



Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG), I.R.C.C.S
Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Ittiosi Congenite
Medico responsabile: Dott.ssa May El Hachem - tel. 06/68592509 - may.elhachem@opbg.net
Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (DH Dermatologia; padiglione Salvati, piano -2)



Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI), I.R.C.C.S
Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Ittiosi Congenite
Medico responsabile: Dott. Biagio Didona – tel. 06/66462481 – b.didona@idi.it
Via dei Monti di Creta 104 (Ambulatori Dermatologici, piano terra) Roma



Policlinico "Umberto I"
Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Ittiosi Congenite
Medico responsabile: Dott.ssa Sandra Giustini - tel. 06/49976968
malattierare.dermo@policlinicoumberto1.it
Viale del Policlinico, 155 - Roma (Clinica Dermatologica, piano terra).



Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Rare Dermatologiche
Medico responsabile: Dott.ssa Clara De Simone - tel. 063381344
malattierare.dermatologia@policlinicogemelli.it
Largo A. Gemelli 8 – Ambulatori di Dermatologia (Piano 9, ala D) – 00168 Roma

ITTIOSI CONGENITE

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di maggio 2016 - a cura dei Centri: OPBG, IDI, Policlinico Umberto I, Policlinico A. Gemelli)

1. Inquadramento della malattia	2
2. Strumenti per la diagnosi	4
3. Terapia	6
4. Controlli di salute	8
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti	9
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali.....	13
7. Rapporti con le Associazioni.....	14

1. Inquadramento della malattia

Definizione. Le ittiosi congenite sono uno dei maggiori sottogruppi di ittiosi ereditarie e sono caratterizzate da una notevole eterogeneità clinica e genetica. Le manifestazioni cliniche principali consistono nella presenza di squame sull'intero ambito cutaneo, accompagnate o meno da eritrodermia (eritema che interessa almeno il 90% della cute). Le ittiosi congenite si presentano con un ampio spettro di fenotipi che variano da forme estremamente gravi e potenzialmente letali in epoca neonatale, a forme pur sempre croniche e invalidanti ma con un'aspettativa di vita normale. Le manifestazioni cutanee possono infatti essere di entità tale da comportare nel neonato e lattante complicanze molto gravi, quali insufficienza respiratoria, squilibri idro-elettrolitici e sepsi.

La classificazione internazionale delle ittiosi (1) distingue due sottogruppi maggiori: ittiosi non sindromiche e sindromiche. Dato che questa è successiva al D.M. 279/2001, non vi è una completa corrispondenza tra le patologie raggruppate sotto il codice esenzione RNG070 del D.M. 279/2001 e l'inquadramento delle stesse secondo la suddetta classificazione. La Tabella 1 riporta le ittiosi non sindromiche rare e il rispettivo codice di esenzione ai sensi del D.M. 279/2001.

Epidemiologia. L'ittiosi X-linked (Cod. esenzione RNG070) ha una prevalenza stimata variabile tra 1:2.000 e 1:6.000 maschi (in Italia è di 1:5.000) (2). Le ittiosi congenite autosomiche recessive (ARCI; cod. esenzione RNG070) hanno una prevalenza stimata di 1:62.000-1:200.000 (1,3). La prevalenza delle ittiosi cheratinopatiche (Cod. esenzione RN0600) è stimata di 1:200.000- 1:300.000 (1). Tutte le altre forme congenite non sindromiche sono ultrarare. Infine, la prevalenza della sindrome di Netherton (SN)(Cod. esenzione RNG070) è stimata a 1:200.000.

1. **Oji V et al.** Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:607-41.
2. **Ingordo V et al.** X-linked ichthyosis in southern Italy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:962-3.
3. **Hernández-Martín A et al.** Prevalence of autosomal recessive congenital ichthyosis: a population-based study using the capture-recapture method in Spain. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:240-4.

Tabella 1 – Classificazione delle ittiosi non sindromiche

Sottotipo e variante	Eredità	Gene/i causativo/i	Cod. ¹
Ittiosi (recessiva) legata all'X	RLX	STS	RNG070
Ittiosi congenite autosomiche recessive (ARCI)			
Ittiosi arlecchino	AR	ABCA12	RNG070
Ittiosi lamellare	AR	TGM1/ALOX12B/ABCA12/NIPAL4/ CYP4F22/CERS3 ²	RNG070
Eritrodermia ittiosiforme congenita ³	AR	ALOXE3/ALOX12B/ABCA12/CYP4F22/ NIPAL4/TGM1/ PNPLA1/CERS3 ²	RNG070
Collodion baby autorisolutivo ⁴	AR	TGM1, ALOX12B, ALOXE3	
Collodion baby autorisolutivo acrale ⁴	AR	TGM1	
Ittiosi a costume da bagno ⁴	AR	TGM1	
Ittiosi cheratinopatiche			
Ittiosi epidermolitica ⁵	AD	KRT1/KRT10	RN0600
Ittiosi epidermolitica superficiale ⁶	AD	KRT2	
Ittiosi epidermolitica anulare	AD	KRT1/KRT10	
Ittiosi di Curth-Macklin ^{4,7}	AD	KRT1	RNG070
Ittiosi epidermolitica autosomica recessiva ⁴	AR	KRT10	
Nevo epidermolitico ^{4,8}	Mu. som.	KRT1/KRT10	
Altre forme			
Cheratodermia da loricina	AD	LOR	
Eritrocheratodermia variabilis ⁹	AD	GJB3/GJB4	RN0590
Malattia con esfoliazione cutanea ("peeling skin disease")	AR	CDSN	
Eritrodermia ittiosiforme reticolata congenita ¹⁰	AD	KRT10	
Cheratosi lineare-ittiosi congenita-cheratodermia	AR	POMP	

