



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
ITTIOSI CONGENITA
Malattia Rara

CODICE
RNG070

30/01/2023

***Giunta Regionale della Campania Direzione Generale per la Tutela della Salute
ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale***

INDICE

1. ITTIOSI CONGENITA: DATI EPIDEMIOLOGICI, ETIOLOGICI E CLINICI	3
2. OBIETTIVI DEL PDTA	7
3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI.....	8
4. PERCORSO DIAGNOSTICO, CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO.....	9
5. PERCORSO TERAPEUTICO	12
6. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA / URGENZA.....	13
7. TELEMEDICINA.....	13
8. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA E INDICATORI DI PROCESSO	13
9. ESENZIONE.....	14
10. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PDTA.....	14
11. GRUPPO DI LAVORO PER PDTA ITTIOSI CONGENITE.....	15
12. GRUPPO DI VALIDATORI DEL PDTA	17
13. BIBLIOGRAFIA	17
14. SITOGRAFIA.....	18
Allegato A: PRESIDI DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI	
Allegato B: PROTOCOLLO DI TERAPIA	

1. ITTIOSI CONGENITA: DATI EPIDEMIOLOGICI, ETIOLOGICI E CLINICI

DEFINIZIONE

Le ittiosi congenite rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie genetiche della cute con esordio alla nascita o nell'infanzia. Sono caratterizzate dalla presenza di ipercheratosi, desquamazione diffusa e spesso da infiammazione cutanea, a cui si associano xerosi, fissurazioni, prurito.

I pazienti possono inoltre presentare lesioni bollose, ectropion, cheratodermia e ipoidrosi. Vengono distinte forme non sindromiche esclusivamente con sintomi.

L'etiologia è dovuta a mutazioni genetiche che alterano l'aspetto e il comportamento dei cheratinociti nello strato corneo.

PDTA ITTIOSI REGIONE CAMPANIA

Nome	Abbreviazioni	OMIM	Ereditarietà	Gene
Ittiosi comuni				
Ittiosi volgare	IV	146700	Semidominante	FLG
Ittiosi X-linked recessiva	XRI	308100	XLR	STS
Ittiosi lamellare	ADLI	146750	AD	ASPRV1
Ittiosi congenita autosomica recessiva				
ARCI				
Eritroderma ittiosiforme congenito	CIE			
	ARCI-1	242300	AR	TGM1
	ARCI-2	242100	AR	ALOX12B
	ARCI-3	606545	AR	ALOXE3
	ARCI-4A	601277	AR	ABCA12
	ARCI-5	604777	AR	CYP4F22
	ARCI-6	612281	AR	NIPAL4
	ARCI-7	615022	AR	-
	ARCI-8	613943	AR	LIPN
	ARCI-9	615023	AR	CERS3
	ARCI-10	615024	AR	PNPLA1
	ARCI-11	602400	AR	ST14
	ARCI-12	617320	AR	CASP14
	ARCI-13	617574	AR	SDR9C7
	ARCI-14	617571	AR	SULT2B1
Ittiosi Arlecchino	HI, ARCI-4B	242500	AR	ABCA12
Self healing collodion baby	SHCB		AR	ALOX12B
Self improving collodion baby	SICI		AR	ALOXE3
Bathingsuit ichthyosis	BSI		AR	TGM1
Ittiosi prematurità sindrome	IPS	608469	AR	SLC27A4/FA TP4
Ittiosi cheratinopatiche				
KPI				
Ittiosi epidermolitica	EI	113800	AD	KRT1, KRT10
Ittiosi epidermolitica superficiale	SEI	146800	AD	KRT2
Eritroderma ittiosiforme reticolare congenito	CRIE	609165	AD	KRT10
Cyclic I. con ipercheratosi epidermolitica	AEI	607602	AD	KRT1, KRT10
Ittiosi a istrice Curth-Macklin	IHCM	146590	AD	KRT1
Altre Genodermatosi				
Cheratoderma da loricina	LK	604117	AD	LOR
Eritrocheratoderma variabile	EKV	133200	AD	GJB3, GJB4, GJA1
Peelinkskin sindrome	PPS	270300	AR	CDSN
Cheratosi lineare Ittiosi congenita-Cheratoderma	KLICK	601952	AR	POMP

