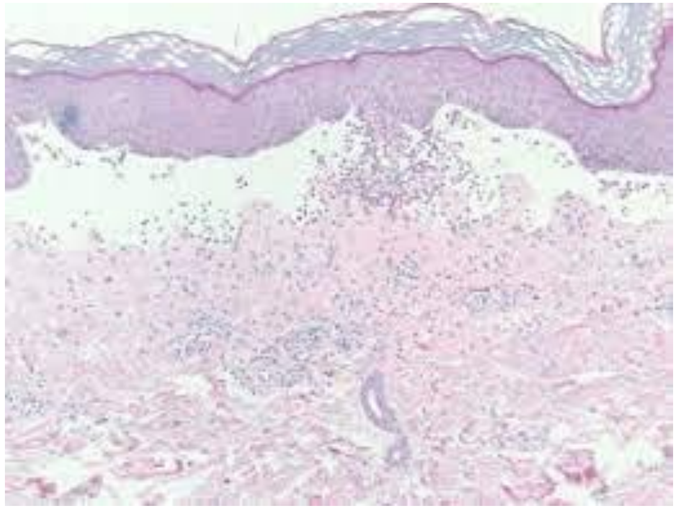
The Diagnosis and Blistering Mechanisms of Mucous Membrane Pemphigoid

Mayumi Kamaguchi[1,2] *and Hiroaki Iwata*[1*]

[1] *Department of Dermatology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan,* [2] *Department of Oral Diagnosis and Medicine, Hokkaido University Graduate School of Dental Medicine, Sapporo, Japan*







Clinica
Forma orale ed oculare
Bolle a parete spessa
Prevalenza nel sesso femminile
Incidenza associata ad HLA-DBQ1
Mucosa Orale, Nasale, Oculare, faringe, laringe esofago
Forma cicatriziale



Istopatologia
Bolla subepiteliale
Distacco dermo-epidermico
Infiltrato eosinofilo, non spesso neutrofilico



Immunologia
gG, IgA complemento
Catene collagene alfa1(BP180)
Distonina
Sub. Alfa laminina



Clinica
Bolle molto larghe, papule e placche.
Lesioni orali nel 10-20% dei casi
raramente bolle



Istopatologia
Bolla subepiteliale
Distacco dermo-epidermico
Infiltrato eosinofilo, non spesso neutrofilico



IgG, IgE
BP180
BP230





REVIEW

Epidermolysis Bullosa Acquisita: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Options

Michael Kasperkiewicz[1], Christian D. Sadik[1], Katja Bieber[2], Saleh M. Ibrahim[1,2], Rudolf A. Manz[3], Enno Schmidt[1,2], Detlef Zillikens[1,2] and Ralf J. Ludwig[1,2]







Clinica
Bolle Tese Mucocutanee
Forma Meccano Bollosa
Forma Infiammatoria
Forma a Prevalente localizzazione mucosa



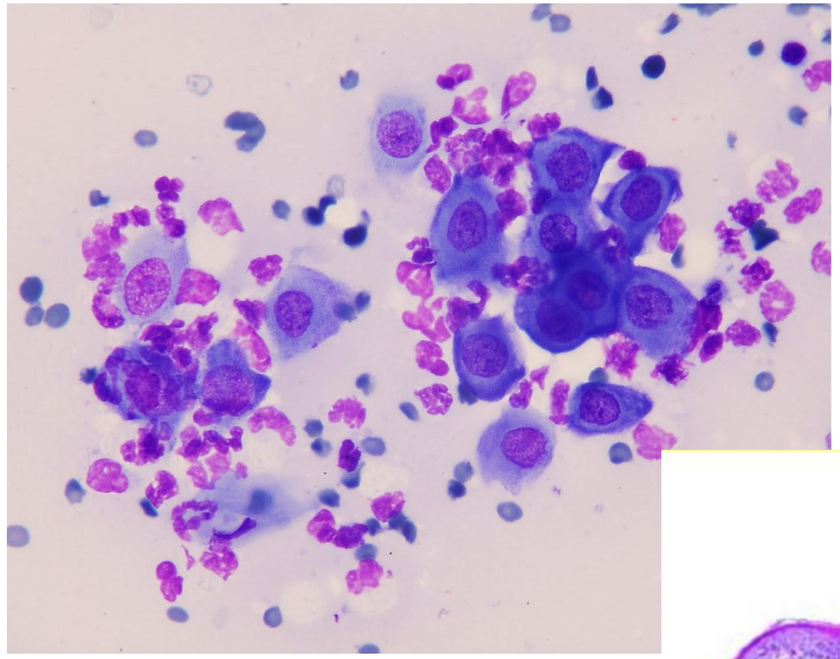
Istopatologia
Bolla subepiteliale
Infiltrato infiammatorio caratteristico ad U

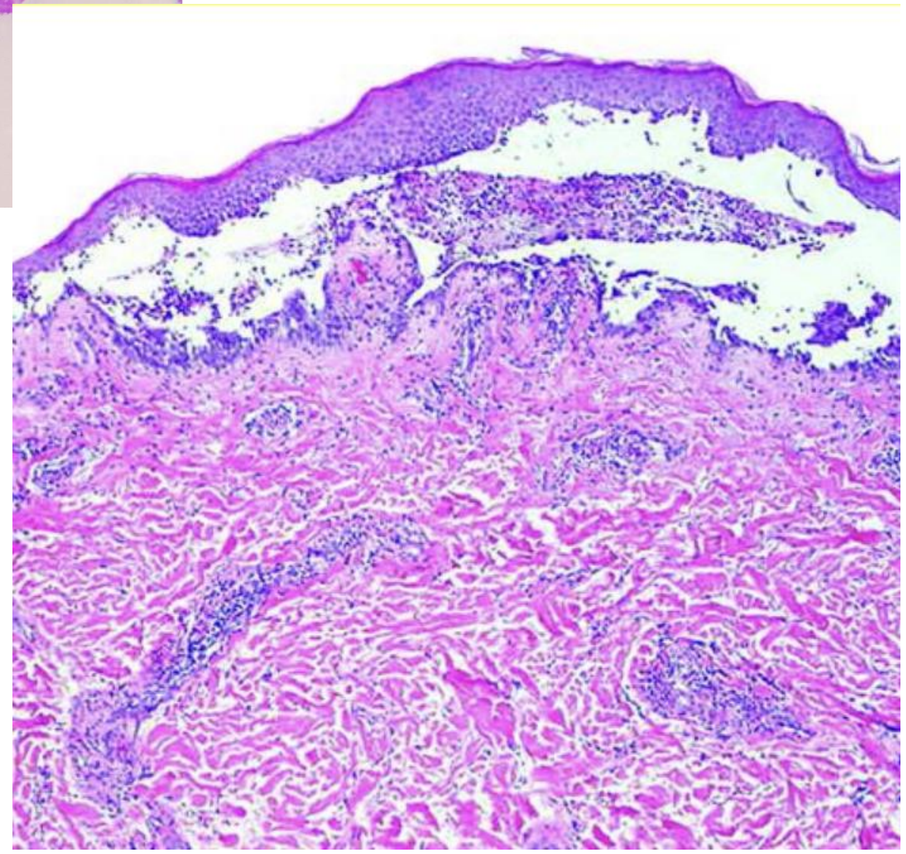


Immunologia
IgG C3
Antigene Collagene VII



Pemfigo







Pemfigo

Con il termine pemfigo si intende un gruppo di patologie bollose rare ad eziologia autoimmunitaria potenzialmente fatali. Sono caratterizzate da un punto di vista patogenetico da autoanticorpi diretti contro proteine di membrana dei cheratinociti, in particolare desmogleina 1 e 3 e molecole calcio dipendenti(desmoplakina, desmocolina caderina). Nel siero si osserva la presenza di IgG circolanti dirette contro queste proteine.

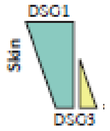
Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

Patogenesi

a

	Healthy	Pemphigus vulgaris		Pemphigus foliaceus	Paraneoplastic pemphigus
		Mucosal-dominant type	Mucocutaneous type		
Anti-DSG1 IgG	No	No	Yes	Yes	No (rarely yes)
Anti-DSG3 IgG	No	Yes	Yes	No	Yes





b

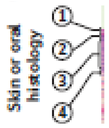
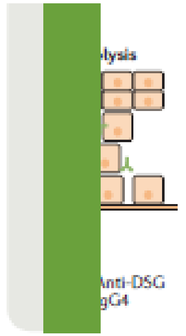


Figure 2 | **Patl**
box in the firs
The compens
being targete
erosions in th
compensatio
the skin but n
antibodies ar
pemphigus, i
autoimmune
the epidermi
dermis indice
blister with a
and interface dermatitis in addition to blister formation in a sample from a patient with paraneoplastic pemphigus.

PRIMER



Pemphigus

Michael Kasperkiewicz[1], Christoph T. Ellebrecht[2], Hayato Takahashi[3], Jun Yamagami[3], Detlef Zillikens[1], Aimee S. Payne[2] and Masayuki Amagai[3]

Acantolisi

Journal of Translational Autoimmunity xxx (xxxx) xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Translational Autoimmunity

journal homepage: www.journals.elsevier.com/journal-of-translational-autoimmunity/

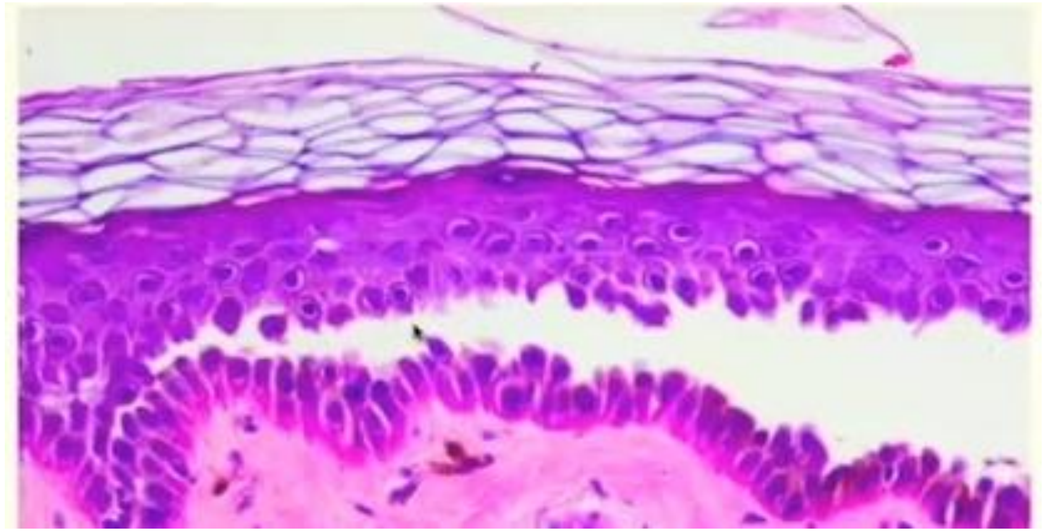
The pathogenesis of bullous skin diseases

Miao Yang [a], Haijing Wu [a], Ming Zhao [a], Christopher Chang [b,c], Qianjin Lu [a,*]

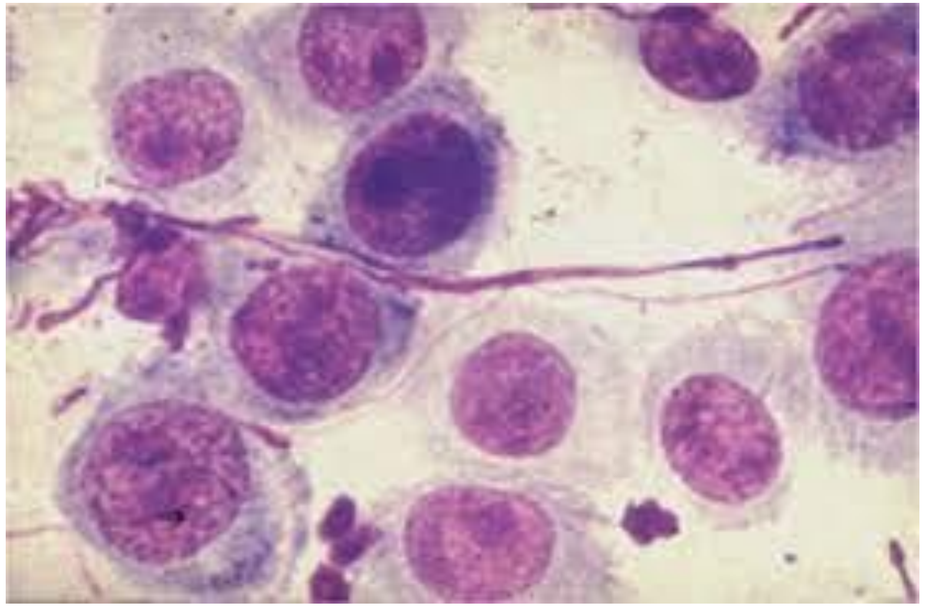


endocytosis of desmogleins) and stimulation of signalling pathways that can synergize with these mechanisms to modulate keratinocyte cell adhesion. In pemphigus vulgaris, IgG-induced desmoglein 3 endocytosis is regulated by the p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway and its downstream effector MAPK-activated protein kinase 2 (MK2)[66–71]. Inhibition of either p38 or MK2 prevents pemphigus vulgaris IgG-induced acantholysis and monoclonal antibody-induced spontaneous blistering in passive transfer mouse models[71,194]. p38 similarly regulates pemphigus foliaceus IgG-induced acantholysis[197]. The trans-adhesive and cis-adhesive interactions can be homophilic (that is, between desmogleins) or heterophilic (between desmoglein and desmocollin). Dashed arrows indicate that the signal transduction mechanism can affect both steric hindrance and desmoglein depletion. DAG, diacylglycerol; DP, desmoplakin; HSP27, heat shock protein 27; PG, plakoglobin; PIP2, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; PKC, protein kinase C; PKP, plakophilin; PLC, phospholipase C.

Acantolisi



L'Acantolisi è il risultato istopatologico dell'attività degli autoanticorpi in particolare degli autoanticorpi diretti contro DSG1 e DSG3.
Questo si traduce da un punto di vista clinico nella comparsa delle lesioni bollose tipiche del Pemfigo.



Pemfigo

- Pemfigo Volgare
  - Mucoso(Dsg 3)
  - Mucocutaneo -(Dsg1 e Dsg3)
  - Cutaneo(Dsg1 e debole Dsg3)
  - Vegetante
- Pemfigo foliaceo
  - Eritematoso
  - Brasiliano o fogo selvagem
  - Erpetiforme
- Pemfigo Cronico Familiare Benigno Hailey-Hailey
- Pemfigo ad IgA
- Pemfigo Paraneoplastico
- Pemfigo Farmaco Indotto

Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

Il Pemfigo volgare ed il Pemfigo foliaceo rapprentano oltre il 90% di tutte le forme diagnosticate, il 90% delle forme di pemfigo si manifesta anche con lesioni orali e nel 60% dei casi le lesioni orali sono le uniche lesioni cliniche. Generalmente si manifesta tra i 40 ed i 60 anni senza nessuna predilezione per il sesso. Sembrerebbe esservi una legame predisponente con il complesso di istocompatibilità di classe II HLA II.

