



## **Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG), I.R.C.C.S.**

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

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

Piazza S. Onofrio, 4 – 00165 Roma

(Day Hospital Dermatologia, Padiglione Salvati piano -2)



## **Istituto Dermopatico dell’Immacolata (IDI), I.R.C.C.S.**

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

**Medico responsabile: Dott. Biagio Didona**- tel.06/66462010 b.didona@idi.it

Via dei Monti di Creta, 104 – Roma (Ambulatori Dermatologici, stanza 214)



## **Policlinico “Umberto I”**

**Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e Terapia della Epidermolisi Bollosa**

**Medico responsabile: Dott.ssa Sandra Giustini** - tel. 06/49976968 –

malattierare.dermo@policlinicoumberto1.it

Viale del Policlinico, 155 - Roma (Clinica Dermatologica, piano terra)

# **EPIDERMOLISI BOLLOSA EREDITARIA**

## **PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE**

*(elaborato nel mese di marzo 2016 a cura dei Centri: OPBG, IDI, Pol. Umberto I e aggiornato a marzo 2019)*

<b>1. Inquadramento della malattia</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Strumenti per la Diagnosi</b> .....	<b>3</b>
<b>3. Terapia</b> .....	<b>4</b>
<b>4. Controlli di salute</b> .....	<b>6</b>
<b>5. Modalità di accesso ai Centri e servizi offerti</b> .....	<b>7</b>
<b>6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali</b> .....	<b>10</b>
<b>7. Rapporti con le Associazioni</b> .....	<b>11</b>

# 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. Si trasmettono con modalità autosomica dominante o recessiva.

## Classificazione

L'attuale classificazione internazionale (1) distingue le EB in 4 tipi maggiori:

- Clivaggio intraepidermico: EB semplice (EBS) (sottotipi maggiori: EBS soprabasale e basale)
- Clivaggio nella lamina lucida: EB giunzionale (EBG) (sottotipi maggiori: EBG generalizzata e localizzata)
- Clivaggio sotto la lamina densa: EB distrofica (EBD) (sottotipi maggiori: EBD dominante e recessiva)
- Clivaggio misto: Sindrome di Kindler (SK).

Ogni sottotipo maggiore comprende a sua volta diversi sottotipi, distinti in base alle caratteristiche cliniche e/o al gene mutato (vedere la referenza n. 1 e le voci bibliografiche ivi contenute).

**Tabella 1.** Tipi e sottotipi maggiori di EB (1, 2)

Livello di clivaggio	Tipi di EB	Sottotipi di EB	Proteine bersaglio
Intraepidermico	EB semplice (EBS)	EBS soprabasale	Transglutaminasi 5; placofilina 1; desmoplachina; placoglobina
		EBS basale	Cheratine 5 e 14; plectina; exofilina 5; antigene del pemfigoide bolloso di 230 kD; KLHL24; CD151
Lamina lucida della membrana basale cutanea (MB)	EB giunzionale (EBG)	EBG generalizzata	Laminina-332, collagene XVII; integrina $\alpha 6\beta 4$ ; subunità integrinica $\alpha 3$
		EBG localizzata	Collagene XVII; laminina-332; integrina $\alpha 6\beta 4$
Sotto la lamina densa della MB	EB distrofica (EBD)	EBD dominante	Collagene VII
		EBD recessiva	Collagene VII
Misto	Sindrome di Kindler	---	Kindlina-1

## Epidemiologia

La prevalenza complessiva di EBS, EBG ed EBD nella popolazione è stata stimata in 1:130.000 negli Stati Uniti, 1:100.000 in Italia, 1:20.000 in Scozia (3-5). La sindrome di Kindler è una patologia molto rara di cui sono stati descritti più di 250 casi.

## Principali caratteristiche cliniche e genetiche

Le EB sono caratterizzate da un'estrema variabilità di manifestazioni cliniche e da un'eterogeneità genetica altrettanto grande, con 18 geni ad oggi noti che causano i diversi tipi e sottotipi. In generale, le EB sono molto invalidanti (1,2). I sottotipi più comuni di EBS presentano lesioni bollose prevalentemente cutanee, che risolvono senza esiti cicatriziali, ma vi sono sottotipi rari precocemente letali o con manifestazioni extracutanee specifiche (p.e. distrofia muscolare). Le EBG comprendono un sottotipo comune precocemente letale e sono caratterizzate dalla costante presenza di lesioni anche mucose, da difetti dei denti e unghie e da guarigione delle lesioni con delle lesioni ulcerative, con formazione di gravi cicatrici retraenti a carico della cute e del tratto digestivo e per lo sviluppo precoce di carcinomi squamocellulari multipli, con riduzione dell'aspettativa di vita nei sottotipi più gravi. La SK è caratterizzata anche da fotosensibilità e poichilodermia progressiva, con estesa atrofia cutaneo-mucosa.