Tabella1. Ittiosi non sindromiche

LEGENDA tabella 1 e 2

AD: Autosomica dominante

AR: Autosomica recessiva

XLR: Xlinked recessiva

PDTA ITTIOSI REGIONE CAMPANIA

Nome	Abbreviazioni	OMIM	Ereditarietà	Gene
Sindromi X-Linked				
Ittiosi sindromica XR ^a	XRI	308100	XR	Xp22 del ^b
Sindrome IFAP	IFAP	308205	XR	MBTPS2
Sindrome Corradi-Hunermann-Happle	CDPX2	302960	XD	EBP
Sindromi autosomiche				
Anomalie capelli				
Cornel-Netherton	NS	256500	AR	SPINK5
Ittiosi Ipotricosi	IHS	602400	AR	ST14
IHCS	IHCS	607626	AR	CLDN1
Tricodistrofia	TTDP	601675	AR	ERCC2/X PD ERCC3/X PB GTF2HS/ TTDA
Sintomi Neurologici preminenti				
Sjogren-Larsson	SLS	270200	AR	ALDH3A2
Refsum	RS	266500	AR	PHYH, PEX7
MEDKNIK	MEDNIK	609313	AR	AP1S1
IKSHD	IKSHD	618527	AD	ELOVL1
Progressione fatale				
CEDNIK	CEDNIK	609528	AR	SNAP29
ARC	ARC	208085	AR	VPS33B
Deficit sulfatasi multipla	MSD	272200	AR	SUMF1
Gaucher tipo 2	GS	230900	AR	GBA
Altre sindromi				
KID	KID	148210	AD	GJB2, GJB4
KID Aut.recessiva	KIDAR	242150	AR	AP1B1
Chanarin-Dorfman	NLSD1/CDS	275630	AR	ABHD5/C GI-58
ARKID	ARKID		AR	VPS33B
SAM	SAM	615508	AR/AD	DSG1/DS P
Disordini Glicosilazione Cong.				
CDG tipo 1F	CDG-IF	609180	AR	MPDU1
Deficit dolicoilo kinasi	CDG-1M	610768	AR	DOLK
Coloboma oculare, ittiosi e malformazioni cervello e anomalie endocrine	AA	612379	AR	SRD5A3
CHIME	CHIME	280000	AR	PIGL

Tabella 2. Ittiosi sindromiche

LEGENDA tabella 2

a. sintomi dipendono dall'ampiezza della delezione

b. sindrome da gene contigui: STS può essere deletato con altri geni

IFAP: ittiosi follicolare-atrichia-fotofobia

CDPX2: condrodysplasia punctata

IHSC: ittiosi, ipotricosi, colangite sclerosante

IKSHD: ittiosi, keratoderma, spasticità, ipomielinizzazione, dismorfismi

MEDNIK: ritardo mentale, enteropatia, sordità, neuropatia, ittiosi, keratoderma

CEDNIK: disgenesia cerebrale, neuropatia, ittiosi, keratoderma

ARC: artrogriposi, disfunzione renale, colestasi

KID: cheratite, ittiosi, sordità

NLSDI: malattia con accumulo di lipidi e ittiosi

ARKID: Autosomica recessiva keratoderma, ittiosi, sordità

SAM: dermatite grave, allergie multiple e metabolic wasting

CDG: disordini congeniti della glicosilazione

CHIME: sindrome con coloboma, cardiopatia congenita, dermatite ittiosiforme, ritardo mentale e anomalie dell'orecchio

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza stimata nel gruppo delle Ittiosi "*non sindromiche comuni*" è pari a:

- 1/100 per l'ittiosi volgare
- 16,6/100.000 per l'ittiosi recessiva legata all'X.

Nel gruppo delle Ittiosi "*non sindromiche rare*" rientrano:

- l'ittiosi congenita autosomica recessiva (ARCI), con prevalenza stimata pari a 0,5/100.000, che comprende 15 condizioni geneticamente diverse fra le quali l'ittiosi tipo Arlecchino e l'ittiosi lamellare;
- le ittiosi keratinopatiche causate da anomalie di tre geni per le keratine: KRT1, KRT2, KRT10 (non sono riportati dati certi di prevalenza). In questo sottogruppo rientra l'ittiosi a istrice, tipo Curth-Macklin a prevalenza non nota.