AD: autosomica dominante; AR: autosomica recessiva; RXL: recessiva legata all'X; Mu. som.: mutazioni somatiche

¹ Codice esenzione secondo l'allegato D.M. 279/2001;

² Non sono ancora noti tutti i geni causativi;

³ Denominazione precedente: eritrodermia ittiosiforme congenita non bollosa;

⁴ Le varianti minori sono riportate in corsivo;

⁵ Denominazioni precedenti: eritrodermia ittiosiforme congenita bollosa di Brocq, ipercheratosi epidermolitica;

⁶ Denominazione precedente: ittiosi bollosa di Siemens;

⁷ Precedentemente nota anche come ittiosi istrice;

⁸ Il nevo epidermolitico è dovuto a mutazioni somatiche: è incluso nella classificazione per la possibile presenza di mutazioni gonadiche, con rischio di trasmissione alla prole della forma sistemica della malattia (ittiosi epidermolitica);

⁹ Comprende anche l'eritrocheratodermia simmetrica progressiva (Codice esenzione RN0580) che non viene attualmente distinta dall'eritrocheratodermia variabilis;

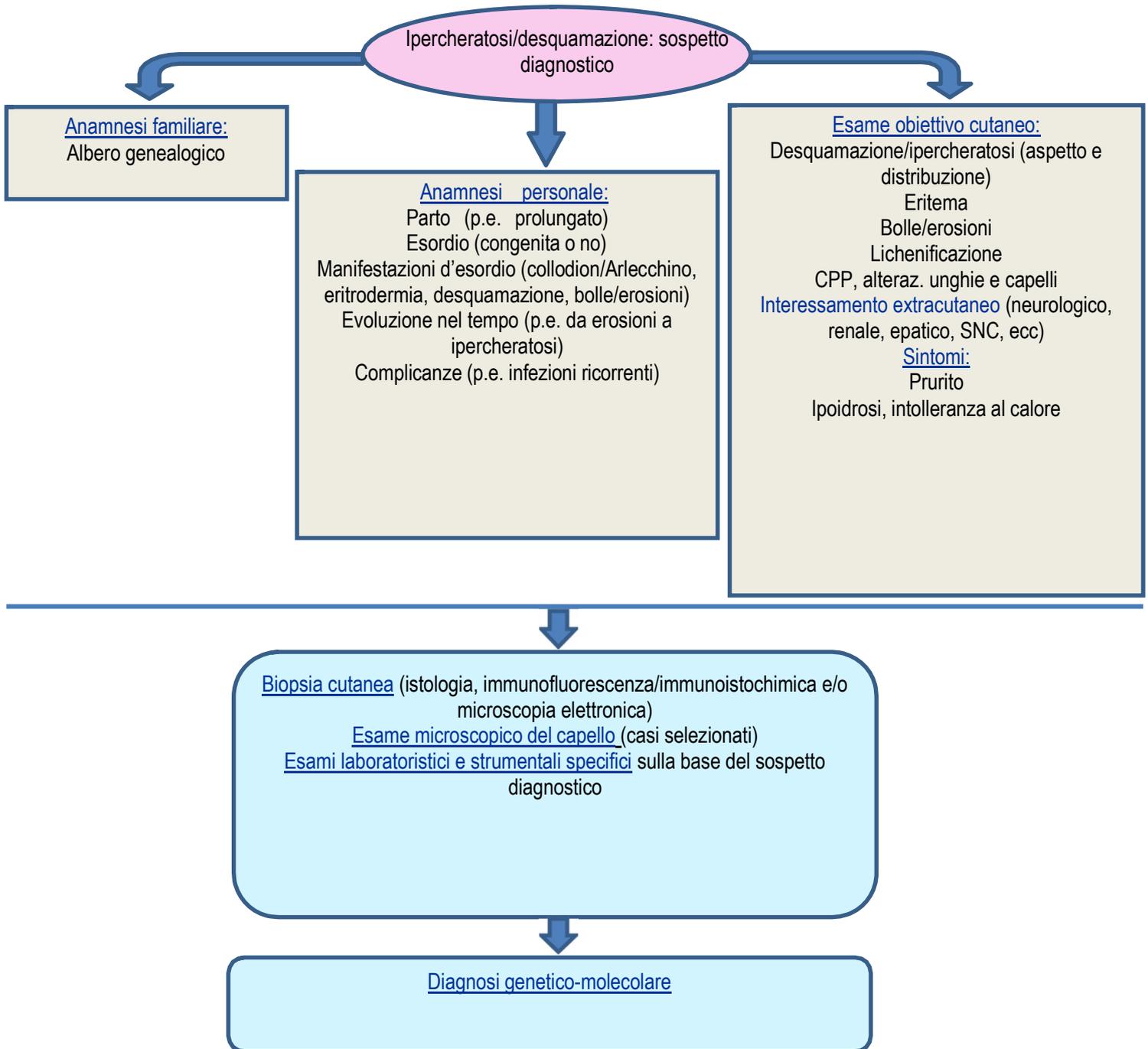
¹⁰ Altre denominazioni: ittiosi a coriandoli, ittiosi variegata; oggi considerata un'ittiosi cheratinopatica.

