

**PERCORSO ASSISTENZIALE PER LA PATOLOGIA RARA DERMATOLOGICA:
“EPIDERMOLISI BOLLOSE EREDITARIE”**

Presidio proponente:

U.O. Complessa di Dermatologia I

(Direttore: Prof. Paolo Fabbri)

Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica

Università di Firenze

Coordinatore Regionale Malattie Dermatologiche Rare: Prof. Paolo Fabbri

Relazione della 1° conferenza dei presidi sulle malattie rare dermatologiche del 13/02/2010

- a) **PREMESSA:** Le epidermolisi bollose ereditarie (EBE) sono un gruppo (geneticamente eterogeneo) di patologie cutaneo-mucose, che si trasmettono con eredità mendeliana (autosomica dominante o recessiva) e che si caratterizzano per la formazione di bolle sulla cute e sulle mucose, le quali si sviluppano in seguito a traumi anche di modesta entità. Le EBE sono determinate da difetti dell'adesione tra cheratinociti o epitelociti oppure tra cheratinociti e la sottostante giunzione dermo-epidermica.

La classificazione più recente delle diverse varietà cliniche di EBE deriva dal 3° Consensus Meeting che si è tenuto a Vienna nel 2007 e che ha visto la partecipazione di tutti gli esperti mondiali di queste patologie (1). Come si può rilevare dalla tab. 1 (alleg. 1) sono state distinte delle forme intraepidermiche, intra-lamina lucida e sub-lamina densa ed infine è stata riconosciuta autonomia nosografica e inclusione in questo spettro di patologie della S. di Kindler che, sulla base della sede di formazione della bolla, appartiene ad un quarto gruppo definito “misto”.

Per ciascuna di queste varietà sono noti numerosi sottotipi; i più comuni sono presentati nella tab. 2a, 2b, 2c, 2d, 2e (alleg. 1)

Le EBE sono malattie rare: il registro nazionale scozzese valuta una prevalenza di 49 casi per milione. La forma più comune (50% dei casi) è l'EB semplice, le forme giunzionali rappresentano il 9,2%, le forme distrofiche circa il 30% dei casi.

- b) **PERCORSO ASSISTENZIALE ATTUALE:** nella nostra Regione i pazienti con EBE non hanno la possibilità di ottenere una diagnosi approfondita che precisi la varietà clinica e

quindi la relativa prognosi e manca un presidio ospedaliero che sia in grado di trattare questi pazienti. Di regola i pazienti vengono avviati a 2 centri pediatrici di Roma e di Milano.

b') **PERCORSO ASSISTENZIALE OTTIMALE:**

- 1) Occorre istituire anche nella nostra regione un centro di riferimento per la diagnosi immunopatologica (mappatura con IF Diretta) che consentirebbe di precisare la diagnosi attraverso il riconoscimento dello specifico sottotipo. I rappresentanti delle strutture assistenziali dermatologiche presenti alla Conferenza convergono sull'opportunità di costituire un Centro di Riferimento per la diagnosi Immunopatologica delle EBE.
- 2) I rappresentanti delle strutture assistenziali convergono inoltre sulla necessità di individuare nella nostra regione una struttura che provveda al ricovero e al trattamento di questi pazienti nelle prime settimane di vita e, contemporaneamente, che svolga una azione di supporto educativo e psicologico ai genitori che dovranno seguire negli anni questi pazienti. Tuttavia una simile organizzazione, utile sul piano teorico, crea non pochi problemi sul piano pratico in rapporto al basso numero dei possibili fruitori confrontato con gli altri costi organizzativi e assistenziali. Si ravvisa pertanto la necessità di un approfondimento della problematiche relative a questo punto che dovrebbe coinvolgere i rappresentanti della Regione Toscana, delle associazioni dei pazienti, dei dermatologi, dei pediatri e dei genetisti e che dovrebbe definitivamente pronunciarsi sulla fattibilità di un Centro toscano per il ricovero e l'assistenza dei pazienti EBE.

- c) **PERCORSO DIAGNOSTICO:** La diagnosi di queste affezioni, sospettata sulla base della presentazione clinica, si avvale delle seguenti metodiche: 1) microscopia elettronica a trasmissione (MET); 2) mappatura con l'immunofluorescenza diretta (IFD); 3) analisi genetica delle mutazioni (1).

La MET presenta alcuni vantaggi quali la possibilità di documentare la precisa sede del clivaggio, la visualizzazione e valutazione semiquantitativa delle strutture alterate (come i filamenti di cheratina, i desmosomi, le fibrille e/o i filamenti ancoranti), inoltre rappresenta attualmente l'unica metodica che consente la sicura identificazione dell'EB semplice generalizzata di Dowling-Meara. Tuttavia la metodica è complessa e costosa; pochi laboratori nel mondo hanno sufficiente esperienza per impostare correttamente la diagnosi per cui il pannel di esperti in precedenza citato ritiene di riserarla solo per scopi di ricerca. Il Consensus Meeting del 2007 ritiene infatti che è meglio non utilizzare questa metodica

piuttosto che affidarsi a laboratori senza appropriata esperienza nella sua esecuzione tecnica e nella interpretazione dei risultati.

La mappatura con l'IF diretta è una metodica nota e ben standardizzata da oltre 30 anni; molti laboratori sono in grado di eseguirla correttamente, è poco costosa e relativamente semplice da eseguire; ci consente di precisare la sede del clivaggio e le proteine strutturali alterate. Infine le biopsie cutanee da sottoporre a questo esame sono facili da trasportare (con adatti "transport media") anche a temperatura ambiente.

Le analisi genetiche sono metodiche complesse, costose, lunghe e pochi centri nel mondo sono attrezzati per eseguire queste indagini nell'ambito dell'intero gruppo di queste patologie, in quanto non tutti i sottotipi di EB sono associati a "mutational hot spots" ed è quindi necessario in molti casi sequenziare un intero gene per identificare la mutazione in causa. Alcuni sottotipi fenotipicamente identici possono conseguire a mutazioni che interessano differenti geni e in alcune forme di EB semplice le mutazioni geniche non sono state ancora identificate. Per questo motivo, come sinteticamente conclude il già citato Consensus Meeting del 2007 "at the present mutational analysis is not considered to be a first line diagnostic test".