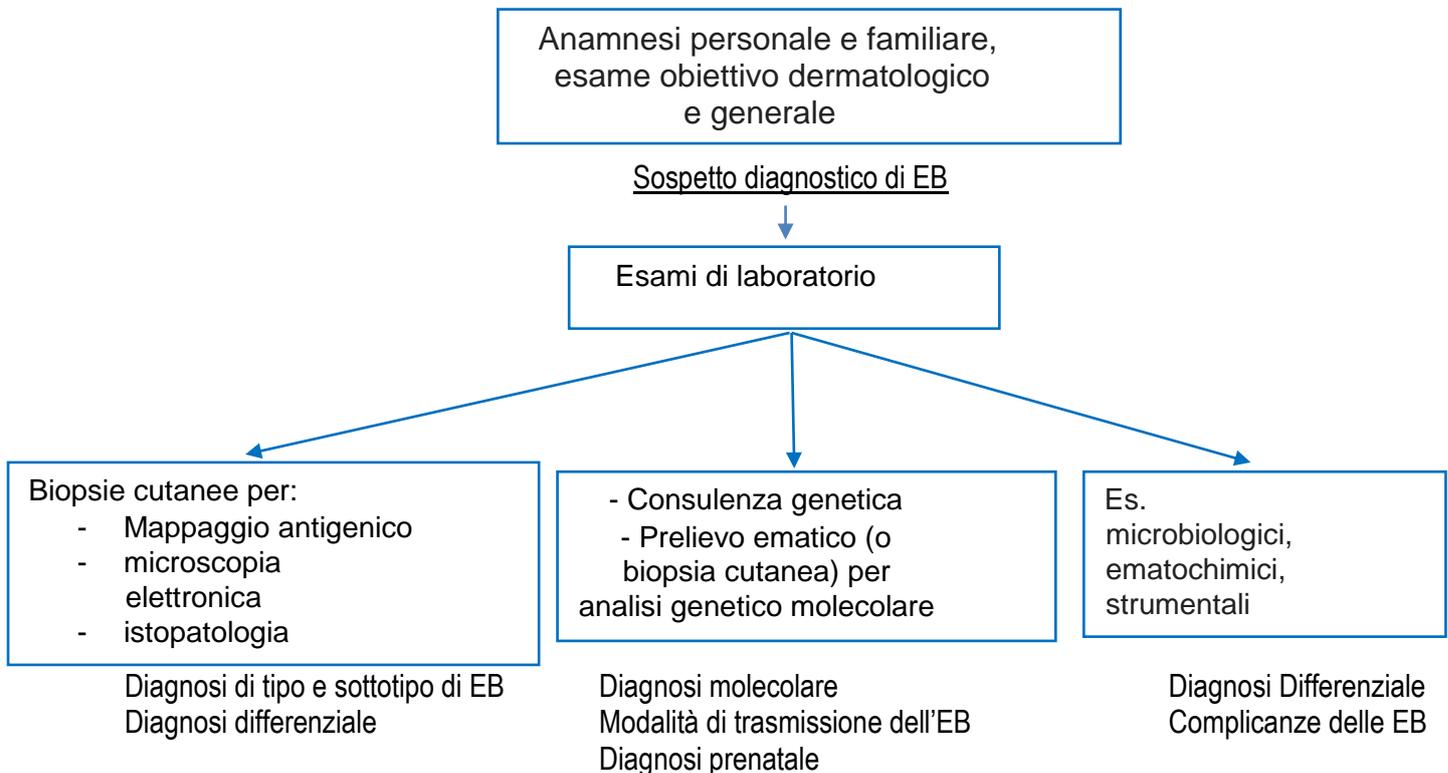
1. **Fine JD, et al.** Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol. 2014;70:1103-26.
2. **Has C, et al.** Clinical Practice Guidelines for Epidermolysis Bullosa Laboratory Diagnosis. Br J Dermatol, submitted.
3. **Pfendner E, et al.** Epidermolysis bullosa carrier frequencies in the US population. J Invest Dermatol 2001;116:483-4.
4. **Tadini G, et al.** The Italian registry of hereditary epidermolysis bullosa. G Ital Dermatol Venereol 2005;140:359-72.
5. **Horn HM, et al.** The prevalence of epidermolysis bullosa in Scotland. Br J Dermatol 1997;136:560-4.