2. Strumenti per la diagnosi

La diagnosi si basa prima di tutto su criteri clinici (1). Il sospetto deve essere posto in presenza di lesioni desquamanti e/o ipercheratosiche congenite o insorte nel primo anno di vita che interessano la maggior parte dell'ambito cutaneo. L'anamnesi familiare e personale e l'esame obiettivo rappresentano la prima fase dell'iter diagnostico. La fase successiva comprende l'esecuzione di una biopsia cutanea per esame istologico standard e, in una parte dei casi, per microscopia elettronica a trasmissione (p.e. nel sospetto di un'ittiosi cheratinopatica), esame immunohistochimico o di immunofluorescenza (p.e. espressione di LEKTI nel sospetto di una SN o della cheratina 10 nel sospetto di un'ittiosi epidermolitica autosomica recessiva o valutazione dell'attività transglutaminasica nelle ARCI). Altri esami da eseguire in base ad uno specifico sospetto clinico sono: a) esame microscopico del capello (p.e. nel sospetto di SN), b) esami ematochimici (p.e. IgE totali e specifiche nel sospetto di SN), c) esami strumentali (p.e. esame audiometrico). L'insieme di questi accertamenti permette di solito di porre diagnosi della specifica forma di ittiosi. L'indagine genetico-molecolare rappresenta l'ultima fase dell'iter diagnostico (2,3), è utile in particolare per (i) la conferma di una diagnosi dubbia, (ii) la definizione della modalità di trasmissione (casi rari) e (iii) in previsione di una diagnosi prenatale. Tuttavia, non tutti i geni causativi delle ittiosi congenite sono noti. Lo schema seguente riassume l'iter diagnostico delle ittiosi congenite

1. **Oji V et al.** Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:607-41.
2. **Diociaiuti A et al.** Role of molecular testing in the multidisciplinary diagnostic approach of ichthyosis. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:4.
3. **Richard G et al.** Management of ichthyosis and related conditions gene-based diagnosis and emerging gene-based therapy. *Dermatol Ther.* 2013;26:55-68.

Ittiosi ereditarie: iter diagnostico



3. Terapia

Per le ittiosi, non sono ancora disponibili linee guida terapeutiche, nazionali e/o internazionali (1-7). Inoltre, non esistono terapie curative. La gestione terapeutica richiede un approccio multidisciplinare. Il trattamento delle manifestazioni cutanee è basato su una combinazione di terapie topiche e talvolta anche sistemiche sintomatiche mirate a rimuovere l'ipercheratosi e le squame e a ridurre la xerosi cutanea associata. Il trattamento topico è molto impegnativo, in quanto deve essere applicato per tutta la vita all'intera superficie corporea, con frequenti problemi di aderenza alla terapia. Inoltre, è importante differenziare il trattamento del neonato e del lattante (in cui vi è un rischio aumentato di tossicità sistemica da assorbimento percutaneo), da quello del resto dell'età pediatrica e dell'adulto. Altrettanto importante è l'attenzione nel somministrare farmaci potenzialmente teratogeni a donne in età fertile.

3.1 Il trattamento del neonato

Il collodion baby e l'eritrodermia ittiosiforme congenita sono le manifestazioni più frequenti delle ittiosi congenite alla nascita. Esse comportano gravi complicanze per l'alterata funzione barriera della cute (disidratazione ipernatriemica, infezioni e sepsi, scarso accrescimento). Questi neonati devono essere ricoverati in terapia intensiva neonatale e richiedono: incubatrice umidificata, monitoraggio costante della temperatura corporea, dell'equilibrio idro-elettrolitico, del peso e delle infezioni cutanee e sistemiche (la profilassi antibiotica è raccomandata solo nell'ittiosi arlecchino), ottimizzazione dell'apporto nutrizionale, applicazione di emollienti come vaselina filante più volte al giorno (in condizioni di asepsi), visite specialistiche per valutare ectropion ed eventuale ostruzione del condotto uditivo (5). Possono essere necessarie: una terapia antalgica e, nei casi più gravi (come l'ittiosi arlecchino), anche una terapia sistemica con retinoidi per accelerare la desquamazione della membrana di collodio. Inoltre è importante avviare tempestivamente il programma di educazione terapeutica ai genitori. Anche i neonati con ittiosi epidermolitica necessitano di ricovero in reparti di terapia intensiva neonatale per il monitoraggio dell'equilibrio idro-elettrolitico e la prevenzione delle complicanze infettive.