ALGORITMO DIAGNOSTICO: L'assenza di un algoritmo diagnostico recente che tenga in considerazione i risultati del già citato 3° Consensus Meeting di Vienna del 2007 ha stimolato il "board" delle malattie dermatologiche rare a produrre un nuovo algoritmo che è riprodotto nella tabella 3a, 3b, 3c, 3d.

- d) **PERCORSO TERAPEUTICO:** Le linee guida terapeutiche delle EBE prevedono i seguenti provvedimenti: 1) gestione delle manifestazioni cutanee e prevenzione della comparsa di nuove bolle; 2) utilizzo di terapie mediche (sistemiche e topiche); 3) terapie molecolari; 4) trattamenti chirurgici.

1) Gestione delle lesioni cutanee e prevenzione della comparsa di nuove bolle.

In accordo con le linee guida assistenziali promosse dall'associazione dei pazienti DEBRA i principali provvedimenti sono schematicamente riassunti nei seguenti punti:

- Il neonato non deve essere messo in incubatrice (salvo per motivi specifici, come una nascita prematura). Nella culla, il bambino deve essere adagiato su un materassino soffice che dovrà essere utilizzato anche come mezzo per trasportare o spostare il bimbo in modo da limitare le manipolazioni ed evitare traumi.

- Se il bambino deve essere sollevato dal materasso, bisogna ruotarlo prima su un fianco, posizionare le mani dietro la nuca e sotto i glutei, rigirarlo nuovamente sulla schiena, accoglierlo nelle braccia e sollevarlo.
- Il bambino non deve mai essere sollevato afferrandolo sotto le ascelle. Si ricorda che tutti gli sfregamenti anche minimi causano la formazione di bolle. Una pressione sulla pelle senza sfregamenti è invece del tutto innocua.
- Le vescicolo-bolle devono essere perforate con un ago sterile. Se non “evacuate” si estenderebbero. Il tetto della bolla non deve essere rimosso. Dopo la perforazione non è necessaria alcuna medicazione.
- Devono essere somministrati analgesici idonei, al momento del cambio della medicazione e ogniqualvolta sia necessario.
- Le erosioni devono essere trattate con una medicazione non aderente. La scelta delle medicazioni è limitata in quanto molte medicazioni definite non aderenti non sono adatte a una pelle affetta da EBE. Le associazioni dei pazienti considerano la medicazione “Mepilex (Mölnlycke) particolarmente vantaggiosa in quanto crea le condizioni ideali per la guarigione delle erosioni e non causa danni alla cute al momento della rimozione. Per erosioni non essudanti, o per erosioni di pazienti affetti da Epidermolisi Bollosa semplice che reagiscono male alle medicazioni spesse, “Mepitel” (Mölnlycke) è la medicazione più adatta. La medicazione secondaria può essere cambiata ogni giorno per rimuovere gli essudati ed ispezionare la lesione. Cambiare la medicazione “Mepitel” ogni 4 – 7 giorni, a seconda della necessità.
- I bambini affetti da EBE tendono a danneggiare la pelle scalciando oppure sfregando le braccia sul petto. Per questa ragione si suggerisce di vestire il bambino con una tutina intera molto morbida, preferibilmente con le cuciture rivolte verso l'esterno.
- Se possibile, è preferibile incoraggiare la nutrizione per via orale. Se la mucosa orale presenta erosioni doloranti, è raccomandato l'utilizzo di un biberon speciale, ideato per i bambini con lesioni gravi alle labbra o al palato, che non necessita una forte suzione per l'uscita del latte.
- I bambini con estese erosioni possono avere bisogno di un apporto calorico supplementare per permettere una guarigione ed una crescita ottimali.
- Assicurarsi che ogni persona che si prende cura del bambino sappia esattamente come deve essere trattato.
- Alla nascita, per evitare la formazione di bolle, chiudere il cordone ombelicale con una benda, non usare pinze. Evitare l'uso di bracciali d'identificazione in plastica.

- Non applicare mai alcun tipo di cerotto adesivo sulla pelle del bambino. Utilizzare strisce di “Mepitel/Mepiform” (Mölnlycke) per immobilizzare le cannule.
- Incoraggiare l’allattamento al seno e scoraggiare l’uso del succhiotto.
- Evitare l’utilizzo di supposte e non praticare clisteri.
- Per la protezione temporanea della pelle, dopo il bagno utilizzare un film di plastica trasparente per alimenti.
- Selezionare vestiti con cuciture piatte o mettere gli abiti rivoltati in modo che le cuciture siano all’esterno ed evitare così sfregamenti sulla pelle.
- Oltre alle misure preventive per ridurre i microtraumatismi cutanei occorre anche prevenire possibili formazioni bollose al cavo orale e all’esofago legate all’alimentazione. Pertanto si ritiene utile una nutrizione semiliquida, bilanciata (con integratori, sali minerali e fibre) con apporto calorico adeguato.

2) **Terapie mediche topiche e sistemiche**

Una recente revisione (2) sulle terapie mediche topiche e sistemiche che sono state finora proposte in letteratura (fentoina versus placebo; tetracicline 1gr/die versus placebo; alluminio cloruro esaidrato al 20% per uso topico; Bufexamac in crema al 5%) ha documentato che tutti i trattamenti topici e sistemici finora proposti sono da considerare inefficaci.

3) **Terapie molecolari**

Si tratta di terapie estremamente complesse che attualmente non sono a disposizione dei pazienti che ne facciano richiesta (sia nel nostro paese che in Europa). Tuttavia per alcune di queste terapie già da qualche anno siamo passati dallo studio su modelli animali alla sperimentazione in alcuni pazienti (3-6).

Le terapie molecolari delle EBE sono state distinte in terapie geniche, in terapie che si prefiggono di “rimpiazzare” le proteine funzionalmente difettose o carenti (“protein replacement”) e in terapie che utilizzano fibroblasti o cellule staminali midollari così da consentire la produzione delle proteine carenti (quantitativamente o funzionalmente) (3).

