



Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Epidermolisi Bollosa

Medico responsabile: Dott.ssa Maya El Hachem - tel. 06/68592509 - maychebl.elhachem@opbg.net

Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione Pio XII, piano 3)



Istituto Dermopatico dell'Immacolata

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Epidermolisi Bollosa

Medico responsabile: Dott. Angelo Corrado - tel. 06/66463186 - 06/66461 - c.angelo@idi.it

Via dei Monti di Creta, 104 – (Ambulatori Dermatologici, piano terra) Roma

EPIDERMOLISI BOLLOSA PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di dicembre 2012)

1. Inquadramento della malattia	2
2. Diagnosi	2
2.1 Sospettare le EB	2
2.2 Criteri diagnostici	3
2.3 Test genetico	4
2.4 Prognosi	4
2.5 Follow-up clinico	4
3. Terapia	4
3.1 Indicazioni al trattamento	5
3.2 Terapie specifiche	5
4. Implementazione del PDTA	7
4.1 Modalità di accesso	7
4.2 Percorso diagnostico	7
4.3 Percorsi terapeutico-assistenziali.....	8
4.4 Aspetti assistenziali.....	8
Allegati	10
Bibliografia	14

1. Inquadramento della malattia

Definizione

Le epidermolisi bollose ereditarie (EB) sono un gruppo di genodermatosi caratterizzate da fragilità della cute e delle mucose, con formazione di bolle ed erosioni spontanee o in seguito a traumi meccanici⁽¹⁾

Si trasmettono con modalità autosomica dominante o recessiva

Classificazione

La nuova classificazione distingue le EB in 4 gruppi:

EB semplice (EBS) o epidermolitica (Sottotipi: EBS soprabasale e EBS basale)

EB giunzionale (EBG) (Sottotipi: EBG di Herlitz, EBG non Herlitz, altre forme)

EB distrofica (EBD) o dermolitica (Sottotipi: EBD dominante, EBD recessiva)

Sindrome di Kindler⁽²⁾.

Tabella 1. Sottotipi maggiori di EB [dall'articolo di Jo-David Fine et al. J Am Acad Dermatol, June 2008 ⁽²⁾]

Tipi di EB	Sottotipi di EB	Proteine bersaglio
EB semplice (EBS) o epidermolitica	EBS soprabasale	Placofilina-1; desmoplachina; altre
	EBS basale	Cheratina 5 e 14; plectina; $\alpha 6\beta 4$ integrina
EB giunzionale (EBG)	EBG di Herlitz (EBG-H)	Laminina-332 (laminina-5)
	EBG non Herlitz, altre forme	Laminina-332; collagene tipo XVII; $\alpha 6\beta 4$ integrina
EB distrofica (EBD) o dermolitica	EBD dominante	Collagene tipo VII
	EBD recessiva	Collagene tipo VII
Sindrome di Kindler	-	Chindlina-1

Epidemiologia

La prevalenza complessiva di EB semplice, EB giunzionale ed EB distrofica nella popolazione è stata stimata in 1:130.000 negli Stati Uniti⁽¹⁾, 1:100.000 in Italia⁽²⁾, 1:20.000 in Scozia⁽³⁾. La Sindrome di Kindler è una patologia molto rara e probabilmente sottodiagnosticata di cui sono stati descritti circa 250 casi.

2. Diagnosi

2.1 Sospettare le EB

Tutti i pazienti che presentano:

1. lesioni bollose sin dalla nascita o dai primi giorni di vita o, in rari casi, manifestatesi anche successivamente fino all'età adulta;
2. lesioni vescico-bollose palmo-plantari familiari;
3. grani di milium sin dalla nascita con e senza onicodistrofia
4. lesioni bollose recidivanti e disfagia o difficoltà alla deglutizione, stipsi e ragadi perianali
5. lesioni bollose recidivanti con pseudosindattilia delle mani e/o dei piedi, difficoltà alla deambulazione
6. lesioni bollose recidivanti con carcinomi delle mucose e/o della cute
7. lesioni bollose recidivanti con microstomia e anomalie dentarie (carie, anomalie dello smalto, parodontopatia...)
8. lesioni bollose recidivanti con anemia sideropenica cronica, malnutrizione grave e ritardo di accrescimento staturò-ponderale
9. lesioni bollose recidivanti con osteoporosi cronica e nelle donne con amenorrea
10. lesioni bollose recidivanti con alterata funzionalità renale
11. lesioni bollose recidivanti con erosioni corneali recidivanti, sinechie, opacità corneali

2.2 Criteri diagnostici

1. Quadro clinico: anamnesi personale e familiare, esame obiettivo dermatologico e generale, diagnosi differenziali
2. Biopsia cutanea per lo studio immunopatologico e ultrastrutturale e, in rarissimi casi, microscopia ottica per escludere altre patologie.

1. Quadro clinico

- a. In epoca neonatale: lesioni bollose presenti alla nascita o pochi giorni dopo a contenuto sieroso o emorragico a livello della cute e talvolta della mucosa del cavo orale, che si estendono successivamente e comportano un peggioramento delle condizioni generali con rischio di disidratazione, sepsi e difficoltà respiratorie.
- b. Nei bambini più grandi e adulti: lesioni vescico-bollose cronico-ricidivanti, chiazze eritematose con cute papiracea, cicatrici atrofiche, melanosici cicatriziali, grani di milium, tessuto di granulazione ipertrofico, onicodistrofia, anemia cronica sideropenica, malnutrizione grave, ritardo di accrescimento staturale-ponderale, disfagia, difficoltà alla deglutizione, stipsi, ragadi perianali, microstomia, carie dentarie, anomalie dello smalto, anchiloglossia, erosioni corneali ricidivanti, sinechie, opacità corneali, ectropion, cicatrici retraenti, pseudosindattilia mani e piedi, atteggiamento in flessione delle dita e contratture articolari, comparsa in età giovanile di carcinomi della cute e/o mucose ⁽³⁻⁷⁾

L'aspetto clinico della cute è generalmente molto suggestivo per la diagnosi di EB, tuttavia è necessario porre la diagnosi differenziale con alcune patologie quali, l'ustione di II grado, la SSSS, l'aplasia cutis, l'ittiosi epidermolitica, etc...