Autoimmunity Reviews 11 (2012) 226–230

Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev

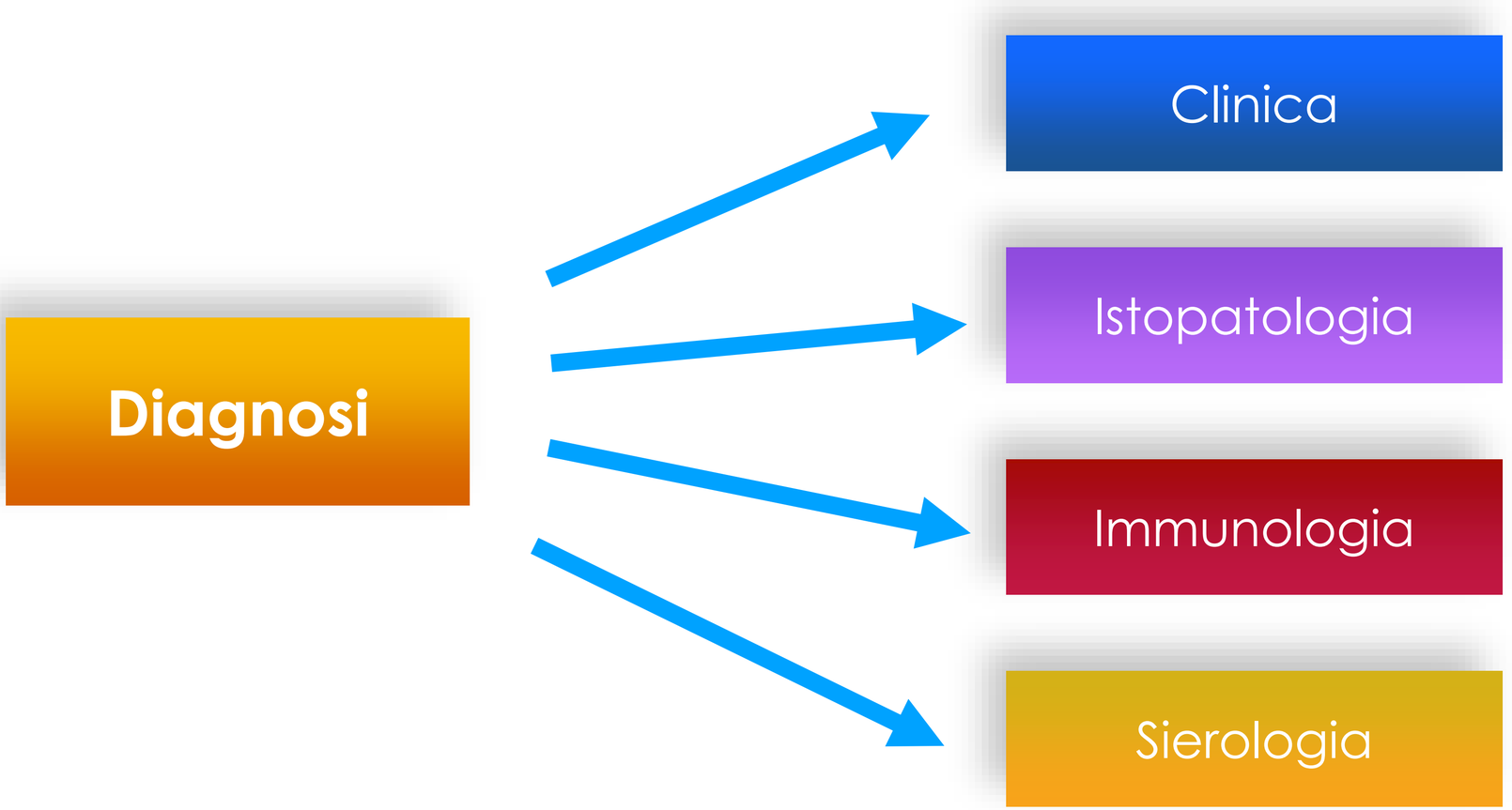


Review

Autoimmune blistering diseases of the skin

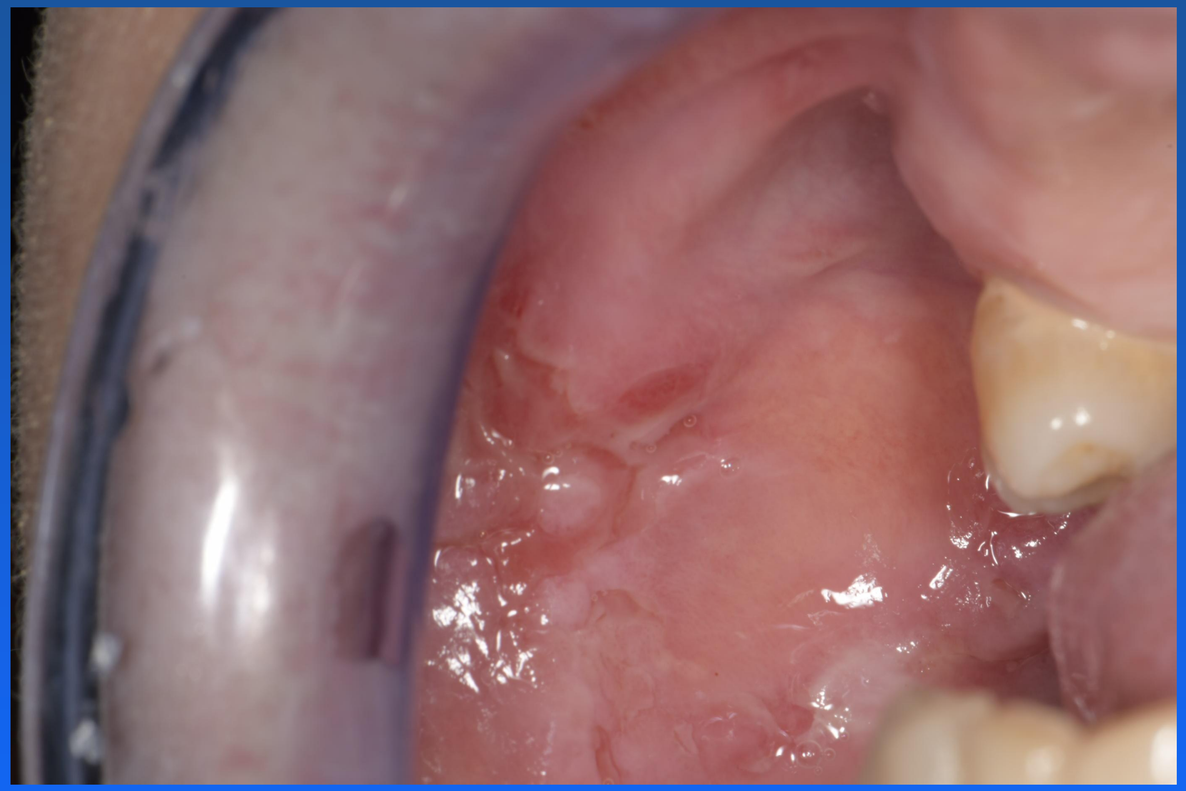
Michael Sticherling *, Cornelia Erfurt-Berge

Department of Dermatology, University of Erlangen-Nuremberg, Germany


Diagnosi
Clinica
Istopatologia
Immunologia
Sierologia

Clinica

- Esame Obiettivo
- Segno di Nikolsky
- Segno di Asboe-Hansen
- Dolore
- Edema perivascolare
- Interessamento di cute e mucose
- Ulcerazioni orali irregolari
- Estensione radiale post rottura
- Andamento Variabile
- Prognosi infausta in assenza di terapia





J Clin Periodontol 2001; 28: 489–493
Printed in Denmark . All rights reserved

Copyright © Munksgaard 2001

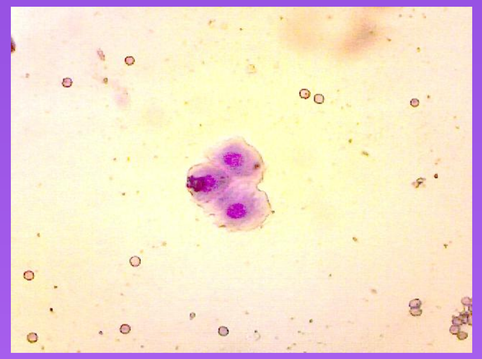
Journal of Clinical Periodontology
ISSN 0303-6979

Case Report

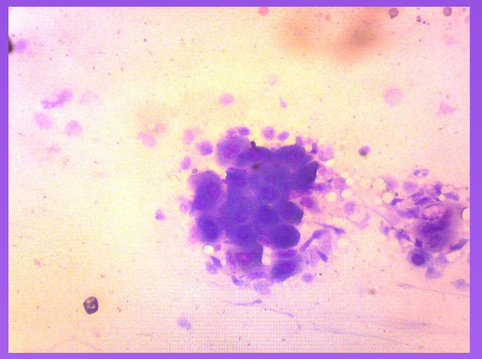
Clinical features of gingival pemphigus vulgaris

Michele D. Mignogna[1], Lorenzo Lo Muzio[2] and Eduardo Bucci[3]
[1]Department of Odontostomatology and Maxillofacial Surgery, Division of Oral Medicine, University of Naples *Federico II*, School of Dentistry, Naples, [2]Department of

Istopatologia



Le caratteristiche istopatologiche del pemfigo sono rappresentate dalla formazione di bolle intraepiteliali, in seguito ad acantolisi. Tipicamente l'acantolisi si manifesta negli srati sovrabasali con la la caratteristica disposizione dei cheratinociti residui a forma di pietra tombale in prossimità della giunzione dermo epiderma. Da un punto di vista citologico i cheratinociti vanno incontro a modificazioni tipiche, alterazione dell'indice nucleo/citoplasma, basofilia del citoplasma e picnosi, formando le cellule acantolitiche o cellule di Tzank.



ORAL DISEASES

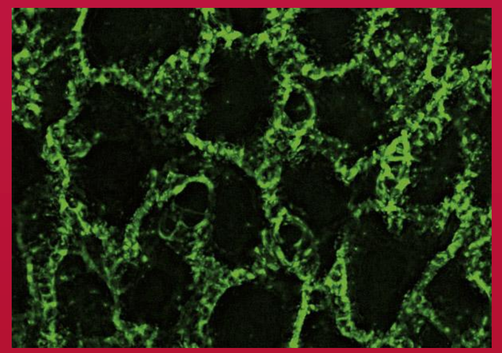
Oral Diseases (2012) doi:10.1111/j.1601-0825.2012.01931.x
© 2012 John Wiley & Sons A/S
All rights reserved
www.wiley.com

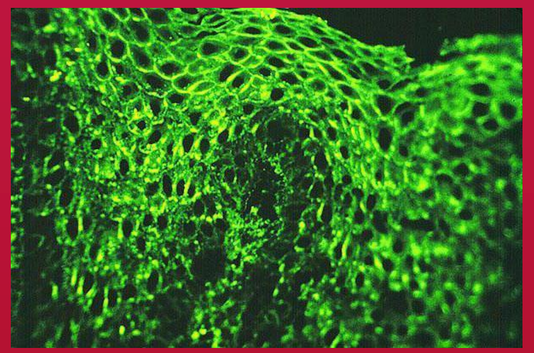
REVIEW ARTICLE

Biologics in oral medicine: ulcerative disorders

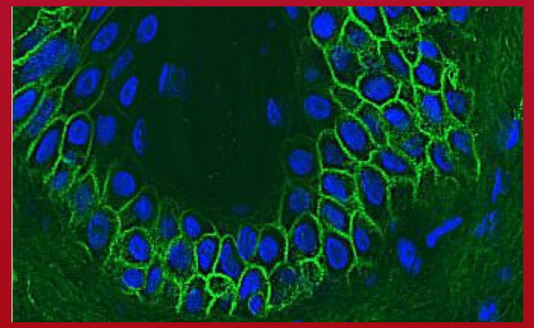
ID O'Neill[1], C Scully[2]

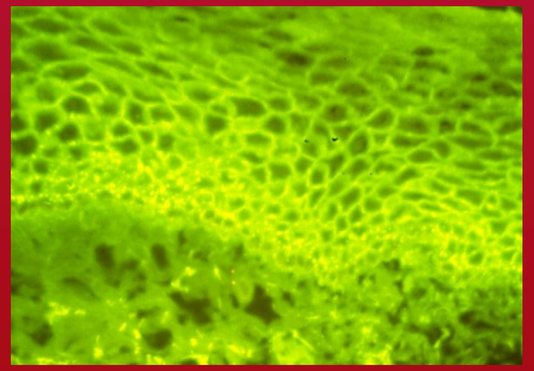
Immunologia





Da un punto di vista immunologico nel Pemfigo volgare la metodica di immunofluorescenza diretta(ELISA) su campione fresco rivela la deposizione di IgG, IgM, IgA e C3 negli spazi intercellulari,che determinano l'aspetto tipico a rete. Con l'immunofluorescenza indiretta , utilizzando come substrato pelle umana o esofago di scimmia , si rileva la presenza nel siero di anticorpi anti desmogleina 1e 3 .





REVIEW ARTICLE

BJD
British Journal of Dermatology

Check for updates

Immunological methods for the diagnosis of oral mucosal diseases*

S. Sun,[1] B. Zhong,[2] W. Li,[3] X. Jin,[4] Y. Yao,[1,5] J. Wang,[1] J. Liu,[1] H. Dan,[1] Q. Chen[1] and X. Zeng[1]

frontiers in Immunology

REVIEW
published: 20 August 2019
doi: 10.3389/fimmu.2019.01974

Check for updates

Serological Diagnosis of Autoimmune Bullous Skin Diseases

Sandra Saschenbrecker, Ingolf Karl, Lars Komorowski, Christian Probst, Cornelia Dähnrich, Kai Fechner, Winfried Stöcker and Wolfgang Schlumberger*

Institute for Experimental Immunology, Euroimmun AG, Lübeck, Germany

[a] *Main target antigens are indicated in bold.*
[b] *Parameters for which commercial monospecific detection assays are not available are indicated in italics.*
[c] *Immunodominant regions: Dsg1: N-terminal ectodomain, Dsg3: N-terminal ectodomain, BP180: *NC16A/**LABD97/***LAD-1/****C-terminal epitopes; BP230: globular C-terminal domain; type VII collagen: N-terminal NC1 domain.*

Pemfigo Paraneoplastico

Clinica
Entità nosologica distinta

Istopatologia
In accordo con il polimorfismo
re sia una bolla

Immunologia
Antigeni
Desmoplakina I e II
Envoplakina
Periplakina

frontiers in Immunology

REVIEW
published: 04 June 2019

Paraneoplastic Pemphigus
Paraneoplastic Autoimmun
of the Skin and Mucosa

Jong Hoon Kim and Soo-Chan Kim*



ELSEVIER

Seminars in Diagnostic Pathology
Volume 36, Issue 4, July 2019, Pages 211-228



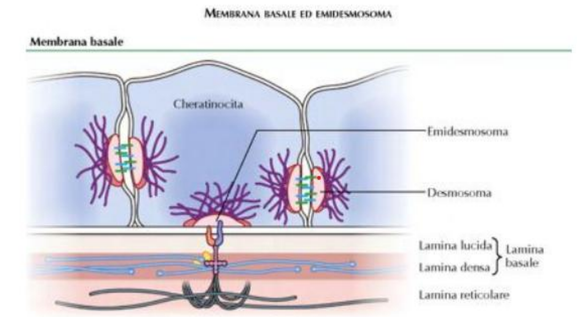
Review article

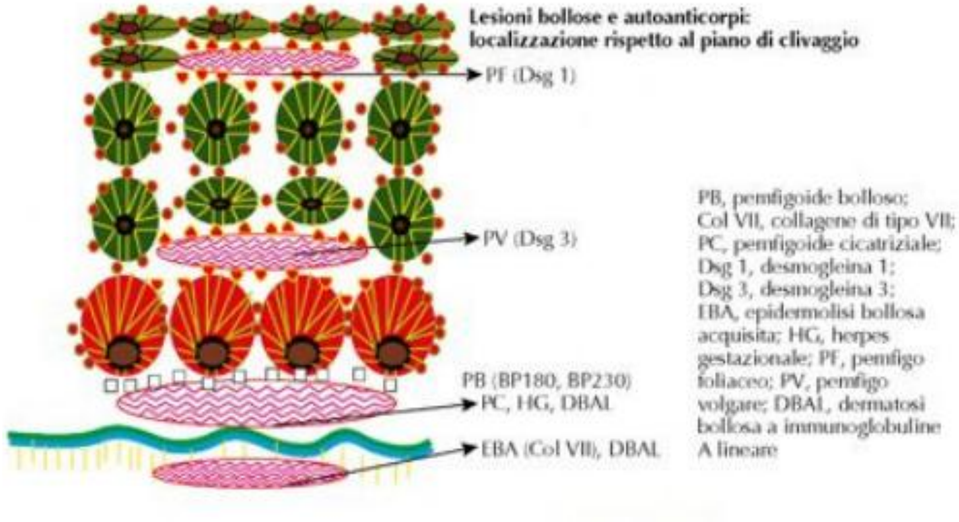
Cutaneous paraneoplastic syndromes

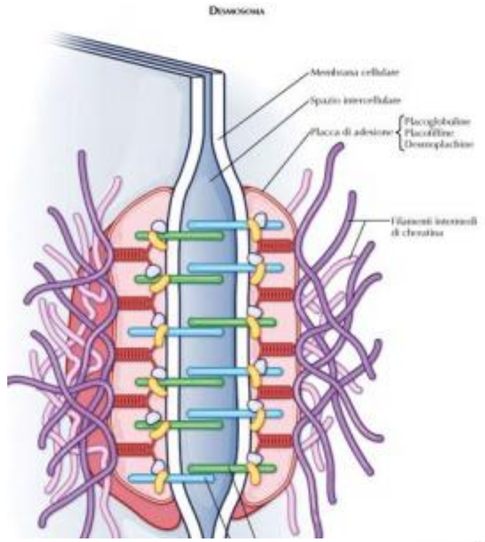
Mark R. Wick, James W. Patterson











American Journal of Clinical Dermatology
https://doi.org/10.1007/s40257-019-00461-7

REVIEW ARTICLE

Check for updates

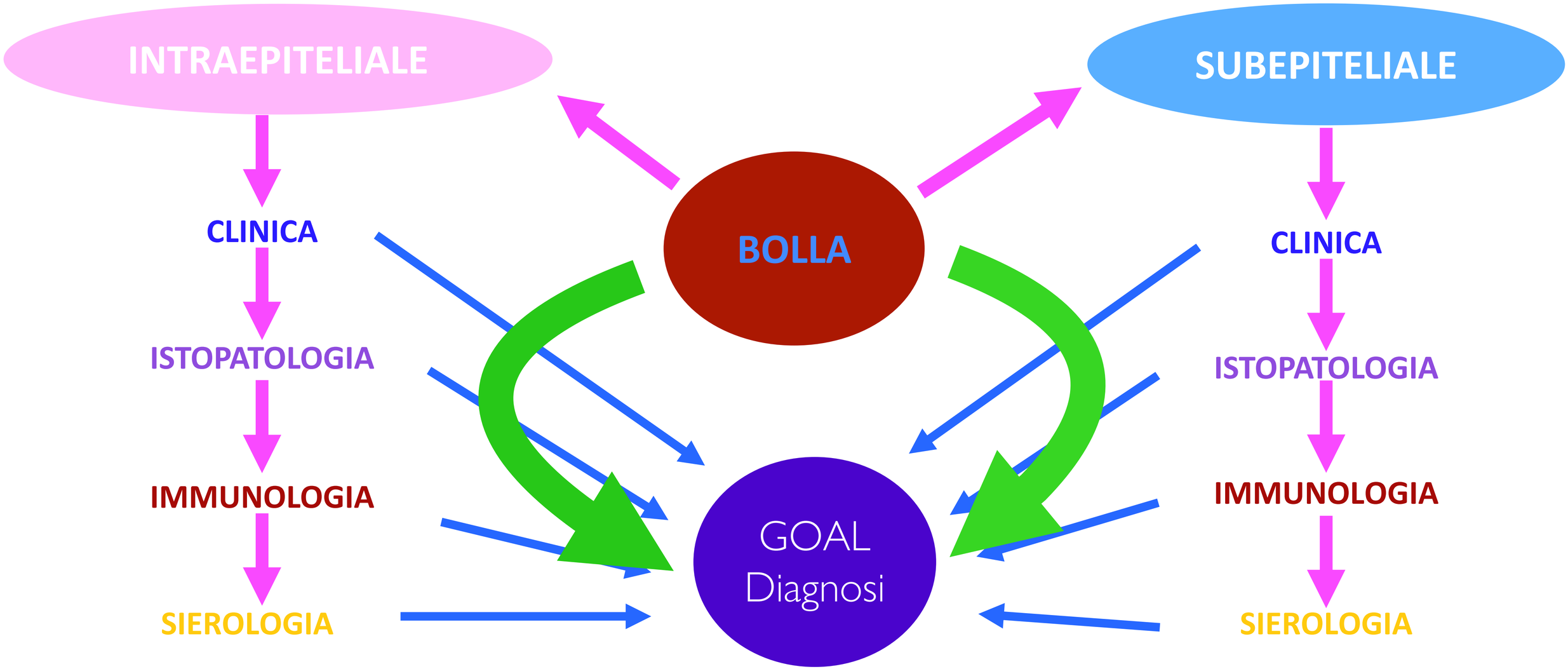
Oral Lesions in Autoimmune Bullous Diseases: An Overview of Clinical Characteristics and Diagnostic Algorithm

Hanan Rashid[1] · Aniek Lamberts[1] · Gilles F. H. Diercks[1,2] · Hendri H. Pas[1] · Joost M. Meijer[1] · Maria C. Bolling[1] · Barbara Horváth[1]