Le **terapie geniche** sono state impiegate in due pazienti (uno affetto da EB giunzionale, uno affetto da EB distrofica) con buoni risultati. Tuttavia questi trattamenti innovativi hanno presentato numerose criticità che hanno stimolato la sperimentazione di altri approcci terapeutici (3-5).

Le maggiori problematiche relative alle terapie geniche sono rappresentate: 1) dalle difficoltà a definire la specifica mutazione genica che sta alla base della patologia in tutte le varianti chimiche; 2) dalla difficoltà ad isolare dalla cute del paziente cellule staminali cheratinocitarie che devono poi essere coltivate; 3) dalla possibile induzione di una risposta immune rivolta contro i vettori virali che trasportano il materiale genico con cui transfettare le cellule staminali; 4) ed infine dalla possibilità che questi vettori virali possano indurre una inibizione epigenetica oppure genotossicità (mutagenicità; carcinogenicità).

Il trattamento con proteine ricombinanti somministrate per via locale o per via sistemica è stato sperimentato solo in un paziente con EB distrofica recessiva legata ad una mutazione genetica che determinava una ridotta sintesi di collagene VII peraltro funzionalmente difettoso, con risultati non completamente soddisfacenti.

Infine **il trattamento intralesionale con fibroblasti allogeni** in 5 pazienti con EB distrofica ha mostrato dei risultati incoraggianti (aumentata dimostrazione di collagene VII nelle sedi di iniezione; aumento del numero delle fibrille ancoranti associato a riduzione delle bolle), ma ancora troppo parziali (5).

Prospettive più concrete sembrano derivare da ricerche più recenti condotte in un neonato con EB recessiva grave che dopo terapia mieloablativa standard è stato trasfuso con cellule midollari di un donatore consanguineo HLA-compatibile. In questo paziente si è verificato dopo qualche mese una aumentata produzione di collagene VII e di fibrille ancoranti associati ad una diminuzione delle bolle. In altri 3 pazienti trattati i risultati sono stati buoni solo in un caso. Due pazienti sono deceduti per complicanze correlate alla terapia mieloablativa (6).

4) Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico sia della sindattilia (una conseguenza comune delle forme distrofiche e giunzionali non adeguatamente trattate) che della stenosi esofagea appare determinante non solo per la qualità della vita dei pazienti, ma addirittura per la loro sopravvivenza. L'intervento di una equipe specializzata di chirurgia plastica nelle medicazioni e nel trattamento topico delle lesioni erosive appare inoltre particolarmente indicato insieme all'impiego di medicazioni topiche avanzate.

TRADUZIONE DEI PERCORSI NELLA RETE DEI PRESIDI

L'ampia panoramica fin qui esaminata sui percorsi diagnostico-terapeutici relativi al gruppo di patologie esaminate ci consente di affermare che allo stato attuale se è possibile effettuare una generica diagnosi di EB ereditaria sulla base della semplice valutazione clinica-morfologica da parte di tutte le UU.OO. di dermatologia presenti sul territorio regionale, una valutazione della specifica varietà clinica (fondamentale per emettere un giudizio prognostico) è attualmente impossibile nella nostra regione. Mancano infatti centri di riferimento sia per la mappatura in IF sia per l'analisi genetica mutazionale.

I partecipanti alla conferenza esprimono un parere favorevole alla creazione nella nostra Regione di un centro per la diagnosi immunopatologia delle EBE (mappatura in IF) con competenze acquisite. A questo centro dovrebbero essere inviate le biopsie dei pazienti da parte di tutte le UU.OO. della rete per le indagini del caso.

La rete toscana assistenziale per le EBE dovrebbe prevedere due livelli : un primo livello dovrebbe coinvolgere le Unità Operative di Dermatologia distribuite nel territorio (U.O: di Dermatologia di Prato, Pistoia, Empoli, Livorno, Grosseto, Lucca, Arezzo, Siena e Pisa) le quali dovrebbero svolgere un'attività di screening e di individuazione "generica" di queste patologie attraverso indagini clinico-morfologiche. Un secondo livello dovrebbe essere individuato nel Laboratorio di Immunopatologia Cutanea della Clinica Dermatologica I dell'Università degli Studi di Firenze, che dovrebbe svolgere il ruolo di conferma diagnostica e di precisazione della varietà clinica sulla base dello studio immunologico su frammenti bioptici.

I test genetici per le EBE si basano sull'analisi di sequenza dei geni finora identificati e il genetista molecolare necessita di essere guidato dai dati clinici, di genetica formale e soprattutto immunologo-chimici.

La consulenza genetica (counselling) dovrebbe sempre essere richiesta prima di iniziare l'iter diagnostico molecolare, che necessita di consenso informato firmato dal probando o dai genitori.

Nel corso dell'incontro del 13 Febbraio 2010, è stato auspicato un rapporto stretto fra dermatologi e genetisti clinici, i quali hanno come compito la consulenza genetica, atto medico che richiede tempo e conoscenze specifiche. L'attività di counselling deve essere riconosciuta nell'ambito del percorso diagnostico-terapeutico .

E' stato poi sottolineato come la rarità delle singole forme di EBE renda non opportuno destinare nuove risorse regionali per eseguire la diagnostica molecolare all'interno della Toscana.

Convenzionati col Servizio Sanitario Nazionale risultano attivi nella diagnosi molecolare di EBE due laboratori (il Laboratorio di Citogenetica e Genetica Molecolare Dip. Scienze Biomediche e

Biotechlogiche Università di Brescia e il Laboratorio di Biologia Molecolare e Cellulare IRCCS IDI di Roma), che possono soddisfare nella maggior parte dei casi l'attuale domanda di diagnostica molecolare. Per forme rarissime, in singoli pazienti, potrà essere attivata, da parte del centro di riferimento regionale, la collaborazione con laboratori esteri.