3.2 La terapia topica

Il bagno quotidiano (con olii detergenti e/o bicarbonato di sodio) e **l'idratazione e la lubrificazione cutanea sono la base del trattamento delle ittiosi in tutte le fasce di età. La scelta dei principi attivi varia in funzione dell'età del paziente, del tipo di ittiosi e della sede di applicazione. Inoltre, nei bambini dopo il primo anno di vita e negli adolescenti/adulti è necessaria l'applicazione di topici cheratolitici.**

Primo anno di vita. Vengono utilizzati come emollienti paraffina liquida e vaselina e basse concentrazioni di sali ($\leq 10\%$) e/o glicerolo ($\leq 15\%$) (2,3). In questa fascia di età devono essere evitati tutti i cheratolitici per il rischio di assorbimento percutaneo e quindi di tossicità sistemica.

Bambini e adulti.(6). Per la lubrificazione e idratazione cutanea vengono utilizzati, almeno due volte al giorno, creme e unguenti contenenti ad esempio paraffina liquida e vaselina come emollienti, nonché basse concentrazioni di sali ($\leq 10\%$) e/o glicerolo ($\leq 15\%$), urea ($\leq 5\%$), glicole propilenico ($\leq 10\%$), dexpanthenolo ($\leq 5\%$), vitamina E ($\leq 5\%$) come agenti idratanti (2-4,8).

Nella maggioranza dei casi di ittiosi moderate e in tutte le forme gravi, è necessario associare agenti cheratolitici, come urea (6-10%), alfa-idrossiacidi (p.e. acido lattico 5%-12%, acido glicolico 5-10% o derivati tamponati, quali ammonio lattato o glicolato di guanidina), acido salicilico (3-10%) e glicole propilenico (15-40%) (4). Al di sotto dei 3 anni, i cheratolitici vanno utilizzati solo su aree localizzate e per un tempo limitato. L'acido salicilico non deve essere mai utilizzato nei bambini per il rischio di assorbimento sistemico; anche negli adolescenti e adulti ne è sconsigliato l'uso per l'intera superficie corporea, mentre può essere applicato su aree circoscritte. Un'alternativa ai cheratolitici per il trattamento di alcune forme di ittiosi (p.e. ittiosi X-linked e forme non eritrodermiche di ARCI) sono i retinoidi topici, originariamente la tretinoina (0,025-0,05%) e più recentemente il tazarotene (0,05%), che tuttavia possono causare irritazione cutanea e sono assolutamente controindicati in gravidanza per il rischio teratogeno. I pazienti con ittiosi epidermolitica presentano fissurazioni ed erosioni cutanee, a rischio di sovrainfezioni, pertanto necessitano di uso regolare di antisettici, p.e. ipoclorito di sodio diluito per il bagno e perossido di idrogeno in crema o eosina in soluzione acquosa al 2% sulle erosioni.

3.3 La terapia sistemica

I retinoidi sistemici, in particolare l'acitretina, sono la terapia di prima scelta nella maggioranza delle forme di ittiosi (esclusa la SN) quando la terapia topica non risulta sufficiente (2,3,7,9). La scelta di iniziare una terapia con retinoidi nell'infanzia deve essere basata in primo luogo sulla gravità dell'ittiosi. Si raccomanda di adattare la terapia ai singoli pazienti somministrando la dose minima efficace e interrompendo periodicamente il trattamento (ad esempio in estate). Posologia: l'acitretina viene utilizzata a un dosaggio medio di 0,5 mg/kg/die (sino a 1 mg/Kg/die). Dosaggi più bassi, partendo da 0,1-0,2 mg/kg/die devono essere somministrati ai pazienti con ittiosi epidermolitica per evitare un peggioramento delle manifestazioni bollose. Gli effetti collaterali più frequenti sono la xerosi e l'infiammazione della cute e mucose (in rari casi anche opacità corneale e cataratta), in alcuni casi

ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia e raramente alterazione della funzionalità epatica. L'uso protratto nei bambini può, raramente, portare a saldatura prematura delle epifisi ossee. Il trattamento a lungo termine (decenni) implica un elevato rischio di sviluppare iperostosi e calcificazioni dei legamenti e tendini. Eventuali infezioni batteriche o micotiche richiedono terapia rispettivamente antibiotica ed antimicotica per via sistemica, oltre che topica. La SN associa manifestazioni di atopia e richiede quindi l'uso di steroidi topici, solo per periodi di tempo limitati e su aree cutanee circoscritte (rischio di assorbimento percutaneo e di sindrome di Cushing iatrogena) o di inibitori della calcineurina (tacrolimo e pimecrolimo). Nella SN, è sconsigliato l'uso di cheratolitici e di retinoidi topici e sistemici, mentre può essere utile il trattamento sostitutivo con immunoglobuline in età pediatrica (10). Inoltre, è stato descritto un effetto positivo della fototerapia in alcune forme di ittiosi in età adulta (11) (da utilizzare con cautela per il rischio di carcinomi cutanei). Infine, la maggior parte dei pazienti affetti da ittiosi presenta ipoidrosi e intolleranza a temperature elevate, rendendo consigliabile l'installazione di impianti di climatizzazione. Molti pazienti beneficiano della balneoterapia e cure termali.

3.4 Il trattamento delle manifestazioni extracutanee

Ritardo di accrescimento. Nelle forme più gravi, il ritardo di accrescimento rende necessario un aumentato apporto dietetico, anche tramite supplementi. La disidratazione può favorire la stipsi che richiede una dieta ricca di liquidi e fibre.