Desmosomes and Extradesmosomal Adhesive Signaling Contacts in Pemphigus

Jens Waschke and Volker Spindler*

ALGORITMO



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

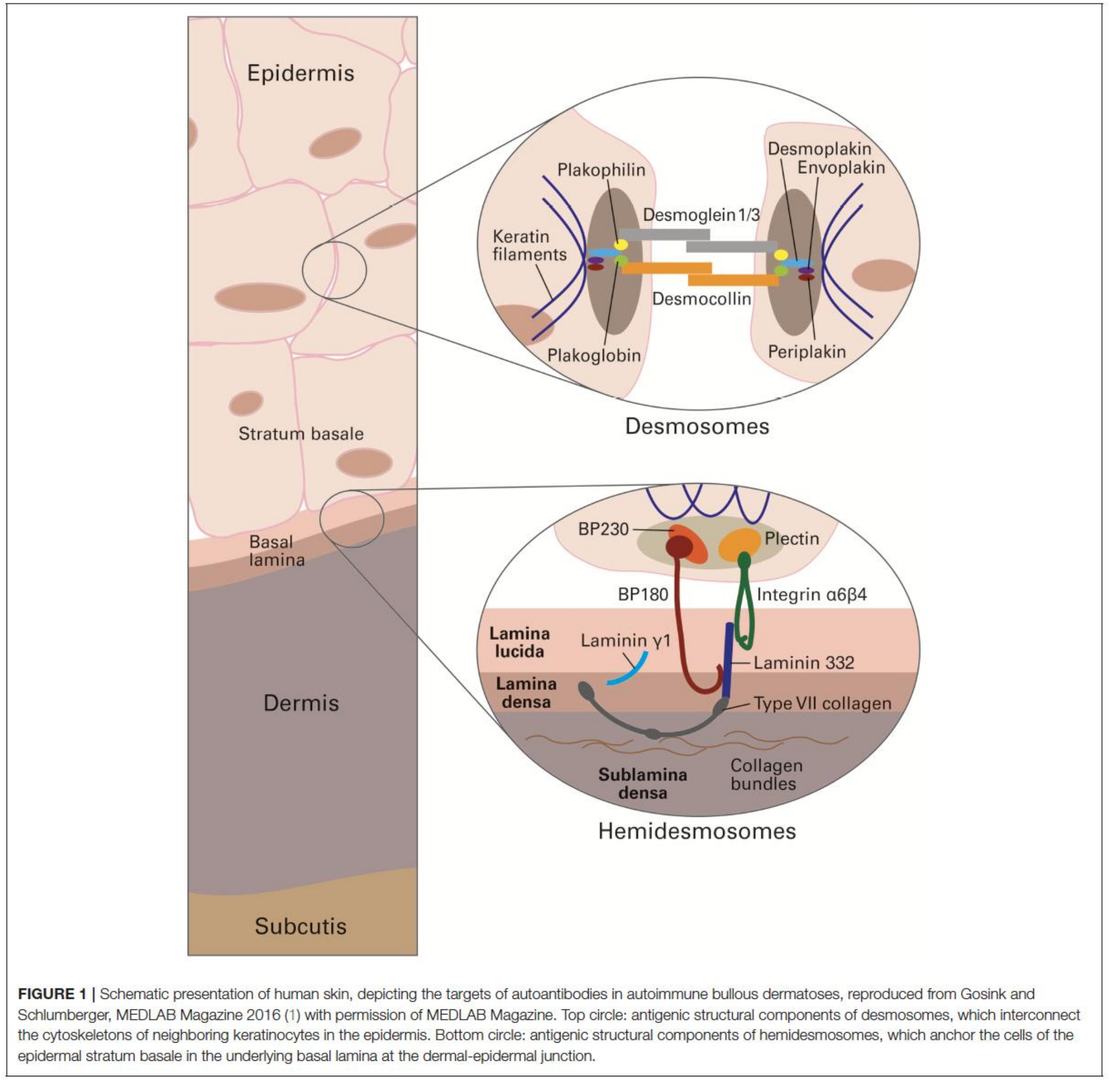
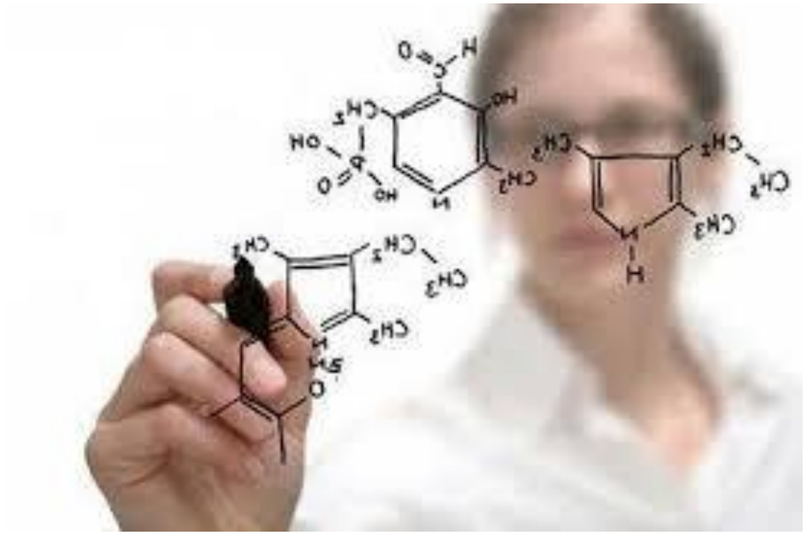


FIGURE 1 | Schematic presentation of human skin, depicting the targets of autoantibodies in autoimmune bullous dermatoses, reproduced from Gosink and Schlumberger, MEDLAB Magazine 2016 (1) with permission of MEDLAB Magazine. Top circle: antigenic structural components of desmosomes, which interconnect the cytoskeletons of neighboring keratinocytes in the epidermis. Bottom circle: antigenic structural components of hemidesmosomes, which anchor the cells of the epidermal stratum basale in the underlying basal lamina at the dermal-epidermal junction.



SINTESI

Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

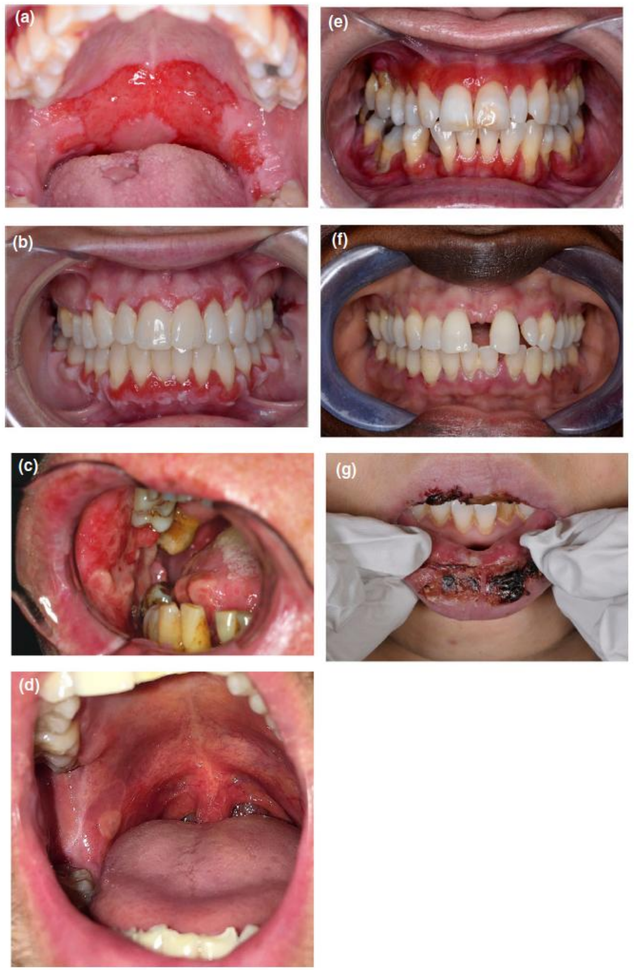


Figure 2 (a,b) Erosions on the palate and gingivae in pemphigus vulgaris (PV), demonstrating characteristic erythematous base to lesions and gingival margin involvement with adjacent fragile mucosa. (c) Paraneoplastic pemphigus demonstrating panstomatitis with characteristic hyperplastic mucosae. (d) Bullous lichen planus showing a deflated blister on the anterior arch of the fauces with surrounding lichenoid striae; (e) lichen planus (LP) with characteristic full-thickness desquamative gingivitis. (f) Epidermolysis bullosa acquisita showing marginal gingival inflammation, less prominent involvement of the attached gingiva than seen in mucous membrane pemphigoid, PV or LP. (g) Erythema multiforme, showing haemorrhagic crusting involving the upper and lower lips. The gingiva are characteristically unaffected.

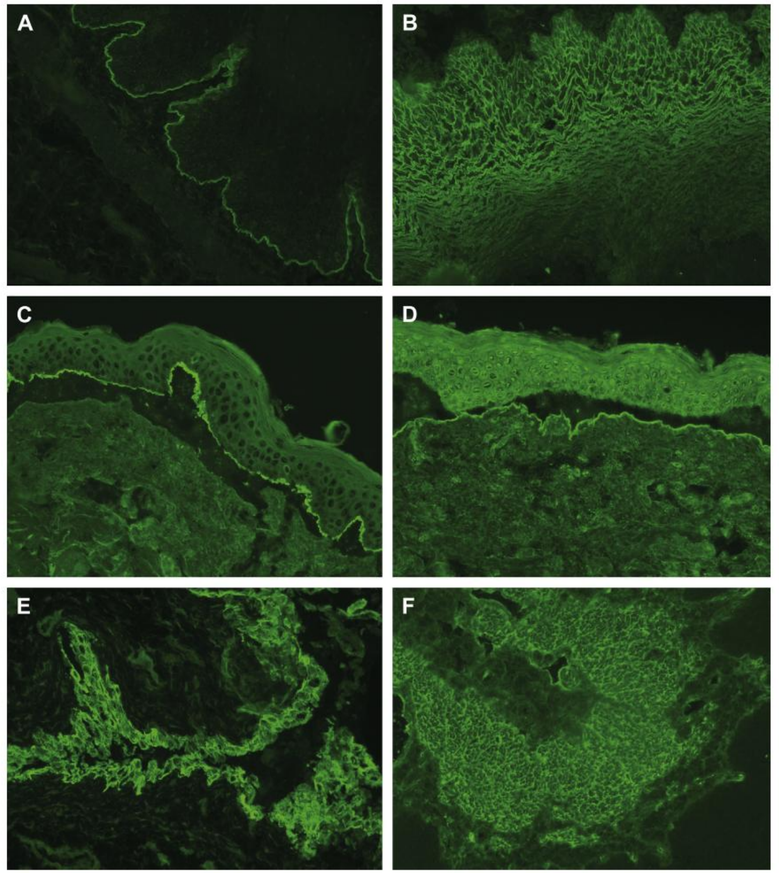


Fig. 4. Indirect immunofluorescence. (*A*) Binding of IgG along the basement membrane in pemphigoid on monkey esophagus, and (*B*) in pemphigus IgG binds in a smooth ECS pattern. (*C, D*) Salt-split skin with in (*C*) epidermal binding in bullous pemphigoid and (*D*) dermal binding in epidermolysis bullosa acquisita. (*E*) positive rat bladder in paraneoplastic pemphigus. (*F*) Binding of IgA to the endomysium of smooth muscle fibers in dermatitis herpetiformis.

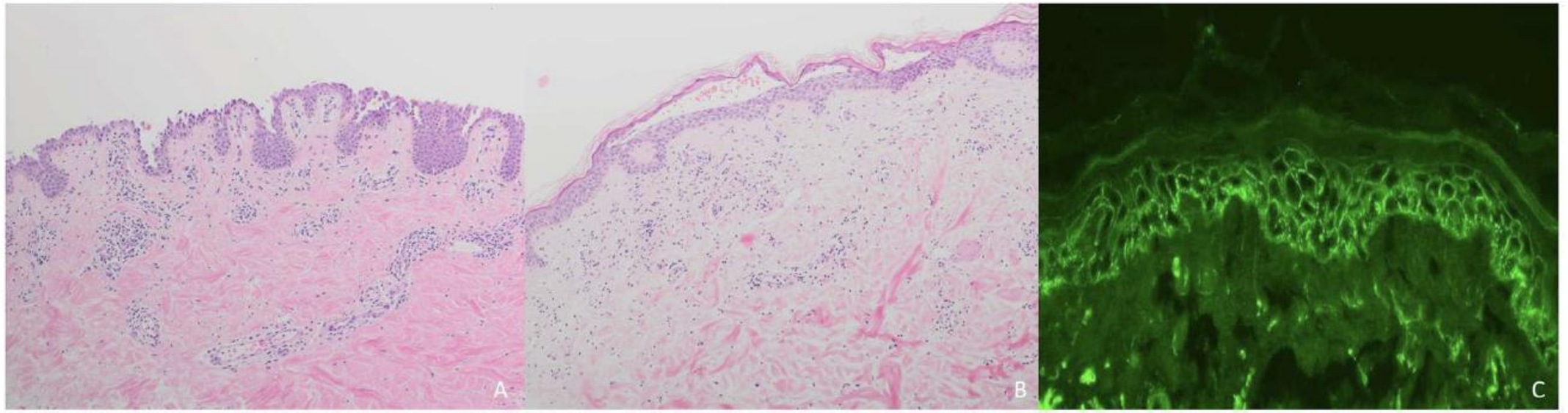


FIGURE 4 | Diagnostic of pemphigus: **(A)** Intraepidermal acantholysis in pemphigus vulgaris; **(B)** Subcorneal loss of adhesion in pemphigus foliaceus; **(C)** Reticular binding of IgG in pemphigus vulgaris.

TABLE 1 | Diagnostic algorithm in pemphigus [adapted from Witte et al. (76)].

HISTOPATHOLOGY
Suprabasal acantholysis (IgA-IEN, PNP, PV)
Subcorneal acantholysis (IgA-SPD, PF)
Interface dermatitis with vacuolization of the basal cells and lichenoid infiltrate at the DEJ (PNP)
DIF
Reticular binding of IgG and/or C3 to the surface of epidermal keratinocytes (PF, PV)
Reticular binding of IgA and/or C3 to the surface of epidermal keratinocytes (IgA-IEN, IgA-SPD)
Linear deposits of IgG and/or C3 at the BMZ (PNP)
Net-like IgG and/or C3 deposits on the surface of epidermal keratinocytes and along the DEJ (PNP)
IIF
Reticular pattern of cell surface reactivity of IgG antibodies on the epithelium of monkey esophagus (PF, PNP, PV)
Reticular pattern of cell surface reactivity of IgA antibodies on the epithelium of monkey esophagus (IgA-IEN, IgA-SPD)
Net-like pattern of cell surface reactivity of IgG antibodies on monkey esophagus epithelia, normal human skin, and plakin-rich urinary bladder (PNP)
ELISA
Alpha-2-macroglobulin-like-1 (PNP)
BP230 (PNP)
Desmocollin 1 (IgA-SPD)
Desmocollin 3 (IgA-SPD, PNP)
Desmoglein 1 (IgA-IEN, PF, PNP, PV)
Desmoglein 3 (IgA-IEN, PV, PNP)
Periplakin/Envoplakin (PNP)

BMZ, Basal membrane zone; DEJ, dermo-epidermal junction; DIF, direct immunofluorescence; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IgA-IEN, intraepidermal neutrophilic type of IgA pemphigus; IgA-SPD, subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus; IIF, indirect immunofluorescence; PF, pemphigus foliaceus; PNP, paraneoplastic pemphigus; PV, pemphigus vulgaris.

frontiers in Immunology

REVIEW
published: 25 June 2019
doi: 10.3389/fimmu.2019.01418

Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies

Dario Didona[1†], Roberto Maglie[1,2,3*†], Rüdiger Eming[1] and Michael Hertl[1‡]*

[1] Department of Dermatology and Allergology, Philipps University, Marburg, Germany, [2] Surgery and Translational Medicine, Section of Dermatology, University of Florence, Florence, Italy, [3] Section of Dermatology, Departement of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy

Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

Epigenetica



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

Epigenetica

JCI The Journal of Clinical Investigation

Pemphigus autoantibodies generated through somatic mutations target the desmoglein-3 cis-interface

Giovanni Di Zenzo, … , Giovanna Zambruno, Antonio Lanzavecchia

J Clin Invest. 2012;122(10):3781-3790. https://doi.org/10.1172/JCI64413.

Research Article Autoimmunity

Pemphigus vulgaris (PV) is an autoimmune blistering disease of skin and mucous membranes caused by autoantibodies to the desmoglein (DSG) family proteins DSG3 and DSG1, leading to loss of keratinocyte cell adhesion. To learn more about pathogenic PV autoantibodies, we isolated 15 IgG antibodies specific for DSG3 from 2 PV patients. Three antibodies disrupted keratinocyte monolayers in vitro, and 2 were pathogenic in a passive transfer model in neonatal mice. The epitopes recognized by the pathogenic antibodies were mapped to the DSG3 extracellular 1 (EC1) and EC2 subdomains, regions involved in cis-adhesive interactions. Using a site-specific serological assay, we found that the cis-adhesive interface on EC1 recognized by the pathogenic antibody PVA224 is the primary target of the autoantibodies present in the serum of PV patients. The autoantibodies isolated used different heavy- and light-chain variable region genes and carried high levels of somatic mutations in complementary-determining regions, consistent with antigenic selection. Remarkably, binding to DSG3 was lost when somatic mutations were reverted to the germline sequence. These findings identify the cis-adhesive interface of DSG3 as the immunodominant region targeted by pathogenic antibodies in PV and indicate that autoreactivity relies on somatic mutations generated in the response to an antigen unrelated to DSG3.

Epigenetica

frontiers in Immunology

ORIGINAL RESEARCH
published: 19 June 2019
doi: 10.3389/fimmu.2019.01391

Check for updates

Identification of a Novel Non-desmoglein Autoantigen in Pemphigus Vulgaris

Giulia Di Lullo[1], *Valentina Calabresi*[2], *Feliciana Mariotti*[2], *Giovanna Zambruno*[3], *Antonio Lanzavecchia*[4] *and Giovanni Di Zenzo*[2]*

[1] *Tumor Immunology Unit, Division of Immunology, Transplantation and Infectious Diseases, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy,* [2] *Laboratory of Molecular and Cell Biology, IDI-IRCCS, Rome, Italy,* [3] *Genetic and Rare Diseases Research Division, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy,* [4] *Institute for Research in Biomedicine, Università della Svizzera italiana, Bellinzona, Switzerland*

Pemphigus vulgaris (PV) is an autoimmune bullous disease of the skin and mucous membranes characterized by the presence of circulating and tissue-bound autoantibodies against keratinocyte cell surface antigens, specifically desmoglein (Dsg) 1 and 3. The pathogenic role of anti-Dsg antibodies is well-established, while the mechanism of blister formation is only partly defined. We have applied a previously developed method for the efficient immortalization of IgG+ memory B cells to identify novel target antigens in PV. A human monoclonal antibody reactive with a hitherto unreported non-Dsg antigen was isolated. Immunoprecipitation and immunoblotting studies with keratinocyte extracts indicated α-catenin as the putative antigen, then confirmed by immunoblotting on the recombinant protein. Four of ten PV sera reacted with recombinant α-catenin. Although the isolated human monoclonal antibody was *per se* unable to dissociate keratinocyte monolayers and also to synergize with a pathogenic antibody *in vitro*, further studies are warranted to assess its possible *in vivo* contribution in the multifactorial pathogenesis and heterogeneous manifestations of PV disease.