## 2. Strumenti per la Diagnosi

L'EB va sospettata in presenza di lesioni bollose ed erosioni cutanee e mucose, generalizzate o localizzate, recidivanti, comparse alla nascita o nei primi giorni di vita o, più raramente, durante l'infanzia/adolescenza. La malattia può coinvolgere anche gli annessi cutanei (peli, unghie), i denti ed altri organi ed apparati (occhio, apparato muscoloscheletrico, genitourinario, gastroenterico, ematopoietico, ecc.) in funzione del tipo di EB e dell'età del paziente. Pertanto la valutazione clinica del paziente con sospetta EB deve comprendere, oltre all'anamnesi ed esame dermatologico, anche un'anamnesi ed esame obiettivo generali.

Il percorso diagnostico dell'EB è stato definito da consensus/linee guida internazionali (1, 2) e, per il nostro paese, dalla linea guida "Diagnosi delle epidermolisi bollose ereditarie", a cura del "Sistema Nazionale per le Linee Guida" (3). Questo percorso comprende: 1. Anamnesi personale e familiare, esame obiettivo dermatologico e generale; 2-a) Biopsia cutanea per lo studio immunopatologico (mappaggio antigenico) su tessuto congelato e ultrastrutturale e, in rari casi, istopatologia per escludere altre patologie; 2-b) Diagnosi genetico-molecolare su DNA genomico estratto da sangue periferico o, in rari casi, su RNA da biopsia cutanea; 2-c) indagini di laboratorio e strumentali per escludere altre patologie ed indagare complicanze. Il protocollo diagnostico è riassunto nello schema riportato sotto.

### Percorso diagnostico dell'EB



1. **Fine JD, et al.** Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. J Am Acad Dermatol 2014;70:1103-26.
2. **Has C, et al.** Clinical Practice Guidelines for Epidermolysis Bullosa Laboratory Diagnosis. Br J Dermatol, submitted.
3. Linea guida nazionale per la "Diagnosi delle epidermolisi bollose ereditarie", 2011 ([http://www.iss.it/binary/lgmr4/cont/LG\\_epidermolisi\\_finale.pdf](http://www.iss.it/binary/lgmr4/cont/LG_epidermolisi_finale.pdf))

### 3. Terapia

Non esiste un trattamento specifico e curativo. I criteri terapeutici devono considerare la prevenzione, per quanto possibile, e il trattamento sintomatico delle lesioni bollose muco-cutanee, delle erosioni ed ulcerazioni e di tutte le complicanze, dermatologiche e sistemiche (1-3). L'approccio al paziente deve sempre essere multidisciplinare (3).

**Nel neonato e lattante (3):** Il trattamento varia in relazione all'estensione delle lesioni bollose/erosive e richiede spesso un reparto di terapia intensiva o sub-intensiva neonatale. Nei primi mesi di vita, il rischio di sviluppare sepsi e/o compromissione delle condizioni generali è estremamente elevato. La gestione delle lesioni bollose/erosive, inclusa l'aplasia congenita della cute, è simile in tutte le fasce di età.

**Nel bambino e nell'adulto (1-3):** Il trattamento del paziente con EB è medico (topico e sistemico), psicologico e fisioterapico e spesso anche chirurgico, ed è indicato per:

- a) prevenire o ritardare la comparsa delle complicanze cutanee ed extracutanee;
- b) favorire la guarigione delle ulcerazioni spesso croniche e con scarsa tendenza alla riparazione, in particolare nelle EBD e EBG, e ridurre il rischio di infezioni secondarie, malnutrizione e anemia carenziale cronica;
- c) risolvere le infezioni delle lesioni cutanee ulcerative e/o erosive, in particolare nelle EBD e EBG;
- d) controllare l'anemia cronica iposideremica, in particolare nelle forme generalizzate di EBG e EBD;
- e) gestire la malnutrizione e la stipsi, in particolare nell'EBD;
- f) trattare le stenosi esofagee serrate, in particolare nell'EBD e nella SK;
- g) la cura delle carie dentarie, dei difetti dello smalto e della parodontopatia;
- h) l'asportazione delle neoplasie cutanee e mucose, solitamente carcinomi squamocellulari, in particolare nell'EBD e anche nell'EBG generalizzata e nella SK;
- i) prevenire e curare le erosioni corneali e ritardare lo sviluppo dell'ectropion e di altre complicanze oculari;
- j) limitare le eventuali complicanze di altri apparati quali, il muscolo scheletrico, l'uro-genitale, etc.
- k) sostenere ed accompagnare il paziente e famiglia nel percorso cronico della malattia.

#### 3.1 Terapie delle lesioni cutanee e loro complicanze (3)

##### Lesioni bollose

In tutte le forme di EB, le lesioni bollose vanno incise e drenate per prevenirne l'estensione e trattate con blandi antisettici. Sono indicati detergenti emollienti, in caso di prurito e/o lesioni cutanee secche e crostose.