Ectropion. Si raccomanda sin dai primi giorni di vita, la lubrificazione della superficie oculare con topici oftalmici contenenti carbossimetilcellulosa (0,5-1%). L'applicazione sulle palpebre di retinoidi topici (tazarotene 0,05%) può essere utile per la riduzione dell'ectropion. Fondamentale per la prevenzione e riduzione dell'ectropion è la terapia con retinoidi sistemici (acitretina). I casi severi di ectropion necessitano comunque di trattamento chirurgico.

Ostruzione del condotto uditivo esterno. E' frequente in tutte le forme di ittiosi e va trattata con lavaggio auricolare.

Ridotta mobilità. I pazienti con ridotta mobilità articolare e contratture richiedono regolare fisioterapia.

Deficit di vitamina D3. Numerosi pazienti presentano deficit di vitamina D (12). Si consiglia quindi la somministrazione di Vitamina D per mantenere livelli ≥ 30 ng/ml.

1. **Hernández-Martin A et al.** A systematic review of clinical trials of treatments for the congenital ichthyoses, excluding ichthyosis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:544-549.e8.
2. **Vahlquist A et al.** Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies. *Acta Derm Venereol* 2008;88:4-14.
3. **Oji V, Traupe H.** Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10:351-64.
4. **Fleckman P et al.** Topical treatment of ichthyoses. *Dermatol Ther* 2013;26:16-25.
5. **Dyer JA et al.** Care of the newborn with ichthyosis. *Dermatol Ther* 2013;26:1-15.
6. **Traupe H.** Ichthyosis keeps surprising us. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:267-9.
7. **DiGiovanna JJ et al.** Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. *Dermatol Ther* 2013;26:26-38.
8. **Lodén M.** The clinical benefit of moisturizers. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:672-88.
9. **Ormerod AD et al.** British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol.* 2010;162:952-63.
10. **Renner ED et al.** Comèl-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:536-43.
11. **Maatouk I et al.** Narrowband ultraviolet B phototherapy associated with improvement in Netherton syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:364-6.
12. **Diaz LZ et al.** Complications of ichthyosis beyond the skin. *Dermatol Ther* 2013;26:39-45.

4. Controlli di salute

La prognosi delle ittiosi varia in funzione del tipo e delle complicanze cutanee ed extracutanee. In epoca neonatale e nei primi mesi di vita, le ittiosi possono essere gravi con prognosi riservata e anche infausta. In tutti i casi, la qualità della vita è notevolmente compromessa per la cronicità della malattia, il disagio estetico, le limitazioni funzionali, il frequente prurito, e soprattutto l'assenza di cure radicali, con conseguenti difficoltà relazionali e di integrazione nella società.

La frequenza dei controlli e la tipologia di monitoraggio della malattia e sue complicanze variano in funzione del tipo di ittiosi e dell'età del paziente, come già illustrato.

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

Il neonato/lattante deve essere dimesso quando le condizioni cliniche cutanee e generali si sono stabilizzate, quando il percorso educativo terapeutico dei genitori è adeguato e quando i genitori dispongono dei farmaci/presidi e assistenza domiciliare necessari per la gestione della malattia a domicilio. La prima visita andrebbe prevista entro un mese dalla dimissione per valutare l'evoluzione della malattia e suo impatto sulla famiglia. I controlli successivi possono essere ogni 3-6 mesi durante il primo anno di vita a seconda della gravità delle forme. A partire dalla prima infanzia, i controlli possono essere programmati una volta per anno nelle forme miti di ARCI e nell'ittiosi X-linked e ogni 6 mesi nelle SN e nelle forme più gravi di ARCI e nelle ittiosi cheratinopatiche. Gli esami ematochimici sono indicati nelle forme più gravi di ittiosi per monitorare lo stato nutrizionale/carenziale ed eventuali infezioni. Essi comprendono: emocromo con formula, sideremia, ferritina, acido folico, vitamina D3, calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, paratormone, indici di flogosi, emocoltura e antibiogramma, nonché tampone da lesioni sospette per infezioni ed antibiogramma. Nella SN va eseguito il dosaggio delle IgE totali e specifiche. La visita oculistica con lampada a fessura ed esame del fundus va eseguita nei pazienti con ittiosi X-linked e in quelli con ectropion e/o xerofthalmia. L'esame audiometrico è indicato in caso di sospetta ipoacusia. Gli esami strumentali comprendono: esami radiologici (Rx ed eventuale densitometria) nei pazienti con sospetto clinico di rachitismo e in caso di deficit di vitamina D o di iperparatiroidismo; ecografie renali e/o epatiche e TAC/RMN cerebrale nei neonati/lattanti per valutare eventuale coinvolgimento extracutaneo.

Il monitoraggio dei pazienti in trattamento con retinoidi sistemici prevede prima dell'inizio terapia: emocromo con formula, funzionalità epatica (transaminasi, gamma-GT, fosfatasi alcalina), colesterolo totale e HDL, trigliceridi e, per le donne in età fertile, test di gravidanza (beta-HCG). Questi esami vanno ripetuti dopo un mese dall'inizio della terapia e poi ogni 3-6 mesi. Gli esami radiologici (Rx della colonna, bacino, calcagno ed eventuali esami strumentali di secondo livello tipo TAC, RMN) devono essere eseguiti nei pazienti con sintomatologia articolare.