L'identificazione della/e mutazione/i consente di confermare la modalità di trasmissione Autosomica Recessiva (AR) o Dominante (AD, rende talora possibili correlazioni genotipo-fenotipo, utili a fini prognostici, e costituisce il prerequisito per una eventuale diagnosi prenatale in successive gravidanze della coppia parentale.

La diagnosi prenatale precoce di EBE è oggi possibile in Italia solo su DNA da villi coriali prelevati intorno all'11° settimana di gestazione, e la si deve considerare riservata a coppie a rischio 1:4 (forme gravi AR) ed eventualmente a coppie con rischio 1:2 (forme AD con un genitore affetto).

La diagnosi preimpianto in Italia è di fatto oggi non autorizzata dalla legge 40 /2004.

La gestione assistenziale dei piccoli pazienti che richiede attrezzature, esperienza, personale specializzato, dovrebbe essere riservata a pochi centri distribuiti nel territorio nazionale e in particolare a quelli che già si occupano di questi pazienti. La creazione di una struttura assistenziale ad hoc nella nostra regione per un numero prevedibilmente esiguo di pazienti risulterebbe utile, ma estremamente dispendiosa. Un progetto organizzativo orientato in tal senso potrà costituirsi soltanto dopo aver valutato il rapporto costi-benefici in un incontro che i rappresentanti delle Unità Operative Assistenziali di Dermatologia auspicano che possa essere organizzato al più presto.

RIFERIMENTI AD ASSOCIAZIONI LEGATE ALLA PATOLOGIA

In occasione della Riunione sono stati invitati i rappresentanti di una associazione di pazienti operanti a livello nazionale (DEBRA). Si è constatato che non esiste una sezione toscana di questa associazione e pertanto con il fattivo interessamento del Presidente del FORUM dell'associazioni toscane per le malattie rare, si sta promuovendo la costituzione di una associazione regionale toscana così da avere un interlocutore valido e interessato alle iniziative che intendiamo promuovere.

INFORMAZIONI UTILI DA COMUNICARE AI PAZIENTI

Allo stato attuale non siamo in grado di fornire le informazioni sui presidi della rete toscana capaci di iniziare e promuovere un percorso diagnostico e terapeutico per queste patologie ma sarà cura

della struttura di Coordinamento della rete per le malattie rare della pelle e del tessuto sottocutaneo fornire gli utili riferimenti entro un mese dall'approvazione del percorso.

I pazienti dopo medicazioni locali da eseguire con le modalità precedentemente accennate devono essere avviati al centro di riferimento più vicino: Ospedale Pediatrico Bambin Gesù a Roma.

LINEE GUIDA / PROTOCOLLI DI RIFERIMENTO

In questa relazione abbiamo evidenziato le modalità con cui eseguire la diagnosi di questo gruppo di affezioni (EBE), le carenze attuali a livello della nostra regione, sia per la diagnosi sia per il trattamento, le proposte operative per colmare questo drammatico “vuoto” assistenziale.

Sono stati anche indicati, in assenza di trattamenti farmacologicamente utili, i provvedimenti essenziali per la gestione dei piccoli pazienti, almeno nei primi giorni, in attesa di un trasferimento a centri attrezzati.

BIBLIOGRAFIA

- 1) The classification of inherited epidermolysis bullosa: report of 3th International Consensus Meeting on diagnosis and classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 58: 931-950;2008.
- 2) Langan SM, Williams HC. A systematic review of randomized controlled trials of treatments for inherited forms of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol* 34:20-25;2008.
- 3) Uitto J. Progress in heritable skin diseases: translational implications of mutation analysis and prospects of molecular therapies. *Acta Derm Venereol* 89: 228-235;2009.
- 4) Tamai K, Kaneda Y, Uitto J. Molecular therapies for heritable blistering diseases. *Trends Mol Med* 15: 285-292;2009.
- 5) Mavilio F et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med* 12: 1397-1402; 2006.
- 6) Chino T, Tamai K, Yamazaki T et al. Bone marrow cell transfer into fetal circulation can ameliorate genetic skin diseases by providing fibroblasts to the skin and inducing immune tolerance. *Am J Pathol* 173: 803-814;2008.

Allegato 1

THE 4 MAJOR EB TYPES

Tab. 1

LEVEL OF SKIN CLEAVAGE	MAJOR EB TYPE	KNOWN TARGETED PROTEIN(S)
Intraepidermal ("epidermolytic")	EBS	Keratins 5 and 14; plectin; • 6• 4 integrin; plakophilin-1; desmoplakin
Intra-lamina lucida ("lamina lucidolytic")	JEB	Laminin-332 (laminin-5); type XVII collagen; • 6• 4 integrin
Sub-lamina densa ("dermolytic")	DEB	Type VII collagen
Mixed	Kindler syndrome	Kindlin-1

EBS SUBTYPES

Tab. 2a

MAJOR EBS TYPES	EBS SUBTYPES	TARGETED PROTEINS
Suprabasal	Lethal acantholytic EB Plakophilin deficiency EBS superficialis (EBSS)	Desmoplakin Plakophilin-1 ?
Basal	EBS localized (EBS-loc) EBS, Dowling-Meara (EBS-DM) EBS, other generalized EBS with mottled pigmentation (EBS-MP) EBS with muscular dystrophy (EBS-MD) EBS with pyloric atresia (EBS-PA) EBS, autosomal recessive (EBS-AR) EBS, Onga (EBS, Og) EBS, migratory circinate (EBS, migr)	K5, K14 K5, K14 K5, K14 K5 Plectin Plectin; • 6• 4 integ. K14 Plectin K5

Tab. 2b

JUNCTIONAL EB SUBTYPES

Major JEB subtype	Subtypes*	Targeted proteins
JEB, Herlitz (JEB-H)	—	Laminin-332
JEB, other (JEB-O)	JEB, non-Herlitz, generalized (JEB-nH gen) [†]	Laminin-332; type XVII collagen
	JEB, non-Herlitz, localized (JEB-nH loc)	Type XVII collagen
	JEB with pyloric atresia (JEB-PA)	$\alpha 6\beta 4$ Integrin
	<i>JEB, inversa (JEB-I)</i>	Laminin-332
	<i>JEB, late onset (JEB-lo)[‡]</i>	?
	<i>LOC syndrome</i>	Laminin-332 $\alpha 3$ chain