##### Erosioni/ulcerazioni cutanee

La medicazione delle erosioni e ulcerazioni deve essere eseguita utilizzando medicazioni avanzate non aderenti, utilizzando a contatto con la cute, solo cerotti non adesivi (p.e. a base di silicone). L'uso di medicazioni avanzate non aderenti permette di ridurre la frequenza delle stesse e il dolore e rischio di infezione associati con i loro cambi. La tecnica di bendaggio, ad esempio delle singole dita, è particolarmente importante sin dai primi giorni di vita nelle EBD recessive per ritardare la formazione di aderenze e lo sviluppo di pseudosindattilia.

In presenza di lesioni infette, le medicazioni devono essere quotidiane, e devono essere utilizzati antimicrobici e antibiotici topici (p.e. acido fusidico, mupirocina). Gli antibiotici sistemici devono essere somministrati precocemente in tutte le forme di EB in caso di sintomi di infezione sistemica o di lesioni infette multiple/estese.

#### 3.2 Gestione del dolore e prurito (3, 4)

Il dolore acuto e cronico, legato alle lesioni muco-cutanee ed extracutanee dell'EB, alle complicanze delle stesse e alle diverse manipolazioni e procedure terapeutiche, è probabilmente il sintomo più importante della malattia e deve essere per quanto possibile prevenuto e controllato. Le terapie analgesiche devono essere adeguate all'età del paziente e all'entità e durata del dolore: per sintomi di modesta entità e durata il farmaco di prima scelta è il paracetamolo, mentre gli oppiacei vanno impiegati regolarmente per sintomi più gravi e gli antiinfiammatori non steroidei vanno utilizzati con cautela in caso di rischio di sanguinamento o di alterazioni della funzionalità renale. Inoltre, è spesso utile l'uso di ansiolitici. Per la componente cronica-neuropatica del dolore possono essere utilizzati il pregabalin e gabapentin o antidepressivi triciclici come l'amitriptilina. Il dolore muscoloscheletrico può essere ridotto con la fisioterapia e con un adeguato trattamento dell'osteoporosi. Il prurito cronico e severo è frequente nei pazienti con EBD. Il suo trattamento richiede l'uso regolare di misure per ridurre la xerosi cutanea (detersione e creme emollienti) associato ad antistaminici di prima generazione (idrossizina) o antidepressivi triciclici con azione antistaminica (doxepina).

#### 3.3 Aspetti nutrizionali e trattamento dell'anemia (2, 3)

Il reflusso gastroesofageo necessita di terapia medica. La dispersione di liquidi e proteine attraverso le bolle/erosioni/ulcerazioni croniche causano anemia carenziale cronica e stato di malnutrizione gravi, in particolare nell'EBD recessiva. Il paziente deve assumere cibi di consistenza morbido-molle idonea a limitare la formazione di lesioni bollose nel

cavo orale e esofago e integratori/vitamine/supplementi nutrizionali per garantire un apporto calorico adeguato. Un contenuto elevato di fibre nella dieta è necessario per contrastare la stipsi, talvolta in associazione a farmaci per la regolarizzazione della motilità intestinale. La terapia marziale è indicata costantemente nei pazienti con EBD recessiva a causa dell'anemia carenziale. Nelle forme molto gravi si può associare l'eritropoietina. La trasfusione di componenti emopoietici deve essere limitata a casi eccezionali.

### **3.4 Terapia chirurgica (3,5-7)**

E' indicata per la correzione della stenosi esofagea, stenosi uretrale, le cure dentarie, il trattamento della pseudosindattilia, il trattamento chirurgico dei carcinomi. Il trattamento della stenosi esofagea viene eseguito con dilatazione con palloncino sotto controllo fluoroscopico. In caso di stenosi esofagea molto serrata, non trattabile con la dilatazione, è indicata la gastrostomia.

Le tecniche chirurgiche e post-chirurgiche che permettono di ottenere il completo sbrigliamento ed estensione delle dita con la ricostruzione di tutti gli spazi interdigitali sono estremamente invasive e dolorose; inoltre questi interventi sono sempre seguiti da recidiva in un periodo variabile da pochi mesi a qualche anno. Per questi motivi, oggi vengono di solito preferiti interventi limitati a garantire la funzione prensile.