4.2 Elenco degli specialisti da coinvolgere

Nel neonato/lattante, il gruppo multidisciplinare è composto dal dermatologo, neonatologo/pediatra, anatomopatologo, genetista medico, infermiere dedicato e, ove necessario e possibile, lo psicologo. A seconda del tipo e gravità dell'ittiosi possono poi essere coinvolti: l'otorinolaringoiatra, l'oculista, il chirurgo plastico, l'anestesista e l'immunoinfettivologo.

Nel bambino, adolescente e adulto, il team multidisciplinare sempre coinvolto è costituito da: dermatologo, pediatra/medico internista, con il supporto di un infermiere specializzato. A seconda della forma di ittiosi, può essere richiesta la consulenza di altri specialisti: l'oculista, l'otorinolaringoiatra, il chirurgo plastico, l'allergologo, il nutrizionista, il fisiatra e il fisioterapista, il terapeuta del dolore e lo psicologo.

1. DiGiovanna JJ et al. Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. *Dermatol Ther* 2013;26:26-38.
2. Ormerod AD et al. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol*. 2010;162:952-63.

5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

Nella Regione Lazio i Centri o Presidi di riferimento per la diagnosi e la presa in carico dei pazienti con Ittiosi Congenite sono: Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Istituto Dermatologico dell'Immacolata (IDI), Azienda Policlinico "Umberto I" e Policlinico A. Gemelli.

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE MULTIDISCIPLINARE PER I PAZIENTI AFFETTI DA ITTIOSI CONGENITA

Centro di riferimento Regionale per la diagnosi e terapia delle ittiosi congenite

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, I.R.C.C.S, Roma

Medico responsabile: May El Hachem

UOC Dermatologia; tel: 06/68592509; may.elhachem@opbg.net; psp.dermatologia@opbg.net

<http://www.ospedalebambinogesu.it/dermatologia?inheritRedirect=true>

Percorso preferenziale per la prima visita dermatologica

Appuntamento telefonando direttamente in Dermatologia al numero 0668592509 (non al CUP)

Visita dermatologica (medici referenti: Dott. A. Diociaiuti e Dott.ssa G. Zambruno)



Percorso diagnostico personalizzato: programmazione di un ricovero diurno o ordinario in funzione delle manifestazioni cliniche e delle prestazioni/procedure necessarie



Ricovero diurno per gli accertamenti specifici del singolo caso:

biopsia cutanea (microscopia ottica ed elettronica, eventuale immuno-fluorescenza/istochimica – Referente: Dott.ssa R. Boldrini)
eventuale esame del capello ed esami ematochimici orientati dalla clinica e consulti multidisciplinari (pediatra, nutrizionista, dietista, oculista, otorinolaringoiatra, neuropsichiatra infantile, psicologo, ecc.)



Prelievo ematico per la diagnosi genetica-molecolare
(Laboratorio di Genetica Medica, Resp: Dott. A. Novelli)

Certificato di malattia rara
Piano terapeutico



Consulenza Genetica

Follow-up multidisciplinare assistenziale del paziente
(pediatra, allergologo, oculista, otorinolaringoiatra,
nutrizionista, dietista, psicologo, assistente sociale, ecc.)

Nota: nel caso di bambini trasferiti in epoca neonatale presso la terapia intensiva neonatale (TIN, Resp. Dott. A. Dotta) dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG), il percorso descritto sopra inizia durante il ricovero ordinario.

Tutte le professionalità coinvolte nella diagnosi e cura dei pazienti con ittiosi e le prestazioni necessarie sono disponibili presso l'OPBG. Il caposala della UOC di Dermatologia (Dott. A. Argenti) si occupa dell'organizzazione degli appuntamenti necessari per le prestazioni in regime di ricovero diurno, mentre la Dott.ssa M. Macchiaioli (UOC Malattie Rare e Genetica Medica) coordina i ricoveri in regime ordinario.

L'OPBG offre anche supporto alle famiglie che necessitano di alloggio tramite l'URP e lo sportello Malattie Rare (Resp. Dott.ssa L. Celesti, tel: 0668592593).

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE PER I PAZIENTI AFFETTI DA ITTIOSI EREDITARIE
CENTRO MALATTIE RARE-ISTITUTO DERMOPATICO DELL'IMMACOLATA-IRCCS-ROMA
DIRETTORE DR. BIAGIO DIDONA-Tel. 0666462010-E-mail: b.didona@idi.it

Per una prima visita ci si può prenotare telefonando al numero del Centro Malattie Rare 0666462010 (tutti i giorni ore 08,00-13,00) o tramite accesso al sito malattierare@idi.it. Per poter effettuare la visita il Medico Pediatra o il Medico di Medicina generale deve redigere una impegnativa con la dicitura "visita dermatologica per Malattie Rare".



Nel giorno e all'ora stabilita per l'appuntamento il paziente viene visitato nella stanza 214 dal Dermatologo responsabile del servizio (Dr. Biagio Didona), coadiuvato da una collega borsista e da una case manager.