Tabella 2. Diagnosi differenziale (da: Linea guida nazionale: Diagnosi delle Epidermolisi Bollose Ereditarie, Responsabile Dott.ssa D. Taruscio, Coordinatori Dott.sse M. Colombi, A. Polizzi, G. Zambruno, P. Zotti)⁽⁸⁾

Genodermatosi	Lesioni da causa esterna	Patologie infettive
Eritrodermia ittiosiforme bollosa congenita (OMIM 113800)*	Bolle da suzione*	Impetigine bollosa*
Ittiosi bollosa di Siemens (OMIM 146800)	Bolle iatrogene (elettrodi, fototerapia, farmaci topici)*	Sindrome delle 4 S (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome, SSSS)
Acrodermatite enteropatica* (OMIM 201100)	Ustione*	Herpes simplex neonatale*
Aplasia cutis congenita* (OMIM 107600)	Punture d'insetto	Varicella congenita e varicella neonatale*
Incontinentia pigmenti* (OMIM 308300)	Fito(foto)dermatiti	Sifilide congenita
Pachionichia congenita (OMIM 167200 e 167210)		
Porfiria eritropoietica congenita (OMIM 263700) e porfiria epatoeritropoietica (OMIM 176100)		
Dermatosi erosiva e vescicolosa congenita a cicatrizzazione reticolata*		
Sindrome di Hay-Wells (sindrome anchiloblefaron-displasia ectodermica-labio/palatoschisi; OMIM 106260)		

Nota: * Le patologie evidenziate con asterisco sono quelle che, per frequenza o presentazione clinica, pongono i più significativi problemi di diagnosi differenziale con le EB nel neonato e nel lattante.

2. Il prelievo biotipico su lesione recente o cute perilesionale previo sfregamento delicato è necessario per la diagnosi di EB: l'analisi immunopatologica su criosezioni consente di individuare il piano di clivaggio e di identificare l'assenza o la riduzione di espressione a livello della giunzione dermo-epidermica della proteina responsabile ed è ormai diagnostica di quasi tutti i tipi di EB. Solo in rari casi dubbi o di EBS di Dowling-Meara è necessario l'esame ultrastrutturale per completare l'inquadramento diagnostico^(9,10) La definizione del tipo specifico di EB contribuisce a formulare una prognosi e determinare la modalità di trasmissione della malattia nella famiglia.

Lo studio in microscopia ottica non è di ausilio per la diagnosi di EB, ma talvolta è necessario per le diagnosi differenziali.

2.3 Test genetico

La diagnosi molecolare si effettua su DNA genomico estratto da sangue periferico o su RNA estratto dal materiale cutaneo biotico. Le indicazioni alla diagnosi molecolare riguardano:

- a) la conferma di una diagnosi dubbia (casi rari, in particolare essa è necessaria per confermare la diagnosi di sindrome di Kindler);
- b) l'accertamento del rischio di ricorrenza della malattia nelle future gravidanze del paziente o di un suo consanguineo (utile in particolare per i casi sporadici di EB che possono essere trasmessi sia con modalità autosomica dominante che recessiva);
- c) la ricerca di una diagnosi affidabile e precoce, quando siano note precise correlazioni genotipo-fenotipo (in forme specifiche e rare di EB);
- d) la pianificazione di un'eventuale diagnosi prenatale⁽⁸⁾.

2.4 Prognosi

La prognosi delle EB varia in funzione del tipo specifico e delle complicanze cutanee ed extracutanee. In epoca neonatale, quasi tutte le forme di EB, in particolare le giunzionali e le distrofiche hanno una prognosi riservata a causa delle vaste aree disepitelizzate. I neonati possono andare incontro a complicanze sistemiche secondarie come i gravi ustionati: sepsi, disidratazione, insufficienza respiratoria.

Nelle EB di Herlitz, la prognosi è generalmente infausta entro il primo anno di vita. Nelle forme distrofiche recessive, la prognosi è migliore durante l'età pediatrica e giovane adulta. Tuttavia l'insorgenza nel tempo di alcune complicanze, quali la comparsa di carcinomi solitamente squamocellulari e metastatici, stati gravi di malnutrizione e stenosi serrata esofagea non trattabile, condiziona la prognosi. L'aspettativa di vita in questi pazienti è infatti significativamente ridotta.

La qualità di vita dei pazienti affetti da qualsiasi forma di EB è comunque compromessa. Le lesioni bollose sono recidivanti durante tutta la vita e condizionano le attività quotidiane esteticamente, psicologicamente e funzionalmente. Il disagio estetico, la scelta dei giocattoli, indumenti, attività sportive, contesti ambientali e numerose complicanze (la fusione delle dita con perdita della funzione delle mani, la stenosi esofagea, le ragadi perianali, le anchilosi e contratture articolari, le anomalie dentarie e del cavo orale, l'opacità corneale sino alla cecità, l'alterazione degli annessi cutanei: oncodistrofia e alopecia) condizionano gravemente la vita quotidiana dei pazienti e dei loro familiari determinando spesso problematiche affettivo-relazionali⁽¹⁴⁾.