Si raccomanda una particolare sorveglianza delle ferite croniche e delle lesioni verrucose e crostose con eventuali biopsie profonde per la diagnosi tempestiva di carcinoma. La gestione del carcinoma squamocellulare prevede il seguente percorso: (i) stadiazione del tumore primitivo ed eventuali metastasi linfonodali loco regionali o a distanza; (ii) escissione chirurgica ampia (ove possibile con margine di 2 cm) del tumore primitivo ed eventuale linfonodo sentinella; (iii) follow-up con controlli clinici e strumentali ravvicinati. Le tecniche chirurgiche possono variare a seconda del sito e delle dimensioni del tumore primitivo e comprendono anche l'amputazione dell'arto interessato. In caso di malattia non trattabile chirurgicamente, l'oncologo valuterà altre opzioni terapeutiche (radioterapia, chemioterapia, farmaci biologici, elettrochemioterapia).

### **3.5 Fisioterapia, assistenza domiciliare e sostegno psicologico**

Una terapia riabilitativa, adattata alla patologia di base (fragilità cutanea), è indicata per ridurre le complicanze correlate alle contratture articolari ed anchilosi e alla fusione delle dita delle mani e dei piedi e per migliorare la deambulazione promuovendo l'autonomia del paziente. Per il trattamento delle ulcere croniche è essenziale usufruire di un'assistenza domiciliare con personale infermieristico qualificato per eseguire le medicazioni. Inoltre l'assistenza domiciliare medico-infermieristica è indispensabile nei pazienti terminali da gestire a domicilio (medicazioni, nutrizione parenterale, terapia del dolore, etc...)

Altrettanto importante è il supporto psicologico costante che deve essere offerto ai genitori sin dalla nascita di un figlio affetto e successivamente anche al paziente, per garantire la migliore adesione possibile alle terapie, favorire l'integrazione del paziente nella famiglia e nella società e ridurre l'impatto della malattia sul paziente e famiglia.

1. **Fine JD, Mellerio JE.** Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:367–384.
2. **Fine JD, Mellerio JE.** Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:387–402.
3. **El Hachem M et al.** Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:76.
4. **Goldschneider KR, et al.** Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. *BMC Med* 2014;12:178.
5. **Krämer SM, et al.** Oral health care for patients with epidermolysis bullosa-best clinical practice guidelines. *Int J Paediatr Dent* 2012;22:1–35.
6. **Mellerio JE, et al.** Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol* 2016;174:56-67.
7. **Diociaiuti A, et al.** Electrochemotherapy, a potential new treatment for the management of squamous cell carcinoma in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: report of 3 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* doi: 10.1111/jdv.13116.

## 4. Controlli di salute

La prognosi delle EB varia in funzione del tipo e sottotipo di malattia e delle complicanze cutanee ed extracutanee.

In epoca neonatale e nei primi mesi di vita, le EBG generalizzate gravi e alcuni sottotipi rari di EBS hanno una prognosi riservata e spesso infausta a causa dell'estensione del coinvolgimento mucoso e/o cutaneo con rischio di spesi ricorrenti, squilibrio idro elettrolitico e insufficienza respiratoria acuta. Tutte le forme generalizzate di EB richiedono comunque in questa fascia di età una particolare attenzione per la sorveglianza e prevenzione di complicanze sistemiche.

Nell'EBD recessiva generalizzata grave, l'aspettativa di vita è significativamente ridotta per l'insorgenza di carcinomi squamocellulari multipli e metastatici, e in alcuni casi per l'insufficienza renale o cardiomiopatia dilatativa.

La qualità di vita dei pazienti con quasi tutte le forme di EB è notevolmente compromessa per la cronicità della malattia e assenza di cure con conseguenti limitazioni funzionali per la conduzione della vita quotidiana e relazionale, dolore costante e cronico, disagio estetico e difficoltà di integrazione nella società.

La frequenza dei controlli dei pazienti e la tipologia di monitoraggio della malattia e sue complicanze varia in funzione del tipo e sottotipo di EB e dell'età del paziente, come già ampiamente illustrato (1).

### 4.1 Elenco degli esami/visite da proporre al paziente durante il follow-up clinico (1, 2)

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. Il primo controllo deve essere previsto a distanza di 1-4 settimane dalla dimissione a seconda della gravità della forma e dell'impatto della malattia sulla famiglia. I controlli successivi possono essere ogni 1-6 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 EBS, EBD e KS e ogni 3-6 mesi nelle forme più gravi di EBG e EBD. Ovviamente la gestione di alcune complicanze prevede il ricovero in regime di degenza ordinaria (asportazione di carcinomi, elettrochemioterapia, dilatazione esofagea, cure per carie dentarie multiple in sedazione, anemia grave, infezioni sistemiche, malnutrizione grave, insufficienza renale, ecc.)

Gli esami ematochimici per monitorare lo stato nutrizionale, l'anemia ed infezioni comprendono emocromo con formula, indici di flogosi, elettroliti, funzionalità epatica e renale, e in alcuni casi dosaggio delle vitamine (A, B6, B12, C, D), zinco, selenio, e acido folico. In caso di sospetta infezione delle ferite, sono indicati tamponi per esame colturale e antibiogramma e nel sospetto di sepsi è indicata l'emocoltura.

