

:: Epidermolisi bollose (EB) ereditarie

! Queste raccomandazioni, tratte dalla versione francese pubblicata nel 2012, sono state adattate da Orphanet-Italia in collaborazione con la Dr.ssa Francesca Clementina Radio – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

Sottotipi:

- epidermolisi bollosa semplice (EBS), che comprende i tipi Dowling-Meara e Koebner
- epidermolisi bollosa giunzionale (EBJ), che comprende il tipo Herlitz
- epidermolisi bollosa distrofica (EBD), che comprende i tipi Hallopeau-Siemens (autosomica recessiva) e Cockayne-Touraine (autosomica dominante)
- sindrome di Kindler (poichilodermia di Kindler)

Definizione:

Le epidermolisi bollose ereditarie sono delle genodermatosi rare caratterizzate dalla presenza di bolle e scollamenti a livello della cute. Alla nascita è generalmente presente un coinvolgimento cutaneo di gravità variabile. Si può osservare il coinvolgimento delle mucose.

La fragilità cutanea è dovuta a un'anomalia di una proteina che provoca un difetto di adesione dei diversi strati cutanei, associandosi al rischio di sfaldamento della cute. A seconda dell'entità dello sfaldamento a livello istologico, si distinguono, in modo schematico, le forme dette:

- **semplici (EBS)** – o epidermolitiche – generalmente con una buona prognosi a lungo termine
- **giunzionali (EBJ)** con una prognosi variabile nel periodo neonatale, e che comprendono le forme di **Herlitz** associate a letalità precoce
- **distrofiche (EBD)**, in cui le forme autosomiche dominanti hanno una buona prognosi a lungo termine, mentre le forme recessive, di gravità moderata-significativa, possono essere potenzialmente letali nei primi anni (o mesi) di vita ed espongono al rischio di complicazioni gravi (stenosi esofagea, retrazione e fusione delle dita, cecità, anemia cronica, carenze proteiche...).

Tutte le forme di EB ereditaria possono associarsi, **durante il periodo neonatale e nei primi mesi di vita**, a fragilità cutanea con significativi **scollamenti cutanei**, causa di **dolore** spesso intenso, **sovrainfezioni** e **denutrizione**. Attualmente, il trattamento è esclusivamente sintomatico.

Ulteriori informazioni:

[Consulta la scheda di Orphanet](#)

Menu

Raccomandazioni per la presa in carico pre-ospedaliera	Raccomandazioni per le emergenze ospedaliere
Sottotipi	Problematiche in caso di urgenza
Meccanismi	Raccomandazioni in caso di urgenza
Rischi particolari in situazioni di urgenza	Orientamento
Terapie a lungo termine prescritte di frequente	Interazioni farmacologiche, controindicazioni e precauzioni di uso
Insidie	Precauzioni per l'anestesia e la chirurgia
Caratteristiche della presa in carico medica pre-ospedaliera	Misure preventive
Ulteriori informazioni	Misure terapeutiche complementari e ricovero
	Donazione di organi e tessuti
	Numeri in caso di urgenza
	Riferimenti bibliografici

Raccomandazioni per la presa in carico pre-ospedaliera

Informazioni per il paziente affetto dall'epidermolisi bollosa ereditaria

Sottotipi

- ▶ forme semplici (EBS), che comprendono i tipi di Dowling-Meara e di Koebner
- ▶ forme giunzionali (EBJ), che comprendono i tipi di Herlitz
- ▶ forme distrofiche (EBD), che comprendono i tipi di Hallopeau-Siemens e di Cockayne-Touraine
- ▶ sindrome di Kindler (poichilodermia di Kindler)

Meccanismi

- ▶ dermatosi cronica dolorosa da difetto di coesione della giunzione dermo-epidermica, associata all'anomalia o all'assenza di una delle proteine coinvolte nella giunzione (cheratine nell'EBS, laminina 5 nell'EBJ di Herlitz, collagene 7 nell'EBD...), responsabile di una fragilità cutanea significativa con formazione di bolle e scollamenti della cute o della mucosa

Rischi particolari in situazioni di urgenza

- ▶ scollamento cutaneo in caso di traumi, anche minimi
- ▶ bolle a livello dell'occhio
- ▶ dispnea laringea (soprattutto nell'EBJ)
- ▶ disfagia acuta (soprattutto nell'EBD)
- ▶ malessere da anemia o ipoalbuminemia
- ▶ sindrome infettiva
- ▶ complicazioni da ricorso prolungato ai morfincici