OPEN ACCESS

Edited by:
Takashi Hashimoto,
Osaka City University, Japan

Reviewed by:
Teruki Dainichi,
Kyoto University, Japan
Sergei Grando,
University of California, Irvine

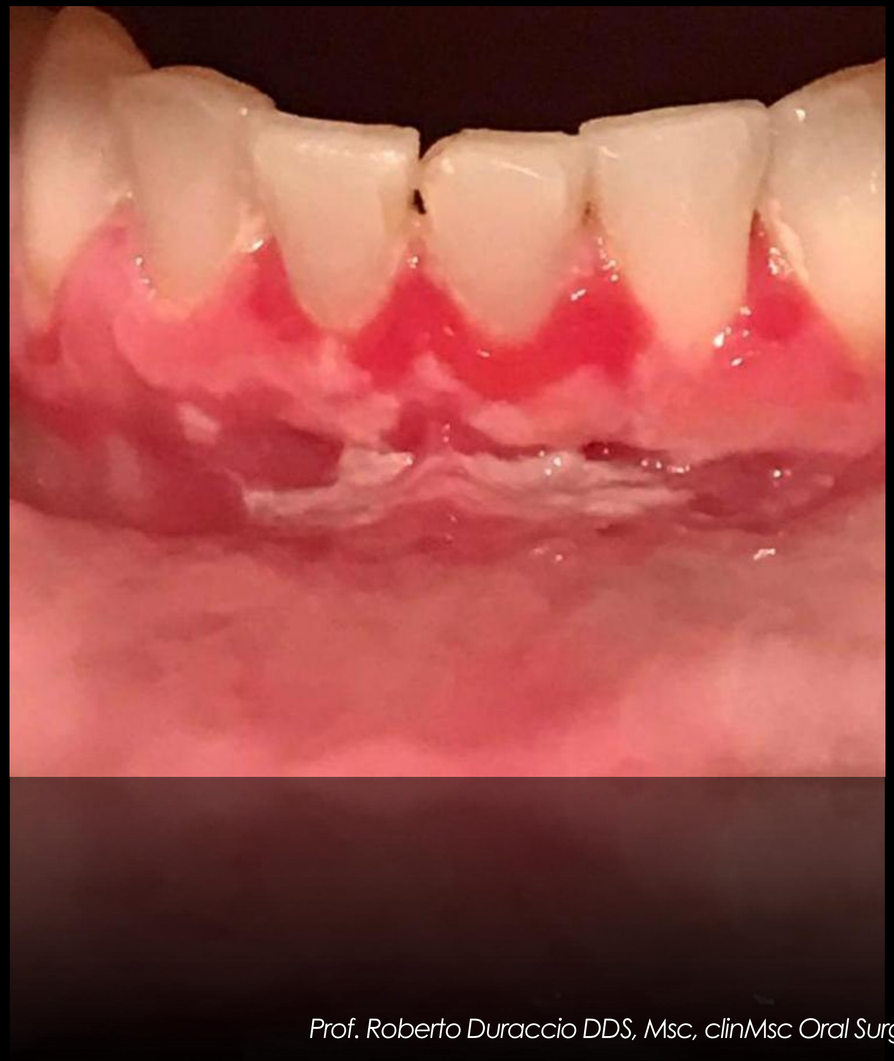
Case Report

Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

Paziente F.R.
Si presenta alla nostra osservazione lamentando la presenza di fastidiose “pellicine” alle gengive che si staccano e provocano bruciore, il dentista le aveva dato l’alovex che gli portava beneficio. Poi quando andava a fare l’igiene gli si ripresentava.
All’esame obiettivo orale emergeva la presenza di bolle e di erosioni localizzate principalmente alla gengiva aderente. Con infiammazione perilesionale, segno di Nicolski positivo e segno di Asboe-Hansen positivo.



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

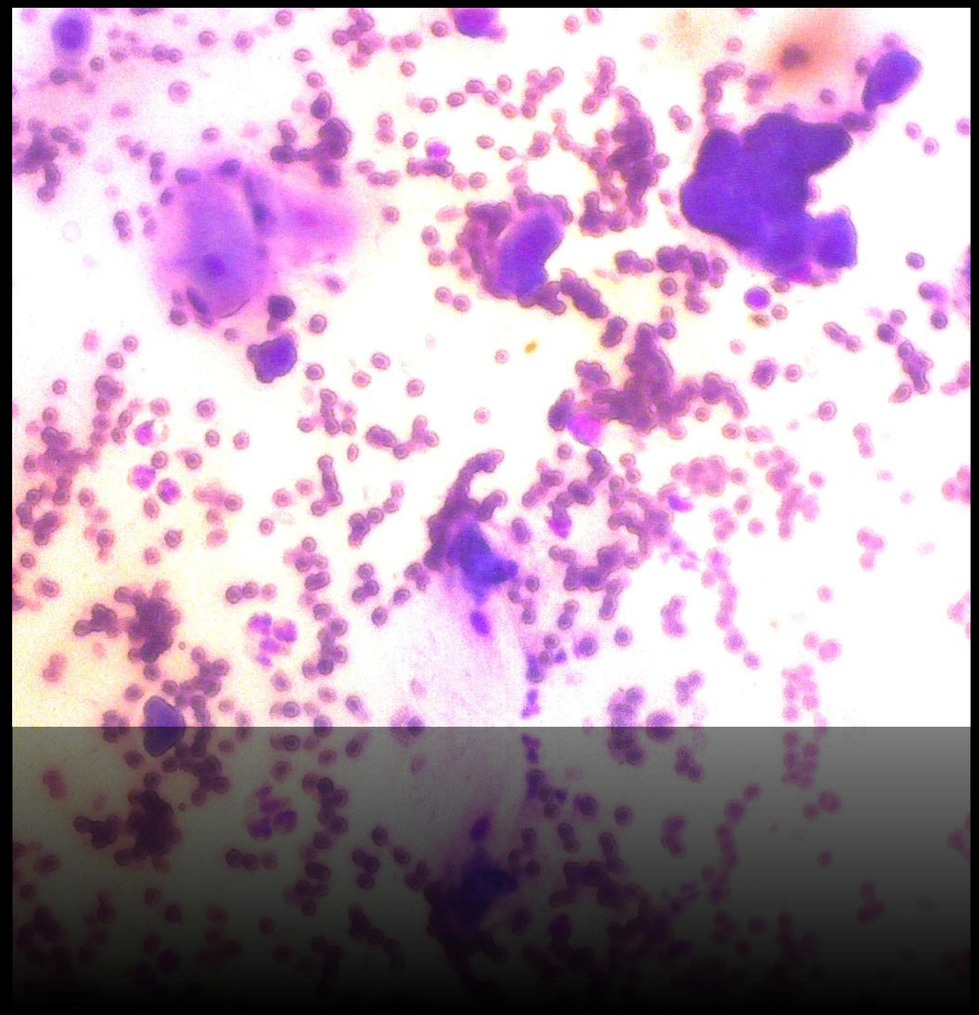


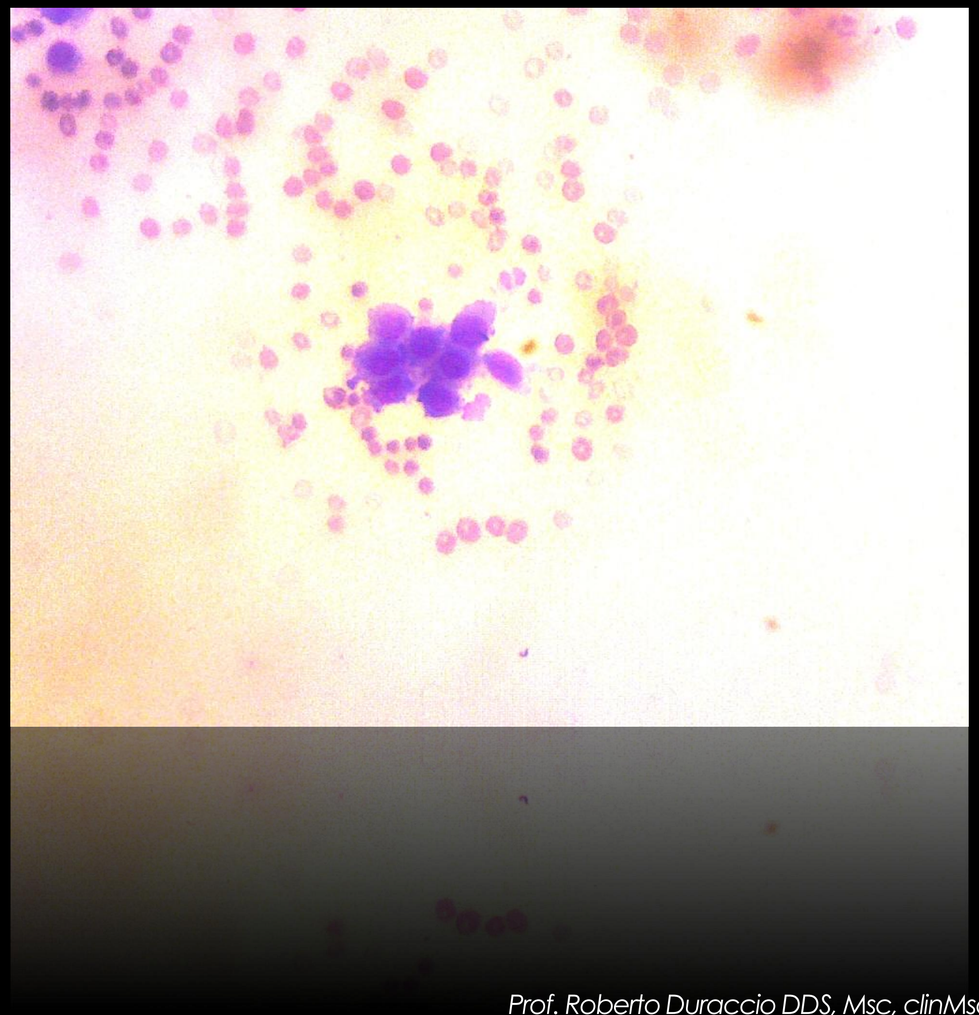




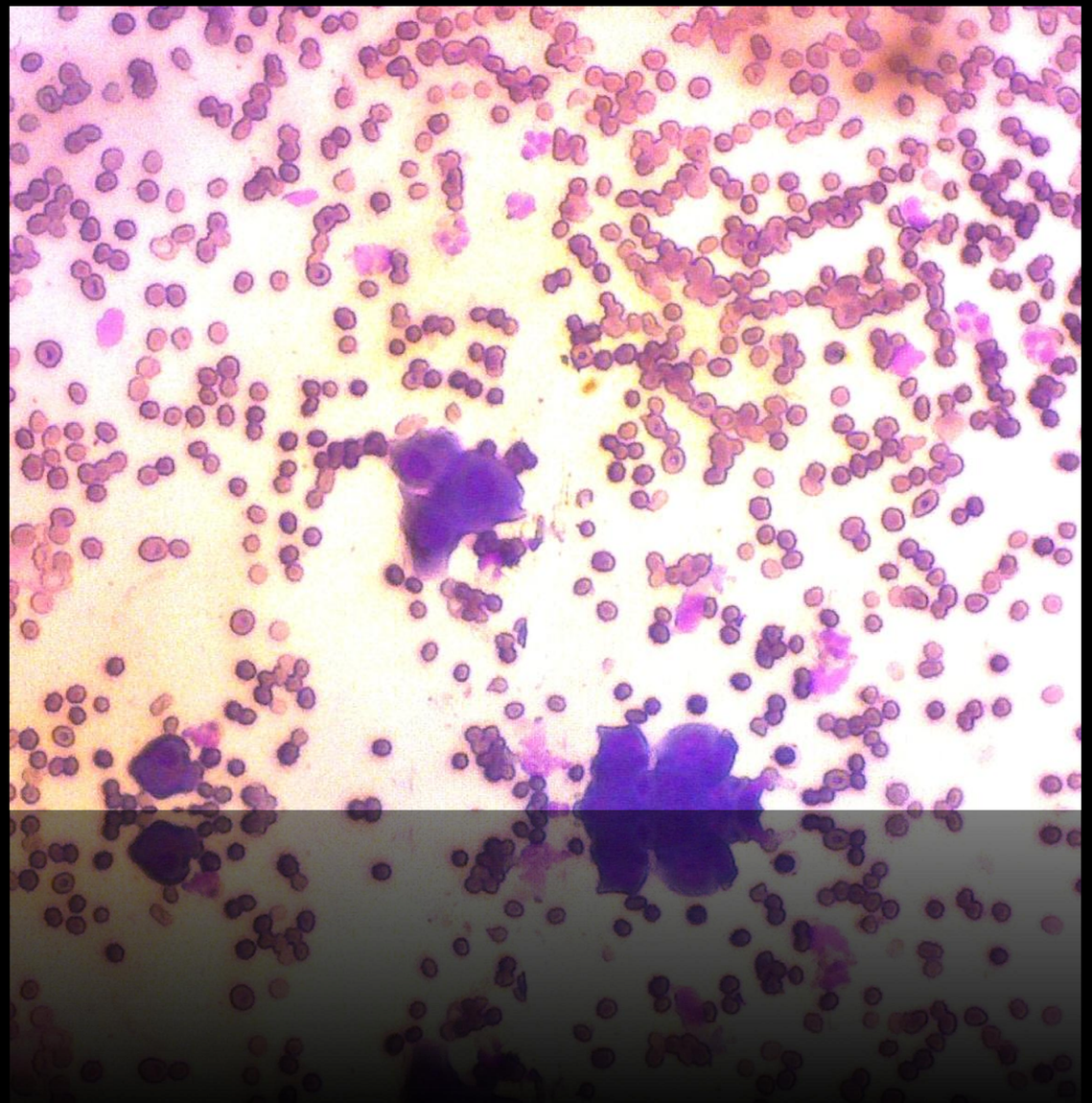
Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

