



Erasmus + ID: KA210-ADU-0801C1ED- 20 May 2021

Lezione n° 8

Approfondimento patologie rare Epidermolisi Bullosa

Cos'è?

L'Epidermolisi bollosa è il nome generico dato a un gruppo di malattie genetiche in cui la cute e i tessuti di rivestimento (epiteli) delle mucose vanno incontro, spontaneamente o in seguito a traumi minimi, a scollamento e formazione di bolle. La gravità è molto variabile: esistono forme lievi che consentono una vita quasi normale e forme gravissime, che possono essere letali entro i primi mesi di vita. I primi sintomi si manifestano in genere nelle prime ore successive alla nascita. In base alla profondità delle lesioni, le epidermolisi bollose ereditarie sono suddivise in tre principali classi: semplici, giunzionali e distrofiche. Nelle forme semplici è coinvolta l'epidermide (lo strato più superficiale della pelle), mentre le mucose sono interessate raramente; le bolle guariscono quasi senza cicatrici e la complicazione principale è rappresentata dall'infezione delle lesioni. Nelle forme giunzionali le lesioni sono più profonde (tra l'epidermide e il derma), e le bolle sono estese e spesso interessano le mucose; a questo gruppo appartiene l'epidermolisi bollosa letale (tipo Herlitz). Nelle forme distrofiche le lesioni sono molto profonde e spesso sono coinvolte le mucose della lingua, degli occhi e dell'esofago; nelle forme più gravi si hanno sindattilia, malformazioni dei denti e perdita dei capelli e delle unghie, emorragie ricorrenti, malnutrizione e anemia. Esiste anche una forma autoimmune detta epidermolisi bollosa acquisita, che si manifesta solitamente in età adulta.

L'epidermolisi bollosa semplice esordisce di solito alla nascita o subito dopo, anche se nelle forme localizzate le lesioni bollose possono comparire nella tarda infanzia o prima età adulta. Oltre alle bolle e alle erosioni, in forma localizzata o generalizzata (nel gruppo erpetiforme), le altre caratteristiche cutanee comprendono distrofia ungueale con perdita delle unghie e, di rado, lesioni miliari. Spesso la cicatrizzazione è assente o minima (lieve atrofia rugosa e depigmentazione). Altre caratteristiche sono l'agenesia congenita della cute e il cheratoderma palmoplantare localizzato o confluento. Il segno non cutaneo più comune è la formazione di bolle nella cavità orale. Possono insorgere altre complicazioni extracutanee correlate con l'età, a esordio e rischio cumulativo di occorrenza dipendenti dal sottotipo dell'EB. Molti sottotipi sono classificati in base alla localizzazione intraepidermica delle bolle. In molti casi, le bolle insorgono nello strato basale dell'epidermide (Tuttavia, tre sottotipi presentano le bolle in sede soprabasale (EBS da deficit di placofilina, superficialis e EB acantolitica letale).

Come si trasmette l'epidermolisi bollosa?

Sono stati identificati vari geni che, se alterati, sono coinvolti nell'insorgenza dell'epidermolisi bollosa. Si tratta di geni codificanti per proteine deputate a mantenere l'adesione tra l'epidermide e il derma (lo strato sottostante), tra cui il collagene, la laminina, le cheratine, le integrine. Alcune forme sono ereditate con modalità autosomica dominante, per cui un genitore malato ha il 50% di probabilità di trasmettere la malattia a ciascuno dei propri figli. Altre forme sono ereditate con

modalità autosomica recessiva: entrambi i genitori sono portatori sani dello stesso gene associato alla malattia e la probabilità che la trasmettano ai propri figli è del 25% a ogni gravidanza.

Come avviene la diagnosi dell'epidermolisi bullosa?