Terapie a lungo termine prescritte di frequente

- ▶ analgesici (con 3 incrementi)
- ▶ antistaminici
- ▶ bendaggi simili a quelli per i grandi ustionati
- ▶ integrazione di ferro e vitamine
- ▶ nutrizione enterale mediante gastrostomia in alcuni pazienti

Insidie



- coinvolgimento della mucosa (oculare, orale, esofagea, laringea, anale) in alcune forme

Caratteristiche della presa in carico medica pre-ospedaliera

- ▶ maneggiare con cura per evitare gli scollamenti cutanei; in particolare, non sollevare il bambino per le ascelle
- ▶ misurazione della pressione sanguigna solo quando necessario e attraverso i vestiti
- ▶ controindicato l'utilizzo di adesivi sulla cute (da preferire la fasciatura dell'accesso vascolare o degli elettrodi, e l'utilizzo di una fascia di garza protettiva per l'intubazione)
- ▶ terapia locale: per quanto possibile, tamponare delicatamente gli scollamenti cutanei con un antisettico, come la clorexidina in soluzione acquosa, oppure sciacquare con acqua pulita; fare attenzione alla porzione superficiale delle bolle non soggette a scollamento; proteggere la cute con una medicazione non adesiva sostenuta da un bendaggio estensibile
- ▶ difficoltà nell'effettuare e nel fissare l'accesso vascolare periferico, non utilizzare il laccio emostatico
- ▶ presa in carico efficace del dolore, privilegiando quanto più possibile la via orale (0,2-0,3 mg/kg di morfina per os o via sublinguale)

- ▶ terapia con corticosteroidi (per inalazione o EV) in caso di dispnea laringea
- ▶ prevedere il ricovero ospedaliero

Ulteriori informazioni

- ▶ www.orpha.net

Raccomandazioni per le emergenze ospedaliere

Problematiche in caso di urgenza

▶ Urgenze legate alla malattia bollosa:

1. **scollamento cutaneo esteso improvviso**, conseguente a traumi, anche minimi
2. **bolla dolorosa a livello dell'occhio**, a esordio improvviso e spesso spontaneo
3. **eruzioni bollose orali e/o esofagee** con dolore a livello delle mucose, ipersalivazione, disfagia e, talvolta, blocco completo della deglutizione
4. **dispnea laringea acuta** da coinvolgimento della mucosa laringea, in particolare nei tipi di Herlitz (possibile causa di decesso)
5. **sovrainfezione cutanea** batterica (a patogenesi +/- tossinica)
6. **malessere** da anemia o ipoalbuminemia significativa

▶ Impatto della malattia sulla presa in carico in situazione di urgenza, in particolare di tipo chirurgico (si veda la sezione [Precauzioni per l'anestesia e la chirurgia](#))

Raccomandazioni in caso di urgenza

- Il primo soccorso, adattato alla situazione di emergenza, può essere fornito presso il domicilio o il luogo in cui vive il paziente.
- Durante la messa in atto delle misure di urgenza, va tenuto conto della **fragilità mucocutanea**, anche se ciò **non deve impedire l'esecuzione delle misure di rianimazione standard** (intubazione, ecc.) quando sono indicate.
- **Evitare qualsiasi tipo di frizione inutile** (misurazione della pressione sanguigna solo al bisogno e attraverso i vestiti, usando il termometro)
- **Non applicare mai adesivi sulla cute**

1. Scollamento cutaneo esteso improvviso

▶ Misure diagnostiche di urgenza (presso il domicilio o il luogo in cui vive il paziente)

- **tranquillizzare** il paziente e i suoi cari per permettere un'analisi precisa della situazione:
 - il **trauma scatenante**, talvolta avvenuto in ambiente scolastico, **può essere anche minimo**
 - uno scollamento improvviso ed esteso può essere impressionante ma non rappresentare una reale emergenza se non per la presa in carico del dolore
- **valutare il dolore** su una scala adatta all'età del bambino.