Quick Stained Citology

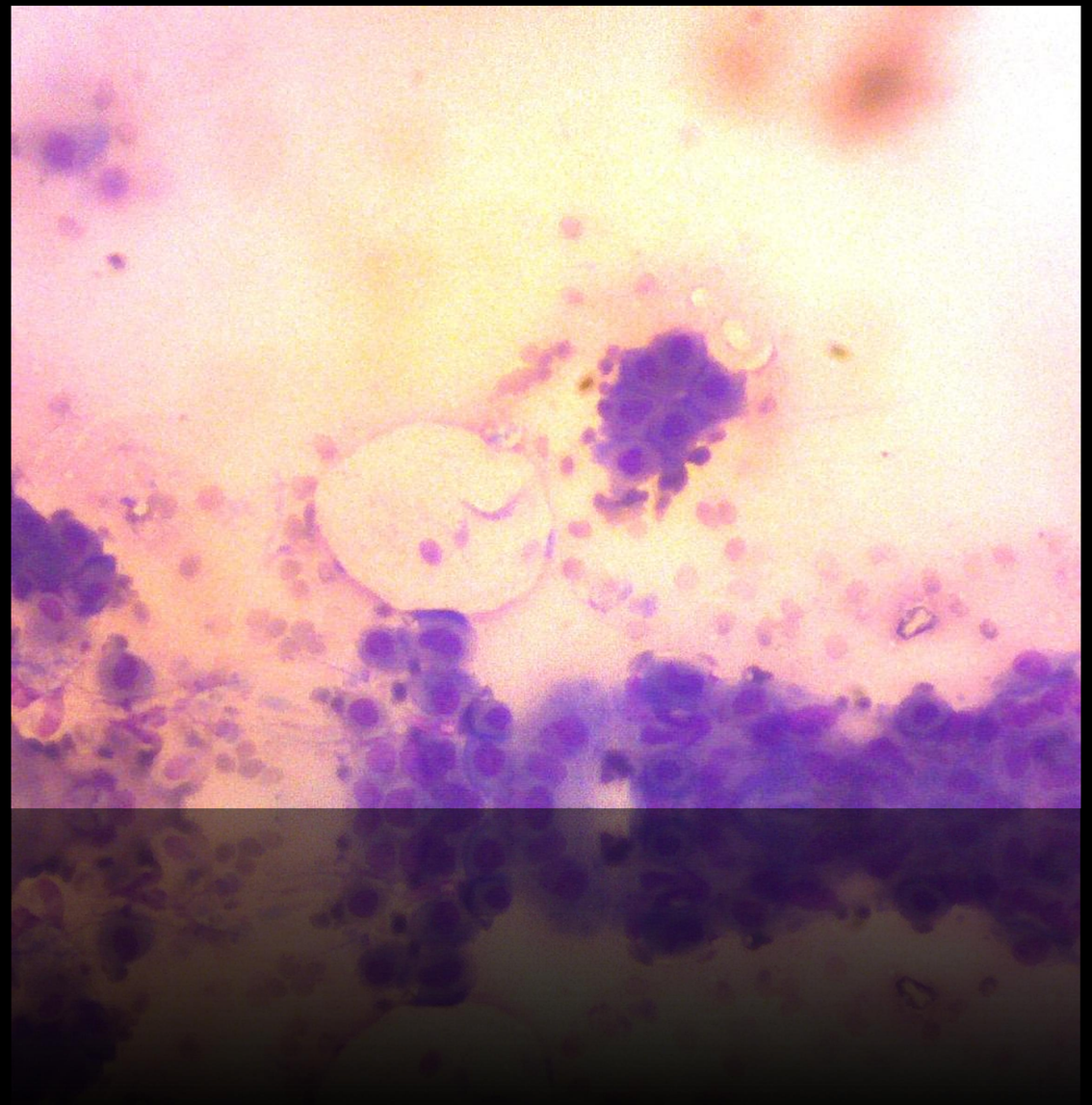




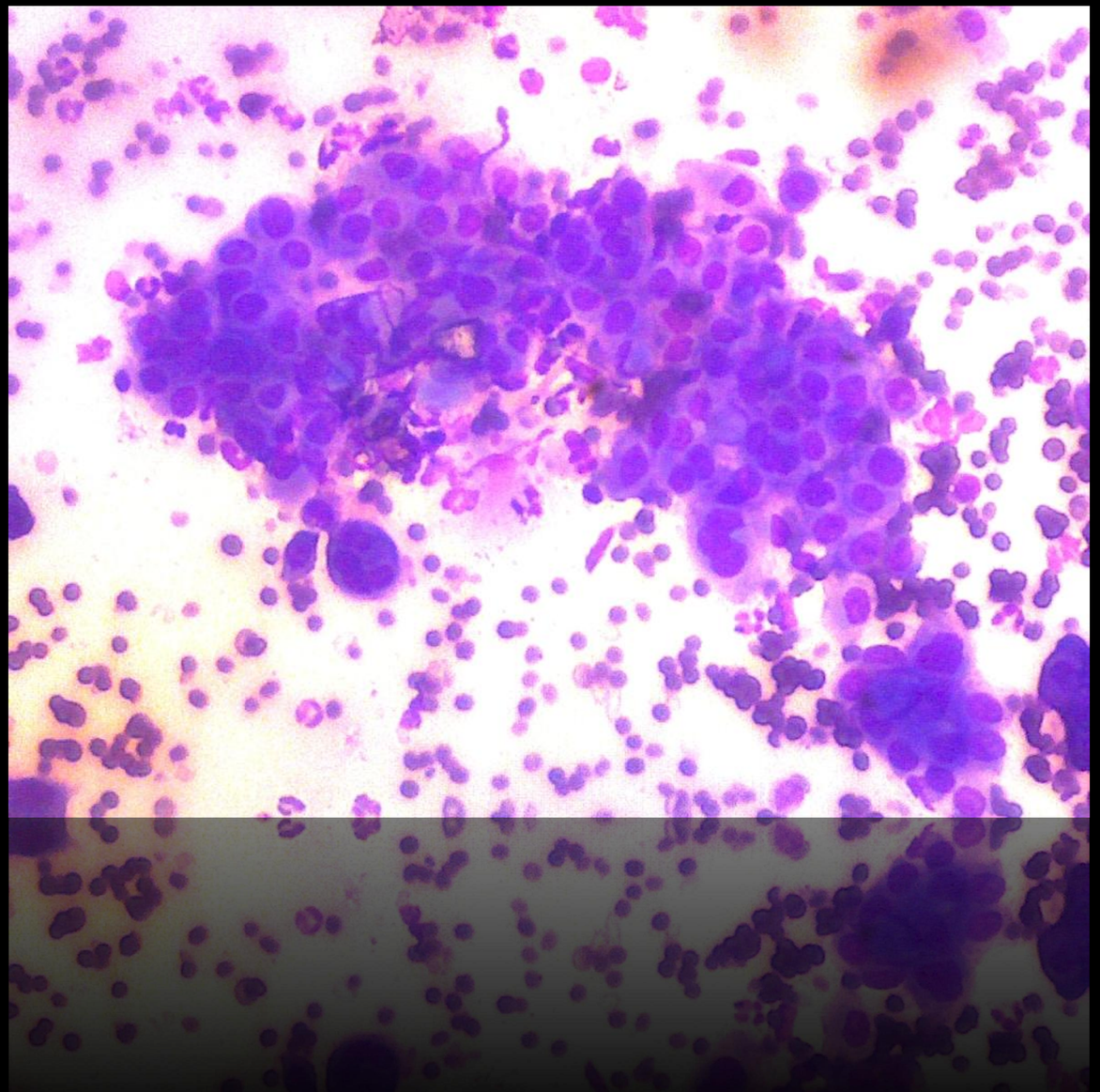
Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



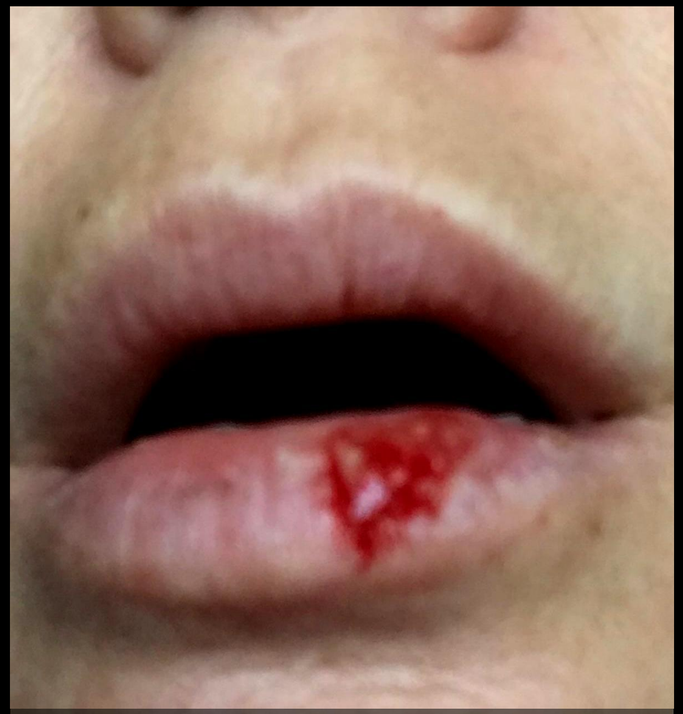
Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon





Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



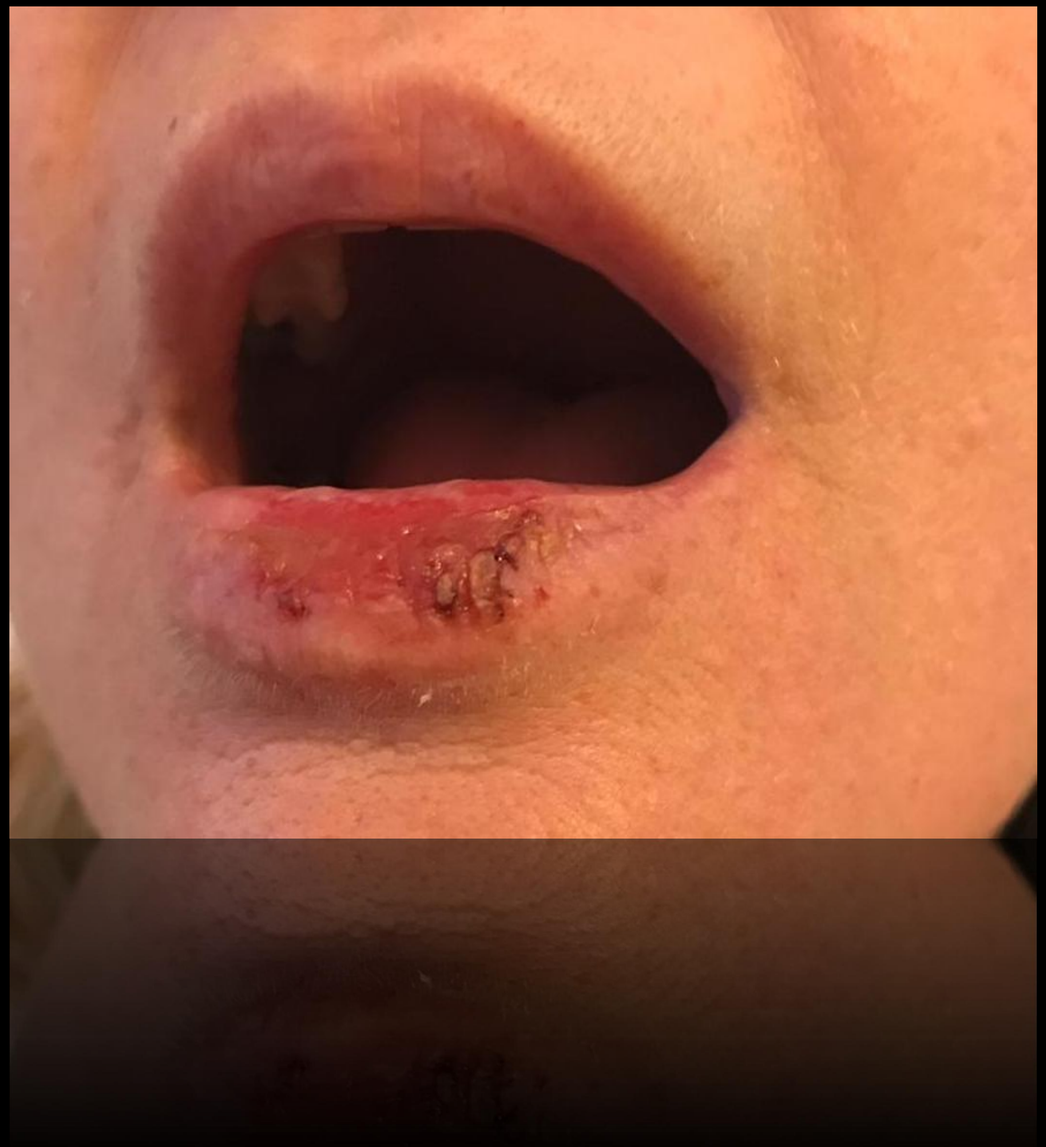


Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon





Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon





Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

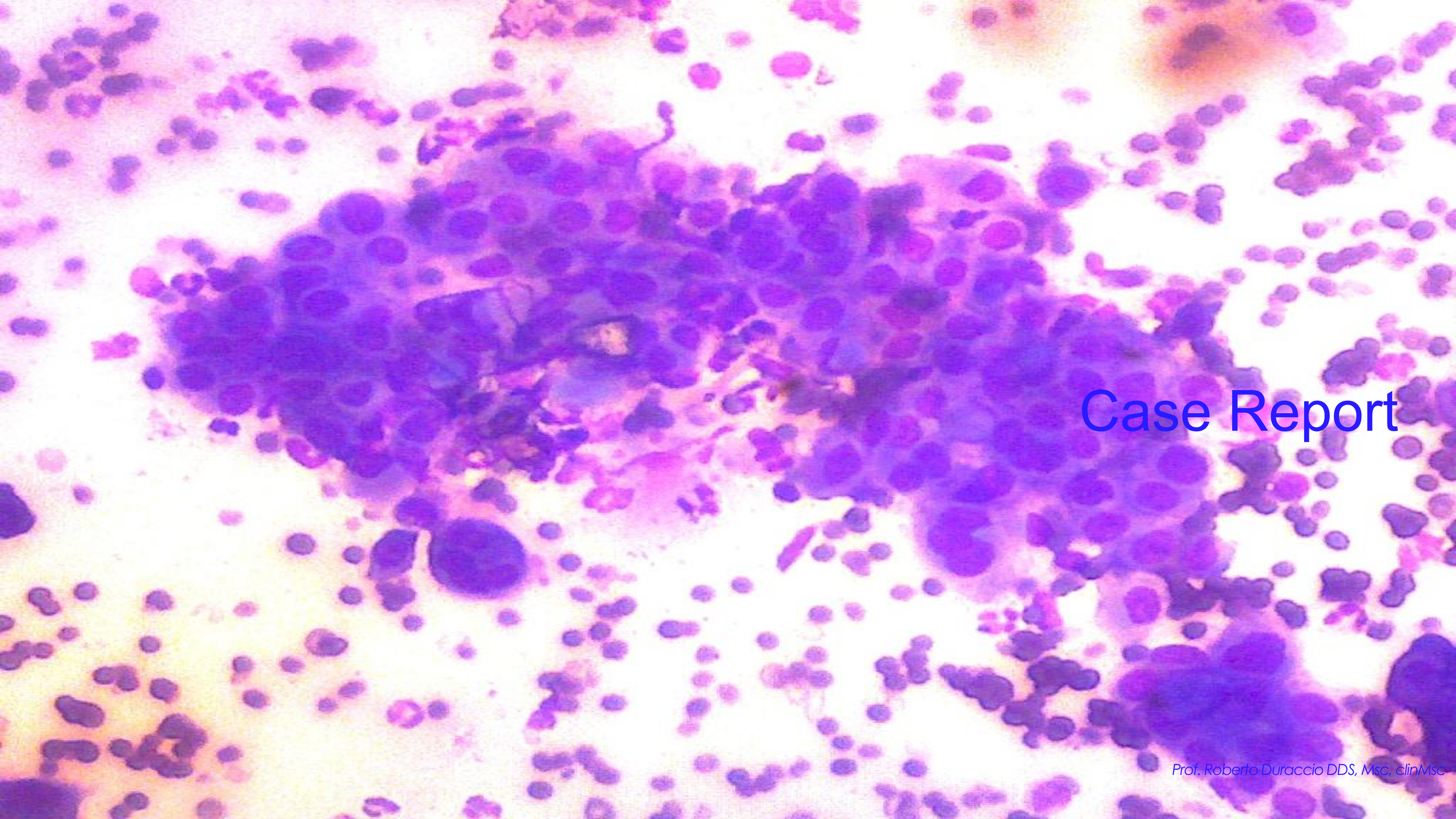




Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Case Report

Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

Paziente D.Z.
Si presenta alla nostra osservazione
Per la presenza di lesioni alle gengive ed al vermiglio delle labbra inferiori e superiori, uno stato di malessere generale, con febbre e cefalea.
Il paziente riferisce di aver assunto FANS nei giorni precedenti







Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

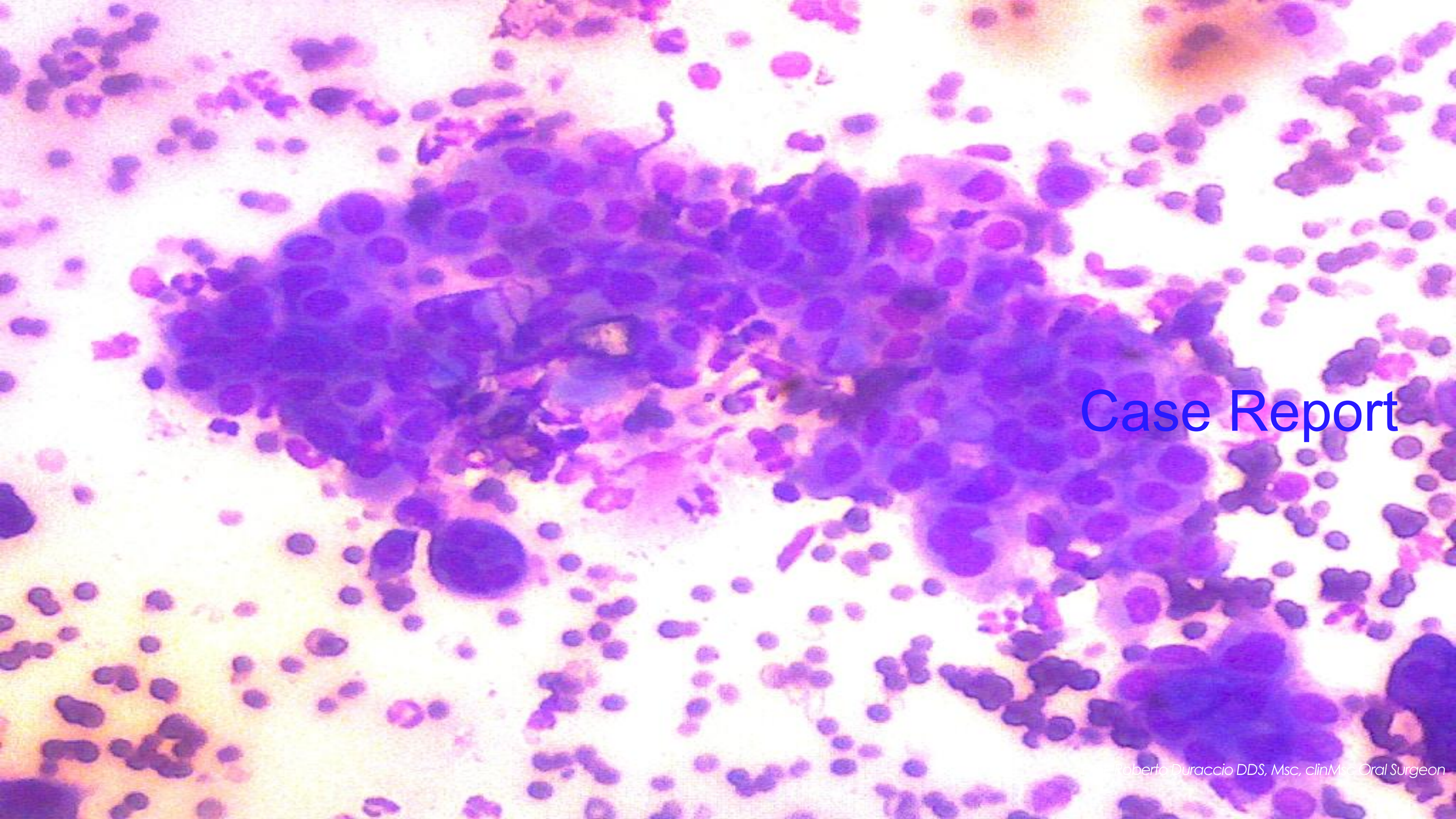




Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

Paziente D.S.
Giunge alla nostra osservazione riferendo che in seguito a manifestazioni di HSV ripetute e persistenti si manifestano lesioni alle guance ed alle labbra , molto dolorose, concomitanti con lesioni alle mani e agli avambracci.
Durante queste manifestazioni la paziente ha difficoltà ad alimentarsi, lieve rialzo febbrile, spossatezza e sonnolenza.