Tab. 2c

DYSTROPHIC EB SUTYPES

	All subtypes*	Targeted protein
DDEB	<p>DDEB, generalized (DDEB-gen)</p> <p><i>DDEB, acral (DDEB-ac)</i> <i>DDEB, pretibial (DDEB-Pt)</i> <i>DDEB, pruriginosa (DDEB-Pr)</i> <i>DDEB, nails only (DDEB-na)</i> <i>DDEB, bullous dermolysis of the newborn (DDEB-BDN)</i></p>	Type VII collagen
RDEB	<p>RDEB, severe generalized (RDEB-sev gen)[†]</p> <p><i>RDEB, generalized other (RDEB-O)</i> <i>RDEB, inversa (RDEB-I)</i> <i>RDEB, pretibial (RDEB-Pt)</i> <i>RDEB, pruriginosa (RDEB-Pr)</i> <i>RDEB, centripetalis (RDEB-Ce)</i> <i>RDEB, bullous dermolysis of the newborn (RDEB-BDN)</i></p>	Type VII collagen

Tab. 2d

KINDLER SYNDROME: CLINICAL SUMMARY

Mode of transmission (usual)	AR
Onset	Birth
Skin distribution (predominant)	<u>Generalized</u>
Skin findings (frequency*)	
<u>Blisters</u>	3+, childhood; 1+, adults
Milia	Rare to 1+
Atrophic scarring	2+
Dystrophic or absent nails	1+
Granulation tissue	1+
Keratoderma	<u>Present</u>
Other	<u>Poikiloderma;</u> <u>photosensitivity;</u> mental retardation (rare); bone abnormalities (rare)
Relative inducibility of blisters	Variable
Extracutaneous involvement*	
Anemia	Occasional
Growth retardation	Absent
Oral cavity	
Soft tissue abnormalities	<u>Gingival hyperplasia</u>
Enamel hypoplasia	Absent
Caries	? Normal frequency
Gastrointestinal tract	Colitis (may be severe); esophagitis
Genitourinary tract	1+ (<u>urethral strictures</u>)
Ocular findings	Ectropion (rare)
Pseudosyndactyly	1+ [†]
Respiratory tract	Absent
Risk by 30 years of age of:	
Squamous cell carcinoma	Infrequent
Malignant melanoma	None
Basal cell carcinoma	None
Death related to Kindler syndrome	Uncommon

Tab. 2e

LOC SYNDROME: CLINICAL SUMMARY

Previous name or eponym	Shabbir's syndrome
Mode of transmission (usual)	AR
Onset	Birth
Skin distribution (predominant)	<u>Especially face and neck</u>
Skin findings (frequency ^a)	
<u>Blisters</u>	2+, with erosions
Milia	1+
Atrophic scarring	2+
<u>Dystrophic or absent nails</u>	4+
<u>Granulation tissue</u>	3+
Keratoderma	Absent
Other	Increased incidence in Punjab
Relative inducibility of blisters ^a	1+
Extracutaneous involvement ^a	
Anemia	1+
Growth retardation	1+
Oral cavity	
<u>Soft tissue abnormalities</u>	<u>4+ larynx</u>
<u>Enamel hypoplasia</u>	<u>3+</u>
Caries	2+
Gastrointestinal tract	? Absent
Genitourinary tract	? Absent
<u>Ocular findings</u>	<u>4+ conjunctival</u>
Pseudosyndactyly	Absent
Respiratory tract	4+
Risk ^a by age 30 of:	
Squamous cell carcinoma	None
Malignant melanoma	None
Basal cell carcinoma	None
Death related to EB	Common

COME PREVENIRE LA COMPARSA DI NUOVE BOLLE

- **Il neonato non deve essere messo in incubatrice (salvo per motivi specifici, come una nascita prematura). Nella culla, il bambino deve essere adagiato su un materassino soffice che dovrà essere utilizzato anche come mezzo per trasportare o spostare il bimbo in modo da limitare le manipolazioni ed evitare traumi.**

COME PREVENIRE LA COMPARSA DI NUOVE BOLLE

- **Se il bambino deve essere sollevato dal materasso, bisogna ruotarlo prima su un fianco, posizionare le mani dietro la nuca e sotto i glutei, rigirarlo nuovamente sulla schiena, accoglierlo nelle braccia e sollevarlo.**
- **Non sollevare mai il bambino afferrandolo sotto le ascelle! Si ricorda che sfregamenti e graffi causano la formazione di bolle. Una pressione sulla pelle senza sfregamenti è invece del tutto innocua.**

COME TRATTARE LE VESCICOLO-BOLLE

- **Devono essere perforate con un ago sterile. Se non “evacuate” si estenderebbero. Il tetto della bolla non deve essere rimosso. Dopo la perforazione non è necessaria alcuna medicazione.**

ANALGESICI

- **Devono essere somministrati analgesici idonei, al momento del cambio della medicazione e ogniqualvolta sia necessario.**

COME TRATTARE LE EROSIONI

- **Devono essere trattate con una medicazione non aderente. La scelta delle medicazioni è limitata in quanto molte medicazioni definite non aderenti non sono adatte a una pelle affetta da Epidermolisi Bollosa.**
- **Mepilex (Mölnlycke) crea le condizioni ideali per la guarigione delle erosioni e non causa danni alla cute al momento della rimozione.**
- **Per erosioni non essudanti, o per erosioni di pazienti affetti da Epidermolisi Bollosa semplice che reagiscono male alle medicazioni spesse, Mepitel (Mölnlycke) è la medicazione più adatta. La medicazione secondaria può essere cambiata ogni giorno per rimuovere gli essudati ed ispezionare la lesione. Cambiare la medicazione Mepitel ogni 4 – 7 giorni, a seconda della necessità.**