▶ Misure terapeutiche di urgenza

- **maneggiare con cura e cautela** per non provocare o aggravare gli scollamenti cutanei
- **somministrazione di analgesici: possibilmente per os**, in quanto l'accesso venoso può essere difficile da eseguire e mantenere (controindicato l'utilizzo di adesivi)
 - dolore molto intenso: innanzitutto, morfina **liquida**: 0,2-0,3 mg/kg per os
 - dolore più moderato: paracetamolo +/- codeina (0,5 mg/kg) a partire da un anno di vita
- controindicato l'utilizzo di adesivi sulla cute
- **trattamento delle aree soggette a scollamento**: per quanto possibile, tamponare delicatamente con un antisettico come la clorexidina in soluzione acquosa, fare attenzione alla porzione superficiale delle bolle non soggette a scollamento
- **protezione della cute** con medicazioni non adesive, adatte (interfaccia o idrocellulari), sostenute con bende estensibili

2. Bolla a livello della mucosa oculare

▶ Misure diagnostiche di urgenza

- generalmente, dall'esordio improvviso e spontaneo, molto dolorosa
- spesso l'apertura oculare è resa impossibile dal dolore e, di conseguenza, l'esame oftalmologico risulta limitato
- esame oftalmologico

▶ Misure terapeutiche immediate

- trattamento analgesico urgente e adattato all'intensità del dolore: di solito, morfina liquida: 0,2-0,3 mg/kg *per os*
- non instillare niente nell'occhio, previo parere di uno specialista
- mantenimento dell'occlusione palpebrale senza l'utilizzo di adesivi

3. Disfagia acuta

Questa complicazione è descritta essenzialmente nell'EBD recessiva. Si associa a un'eruzione bollosa a livello della mucosa orale e/o esofagea.

▶ Misure diagnostiche di urgenza

- esordio generalmente improvviso, spesso durante i pasti
- percezione di cibi taglienti dovuta a una frizione meccanica traumatica delle bolle
- dolore
- ipersalivazione
- talvolta, blocco completo della deglutizione
- per la diagnosi, è sufficiente il colloquio con il paziente
- la fibroscopia, esame di per sé dall'effetto traumatizzante, è utile quando la disfagia si associa a dilatazione

▶ Misure terapeutiche immediate

- **trattamento analgesico:** generalmente, morfina liquida: 0,2-0,3 mg/kg per via sublinguale in caso di disfagia totale o altrimenti *per os*
- alimentazione:
 - interruzione dell'alimentazione solida, anche mista
 - alimentazione liquida preferibilmente fredda, a seconda della tolleranza
- medicazione delle mucose poco efficace
- in caso di blocco persistente, si deve procedere al ricovero.

4. Dispnea laringea acuta

▶ Misure terapeutiche di urgenza

- inizialmente, corticosteroidi (spray, nebulizzazioni o via sistemica)
- in assenza di miglioramenti, l'evoluzione inevitabile porta all'adozione dei protocolli per le cure palliative, con la sedazione come misura di conforto. In tali casi, l'intubazione è inutile. Questo programma di presa in carico palliativa deve essere definito dall'equipe che ha abitualmente in cura il bambino, in accordo con la famiglia, a cui saranno fornite tutte le raccomandazioni scritte necessarie da trasmettere agli operatori di pronto soccorso del caso.

5. Sovrainfezione cutanea

Le lesioni cutanee possono sovrainfettarsi ed essere la causa di setticemia o infezioni a distanza (endocardite, osteomielite...). Le tossine esfolianti di alcuni ceppi di stafilococco dorati possono essere all'origine degli estesi scollamenti cutanei.

Le infezioni virali (varicella, herpes) sono le più gravi e le più a rischio di sovrainfezione.

▶ Elementi diagnostici di urgenza

- febbre, peggioramento degli scollamenti cutanei
 - in caso di dubbio diagnostico, prelievi
- ▶ **Misure terapeutiche di urgenza**
- Trattamento antibiotico o trattamento antivirale adattato alla situazione

6. Emergenza chirurgica o traumatica

In tutti i bambini, tali situazioni possono implicare delle misure di urgenza (pronto soccorso...): nessun tipo di controindicazione per l'intubazione e la rianimazione, prendendo le dovute precauzioni in caso di manipolazione (evitare qualsiasi tipo di frizione e adesivi inutili) e fissaggio di diversi strumenti (si veda la sezione [Precauzioni per l'anestesia e la chirurgia](#))