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



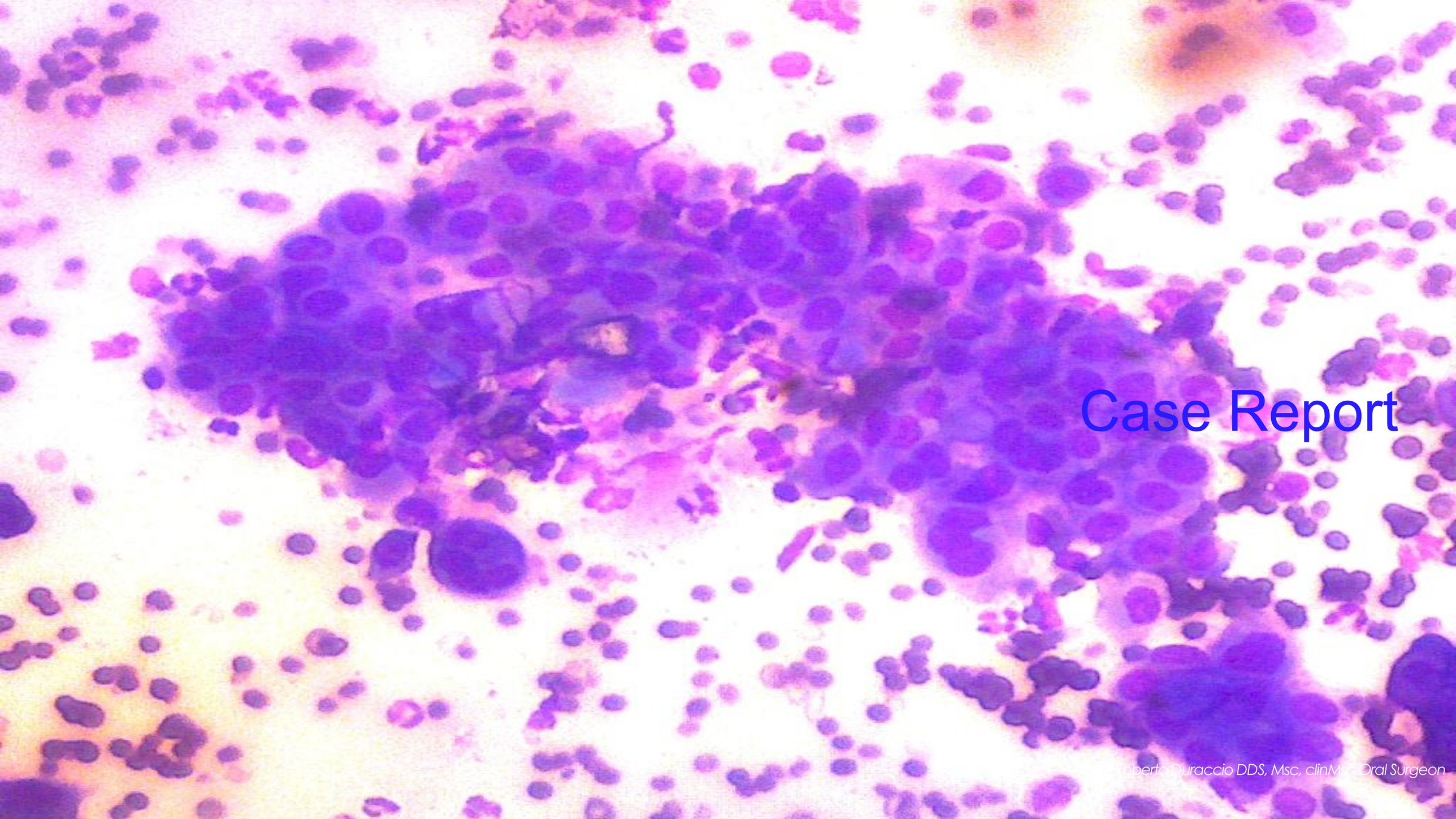
Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

Paziente S.E.
Riferito alla nostra osservazione da un collega.
Per la presenza arrossamenti diffusi alle gengive con sintomatologia dolorosa.
Il paziente riferisce una lunga storia di peregrinaggio……



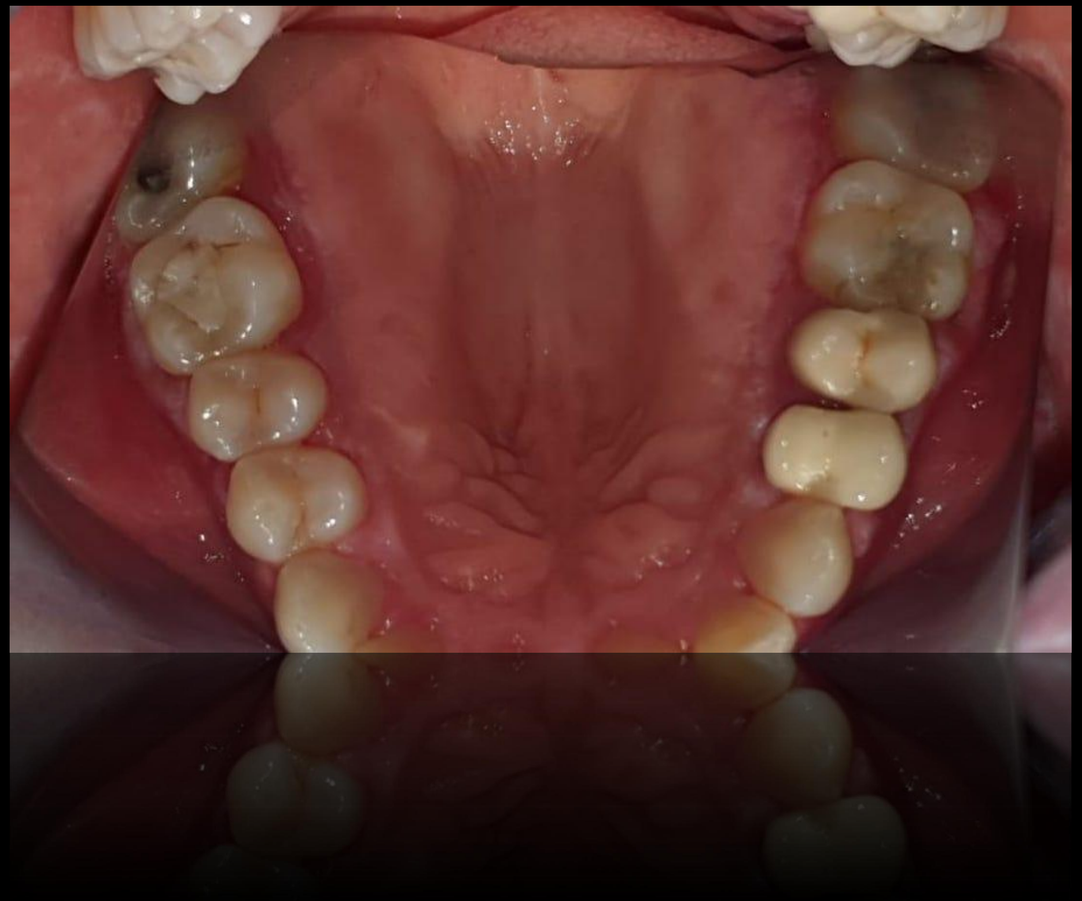
Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

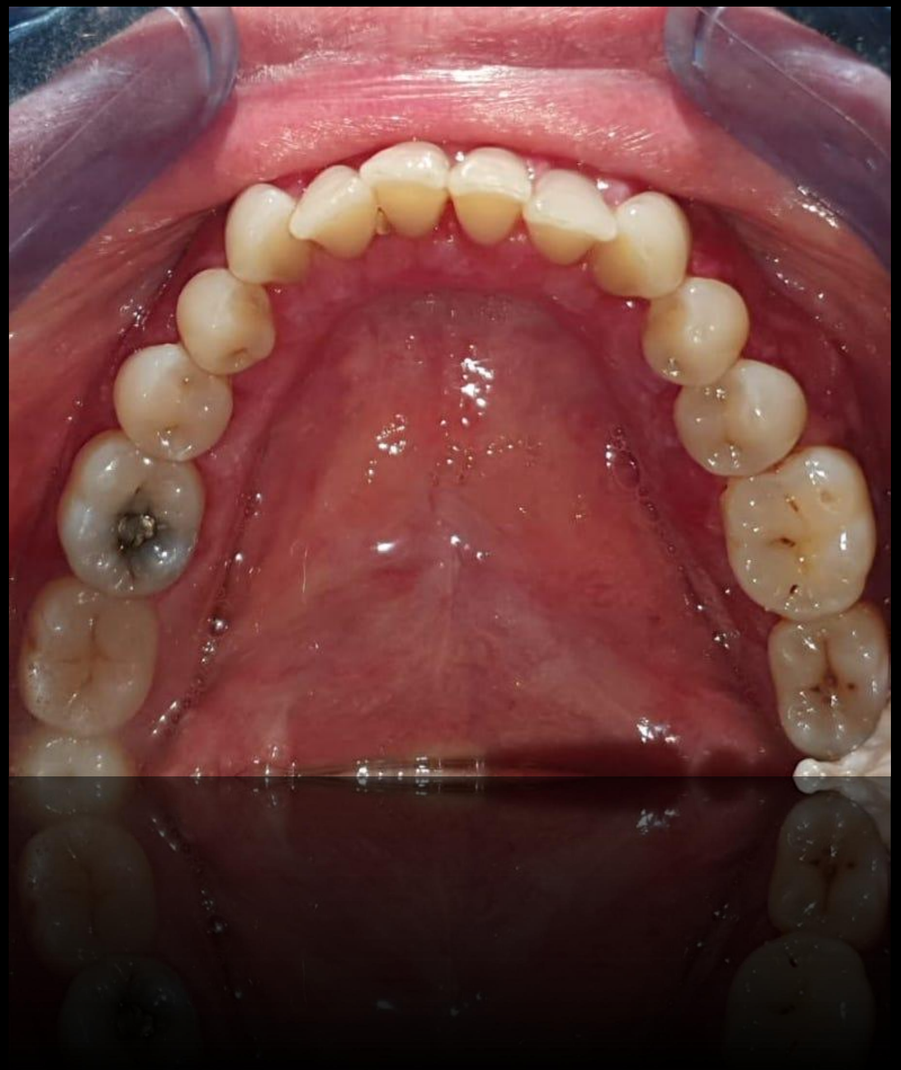


Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon





Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon





Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon





Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



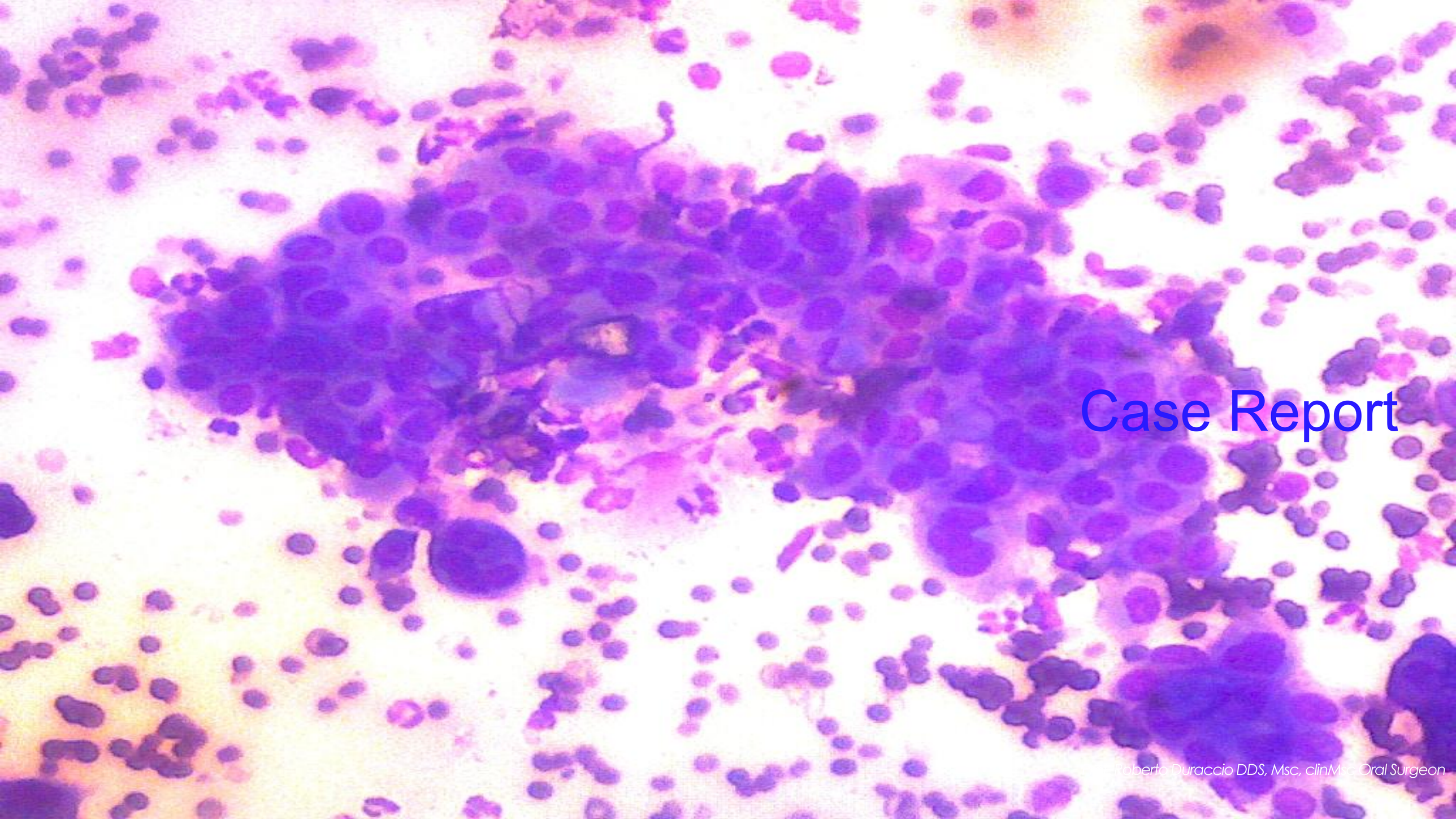
Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon





Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



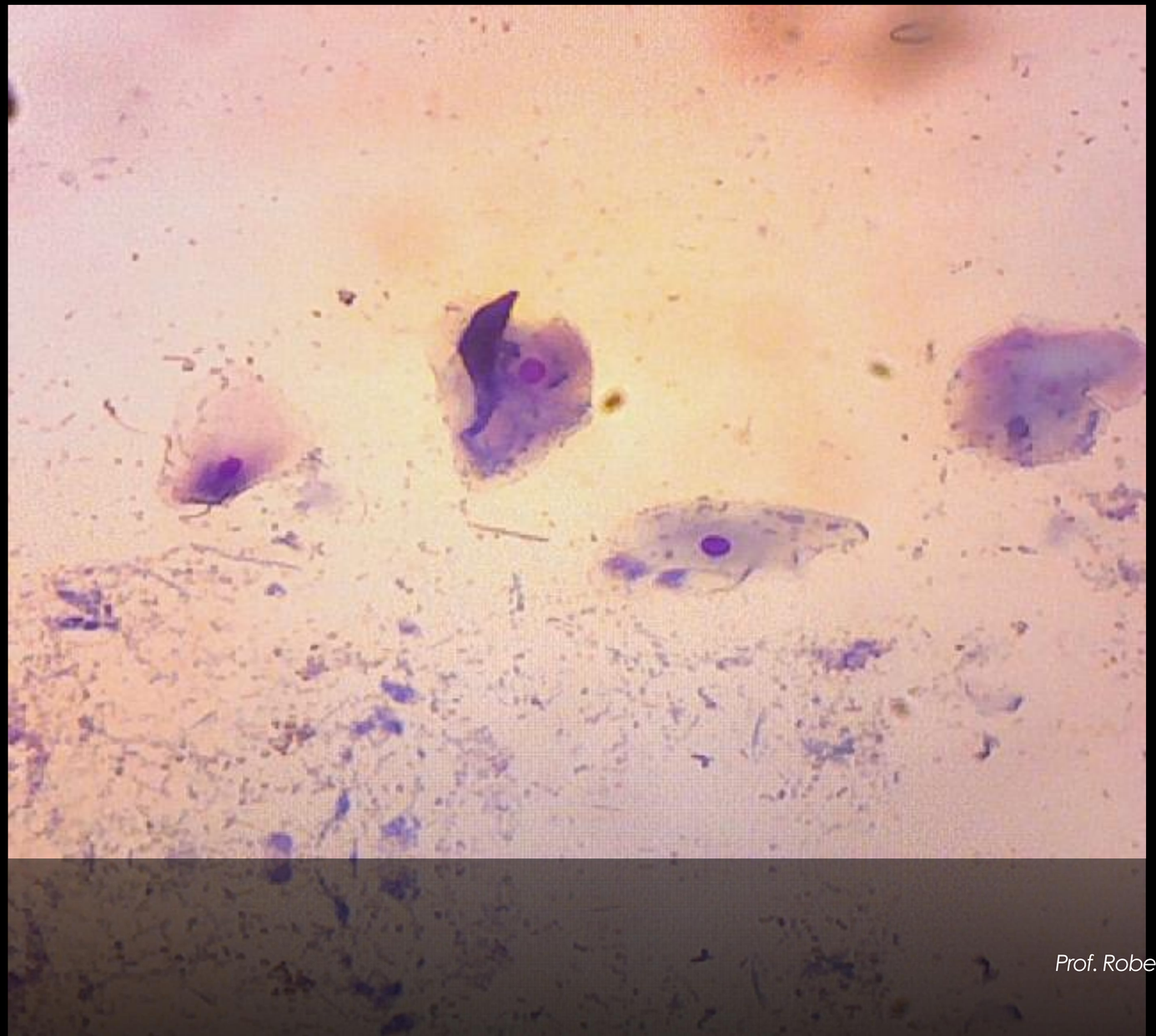


Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon





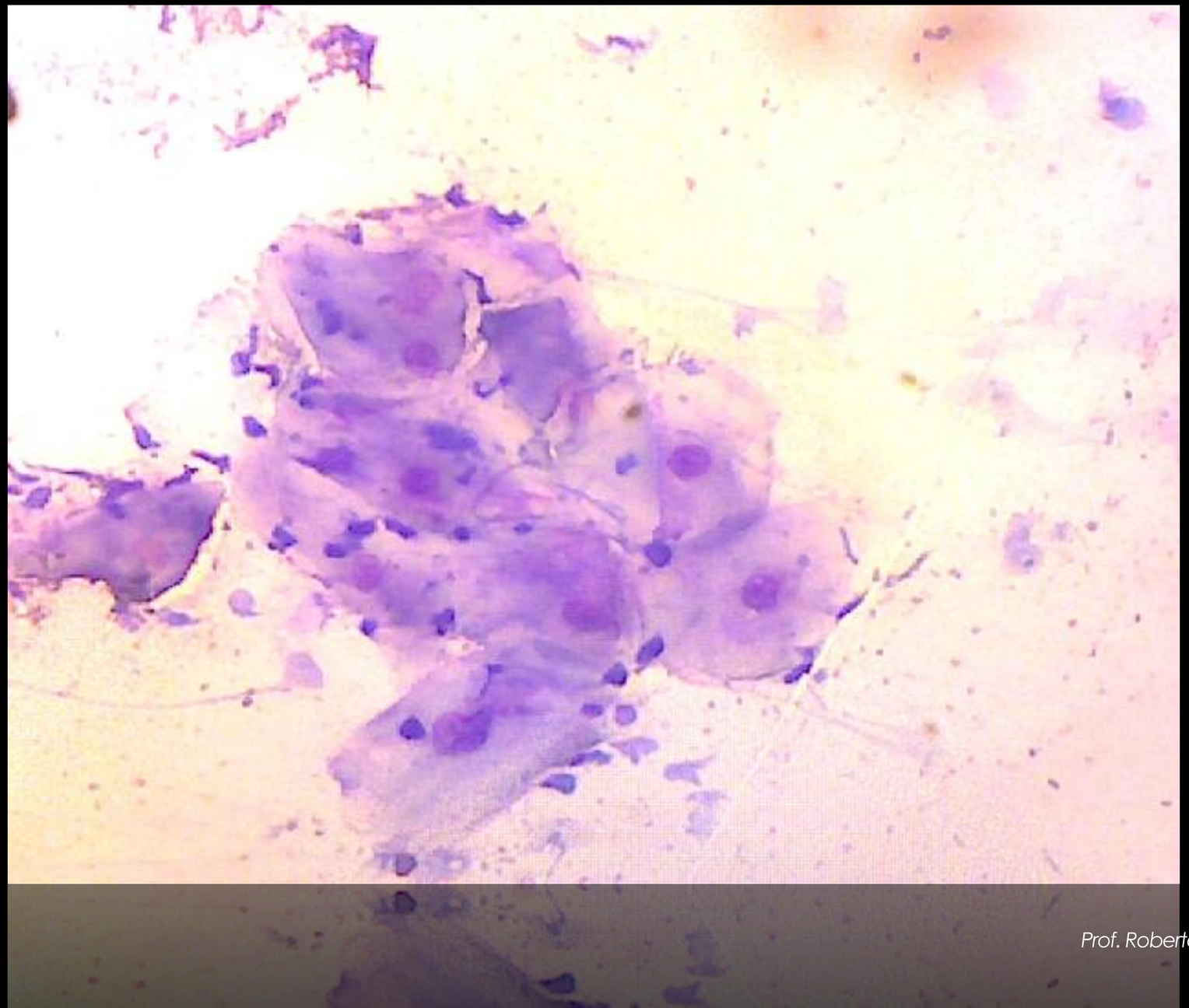
Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