2.5 Follow-up clinico

Elenco degli esami/visite da proporre al paziente durante il follow-up clinico

Esami ematochimici e microbiologici per monitorare anemia, infezioni ecc e procedure strumentali varie (ECG, Rx torace, Rx ortopantomica, Rx esofagogramma, ecografia, ecocardiogramma, MOC; in caso di Ca squamocellulari: TAC per monitoraggio metastasi).

Indicazioni: A seconda dell'attività di malattia e delle complicanze

Elenco degli specialisti da coinvolgere

Gli specialisti maggiormente coinvolti sono: neonatologo, pediatra, anatomopatologo, chirurgo generale (per eventuali CVC), anestesista, chirurgo digestivo, chirurgo plastico, ortopedico, oculista, endocrinologo, odontoiatra, otorinolaringoiatra, psicologo, fisiatra, fisioterapista, dietologo, igienista dentale. Altri possono essere coinvolti occasionalmente secondo i bisogni.

Indicazioni: A seconda dell'attività di malattia e delle complicanze

3. Terapia

Allo stato attuale, non esiste un trattamento specifico e risolutivo. I criteri terapeutici devono considerare la prevenzione e il trattamento delle lesioni cutanee e di tutte le complicanze, dermatologiche e sistemiche. Pertanto i pazienti con EB richiedono un'assistenza multidisciplinare coordinata ed integrata che coinvolge la partecipazione di più specialisti, di personale infermieristico e paramedico altamente qualificato e in molti casi di sostegno psicologico. Come per tutte le malattie croniche, l'elaborazione di un piano terapeutico è necessaria per garantire un follow-up adeguato. Infatti un trattamento corretto e regolare delle lesioni cutanee e una prevenzione dell'anemia e delle infezioni permette di ritardare

alcune complicanze quali la comparsa di neoplasie maligne, degli esiti cicatriziali retraenti e mutilanti nonché disfunzioni d'organo⁽¹⁵⁾. Bisogna dare una priorità alla relazione medico-paziente-famiglia per garantire la compliance del paziente, difficilmente ottenuta per le patologie croniche.

3.1 Indicazioni al trattamento

Le indicazioni al trattamento variano in funzione dell'età del paziente, del tipo di EB, della sede cutanea e mucosa interessata e della complicità d'organo.

Nel neonato: Il trattamento è sempre necessario a prescindere della diagnosi, varia in relazione all'estensione delle lesioni cutanee e richiede assistenza multidisciplinare generalmente in un reparto di terapia intensiva o sub-intensiva neonatale. Nel corso dei primi mesi di vita, il rischio di sviluppare sepsi e/o di scadimento delle condizioni generali e nutrizionali è estremamente elevato. La medicazione corretta soprattutto delle estremità nelle forme distrofiche va adottata sin dall'epoca neonatale per ritardare la fusione delle dita delle mani.

Nel bambino e nell'adulto: le indicazioni dipendono dal tipo di lesioni muco-cutanee, dalla forma di EB e dalle complicanze che insorgono nel corso degli anni⁽¹⁶⁾.

L'efficacia del trattamento è talvolta penalizzata dalla compliance del paziente e della famiglia e dalla disponibilità di un centro di riferimento.

In sintesi possiamo affermare che il trattamento è indicato:

- a) sempre per garantire la prevenzione o il ritardo di comparsa delle complicanze cutanee ed extracutanee;
- b) per il sostegno psicologico del paziente e famiglia;
- c) per le lesioni cutanee erosive che, soprattutto nelle forme distrofiche recessive e in alcune forme giunzionali, presentano una scarsa tendenza alla riparazione, anche per la malnutrizione e l'anemia frequentemente associate;
- d) per le infezioni secondarie di lesioni cutanee ulcerative e/o erosive;
- e) per l'anemia cronica da carenza di ferro;
- f) per la malnutrizione e la stipsi;
- g) per la stenosi esofagea;
- h) per le carie dentarie, i difetti dello smalto e la parodontopatia;
- i) per le neoplasie cutanee e mucose, solitamente rappresentate da carcinomi squamocellulari;
- j) Per le erosioni corneali e l'ectropion;
- k) Per eventuali complicanze di altri apparati quali, il muscolo scheletrico, l'uro-genitale, etc.

L'infezione cutanea è uno dei fattori responsabili della cronicizzazione delle lesioni⁽⁵⁾ oltre che del rischio di sepsi. I microrganismi predominanti nelle lesioni EB sono lo *Staphylococcus Aureus*, lo *Staphylococcus epidermidis* e lo *Pseudomonas Aeruginosa*⁽¹⁷⁾. Il ritardo della cicatrizzazione aumenta il rischio di sviluppare carcinomi e retrazioni cicatriziali mutilanti.

3.2 Terapie specifiche

La terapia è medica (topica, sistemica), psicologica, fisioterapica e chirurgica.

Il trattamento dermatologico consiste nella presa in carico globale del paziente. Il dermatologo deve fungere da case-manager e pianificare e coordinare il piano di cura di ogni paziente.

La terapia sistemica è specifica della disfunzione dell'organo o apparato coinvolto. Tuttavia, lo specialista d'organo deve sempre confrontarsi con il dermatologo e discutere insieme le decisioni terapeutiche in modo da considerare gli aspetti peculiari delle EB che condizionano la scelta del trattamento.

La terapia delle lesioni cutanee varia in funzione dell'età, del tipo di lesioni e della forma di EB e prevede la detersione e la medicazione delle lesioni⁽¹⁶⁾.