Orientamento

- ▶ **Dove?** Orientamento adattato alla situazione clinica
- presso un pronto soccorso pediatrico che disponga, all'occorrenza, di un servizio di ORL od oftalmologia pediatrica.
 - ove possibile, il bambino sarà trasferito presso l'ospedale che lo ha in cura, oppure presso l'ospedale più vicino, e la sua presa in carico si avvarrà di una stretta collaborazione tra l'equipe medica curante e il centro di expertise più vicino o il centro di riferimento a livello nazionale (si veda la sezione [Numeri in caso di urgenza](#))
- ▶ **Quando?** Il più presto possibile
- ▶ **Come?**
- maneggiare con cura
 - proteggere le aree cutanee lesionate
 - evitare l'uso di adesivi cutanei
 - prendere in carico il dolore mediante gli analgesici più efficaci a seconda della situazione

Interazioni farmacologiche, controindicazioni e precauzioni di uso

- ▶ Non vi sono farmaci formalmente controindicati per questa malattia.
- ▶ Precauzioni abituali per un eventuale trattamento a lungo termine con analgesici e ansiolitici

Precauzioni per l'anestesia e la chirurgia

- ▶ **Visita preanestetica**
- rivolgersi al medico responsabile per conoscere la forma di epidermolisi bollosa in questione, con le relative complicazioni specifiche (coinvolgimento orale, laringo-tracheale, esofageo...), le terapie in corso, l'esistenza di complicazioni cardiache o renali
 - informare i genitori sull'eventuale rischio di ulteriori lesioni bollose, nonostante le precauzioni prese
 - valutare la microstomia, la presenza di filamenti a livello della lingua e la fragilità dei denti
 - misurare la pressione sanguigna attraverso i vestiti e preferibilmente solo al bisogno
- ▶ **Esami preoperatori**
- evitare i prelievi inutili (talvolta, possono essere sufficienti gli esami effettuati in precedenza)
 - all'occorrenza: doppia determinazione del gruppo sanguigno, conta piastrinica ricavata dall'emocromo, livelli degli elettroliti e albuminemia (sono spesso frequenti di base un'anemia carenziale e un'ipoalbuminemia)
 - possibilità di utilizzare la crema Emla® fissandola dopo l'applicazione con una pellicola alimentare (**non adesiva**)

▶ In sala operatoria

Tutti i membri dell'equipe devono prestare la massima attenzione ed essere informati sulla presa in carico ottimale di questi bambini sensibili agli sguardi e ai commenti. Tutti gli spostamenti e le manipolazioni (posizionamento, svestizione, mobilitazione, contenzione) vanno eseguiti con cautela.

- L'accesso venoso è difficile da realizzare e mantenere:
 - crema Emla® applicata con una pellicola alimentare
 - disinfezione mediante delicato tamponamento con un batuffolo imbevuto, senza frizione
 - **vietato usare qualsiasi tipo di laccio emostatico**
 - non esitare a ricorrere alla MEOPA (Miscela Equimolecolare Ossigeno Protossido d'Azoto), senza pigiare troppo contro il viso la mascherina o applicando una medicazione interfaccia o idrocellulare sottile sopra le ali del naso.

N.B.: Mantenere il più a lungo possibile l'accesso venoso, poiché dopo l'intervento potrebbero rendersi necessarie delle trasfusioni o flebo di ferro o albumina.
- Posizionamento e monitoraggio:
 - non utilizzare dei tavoli operatori di un materiale che aderisce al corpo
 - proteggere la cute sotto il bracciale dello sfigmomanometro con una benda di piccole dimensioni o una medicazione interfaccia
 - mantenere gli elettrodi per il monitoraggio e il saturimetro con delle bende, senza attaccarli
- Intubazione
 - evitarla se non indispensabile
 - può essere difficile da eseguire (apertura orale limitata, lesioni emorragiche a carico della lingua)
 - misure speciali per il fissaggio: passare una benda autoaderente intorno alla testa e fissare il tubo usando la procedura standard mediante un cerotto attaccato sopra la benda (tutti gli altri strumenti necessarie potranno essere fissate nello stesso modo, sopra la benda)

Misure preventive per evitare esarcebazione o complicazioni

- ▶ manipolazione delicata
- ▶ **non applicare in nessun caso degli adesivi sulla cute**
- ▶ sin dall'esordio, utilizzo di analgesici efficaci