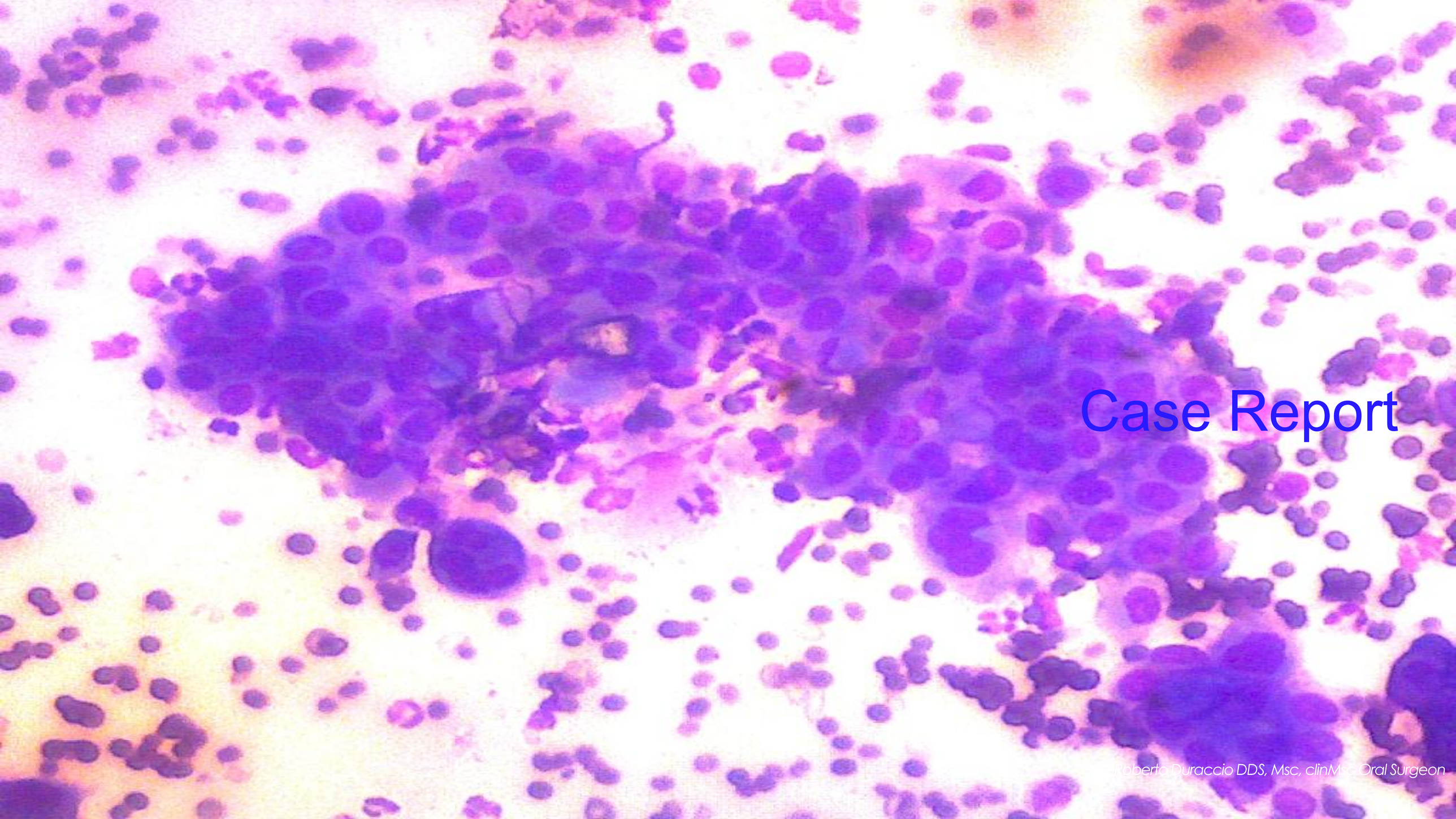
Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

Paziente G.R.
Si presenta alla nostra osservazione nel mese di ottobre del 2020
Mostra lesioni bollose ed erosive sul cuoio capelluto, sulla cute in particolare sul tronco e sugli arti superiori. Dall'esame obiettivo si apprezzano lesioni orali sia bollose che erosive, segno di Nicolski positivo e segno di Asboe-Hansen positivo.
All'esame obiettivo le bolle si mostrano molto robuste, anche in alcuni settori appaiono "flaccide".
La paziente riferisce dolore, bruciore, disfagia e senso di spossatezza.
Non ha altre patologie sistemiche, lieve ipertensione.
Eseguo un esame citologico mediante la tecnica "Quik Stained", allestendo tre vetrini con lo striscio ottenuto dal fondo della bolla e dal tetto.
Si prescrive un panel di esami ematochimici completo e si procede ad instaurare terapia farmacologica.

- Emocromo completo con formula leucocitaria
- VES; TAS; PcR
- Glicemia, Azotemia, Colesterolo, Trigliceridi
- Bilirubna dir. ind. e frazionata
- Vit. D, Vit. B12
- AST, ALT, GammaGT
- ACP, ALP
- Ca, Na, K
- PT, PTT, INR
- Fibrinogeno
- ANA, ENA, EMA
- AbDsG1 e 3
- AbBP180, AbBP230
- Ab collageneVII, Ab collageneIV
- Esame Chimico Fisico delle urine





Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon





Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



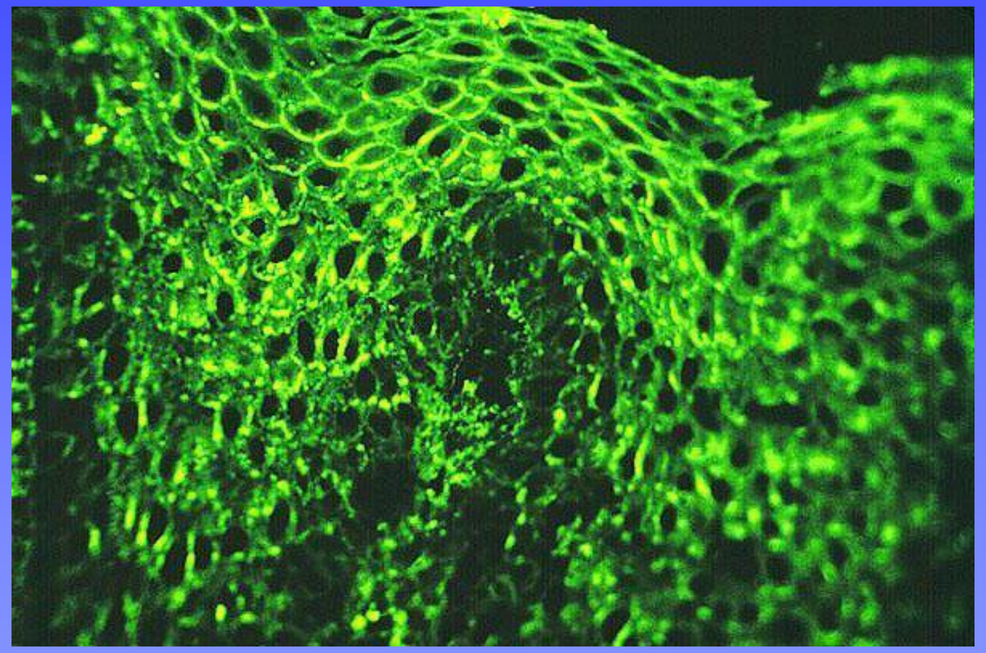


Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

Viene eseguita una biopsia con il prelievo di due campioni, uno che viene trattato a fresco per la tecnica dell'immunofluorescenza diretta ed uno che viene immerso in formalina per l'esame istologico.
Alla paziente è stato richiesto un panel ematologico completo, oltre all'aspetto ematochimico generale è stato indagato, l'aspetto immunologico, metabolico, epatico ed oncologico. È stata prescritta una eco addome e pelvica, una rx torace. Inoltre è stata inviata in consulenza cardiologica e metabolica.





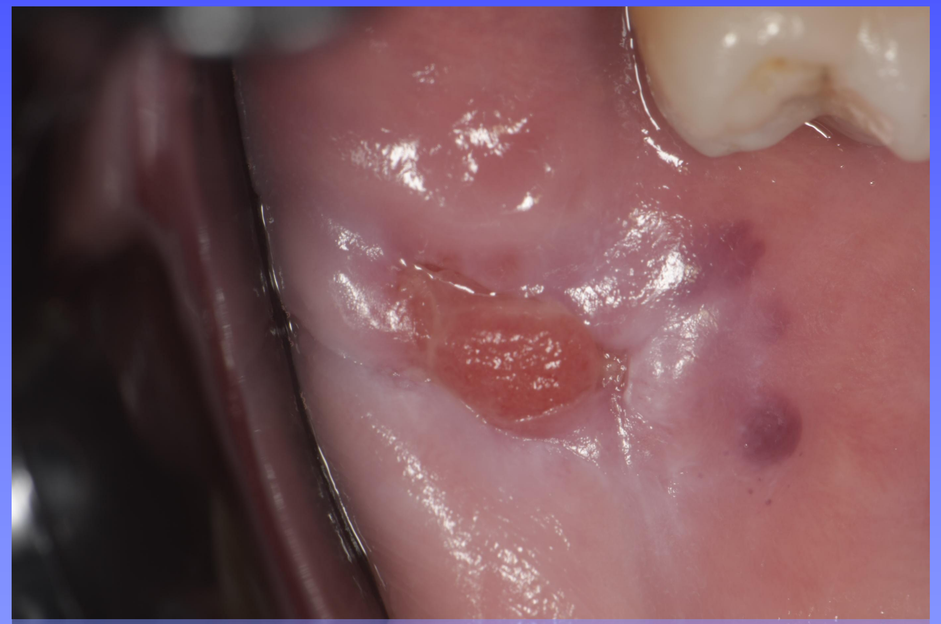


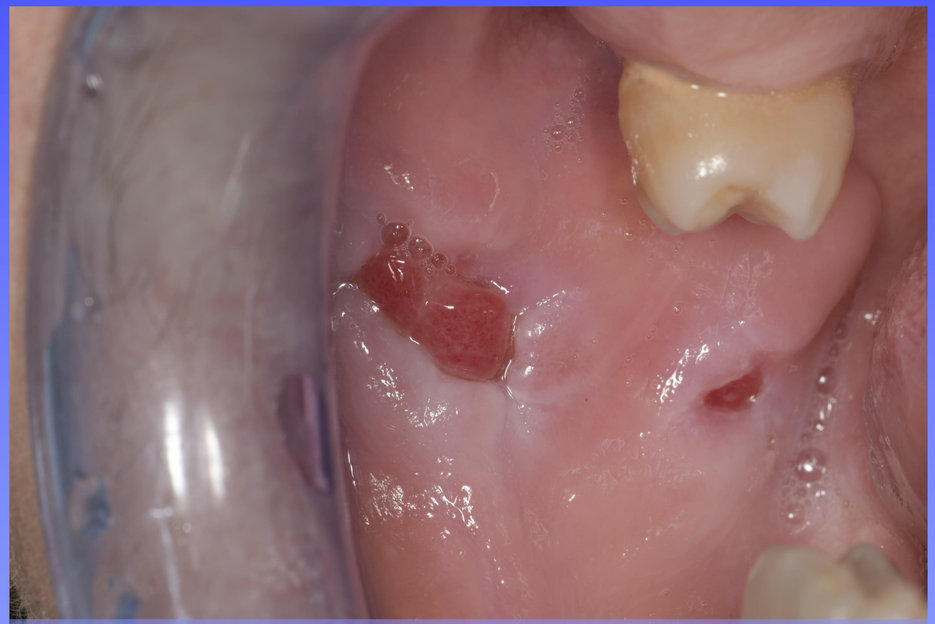
Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon





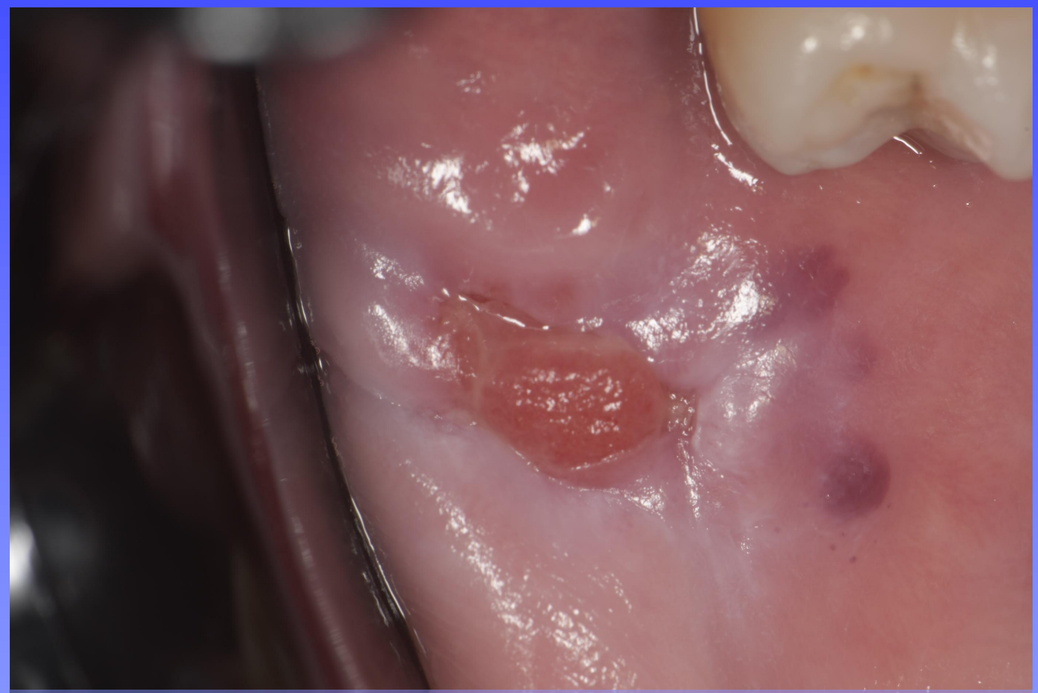
Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



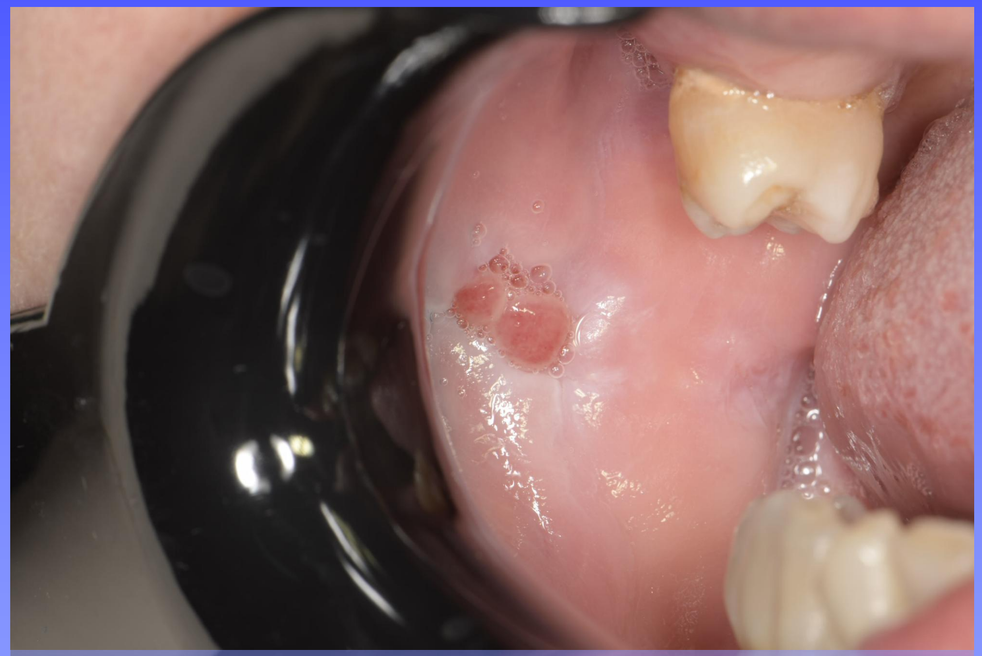


Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon





Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon





Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

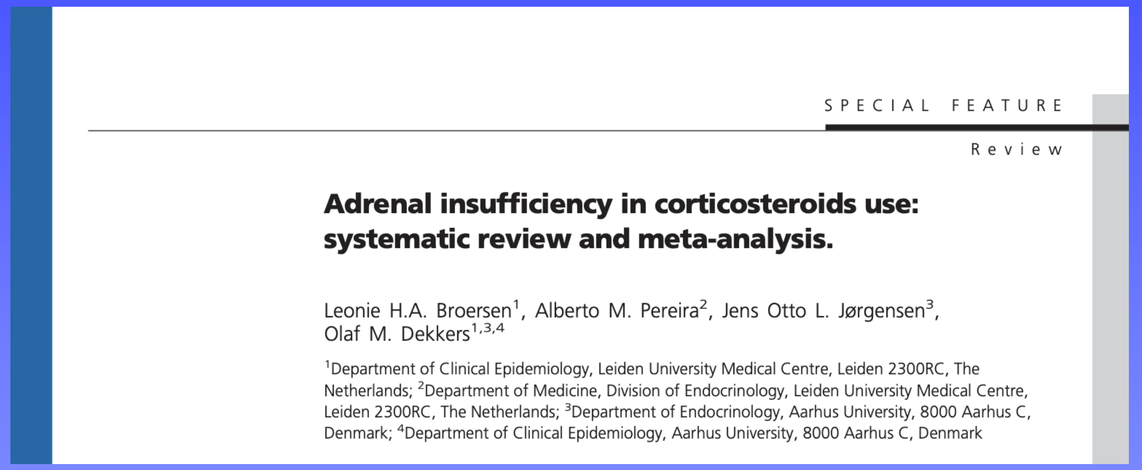


Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon

- Ridurre la dose giornaliera di 5/10 mg ogni 1 o 2 settimane se la dose iniziale è superiore a 40 mg /die di **prednisone** o equivalente.
- Ridurre la dose giornaliera di 5 mg ogni 1 o 2 settimane se la dose iniziale è compresa tra 40 mg /die e 20 mg/die di **prednisone** o equivalente.