Detersione

In letteratura sono presenti pochi dati e discordanti sulle modalità e utilità della detersione. Il bagno è una procedura solitamente dolorosa soprattutto nei neonati e deve prevedere una terapia del dolore farmacologica o di distrazione ludica in funzione dell'entità delle lesioni. Generalmente viene consigliato l'uso di soluzioni antisettiche (ad es. a base di clorexidina, ipoclorito di sodio 5-10 ml in 5 l di acqua; acido acetico 0,25%) nei pazienti con lesioni infette, e l'uso di detergenti Syndet a base di oli emollienti⁽¹⁸⁾, nei pazienti che lamentano prurito e/o con lesioni secche e crostose.

Per effettuare il bagno, è preferibile procedere prima alla rimozione delle bende e garze non adese alle lesioni, quindi immergere il paziente con le medicazioni rimanenti per favorirne il distacco progressivo con il minimo trauma.

Medicazione

La medicazione è dolorosa e deve essere preceduta da una terapia antalgica che può talvolta comportare la sedazione del paziente⁽²⁰⁾.

E' importante creare sempre un contesto piacevole e accogliente per rilassare il paziente e la famiglia e preparare tutto il materiale occorrente prima di procedere al trattamento.

La frequenza delle medicazioni varia in funzione dei prodotti utilizzati e del tipo di lesioni. Utilizzando garze grasse o in caso di lesioni infette, la medicazione deve essere svolta quotidianamente, mentre le medicazioni avanzate e le lesioni non infette permettono di effettuare la procedura 1-2 volte alla settimana.

Le lesioni bollose vanno rotte e drenate senza rimuoverne il tetto per proteggerle dall'infezione⁽²¹⁾ ed evitare una loro ulteriore estensione.

Scelta delle garze

I dati della letteratura esprimono un largo consenso riguardo l'uso, in pazienti con EB, di garze specifiche per la riparazione delle lesioni erosive, umide o molto essudanti⁽²²⁾. Infatti la scelta delle garze varia in funzione del tipo di lesioni e della disponibilità economica del paziente o della ASL di appartenenza considerando che il costo delle medicazioni avanzate non è trascurabile⁽²³⁾.

Le garze impregnate di vaselina (Fitostimoline, Connettivina, Jelonet,) o a base di idrogel (Intrasite conformable) sono indicate per le lesioni infette, per le erosioni dell'area del pannolino e per tutti i pazienti che non hanno accesso alle medicazioni avanzate.

Le medicazioni avanzate sono in genere a base di membrane polimeriche (Polymem), schiume di poliuretano e silicone (Mepilex, Mepilex transfer, Mepilex lite) e di idrofibre (Aquacell) che sono in grado di assorbire l'essudato e di proteggere le zone suscettibili a trauma; altre medicazioni avanzate, che contengono argento (Mepilex AG; Urgotul silver/SSD; Polymem silver; Aquacel Ag) possono ridurre la tendenza alle infezioni cutanee, tuttavia il loro uso prolungato e su superfici estese è sconsigliato, in particolare nei bambini, a causa del rischio di tossicità da argento^(24,25). Per le lesioni non molto essudanti, sono indicate garze a base di cellulosa biosintetica, silicone soffice, eventualmente bordato (Mepitel- Silflex- Urgotul, Mepilex border, Alleyvn gentle border) e di idrogel (Intrasite conformable).

Modalità di esecuzione della medicazione

Le medicazioni delle mani e dei piedi nei pazienti con EB distrofica recessiva devono prevedere sin dall'epoca neonatale una accurata separazione delle dita delle mani e dei piedi al fine di prevenire o di ritardare la pseudo-sindattilia. Tale procedura può essere eseguita mediante l'uso di garze in silicone (facilmente modellabili). E' utile tenere esteso e separato il dito dal resto della mano per mantenere la funzione prensile.

Il mantenimento delle garze in sede viene realizzato mediante bendaggi con bende autoadesive di varie dimensioni e altezza secondo l'area corporea interessata (bende tipo Elastomul o Self-fix) o reti elastiche tubulari di dimensioni adeguate.

E' molto importante evitare l'uso di cerotti a contatto con la cute in tutti i pazienti affetti da qualunque forma di EB e in qualsiasi fascia di età. In caso di necessità, sono disponibili dei cerotti specifici (Mepitac).

Terapia farmacologica

Consiste in terapia topica e sistemica. La terapia sistemica è generalmente a base di antidolorifici che vanno aumentati prima di ogni procedura sul paziente, integratori alimentari, supporti multivitaminici, terapia marziale, acido folico, vitamina C, fluoro, vitamina D, farmaci e fibre per facilitare il transito intestinale, eventualmente terapia antibiotica. La via di somministrazione, la dose e la frequenza vanno personalizzate e concordate volta per volta tra i vari specialisti⁽²⁶⁾.

La terapia topica prevede la detersione sopra citata, successivamente l'applicazione di antisettici quali la clorexidina, il perossido di idrogeno (Crystacide®), l'eosina in soluzione acquosa al 2%. Bisogna evitare soluzioni contenenti iodio soprattutto in caso di lesioni molto estese e croniche nei bambini per limitare il rischio di ipotiroidismo. Inoltre l'uso di antibiotici topici in assenza di infezione è controindicato sia per la mancata indicazione specifica sia per limitare lo sviluppo di resistenze e sensibilizzazione⁽¹⁷⁾.

Le creme a base di argento o sulfadiazina argenticata nel bambino e neonato potrebbero, come le garze, causare una tossicità⁽²⁴⁾.