ABBIGLIAMENTO

- **I bambini affetti da Epidermolisi Bollosa tendono a danneggiare la pelle scalcando oppure sfregando le braccia sul petto. Per questa ragione si suggerisce di vestire il bambino con una tutina intera molto morbida, preferibilmente con le cuciture rivolte verso l'esterno.**

NUTRIZIONE

- **Se possibile, è preferibile incoraggiare la nutrizione per via orale. Se la mucosa orale presenta erosioni doloranti, è raccomandato l'utilizzo di un biberon speciale, ideato per i bambini con lesioni gravi alle labbra o al palato, che non necessita una forte suzione per l'uscita del latte.**
- **I bambini con estese erosioni possono avere bisogno di un apporto calorico supplementare per permettere una guarigione ed una crescita ottimali.**

SUGGERIMENTI DI CARATTERE GENERALE

- **Assicurarsi che ogni persona che si prende cura del bambino sappia esattamente come deve essere trattato.**
- **Alla nascita, per evitare la formazione di bolle, chiudere il cordone ombelicale con una benda, non usare pinze.**
- **Evitare l'uso di bracciali d'identificazione in plastica.**
- **Non applicare mai alcun tipo di cerotto adesivo sulla pelle del bambino. Utilizzare strisce di Mepitel/Mepiform (Mölnlycke) per immobilizzare le cannule.**
- **Incoraggiare l'allattamento al seno e scoraggiare l'uso del succhiotto.**

SUGGERIMENTI DI CARATTERE GENERALE

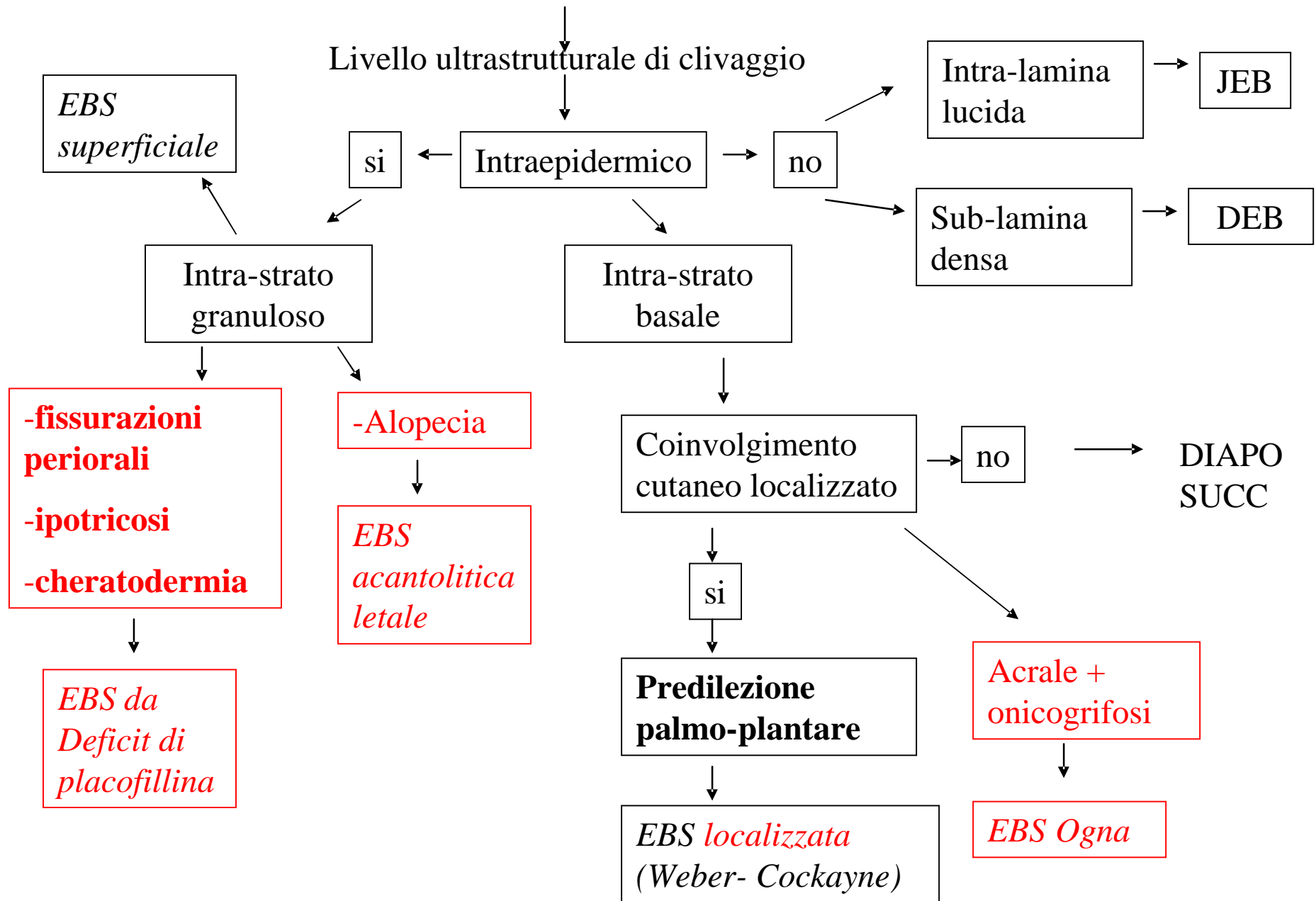
- **Evitare l'utilizzo di supposte e non praticare clisteri.**
- **Per la protezione temporanea della pelle, dopo il bagno utilizzare un film di plastica trasparente per alimenti.**
- **Selezionare vestiti con cuciture piatte o mettere gli abiti rivoltati in modo che le cuciture siano all'esterno ed evitare così sfregamenti sulla pelle.**
- **Oltre alle misure preventive per ridurre i microtraumatismi cutanei occorre anche prevenire possibili formazioni bollose al cavo orale e all'esofago legate all'alimentazione. Pertanto si ritiene utile una NUTRIZIONE SEMILIQUIDA, BILANCIATA (con integratori, sali minerali e fibre) CON APPORTO CALORICO ADEGUATO**