Nel gruppo delle Ittiosi "*sindromiche*", estremamente eterogeneo (Vedi Tabella 2), ne ricordiamo solo alcune tra cui:

- l'ittiosi sindromica legata all'X (sindrome contigua Xp22) con prevalenza di 1,3/100.000;
- la sindrome di Netherton (eritrodermia congenita, anomalie del fusto dei capelli con aspetto bamboo-hair al microscopio ottico e manifestazioni atopiche con alto livello di IgE) con prevalenza 0,5/100.000;
- la sindrome KID con cheratite, ittiosi e sordità ultrara (<100 casi) e trasmissione AD;

- la sindrome KIDAR identica alla KID, ultrarara a trasmissione AR (non sono riportati dati certi di prevalenza).

DIAGNOSI - DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi si avvale in primis della valutazione clinica e dei dati anamnestici riguardanti i familiari. In seguito, a seconda della presenza o meno di aspetti peculiari cutanei (presenza di lesioni bollose, eritrodermia, collodion, ectropion) o possibili segni di malattia sindromica, si procederà ad ulteriori esami di approfondimento.

Nella diagnosi differenziale è importante considerare le varie forme di ittiosi (volgare, X-linked, forme autosomico-recessive, lamellare) e soprattutto le forme sindromiche. Per quanto riguarda i casi di presenza di membrana di collodio si dovrà tenere conto di altre patologie che non rientrano nelle ittiosi (es. malattia di Gaucher, sindrome di Sjögren-Larsson, sindrome di Conradi-Hunermann, CDG).

2. OBIETTIVI DEL PDTA

Gli obiettivi del PDTA per la patologia comprendono:

- migliorare la capacità di diagnosi di ittiosi;
- migliorare la gestione del paziente con ittiosi, attraverso l'indicazione delle terapie più appropriate e delle modalità di accesso alle stesse;
- migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da ittiosi.

Tali finalità si inseriscono nel contesto degli obiettivi comuni a tutti i PDTA come indicato nell'allegato A del Decreto n. 32 del 25/03/2019 Regione Campania:

1. eliminare o quantomeno contenere la variabilità non necessaria sia nella fase diagnostica che terapeutica, che può determinare inappropriatezza nell'offerta assistenziale;
2. assicurare la continuità, il coordinamento dell'assistenza, la riconciliazione terapeutica;

3. ridurre al minimo i rischi per i pazienti;
4. migliorare gli esiti delle cure;
5. eliminare il più possibile ritardi e sprechi.

3. ANALISI DEL CONTESTO E ANALISI DEI BISOGNI

Facendo riferimento ai dati epidemiologici disponibili si stima una prevalenza di circa 3074 pazienti (prevalenza stimata: 55/100.000; abitanti regione Campania: 5.590.681 al 28 novembre 2022 - fonte ISTAT). Dato il numero rilevante di pazienti e date le possibili sequele legate alla patologia, è indispensabile:

1. Creare una rete tra i diversi distretti (inter- e sovra-distrettuale) e i diversi professionisti coinvolti. Poiché vi è la necessità di specifici esami per la diagnosi, nonché di un piano terapeutico adatto alle condizioni cliniche generali del paziente, è opportuno favorire un'iniziale convergenza dal territorio alle unità operative dedicate delle strutture ospedaliere. Tale passaggio può avvenire grazie alla collaborazione con gli specialisti del territorio, i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta. Inoltre, sarà cura del disease manager informare il medico di medicina generale/pediatra di libera scelta nonché lo specialista del territorio che ha indirizzato il paziente alla struttura.
2. Garantire un approccio multidisciplinare, coinvolgendo professionisti di ambiti specialistici diversi. Ogni centro di riferimento conta su un team multidisciplinare, i cui componenti gestiscono gli aspetti diagnostici e terapeutici a seconda del quadro clinico del singolo paziente, nonché gli aspetti legati alla fase di transizione, al fine di garantire appropriata ed adeguata governance del paziente dalla fase pediatrica a quella adulta.
3. Fornire al paziente un percorso strutturato per i successivi follow-up. Nel PDR, il disease manager si occuperà di informare il paziente dei successivi passaggi

diagnostici e/o terapeutici da eseguire, di contattare – se necessario – i professionisti del team multidisciplinare, di mantenere i contatti con gli specialisti del territorio e i medici di medicina generale/ pediatri di libera scelta.