Gli esami strumentali variano a seconda delle forme di EB e loro complicanze e comprendono: Rx esofagogramma, Rx ortopanoramica, ECG ed ecocardiogramma, Rx torace, densitometria ossea, uretrocistoscopia. In caso di carcinoma squamocellulare la stadiazione prevede ecografia linfonodi locoregionali, biopsia del linfonodo sentinella, TAC total body o RM e in alcuni casi PET.

### 4.2 Elenco degli specialisti da coinvolgere (1-3)

Nel neonato/lattante, il gruppo multidisciplinare è sempre composto dal dermatologo, neonatologo/pediatra, anatomopatologo, genetista, infermiere dedicato, psicologo e assistente sociale. A seconda delle forme di EB possono poi essere coinvolti: il chirurgo digestivo/neonatale, l'oculista, l'urologo, l'anestesista.

Il team multidisciplinare sempre coinvolto nel trattamento del bambino, dell'adolescente e dell'adulto è composto da: dermatologo, pediatra/medico internista, con il supporto di un infermiere specializzato e del nutrizionista/dietologo e dello psicologo. A seconda delle forme di EB, possono poi essere coinvolti: il terapeuta del dolore, il chirurgo digestivo/endoscopista/radiologo interventista, l'odontoiatra e l'igienista dentale, il chirurgo plastico, l'ortopedico, l'oculista, l'endocrinologo, il radiologo, il nefrologo, l'urologo, l'otorinolaringoiatra, il fisiatra e il fisioterapista, l'ematologo, il cardiologo, il neuropsichiatra infantile e l'oncologo.

1. **El Hachem M et al.** Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:76.
2. **Mellerio JE, et al.** Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol* 2016;174:56-67.
3. **Krämer SM, et al.** Oral health care for patients with epidermolysis bullosa-best clinical practice guidelines. *Int J Paediatr Dent* 2012;22:1-35.

## 5. Modalità di accesso ai centri e servizi offerti

### PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE MULTIDISCIPLINARE PER I PAZIENTI AFFETTI DA EPIDERMOLISI BOLLOSE EREDITARIE (EB)

**Centro di riferimento Regionale per la diagnosi e terapia della epidermolisi bollosa/HCP dell'ERN-SKIN**

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

**Medico responsabile: May El Hachem**

**UOC Dermatologia; tel: 06/68592509; [may.elhachem@opbg.net](mailto:may.elhachem@opbg.net); [psp.dermatologia@opbg.net](mailto:psp.dermatologia@opbg.net)**

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

I neonati con EB riferiti da altri ospedali vengono ricoverati in TIN o SIN, previo contatto con il dermatologo referente per l'EB o con il neonatologo che provvedono ad organizzare il trasferimento e ricovero del neonato.

Gli altri pazienti contattano la UOC di Dermatologia dal lunedì al venerdì dalle ore 12.30 alle 14.00 chiedendo di un medico referente per l'EB (Dr.ssa M. El Hachem, Dr. A. Diociaiuti, Dr.ssa A. Ciasulli, e Dr.ssa G. Zambruno), per fissare un appuntamento. I giorni dedicati alle prestazioni ambulatoriali o di ricovero diurno per i pazienti con EB sono: lunedì, mercoledì e venerdì. Per i ricoveri ordinari dei pazienti con EB (non neonati o lattanti) è disponibile una stanza di degenza dedicata realizzata in collaborazione con DEBRA Italia, Onlus, presso il Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero.



#### Prima visita/ricovero

Viene immediatamente avviato il percorso diagnostico che coinvolge il dermatologo (case-manager del paziente), che conferma l'ipotesi diagnostica clinica di EB e procede all'esecuzione del prelievo bioptico, previo coinvolgimento dell'Anatomopatologo referente (Dr.ssa S. Rossi). Sul prelievo bioptico, viene effettuato il mappaggio antigenico e lo studio ultrastrutturale per la conferma diagnostico del tipo e sottotipo di EB. Il successivo test genetico viene eseguito presso il Laboratorio di Genetica Medica (referente: Dr A. Novelli, Dr.ssa E. Pisaneschi). Una volta confermata la diagnosi di EB, questa viene comunicata ai genitori da parte del team multidisciplinare: neonatologo (Dr A. Dotta e G. Salvatori) /pediatra (Dr.ssa M R. Marchili) e dermatologo in presenza dello psicologo (Dr.ssa C. De Ranieri). La diagnosi genetica viene comunicata dal genetista (Dr.ssa M L. Dentici), sempre congiuntamente con il dermatologo. In parallelo, il dermatologo procede ad effettuare la certificazione di malattia rara e relativa esenzione ed informa inoltre i genitori dell'esistenza dell'Associazione dei pazienti e suoi contatti di riferimento.