ALLEGATO 2

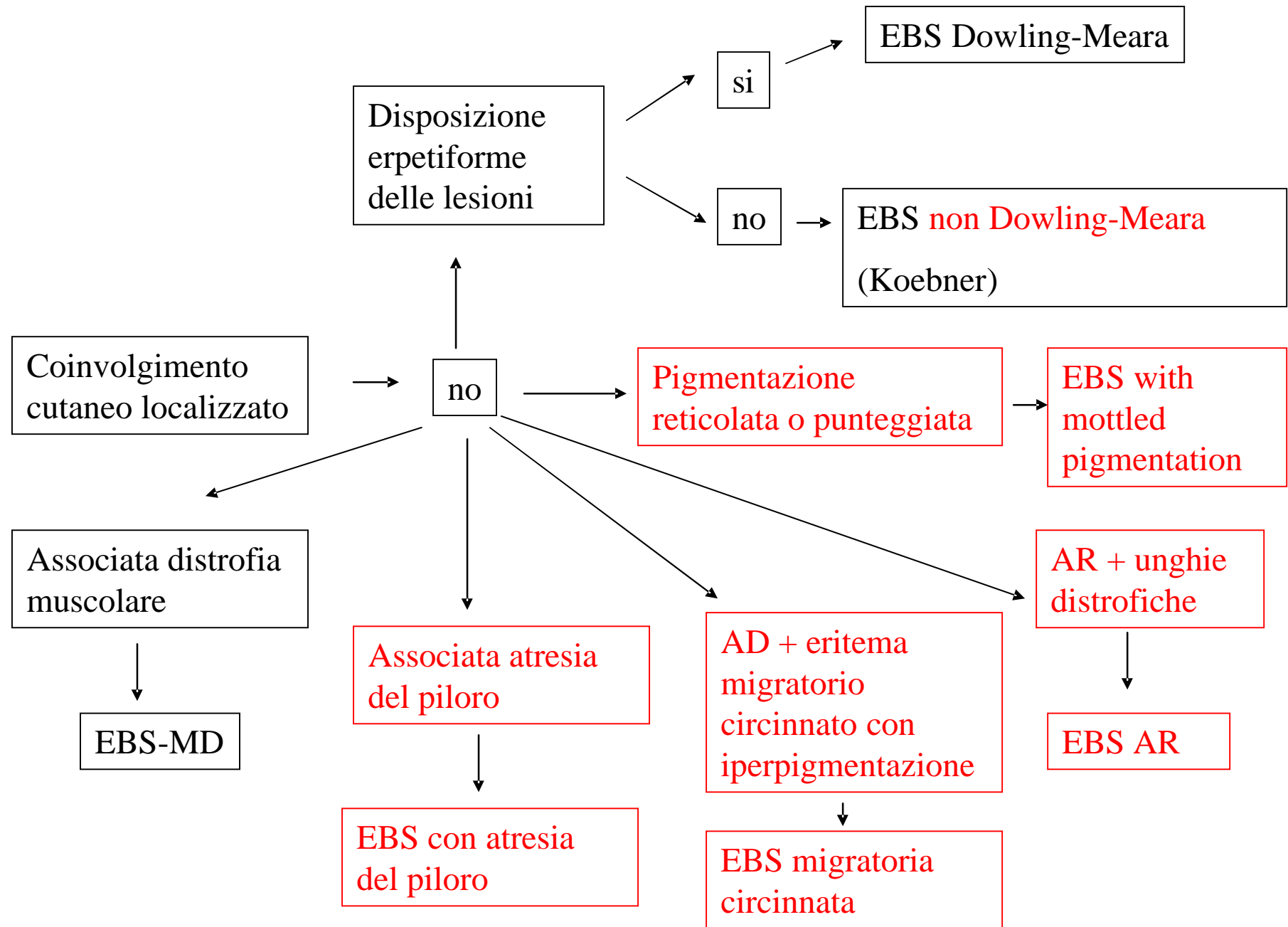
**ALGORITMI DIAGNOSTICI PER
LE PRINCIPALI VARIETÀ DI
EPIDERMOLISI BOLLOSE
EREDITARIE**