L'uso di creme lenitive, a base di miele e balsami emollienti è indicato per l'idratazione della cute, il ripristino della barriera cutanea e per favorire la rimozione di croste secche che favoriscono il prurito e le infezioni^(27,28).

Indumenti e giocattoli

E' nota la necessità di evitare agenti traumatici a contatto con la cute: giocattoli rigidi e a superficie irregolare, attività fisica aggressiva (arti marziali, calcio, etc...), cuciture sporgenti, metalli o bottoni, etc. Non è necessario ricorrere a

sartoria particolare, è sufficiente indossare al rovescio gli indumenti a contatto con la cute per evitare i suddetti attriti. Tuttavia è disponibile in commercio un tipo di abbigliamento protettivo in seta Dermasilk⁽²⁶⁾.

Fisioterapia

Una riabilitazione non aggressiva è indicata per i seguenti motivi:

- la limitazione funzionale: il bendaggio, il dolore, gli esiti cicatriziali retraenti, la malnutrizione e l'anemia grave determinano una riduzione della motilità e una conseguente ipotonia-ipotrofia muscolare, generando un pericoloso circolo vizioso;
- il recupero funzionale in seguito a correzioni chirurgiche (p.e. sguantamento);
- il possibile ritardo delle tappe motorie.

Sostegno psicologico

L'evoluzione cronica dell'EB, le sue complicanze talvolta gravi, (disagio estetico notevole, perdita di alcune funzioni importanti, difficoltà di accesso alle cure adeguate, scarsa conoscenza dell'EB da parte di personale medico/infermieristico etc.) e il suo trattamento hanno un significativo impatto sulla vita del paziente e della famiglia^(29,30). Un tempestivo trattamento psicologico mirato ai genitori del neonato, al paziente, alla sua famiglia può prevenire un "effetto a cascata" del disagio, evitando che la sofferenza di un genitore o di entrambi riduca ad esempio l'efficacia della cura o induca nel partner e/o nel figlio malato sentimenti depressivi o senso di colpa o che la malattia invada l'identità personale e lo sviluppo del paziente⁽³¹⁾.

4. Implementazione del PDTA

4.1 Modalità di accesso

Il percorso del PDT comincia con la richiesta di visita presso l'UO di Dermatologia. Presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, è stato identificato un percorso preferenziale anche per la prima visita: telefonare direttamente all'UO di Dermatologia al numero 0668592509 dalle 8h00 alle 14h00 facendo riferimento alla coordinatrice infermieristica. A seconda delle esigenze del paziente verrà fornito un appuntamento ambulatoriale o verrà organizzato un ricovero in regime ordinario o diurno. La richiesta di visita può avvenire anche da parte di medici di base e altri specialisti (talvolta è l'Associazione dei Pazienti a richiedere un primo contatto), oppure tramite medici dei reparti di maternità di Ospedali in cui è avvenuta la nascita di un neonato farfalla. Un percorso simile è previsto anche presso l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata (All. 1B).

Per la visita ambulatoriale occorre una impegnativa del pediatra o del medico di medicina generale per visita dermatologica. Portare sempre con sé eventuali certificazioni di esenzioni per malattia e tutta la documentazione clinica precedente.

4.2 Percorso diagnostico

Questo percorso prevede la diagnosi di malattia e la diagnosi genetica.

La diagnosi di malattia

La diagnosi di malattia è clinica, raramente richiede conferma mediante indagini strumentali o di laboratorio. Questi sono necessari per definire la forma specifica di EB e valutare le condizioni generali. Il tipo specifico di EB si indaga mediante un prelievo bioptico per lo studio in immunofluorescenza su sezioni congelate e/o microscopia elettronica. È una prestazione in anestesia locale che non richiede di per sé ricovero in regime ordinario, escluso nei neonati che lo sono già per l'assistenza globale vista l'estensione del coinvolgimento cutaneo e le ripercussioni sulle condizioni generali.

Il percorso diagnostico coinvolge sempre: il dermatologo e l'anatomopatologo, il neonatologo o il pediatra in presenza di sintomi extracutanei e talvolta lo psicologo per avviare un sostegno alla famiglia.

La diagnosi genetica

La diagnosi molecolare, secondo le indicazioni poste dalla "Linea guida nazionale per la diagnosi delle EB" e previa consulenza genetica pretest, viene garantita a tutti i pazienti italiani e alcuni stranieri dal Laboratorio di Biologia Molecolare diretto dalla Dott.ssa G. Zambruno presso l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI), IRCCS, Roma. Anche l'UO di Dermatologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù indirizza i pazienti seguiti da loro e le loro famiglie al

suddetto istituto. I pazienti, una volta accertata la diagnosi del tipo di EB, possono rivolgersi direttamente all'IDI muniti della diagnosi e della richiesta rilasciata dalla UO di Dermatologia o dal proprio medico curante per effettuare il prelievo ematico per lo studio genetico. Solo dopo l'identificazione della mutazione del paziente, l'esame può essere esteso ai genitori recandosi sempre all'IDI⁽⁶⁾.

4.3 Percorsi terapeutico-assistenziali

In epoca neonatale:

L'assistenza al neonato con EB è multidisciplinare e coinvolge il neonatologo, il dermatologo, in stretta collaborazione con personale infermieristico dedicato e talvolta con lo psicologo del reparto. Inoltre altri specialisti sono quasi sempre chiamati per l'inquadramento diagnostico e per il trattamento specifico, quali l'anatomopatologo, il chirurgo, l'anestesista, etc...