Per i neonati ricoverati, viene avviato immediatamente anche il percorso terapeutico-assistenziale che coinvolge il dermatologo e il neonatologo, ambedue case-manager del neonato. L'infermiera specializzata avvia l'educazione terapeutica dei genitori (allattamento al seno, bagnetto, medicazioni, ecc.). Altri specialisti possono essere coinvolti: il terapista del dolore (Dr G. Marchetti), l'anestesista (Dr. S. Picardo), il chirurgo neonatale (Dr. P. Bagolan), l'oculista (Dr. G. Catena). Viene rilasciata una lettera di dimissione esaustiva indirizzata al pediatra di libera scelta anche per favorire il contatto tra centro di Riferimento e il territorio. La lettera contiene il piano terapeutico e il successivo follow-up del bambino, nonché il contatto del dermatologo referente.



#### Follow-up

Il dermatologo organizza l'approccio multidisciplinare personalizzato per ogni paziente in funzione del tipo e sottotipo di EB, delle eventuali complicanze specifiche e dell'età del paziente. Il team multidisciplinare sempre coinvolto è composto da: dermatologo e pediatra (Dr.ssa Marchili), infermiere specializzata (Sig.re O. Fiorani e L. Loreti), nutrizionista (Dr.sse A. Diamanti e T. Capriati) dietologo (Dr.ssa F. Romano) e psicologo. Altri componenti del team coinvolti a seconda delle necessità rilevate sono: chirurgo digestivo (Dr. L. Dall'Oglio, Dr.ssa T. Caldaro), odontoiatra (Dr.ssa T. Gentile, Dr. G. Cassabgi), oculista, chirurgo plastico (Dr. S. Latorre), ortopedico (Dr. G. Larosa), neuroriabilitatore (Dr. E. Castelli), fisioterapista (Dr. M. Zazza), ematologo (Dr. M. Luciani), nefrologo (Dr.sse L. Massella e I. Guzzo), cardiologo (Dr. F. Drago), oncologo (Dr. R. Cozza), otorinolaringoiatra (Dr. S. Bottero), neuropsichiatra infantile (Dr. S. Vicari).

Tutte le professionalità coinvolte nella diagnosi e cura dei pazienti con EB e le prestazioni necessarie sono quindi disponibili presso l'OPBG. Il caposala della UOC di Dermatologia (Dr. A. Argenti) si occupa dell'organizzazione di tutti gli appuntamenti necessari per le prestazioni in DH, mentre la Dr.ssa Rosaria Marchili coordina tutti i ricoveri in regime ordinario.

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

**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE PER I PAZIENTI AFFETTI DA EPIDERMOLISI BOLLOSE EREDITARIE****CENTRO MALATTIE RARE-ISTITUTO DERMOPATICO DELL'IMMACOLATA-IRCCS-ROMA****DIRETTORE DR. BIAGIO DIDONA-Tel. 0666462010-E-mail: [b.didona@idi.it](mailto: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](mailto: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 immunistochimica; il prelievo ematico per lo studio genetico ed eventuali esami ematochimici; Alcuni di questi accertamenti (microscopia elettronica, particolari esami ematochimici) non vengono materialmente eseguiti all'IDI, ma presso laboratori specializzati dell'Ospedale Bambino Gesù; tutti gli altri (microscopia ottica, IFD, immunistochimica e 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.

**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE PER I PAZIENTI AFFETTI DA EPIDERMOLISI BOLLOSE EREDITARIE****Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e Terapia della Epidermolisi Bollosa****Medico responsabile: Dott.ssa Sandra Giustini - tel. 06/49976968**[malattiarare.dermo@policlinicoumberto1.it](mailto:malattiarare.dermo@policlinicoumberto1.it)

Presso la UOS di malattie Rare di pertinenza dermatologica dell'Azienda Policlinico Umberto I, UOC Clinica Dermatologica, si accede prendendo appuntamento telefonicamente sia allo Sportello di prima valutazione in caso di sospetto di malattia rara (tel. 0649976914 dal lunedì al giovedì 9:00-14:00 e 15:00- 17:00 e il venerdì dalle 9:00 alle 14:00) sia presso l'Ambulatorio malattie rare in caso di diagnosi certa e per i successivi controlli clinici ( tel. 0649976968 lun-mart-ven dalle 12:00 alle 13:00) oppure tramite mail all'indirizzo [malattiarare.dermo@policlinicoumberto1.it](mailto:malattiarare.dermo@policlinicoumberto1.it) portando un'impegnativa con su scritto 'visita dermatologica per malattia rara'.