Tab. 3a1

Pz con sospetta EB senza una storia familiare

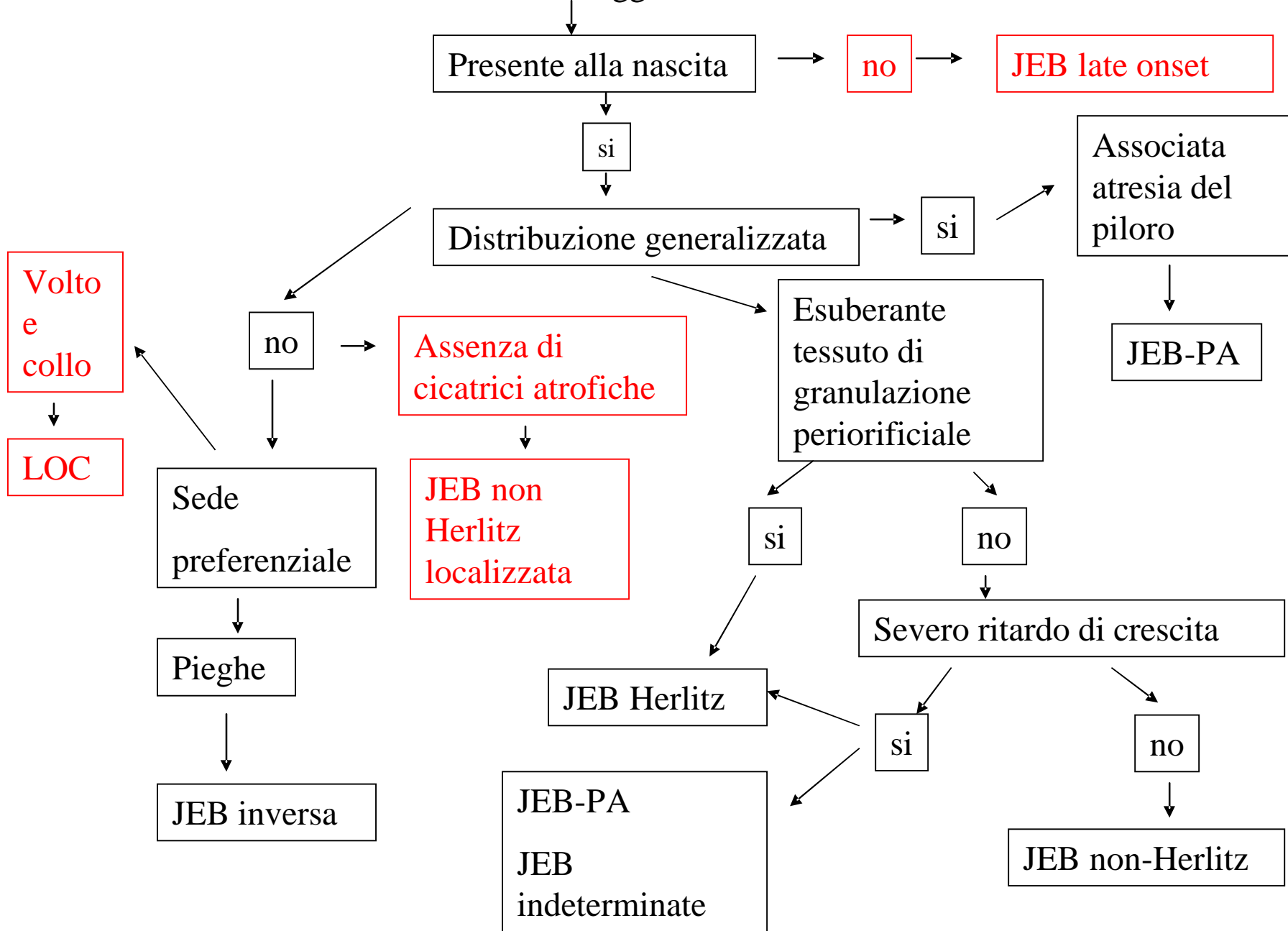


Tab. 3a2



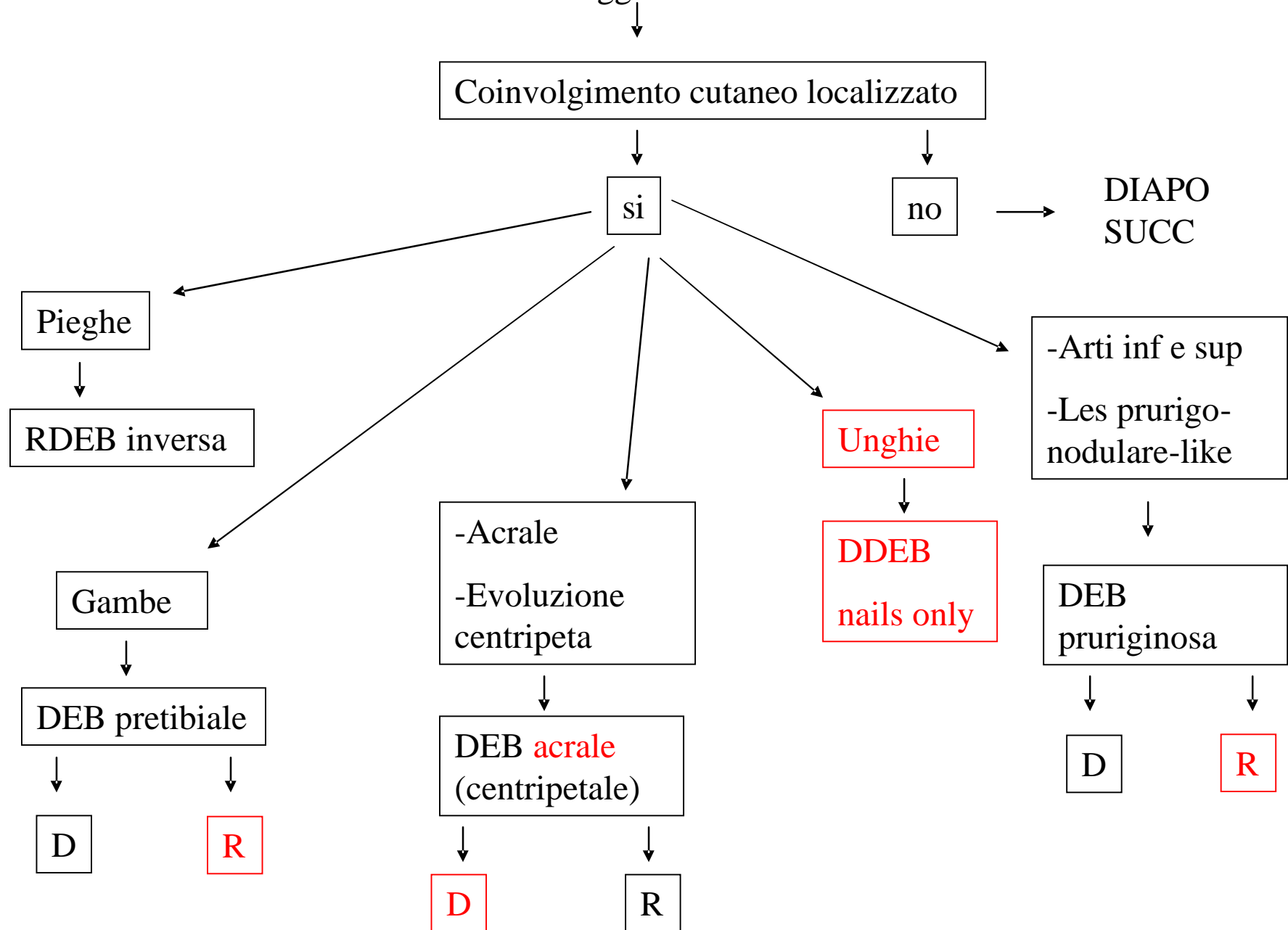
Tab. 3b

Pz con EBC e clivaggio a livello di lamina lucida



Tab. 3c

Pz con EBC e clivaggio a livello di sub-lamina densa



Tab. 3d