Il percorso diagnostico-assistenziale prevede la definizione diagnostica del tipo di EB e un programma terapeutico coordinato dal neonatologo e dal dermatologo insieme per garantire un'assistenza globale adeguata. La terapia del dolore è indispensabile per rendere attuabili le necessarie procedure di medicazione quotidiane o ogni 2-3 giorni con presidi formulati mediante tecnologie avanzate. Si avvia l'educazione terapeutica ai genitori sia da parte del personale medico che infermieristico. Si programmano e si mettono in atto le terapie mediche e eventualmente chirurgiche, nonché tutte le indagini di laboratorio e strumentali necessarie per la valutazione delle condizioni locali e generali del neonato.

Dopo la stabilizzazione delle condizioni generali del bambino e il completamento del percorso educativo, avviene la dimissione dal ricovero, rilasciando una lettera di dimissione indirizzata al medico di famiglia, il certificato di esenzione per malattia rara e copia dell'esito del prelievo bioptico, l'elenco farmaci in esenzione per malattia rara ed eventuali certificati di sostegno per assistenza domiciliare infermieristica. Viene inoltre programmato un primo controllo a breve per valutare l'accettazione e la percezione della malattia e la modalità di gestione domiciliare. Il successivo follow-up prevede una valutazione multidisciplinare trimestrale, semestrale o annuale in relazione alle condizioni del paziente, alla forma di EB e alla compliance della famiglia nella gestione della patologia.

I genitori del paziente provvedono a prendere contatto con la ASL di competenza territoriale per la certificazione dell'esenzione e dei relativi farmaci.

Per i pazienti più grandi:

Si distinguono in percorsi diagnostici e terapeutici, questi ultimi medici e/o chirurgici o di follow-up. Essi possono essere realizzati in regime di ricovero diurno o ordinario. Il tipo di percorso viene stabilito dal dermatologo, case-manager del paziente, in accordo con lo specialista referente dell'eventuale complicità in atto o in collaborazione dell'équipe multidisciplinare coinvolta nel follow-up del paziente.

La modalità organizzativa varia da una struttura all'altra, secondo le disponibilità e le risorse che si hanno.

Presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, avviene come segue:

Ricoveri per terapia medica e/o accertamenti diagnostici complessi:

Il dermatologo, case-manager del paziente, stabilisce, eventualmente anche insieme agli altri specialisti coinvolti, il piano di cura e lo riferisce al pediatra curante. Il pediatra dell'Ospedale Bambino Gesù si preoccupa di organizzare il ricovero ordinario, mentre il dermatologo organizza quello diurno. Nella lettera di dimissione viene indicato il successivo piano di cura del paziente coordinandosi sempre, volta per volta, con tutti gli specialisti coinvolti. (V. all. 1A).

L'Allegato 1B riassume il percorso terapeutico assistenziale presso l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata.

Ricoveri per terapia chirurgica e/o accertamenti diagnostici complessi:

I percorsi chirurgici di cui necessitano più frequentemente i pazienti con EB sono dettagliati nei seguenti allegati:

All.2. Percorso per la dilatazione esofagea

All.3. Percorso per interventi di chirurgia plastica (chirurgia della mano, piedi, asportazione carcinomi cutanei) e di odontostomatologia.

4.4 Aspetti assistenziali

Ogni Centro di Riferimento e Presidio regionale (l'UO di Dermatologia dell'Ospedale Bambino Gesù o il Centro Genodermatosi dell'Istituto Dermopatico dell'Immacolata per la Regione Lazio) provvede a rilasciare certificati di malattia sia per i pazienti seguiti presso lo stesso ospedale, sia per pazienti provenienti da altri centri. Nell'ultimo caso, si

raccomanda di esibire, al momento della visita, tutta la documentazione specifica in loro possesso. Infatti la certificazione prevede obbligatoriamente la verifica della correttezza della diagnosi.

Oltre alla certificazione della malattia, il dermatologo rilascia anche l'elenco dei farmaci, parafarmaci e presidi di cui necessita il paziente, nonché lettere informative per la scuola o per la richiesta di assistenza domiciliare, etc... secondo i bisogni di ogni famiglia.

All'accertamento della diagnosi si suggerisce la valutazione dei provvedimenti secondo la Legge 104/1992 e di eventuale invalidità civile (Legge 18/1980), sulla base dell'interessamento d'organo e della qualità di vita

All. 1A. Percorso dei pazienti con Epidermolisi bollose ereditarie

**UOC Dermatologia (Resp. M. El Hachem)
Dipartimento Medicina Pediatrica (Dir.: Prof. A. G. Ugazio)
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, I.R.C.C.S.
Roma**

Percorso preferenziale per la 1° visita:

appuntamento telefonando dal lunedì al venerdì dalle ore 8,00 alle ore 14,00, al numero 0668592509 e chiedendo della caposala della UO di Dermatologia

Durante la visita ambulatoriale il dermatologo, case manager dei pz decide il piano di cura

Il dermatologo rilascia un referto della visita ambulatoriale alla famiglia che è pregata di sottoporlo al pediatra curante

Contestualmente, la caposala dà alla famiglia il successivo appuntamento:

day hospital

visita ambulatoriale

Tutte le prestazioni di cui necessita il bambino verranno organizzate in una giornata: visite specialistiche, prelievi ematici di controllo o per il test genetico; non occorre nessuna impegnativa; al termine del day hospital verrà rilasciata una lettera di dimissione indicando il successivo piano di cura, da sottoporre all'attenzione del pediatra curante

L'impegnativa per la visita verrà rilasciata dal dermatologo stesso; pertanto bisogna munirsi sempre del tesserino di esenzione per malattia

NB: i pazienti avranno i recapiti telefonici della UO di dermatologia e potranno contattare il case-manager e/o la caposala in caso di necessità.