SPECIAL FEATURE

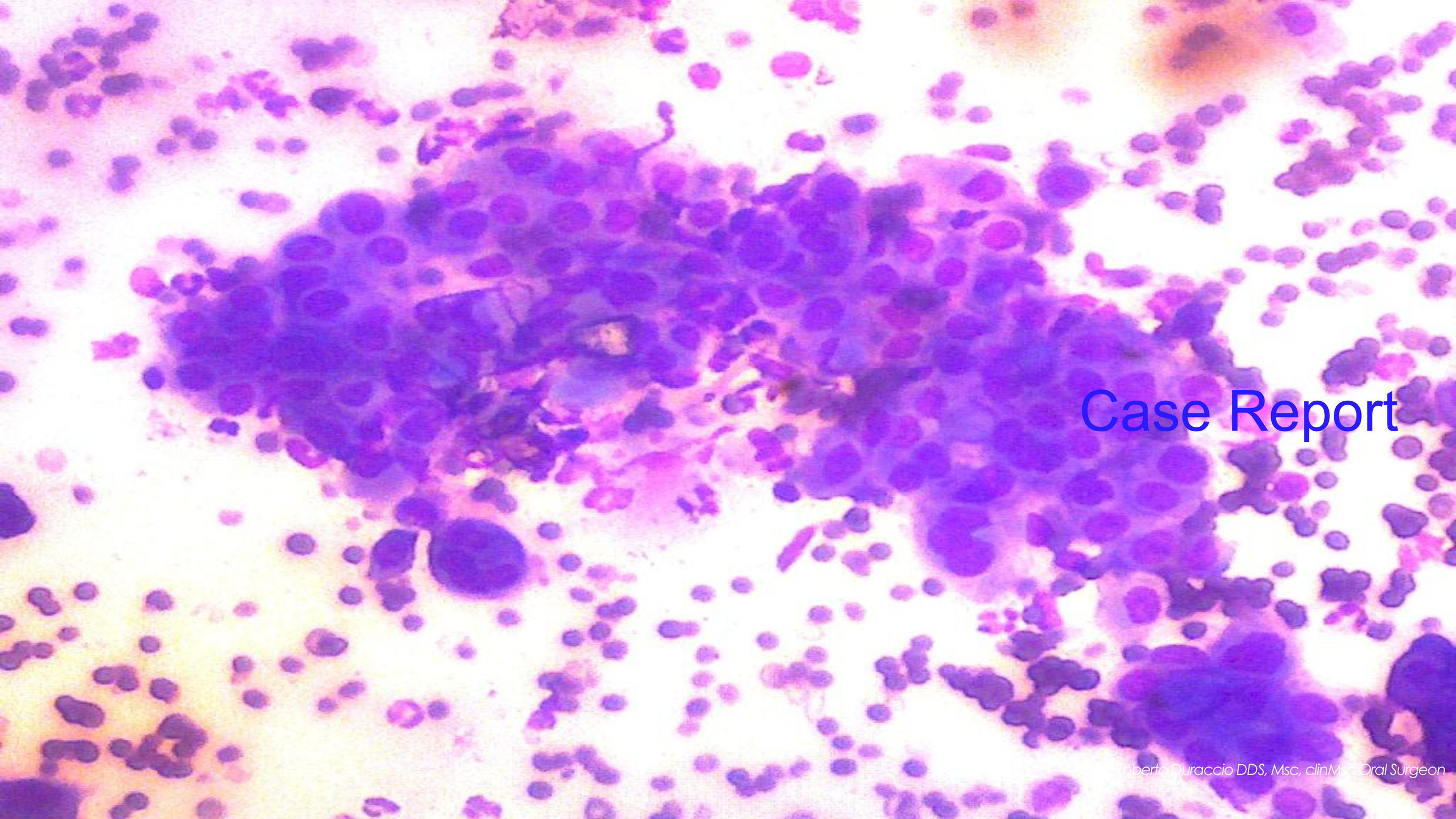
Review

Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis.

Leonie H.A. Broersen[1], Alberto M. Pereira[2], Jens Otto L. Jørgensen[3], Olaf M. Dekkers[1,3,4]

[1]Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Centre, Leiden 2300RC, The Netherlands; [2]Department of Medicine, Division of Endocrinology, Leiden University Medical Centre, Leiden 2300RC, The Netherlands; [3]Department of Endocrinology, Aarhus University, 8000 Aarhus C, Denmark; [4]Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University, 8000 Aarhus C, Denmark

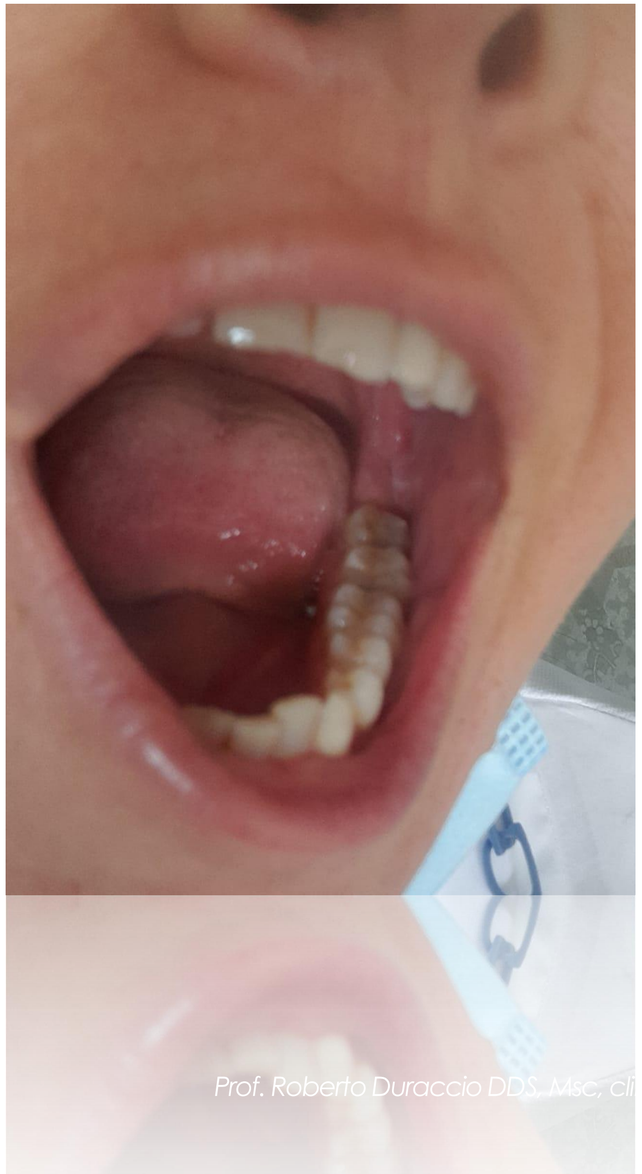




Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon



Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Oral Surgeon


Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, cli





Prof. Roberto Duraccio DDS, M









Prof. Roberto Duraccio DD













Prof. Rob



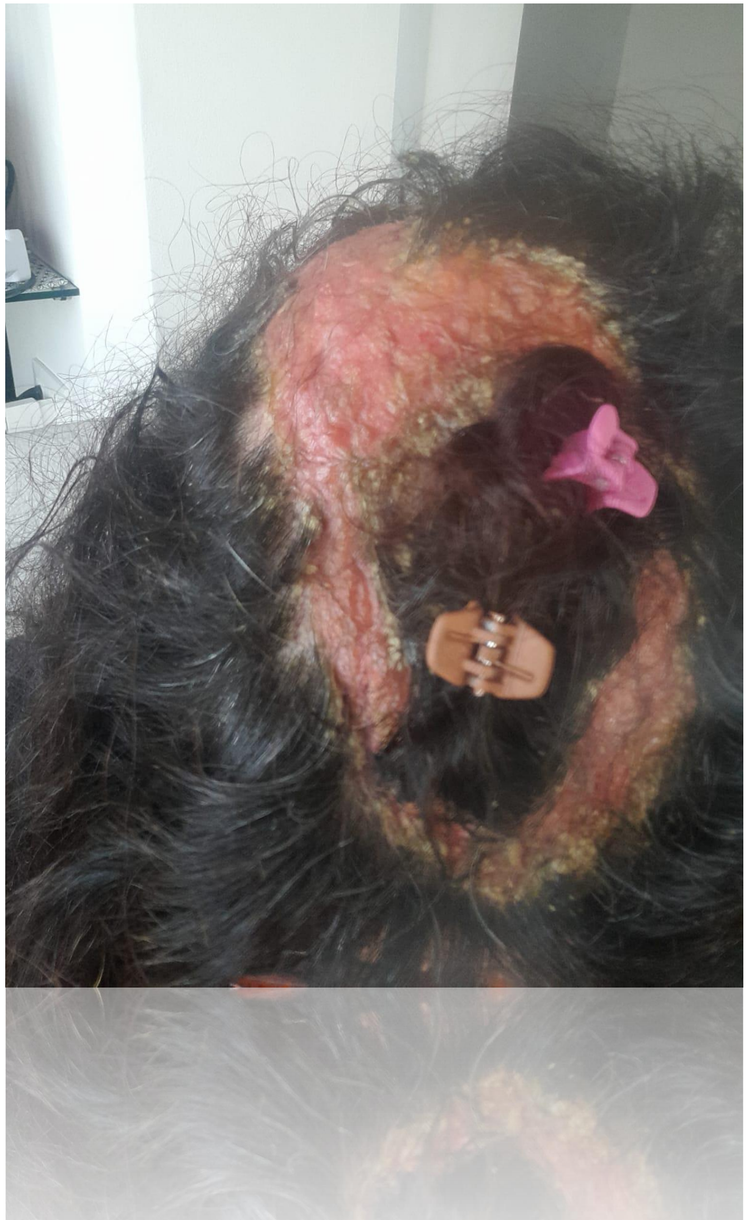


Prof. Roberto Du





Prof. Roberto Duraccio DDS, Msc, clinMsc Or









Prof. Roberto Duraccio





Prof. Roberto Du





Prof. Roberto Duraccio

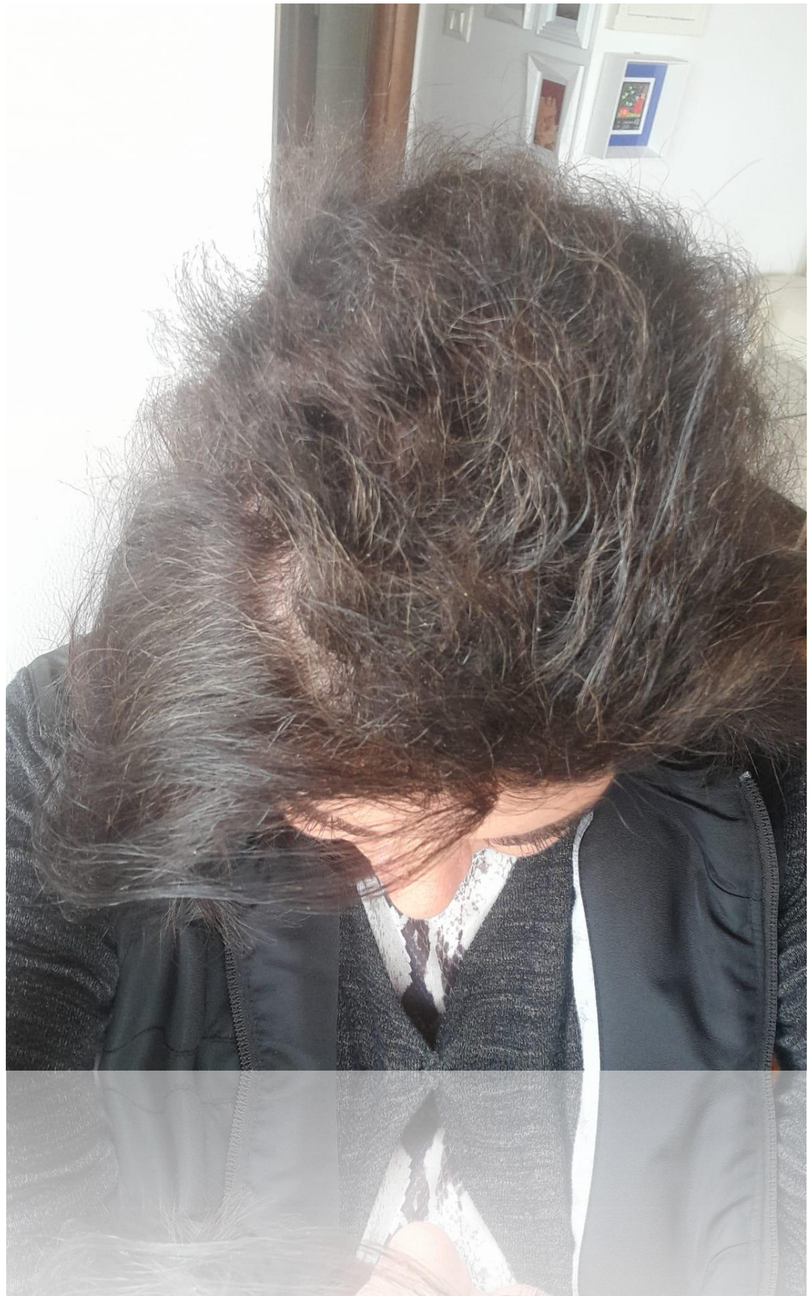


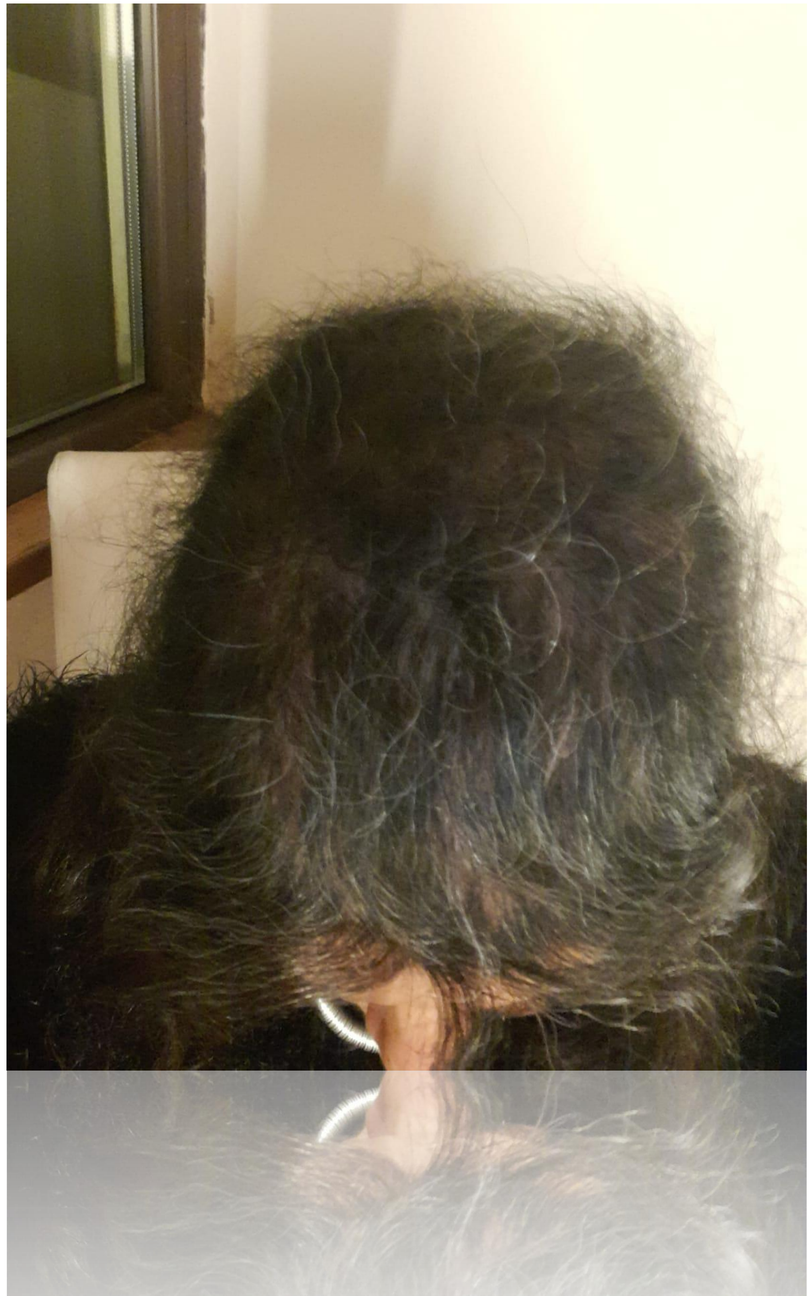






Prof. Roberto Du









Prof. Roberto Duraccio
DDS, Msc, ClinMsc
Oral Surgeon
aftosi@libero.it


Thanks