Misure terapeutiche complementari e ricovero

- ▶ L'epidermolisi bollosa è una malattia cronica, dolorosa e invalidante e i bambini che ne sono affetti richiedono delle cure particolari: è importante rassicurarli spiegandogli la procedura di esecuzione delle manovre e delle manipolazioni.
- ▶ L'ambiente deve essere sicuro (giocattoli morbidi, protezioni per il letto)
- ▶ Non sollevare mai un neonato affetto da EB per le ascelle, ma tenerlo con una mano appoggiata sulla nuca e l'altra sotto le natiche
- ▶ **Il coinvolgimento dei genitori nella presa in carico è essenziale, soprattutto in regime di urgenza: sono spesso i più informati su come spostare il bambino e sulle manovre da evitare.**
- ▶ Aderenza a una dieta ipercalorica e iperproteica

Donazione di organi

Allo stato attuale delle conoscenze, la donazione di alcuni organi e tessuti può essere possibile valutando caso per caso. Per maggiori informazioni, rivolgersi al Centro nazionale per i trapianti.

- ▶ **Rischio di trasmissione della malattia:**
 - nessun rischio di trasmissione della malattia mediante la donazione di organi o tessuti.
- ▶ **Rischi particolari legati alla malattia o al trattamento:**
 - La gravità della malattia è estremamente variabile: da leggero disturbo a disabilità molto gravi associate a complicazioni infettive, nutrizionali, cicatriziali.

- I pazienti si caratterizzano per un aumento del tasso di colonizzazione da parte di batteri multiresistenti, a causa delle lesioni recidivanti. Inoltre, possono essere presenti delle lesioni cutanee di tipo spinocellulare che richiedono exeresi ripetute; tali lesioni non rendono di per sé controindicato il trapianto di organi ma possono rendere necessari degli esami complementari.
- ▶ **Donazione di organi:**
 - Deve essere valutato attentamente il prelievo del cuore in un soggetto giovane asintomatico, in quanto è presente una cardiomiopatia o un'insufficienza cardiaca congestizia nel 20-30% degli adulti affetti dalle forme distrofiche (EBD) di tipo Hallopeau-Siemens. Per le forme giunzionali tipo non-Herlitz, il rischio aumenta dopo i 35 anni.
 - A causa di lesioni frequenti a carico delle mucose che provocano fusioni e retrazioni, i pazienti possono presentare disturbi della deglutizione responsabili di una pneumopatia, che rendono controindicato il prelievo dei polmoni.
- ▶ **Donazione di tessuti:**
 - È controindicata la donazione della cute e delle cornee.
- ▶ **Raccomandazioni particolari**
 - Nel caso in cui si proceda alla donazione di organi o tessuti, è imperativo manipolare con delicatezza il donatore per non provocare degli scollamenti cutanei, non applicare in nessun caso degli adesivi sulla cute, prendere delle precauzioni per le procedure invasive, al fine di non provocare delle lesioni che possano compromettere la riparazione cutanea.

Numeri in caso di urgenza

Centri di Riferimento/Presidi, a livello regionale e nazionale, accreditati dal Ministero della Salute per la presa in carico dell'epidermolisi bollosa ereditaria: dati disponibili su Orphanet.

Riferimenti bibliografici

- ▶ Bodemer C; MAGEC-Necker Team: **Epidermolysis bullosa in France: management in the National Reference Center for Genodermatosis.** *Dermatol Clin* 2010, 28: 401-3.
- ▶ www.magec.eu
- ▶ www.ebae.org

Queste raccomandazioni sono state adattate da Orphanet-Italia in collaborazione con la Dr.ssa Francesca Clementina Radio; e sono tratte dalle linee guida francesi pubblicate da Orphanet: Bourdon-Lanoy E, Buisson C, Bodemer PC (Centre de référence des maladies génétiques à expression cutanée, MAGEC; Ospedale Necker-Enfants malades, Parigi); Bagou G (SAMU-69, Lione); Service de régulation et d'appui de l'Agence de la biomédecine; Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) e Association DEBRA France: Epidermolyses bulleuses héréditaires (EBH). Orphanet Urgences, 2012, https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences_EpidermolyseBulleuseHereditaire-frPro11387.pdf.

Data di realizzazione: ottobre 2012

Data di validazione e aggiornamento: marzo 2016

Traduzione: Martina Di Giacinto, Orphanet-Italia