All. 1B. Percorso dei pazienti con Epidermolisi bollose ereditarie

Istituto Dermopatico dell'Immacolata, I.R.C.C.S, Roma

Prendere appuntamento per visita ambulatoriale telefonando ai numeri 06-66464094, 06-66464082, 06-66464090 (in alternativa inviare una mail all'indirizzo: c.angelo@idi.it) chiedendo una "visita ambulatoriale presso il Centro Clinico Genodermatosi"(CCG) Resp. Dott. Corrado Angelo). Verrà dato un appuntamento al mattino, in convenzione con il S.S.N. (impegnativa per "visita dermatologica").

Eseguita la visita verrà deciso uno dei seguenti percorsi:

- 1) prenotazione per accesso al Day Hospital dermatologico;
- 2) prenotazione per ricovero in degenza ordinaria presso una delle divisioni di dermatologia.
- 3) prescrizione di esami / visite specialistiche da eseguire in regime ambulatoriale presso IDI/Ospedale S. Carlo di Nancy, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù o altri centri a seconda della residenza del paziente, e di impegnativa per successiva visita di controllo presso il CCG.

Durante la visita presso il CCG, potranno essere compilati:

- 1) il certificato con diagnosi di malattia rara per l'esenzione dalla partecipazione al costo per le prestazioni sanitarie;
- 2) il piano terapeutico comprendente farmaci e presidi terapeutici giudicati "necessari e indispensabili per trattamento e il monitoraggio della malattia...e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti" (decreto 279 del 18.5.2001, G.U. 12.7.2001, Art. 6)

All. 2. Percorso per dilatazione esofagea

Paziente valutato nel day hospital c/o il Centro Multidisciplinare:

In caso di disfagia ingravescente e persistente per solidi/liquidi, tosse all'assunzione del pasto, bronchiti/broncopolmoniti ricorrenti o peggioramento dello stato nutrizionale da ridotto intake calorico

↓
Consulto con il Chirurgo ed Endoscopista Digestivo

↓
Sospetto di STENOSI ESOFAGEA?

↓
Rx esofagogramma (con particolare attenzione alla regione cervicale!)
c/o UOC Radiologia OPBG (preferibile) o c/o altro Centro

↓
Conferma radiologica di STENOSI ESOFAGEA serrata:
INDICAZIONE A DILATAZIONI ESOFAGEE IDROSTATICHE

↓
Il dermatologo referente provvede all'invio di apposita richiesta per "dilatazione esofagea idrostatica in Rx scopia" all'UOC di Chirurgia e Endoscopia Digestiva-fax 2949 oppure 2841.

↓
La segreteria dell'UOC di Chirurgia e Endoscopia Digestiva programma la procedura e comunica al pediatra referente e al dermatologo la data prevista per le dilatazioni esofagee

↓
Il pediatra organizza di conseguenza il ricovero c/o la "Stanza per l'Epidermolisi Bollosa-OPBG-DEBRA" e avvisa il paziente.

↓
Il giorno precedente le dilatazioni, il pediatra referente invia una richiesta radiologica per "Rx scopia in camera operatoria per dilatazioni esofagee" indicando la sede (Sala operatoria S. Onofrio) e data della procedura.

Quando il pz si ricovera: il pediatra referente lo visita e compila la cartella clinica.

Il chirurgo digestivo lo visita anche perché spesso i pz pur avendo avuto tutte le informazioni specifiche durante la precedente visita sentono il bisogno di un confronto preoperatorio

↓
Dilatazioni esofagee idrostatiche in Rx scopia in camera operatoria
Evitando l'utilizzo di: Endoscopio ed intubazione oro-tracheale

↓
Al momento delle dimissioni, il pediatra referente si confronta con il chirurgo e precisa nella lettera di dimissione il piano di cura fornendo il successivo appuntamento dopo averlo concordato con la caposala della UO di dermatologia

All. 3. Percorso per interventi di chirurgia plastica (chirurgia della mano, piedi, asportazione carcinomi cutanei) e di odontostomatologia

Paziente valutato durante il day hospital c/o il Centro Multidisciplinare:

in caso di presenza di carcinoma cutaneo e/o di fusione delle dita con perdita della funzione, di Carcinomi muco cutanei, etc... o ancora necessità di cure dentarie

↓
Consulto con il Chirurgo plastico e/o l'odontoiatra

↓
Conferma della diagnosi

↓
Il chirurgo plastico e/o l'odontoiatra programma la data dell'intervento singolo o congiunto

↓
La comunica al dermatologo referente

↓
Il dermatologo informa il pediatra referente che prenota il ricovero ordinario c/o la "Stanza EB" e avvisa il paziente.

↓
Il dermatologo organizza un DH per la valutazione preoperatoria: esami ematochimici e valutazione anestesiológica dell'intubazione; solo se difficile sarà coinvolto l'ORL

↓
Il dermatologo invia conferma o meno all'anestesista, al chirurgo e al pediatra referente
In caso di conferma dell'intervento, il chirurgo inserisce il pz in GSED

↓
Quando il pz si ricovera: il pediatra referente lo visita e compila la cartella clinica.