La prima diagnosi si basa sull'osservazione clinica. Fino a qualche anno fa veniva eseguita l'analisi istologica effettuata su biopsia cutanea a cui seguivano test genetici molecolari. Grazie alle moderne tecniche diagnostiche è possibile eseguire solamente il prelievo di sangue dal paziente e dai genitori, senza dover effettuare la biopsia. Sono inoltre possibili la diagnosi prenatale e la diagnosi pre-impianto nelle gravidanze di coppie in cui sia stato identificato il difetto genetico alla base della malattia.

Quali sono le possibilità di cura attualmente disponibili per l'epidermolisi bollosa?

Non esistono cure risolutive; l'unico presidio disponibile sono trattamenti quotidiani delle ferite con medicazioni avanzate. Nel 2006 un'équipe dell'Università di Modena diretta da Michele De Luca ha effettuato, con il contributo della Fondazione Telethon, il primo trattamento di un paziente affetto da epidermolisi bollosa giunzionale mediante terapia genica, con risultati estremamente promettenti, confermati su un secondo paziente qualche anno dopo e su un terzo nel 2015, salvato da un trapianto di epidermide geneticamente corretta su oltre l'80% della superficie corporea.

Segni clinici molto frequenti:

I segni clinici variano considerevolmente, dalla formazione localizzata di bolle sulle mani e sui piedi, alla formazione generalizzata di bolle sulla cute e nella cavità orale, alle lesioni negli organi interni. Sono stati identificati quattro tipi principali di EB ereditaria: EB semplice (EBS), EB giunzionale (JEB), EB distrofica (DEB), ciascuno con numerosi sottotipi, e la sindrome di Kindler. Queste forme differiscono non solo fenotipicamente e genotipicamente, ma anche, in maniera significativa, per il sito di rottura o di clivaggio ultrastrutturale.

Tutti i tipi di epidermolisi bollosa si manifestano con vescicole dolorose e inappropriate. La gravità dei sintomi è correlata alla gravità della formazione di vescicole e cicatrici, e varia da lieve a grave.

Un'ampia epidermolisi bollosa mucocutanea di qualsiasi tipo può causare dolore intenso. Le lesioni cutanee diffuse causano squilibri di liquidi e perdita di proteine. Le lesioni cutanee possono infettarsi, e le infezioni possono diventare sistemiche. Il coinvolgimento delle mucose può causare malnutrizione e difficoltà di accrescimento, problemi respiratori e problemi genito-urinari.

L'epidermolisi bollosa giunzionale grave e l'epidermolisi bollosa distrofica causano una mortalità significativa al di sotto dei 2 anni di età. Anche una grave epidermolisi bollosa generalizzata può essere fatale. Il decesso si verifica dopo complicanze come infezioni, malnutrizione e disidratazione.

Le vescicole tendono a diminuire con l'età. I pazienti con l'epidermolisi bollosa giunzionale, con l'epidermolisi bollosa distrofica e con la sindrome di Kindler possono sviluppare carcinomi a cellule squamose della pelle e delle mucose in età adulta.

La malattia cronica può essere debilitante e invalidante. Tuttavia, alcuni sintomi gravi possono diminuire nel corso del tempo, quando la crescita somatica espande nuovamente il lume interno che era stato stenotato da precedenti cicatrici.

Centri di riferimento membri di una ERN (European Reference Network)

Emilia Romagna:Modena - Expert center on Rare and Undiagnosed Skin Disorders_Modena
Nuovo Ospedale Civile S. Agostino Estense di Modena

Lazio: Roma - Centro di Riferimento per le malattie rare della cute in età pediatrica

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - SEDE GIANICOLO

Emilia Romagna: Bologna - Centro di Riferimento per le malattie rare della cute Policlinico S. Orsola-Malpighi - Area S. Orsola

Lazio: Roma - Centro di Riferimento per le malattie rare della cute Istituto Dermopatico dell'Immacolata – IRCCS

Veneto: Padova - Centro di Riferimento per le malattie rare della cute Azienda Ospedaliera di Padova.



Funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union