Eseguita la visita, nel caso venga confermata la diagnosi di EB ( esame obiettivo ed anamnesi personale-famigliare, biopsia cutanea con esame istologico, immunofluorescenza diretta, immunoistochimica, indagini ultrastrutturali ove necessario, test genetico) si procederà ad effettuare certificazione ed esenzione, valutazione clinica con programmazione di visite multispecialistiche, consulenza genetica e indagini strumentali sia in regime ambulatoriale che di DH con esperti facenti parte della rete delle malattie rare del Policlinico Umberto I.



In presenza di complicanze si programmeranno ulteriori visite ed accertamenti, se necessari, con valutazione trimestrale/semestrale secondo le esigenze del singolo paziente (visite ed esami strumentali ambulatoriali o in dh se condizioni di fragilità).



Presso lo sportello Malattie Rare sito al piano terra della clinica Dermatologica i vari specialisti facenti parte della rete ruotano settimanalmente in modo da assicurare al paziente la loro presenza costante.

In particolare, in alcuni casi, si può prevedere un percorso clinico-strumentale che avvenga nell'arco della stessa giornata in regime ambulatoriale, tanto da permettere un iter facilitato soprattutto ai pazienti fuori Regione.

Inoltre sia il personale infermieristico che i volontari dell'associazione lavoRARE onlus presenti costantemente presso lo sportello delle malattie rare, provvedono alla prenotazione degli esami clinico-strumetali e/o degli interventi chirurgici che avvengono sempre all'intervento dell'Azienda Policlinico Umberto I. I volontari dell'associazione lavoRARE onlus sono anche impegnati nell'attività di accoglienza, di accompagnamento e di informazione dei pazienti che afferiscono al centro.

## 6. Collaborazioni del centro con altri centri nazionali ed internazionali

### La UOC di Dermatologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù collabora per l'EB 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, Francia; Coordinatore dell'ERN-SKIN;
  - b. Alain Hovnanian, INSERM UMR1163 Laboratory of Genetic Skin Diseases, Imagine Institute and Université Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité, Paris, France
  - c. Johann Wolfgang Bauer, Direttore della "EB House" e del Dipartimento di Dermatologia, Università Paracelsus, Salisburgo, Austria;
  - d. Jemima Mellerio, Direttore del Centro per l'EB pediatrico-adulto, St John's Institute of Dermatology and St Thomas' Hospital, Londra, GB;
  - e. Leena Bruckner Tuderman, Direttore del Centro per l'EB e del Dipartimento di Dermatologia, Università di Friburgo, Germania.

## 7. Rapporti con le associazioni

I Centri di riferimento per l'EB della Regione Lazio collaborano con l'Associazione dei Pazienti DEBRA ITALIA ONLUS ([www.debraitaliaonlus.org](http://www.debraitaliaonlus.org)). Al momento della diagnosi, il dermatologo del Centro di Riferimento provvede ad informare i pazienti (o i genitori) dell'esistenza dell'associazione e a fornire i dettagli per i contatti con la stessa.

Particolarmente strette sono le relazioni dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG), IRCCS con DEBRA come dimostrato dal fatto che l'OPBG ha:

(1) accreditato l'Associazione DEBRA Italia presso l'URP per l'accoglienza e il sostegno dei pazienti con EB, (2) ospitato il congresso di DEBRA International nel 2013, (3) organizzato corsi di aggiornamento sulla gestione della malattia per medici ed infermieri, (4) effettuato in collaborazione con DEBRA Italia missioni umanitarie presso l'Ospedale Al Shifa di Gaza per il trattamento dei pazienti con EB e formazione del personale medico ed infermieristico locale, (5) su richiesta di DEBRA Italia ha ospitato un pediatra ed infermiera della Clinica Pediatrica dell'Università di Milano per formarli nel trattamento dei pazienti con EB, (6) su invito di DEBRA International, ha effettuato una giornata di formazione teorica a Sofia al personale medico ed infermieristico di DEBRA Bulgaria e ha successivamente ospitato a Roma un chirurgo plastico e una pediatra della Bulgaria per una formazione pratica.

D'altra parte, DEBRA Italia ha contribuito ad attrezzare la stanza di degenza dedicata ai pazienti con EB presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e sostenuto le fasi iniziali dello sviluppo dell'elettrochemioterapia per il trattamento dei carcinomi squamocellulari nei pazienti con EB.

Una collaborazione con DEBRA International ha permesso la stesura delle linee guida sulla diagnosi di laboratorio dell'EB, a cui OPBG ha partecipato con due dermatologi.

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