Il giorno precedente l'intervento, il chirurgo e l'anestesista visitano il paziente per la valutazione preoperatoria e per riferire al paziente le ultime informazioni

↓
Al momento delle dimissioni, il pediatra referente si confronta con il chirurgo e precisa nella lettera di dimissioni il piano di cura fornendo il successivo appuntamento dopo averlo concordato con la caposala della UO di dermatologia

Bibliografia

1. Fine JD. Epidermolysis bullosa: a genetic disease of altered cell adhesion and wound healing, and the possible clinical utility of topically applied thymosin beta4. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1112: 396-406.
2. Fine JD, Eady RA, Bauer EA et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB) Report of the third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:931-950
3. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, DeLeoz J, et al: Pseudosyndactyly and musculoskeletal deformities in inherited epidermolysis bullosa (EB) experience of the National EB Registry, 1986-2002. *J Hand Surg (Br)* 2005;30B:14-22
4. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al. Gastrointestinal complications of inherited epidermolysis bullosa: cumulative experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46: 147-158, 2008.
5. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *J Pediatr* 2008; 152:276-80
6. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Stein A, Cash S, DeLeoz J et al. Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa (EB): Experience of National EB Registry. *Am J Ophthalmol* 2004;138:254-62
7. Mallipeddi R. Epidermolysis Bullosa and cancer. *Clin Exp dermatol* 2002;27. 616-623.
8. Linea guida nazionale per la "Diagnosi delle epidermolisi bollose ereditarie", responsabile Dr. D. Taruscio, (<http://www.iss.it/lgmr/limr/cont.php?id=164&lang=1&tipo=5>).
9. Fine JD, Smith LT. Non molecular diagnosing testing of inherited epidermolysis bullosa: current techniques, major findings and relative sensitivity and specificity. In: Fine JD, Bauer EA, Mc Guire J, Moshell A, editors. *Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances and findings of the National EB Registry*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999, pp.48-78
10. Tidman MJ, Eady RAJ. Evaluation of anchoring fibrils and other components of the dermal-epidermal junction in dystrophic epidermolysis by a quantitative ultrastructural technique. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 374-7
11. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, Moshell A, Gedde-Dahl T. The epidemiology of inherited EB: findings within American, Canadian and European study populations. In : Fine JD, Bauer EA, Mc Guire J, Moshell A, editors. *Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiologic, and laboratory advances and findings of the National EB Registry*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999, pp 101-103
12. Tadini G, Gualandri L, Colombi M, Paradisi M, Angelo C, Zambruno G, et al The Italian Registry of hereditary Epidermolysis Bullosa. *G Ital Dermatol Venereol* 2005; 140:359-72
13. Horn HIM, Priestly GC, Eady RAJ, Tidman MJ. The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland. *Br J Dermatol* 1997; 136:560-4
14. Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, Bauer EA, Carter m, Mc Guire J, Stern R, Nall L, Moshell A. Extracutaneous manifestations of inherited epidermolysis bullosa: the national Eb registry experience. In Fine JD, Bauer EA, McGuire J, et al (eds) *Epidermolysis bullosa*. Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1999 pp 147-174.
15. Fine JD, Hinter H, editors. *Life with epidermolysis bullosa (EB)*. Austria: Springer Wien-New York, 2009.3
16. Fine JD. The treatment of inherited Epidermolysis bullosa : non molecular approaches. In : Fine JD, Bauer EA, Mc Guire J et al (eds) *Epidermolysis bullosa*. Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1999 pp 374-406
17. Howell-Jones RS, Wilson MJ, Hill KE et al. A review of the microbiology, antibiotic usage and resistance in chronic skin wounds. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:143-149.
18. Denyer J E. Epidermolysis bullosa, Chapter 10. In Denyer J, White R, editors. *Paediatric skin and wound*. Aberdeen (UK): Wounds UK, 2006, p.154

19. Kingsley A. The wound infection continuum and its application to clinical practice. *Osteomy Wound manage* 2003;49:1-7.
20. Anand KJ, The International Evidence Based Group for neonatal pain . Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch pediatr adolesc med* 2001; 155:173-180.
21. Denyer JE Wound management for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin* 2010; 28:257-264
22. Corrales IL, Arbuckle A, Zarinehbab S, and Pope E. Principle of wound care in patients with epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol* 2010; 27:229-237.
23. Hermans MH, Bolton LL, The influence of dressings on the costs of wound treatment. *Dermatol Nurs.*1996; 8:93-94, 97-100.
24. Fine JD, Tamura T, Johnson L. Blood and trace letal levels in epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1989; 125:374-379.
25. Ingen-Housz-Oro S, Blanchet-Bardon C, Vrillat M, et al Vitamin and trace metal levels in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18:649-653
26. Mellerio JE, Weiner M, Denyer JE et al Medical management of epidermolysis bullosa: proceedings of the IInd international symposium on epidermolysis bullosa, Santiago, Chile, 2005. *Int J Dermatology* 2007; 46:795-800
27. Hon J. Using honey to heal a chronic wound in a patient with epidermolysis bullosa. *Br J Nurs* 2005; 14:S4-S12.
28. Davies P. Recent clinical usage of honey in the treatment of wounds. *Wounds UK* 2005;1: 3 Honey Supplement.
29. Tabolli S., Pagliarello C., Uras C., Di Pietro C., Zambruno G., Castiglia D., Sampogna F., Abeni D. Family burden in Epidermolysis Bullosa is high indipendent of disease type/subtype. *Acta Derm Venereol* 2010;90:607-611.
30. Van Scheppingen C., Lettinga A.T., Duipmans J.C., Maathuis K.G.B., Jonkman M.F. The main problems of parents of a child with epidermolysis bullosa. *Qualitative Health Research* Volume 18 Number 4 April 2008 545-556.
31. Fine J.D., Johnson L.B., Weiner M. and Suchindran C. Impact of inherited epidermolysis bullosa on parental interpersonal relationships, marital status and family size. *British Journal of Dermatology* 2005 152, pp1009-1014.