In base all'anamnesi e ai rilievi dell'esame obiettivo viene formulata una diagnosi o un sospetto diagnostico, che per essere definitivi devono essere confermati da precise indagini. Per ogni paziente viene aperta una cartella elettronica, nella quale vengono inseriti tutti i dati rilevati: tale cartella verrà poi aggiornata con i risultati delle successive indagini e ad ogni visita di controllo.



Per poter espletare più velocemente gli accertamenti necessari, all'IDI è stato impostato un percorso attraverso il quale alcuni di essi vengono eseguiti al momento della prima visita: la biopsia cutanea per l'esame istologico al microscopio ottico, l'indagine ultrastrutturale (quando necessaria), la immunofluorescenza diretta (IFD) e/o l'esame con tecniche di immuno-istochimica; il prelievo ematico per lo studio genetico ed eventuali esami ematochimici; il prelievo del capello per l'esame al microscopio a luce polarizzata e/o per indagini biochimiche. Alcuni di questi accertamenti (microscopia elettronica, alcuni test genetici, l'esame del capello, particolari esami ematochimici) non vengono materialmente eseguiti all'IDI, ma presso laboratori specializzati dell'Ospedale Bambino Gesù, del Policlinico Umberto I e del Dipartimento di Medicina Sperimentale e Scienze Biochimiche della Università di Tor Vergata; tutti gli altri (microscopia ottica, IFD, immunoistochimica e altri test genetici) vengono espletati nei nostri Laboratori di Ricerca. Per pazienti particolarmente gravi è previsto ricovero in Day Hospital o ricovero ordinario.



Una volta formulata la diagnosi, viene compilato il certificato per Malattia Rara e il Piano Terapeutico per la prescrizione di farmaci o presidi atti alla cura della malattia. Inoltre il paziente viene inviato dal genetista Dr. Castiglia. Qualora esistesse la necessità di una consulenza specialistica, il paziente verrà inviato a visita presso i Consulenti convenzionati con l'IDI. Ogni paziente verrà periodicamente visitato in follow-up, ma potrà contattare il Centro per ogni necessità tramite il numero di telefono dedicato.

Policlinico "Umberto I"
Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Ittiosi Congenite

Medico responsabile: Dott.ssa Sandra Giustini - tel. 06/49976968
 malattierare.dermo@policlinicoumberto1.it
 Viale del Policlinico, 155 - Roma (Clinica Dermatologica, piano terra).

Percorso preferenziale per la prima visita

Appuntamento telefonando allo Sportello di prima valutazione Malattie Rare al numero 0649976914 (dal lunedì al giovedì 9:00-14:00 e 15:00- 17:00 e il venerdì dalle 9:00 alle 14:00) oppure in
 Ambulatorio Malattie Rare al numero 0649976968 oppure malattierare.dermo@policlinicoumberto1.it
 Impegnativa per Visita dermatologica per malattia rara



Percorso diagnostico personalizzato: programmazione di visite specialistiche ambulatoriali in funzione delle manifestazioni cliniche e delle prestazioni/procedure necessarie



accertamenti specialistici specifici del singolo caso:

biopsia cutanea (microscopia ottica ed elettronica, eventuale immuno-fluorescenza/istochimica)
 eventuale esame del capello (prof. A.Rossi) ed esami ematochimici orientati dalla clinica e consulti multidisciplinari:
 pediatra (Dott. M. Celli), oculista (Prof. A.Moramarco), otorinolaringoiatra (Prof.A. Musacchio), neuropsichiatra infantile (Prof. V.Leuzzi), psicologa Dott. M.C.Schiavone.



Prelievo ematico per la diagnosi genético-molecolare

Certificato di malattia rara
 Piano terapeutico



Consulenza Genetica

Follow-up multidisciplinare assistenziale del paziente
 (pediatra, allergologo, oculista, otorinolaringoiatra,
 dietologo, psicologo, assistente sociale, ecc.)

Nel caso di bambini affetti da collodion/Arlecchino, presso la terapia intensiva neonatale (TIN) il percorso descritto inizia immediatamente alla nascita e contempla visite e medicazioni giornaliere durante il ricovero ordinario.

Tutti gli specialisti appartenenti alla Rete per la diagnosi e la cura dei pazienti in età pediatrica ed adulta affetti da Ittiosi effettuano le prestazioni necessarie presso lo Sportello delle Malattie Rare della nostra Azienda dove personale dedicato organizza il percorso ambulatoriale, talvolta anche in unica giornata. Presso tale sportello sono inoltre presenti, costantemente, i volontari dell'associazione lavoRARE onlus impegnati anche nell'attività di accoglienza, di accompagnamento e di informazione dei pazienti che afferiscono al Centro.

Durante il processo diagnostico i pazienti con sospetto di Ittiosi usufruiscono del codice di esenzione per sospetta Malattia Rara (R99), per le prestazioni volte alla conferma/esclusione della diagnosi.

L' Azienda Policlinico Umberto I offre anche supporto tramite l'URP e alloggi gratuiti alle famiglie provenienti da altre Regioni (casa A.MI.CO).

**Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Rare Dermatologiche
Fondazione Policlinico Universitario "A.Gemelli"
Largo A.Gemelli 8 – Ambulatori di Dermatologia (Piano 9, ala D) – 00168 Roma**

Medico responsabile: Dott.ssa Clara De Simone
Tel : 063381344; malattiarare.dermatologia@policlinicogemelli.it ; www.policlinicogemelli.it

Percorso preferenziale per la prima visita dermatologica
Appuntamento su prenotazione telefonando al numero 06 3381344 o inviando mail a :
malattiarare.dermatologia@policlinicogemelli.it



Visita dermatologica : inquadramento clinico
(medici referenti: Dott.ssa Clara De Simone e Dott.ssa Cristina Guerriero)



Programmazione di un ricovero ordinario o diurno o di una visita dermatologica ambulatoriale successiva in
funzione delle manifestazioni cliniche e delle prestazioni/procedure necessarie

Accertamenti specifici del singolo caso:

esami ematochimici orientati dalla clinica
biopsia cutanea (microscopia ottica, eventuale immuno-fluorescenza) – referente: Prof. Guido Massi eventuale
esame del capello
consulti multidisciplinari (pediatra, nutrizionista, dietista, oculista, otorinolaringoiatra, neuropsichiatra infantile,
psicologo, ecc.)



Prelievo ematico per la diagnosi genético-molecolare
(Servizio di Genetica Medica-Referente: Prof. Maurizio Genuardi)



Certificato di malattia rara
Piano terapeutico



Consulenza Genetica
(inquadramento diagnostico, pattern di ereditarietà)



Follow up multidisciplinare
assistenziale del paziente
(pediatra, allergologo, oculista,
otorinolaringoiatra , dietista,
psicologo, ecc.)

Nota: nel caso di bambini trasferiti in epoca neonatale presso i reparti di Terapia Intensiva e Subintensiva Neonatale e di Patologia Neonatale della Fondazione Policlinico Universitario "A.Gemelli" il percorso descritto sopra inizia durante il ricovero ordinario.

Tutte le prestazioni e procedure diagnostiche e assistenziali possono essere erogate presso la Fondazione Policlinico Universitario "A.Gemelli" ; in particolare qualora la diagnosi molecolare non sia effettuabile in sede, può essere eseguita a completamento di un iter "nosologico" nei centri di riferimento, su invio del campione ematico.

6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

La UOC di Dermatologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù collabora per le ittiosi congenite con i seguenti centri:

1. Nazionali:
 - i. Daniele Castiglia, Direttore Laboratorio di Biologia Molecolare e Cellulare, Istituto Dermopatico dell'Immacolata, IRCCS, Roma;
 - ii. Domenico Bonamonte, Responsabile del Centro Malattie Cutanee Rare, Istituto di Dermatologia, Università di Bari, Bari;
2. Internazionali:
 - a) Christine Bodemer: Direttore del Dipartimento di Dermatologia, Ospedale Necker Enfants Malades, Parigi; Coordinatore delle rete francese delle genodermatosi, Francia;
 - b) Juliette Mazereeuw-Hautier, Direttore del Dipartimento di Dermatologia, Università di Tolosa, Francia;
 - c) Antonio Torrelo, Direttore del Dipartimento di Dermatologia, e Angela Hernández-Martín, Dermatologo, Ospedale Infantil del Niño Jesús, Madrid, Spagna;
 - d) Heiko Traupe, Direttore del Centro Ittiosi, Dipartimento di Dermatologia, Università di Münster, Germania;
 - e) Anders Vahlquist, Dipartimento di Dermatologia, Università di Uppsala, Svezia;
 - f) Mateja Dolenc-Voljč, Dipartimento di Dermatovenereologia, Università di Lubiana, Slovenia;
 - g) Sarolta Kárpáti, Direttore del Dipartimento di Dermatologia, Università Semmelweis, Budapest, Ungheria.

7. Rapporti con le Associazioni

I Centri di riferimento per le ittiosi della Regione Lazio collaborano con l'Associazione dei Pazienti U.N.I.T.I. (www.ittiosi.it). Al momento della diagnosi, un dermatologo del Centro di Riferimento provvede ad informare i pazienti (o i genitori) dell'esistenza dell'Associazione e a fornire l'opuscolo informativo e i contatti della stessa.

Particolarmente strette sono le relazioni dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG), IRCCS con U.N.I.T.I. come dimostrato da: (1) accreditamento dell'Associazione U.N.I.T.I. presso l'URP per l'accoglienza e il sostegno dei pazienti ed identificazione di una referente di U.N.I.T.I., la Signora T. Bossis, (2) partecipazione costante in qualità di relatore al convegno annuale organizzato dall'Associazione con relazioni sul modello di approccio multidisciplinare e sui progressi delle metodiche diagnostiche anche molecolari e novità terapeutiche disponibili presso l'OPBG.

I Centri di riferimento per le ittiosi della Regione Lazio hanno inoltre relazioni regolari con Uniamo FIMR onlus (Uniamo Federazione Italiana Malattie Rare onlus, www.uniamo.org) associazione di promozione sociale che unisce ad oggi più di 100 associazioni di malati rari e familiari e 600 patologie rare.