4. Migliorare i rapporti con le associazioni dei pazienti al fine di diffondere il PDTA in maniera capillare, rendendo più informato il maggior numero di persone possibile.

A tal fine si rendono necessarie le seguenti risorse:

1. Risorse logistiche: ambulatori dedicati, attrezzati con apparecchiature diagnostiche aggiornate con indicazioni precise per accedere all'ambulatorio.
2. Risorse tecnologiche: supporti e sistemi informatici per le prenotazioni e la registrazione delle stesse e per la comunicazione tra i diversi centri.
3. Risorse umane: personale medico e infermieristico specializzato e dedicato, per ogni presidio della rete, già dipendente a tempo indeterminato dell'Azienda, ovvero da reclutare nell'ambito delle facoltà assunzionali autorizzate nel PTFP 2020/2022 o da autorizzare per il triennio 2021/2023.

4. PERCORSO DIAGNOSTICO, CRITERI DI ENTRATA E DI USCITA DEL PAZIENTE PER LA PRESA IN CARICO

PERCORSO DIAGNOSTICO

Il **CASE MANAGER** è rappresentato dal MMG/PLS del paziente che, come riportato dal DCA 48 del 27/10/2017 della Regione Campania, “sarà informato degli esiti e condividerà con il DISEASE MANAGER i passaggi necessari del processo diagnostico”. Il **DISEASE MANAGER** è rappresentato dal dermatologo specialista del Centro di Riferimento che si occupa della specifica patologia.

L'iter diagnostico prevede:

1. Prima visita presso il MMG/PLS o il medico specialista non appartenente al PDR che, valutando anamnesticamente o clinicamente il paziente, rilevano la presenza

di ipercheratosi, desquamazione e infiammazione cutanea, lesioni bollose, ectropion, cheratodermia, ipoidrosi oppure accesso al Pronto Soccorso per paziente con aggravamento o sovrainfezione di tali condizioni. A seconda del risultato della valutazione clinica, gli stessi inviano il paziente al PDR per sospetto di patologia rara.

Posto il sospetto di malattia rara, il paziente accede al PDR con visita specialistica.

2. Il disease manager provvederà ad eseguire una visita dermatologica completa con anamnesi familiare, generale. Provvederà inoltre, se confermato il sospetto di malattia rara, le indagini atte alla conferma/esclusione della diagnosi con codice R99:
 - eseguire esami di primo livello (biopsia cutanea ed esami genetici).
 - richiedere i test genetici per la conferma della diagnosi clinica e per il counselling familiare presso i Presidi della Rete Regionale di Genetica Clinica e di Laboratorio.
3. Se confermata la diagnosi di malattia rara, si procederà a:
 - a. inserire il paziente all'interno del Registro campano per le MR e rilasciare la certificazione per malattia rara (RNG070);
 - b. contattare gli altri membri del team multidisciplinare per inquadramento specialistico multisistemico;
 - c. definire protocollo di terapia (Allegato B).
5. Successivamente il paziente, recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato di Malattia Rara, potrà ottenere il codice di esenzione. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.
6. Il paziente recandosi presso l'ASL di appartenenza ed esibendo copia stampata del certificato, potrà ottenere il codice di esenzione. I codici di malattia rara garantiscono l'accesso alle prestazioni di assistenza sanitaria, incluse nei livelli essenziali di assistenza, efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio

della malattia dalla quale i pazienti sono affetti e per la prevenzione di ulteriori aggravamenti.

6. Il follow-up potrà essere eseguito presso i centri di riferimento, o, laddove indicato, nei centri di prossimità con specifica expertise collegati al centro di riferimento principale.

CRITERI DI ENTRATA: sospetto clinico di Ittiosi Congenita

Le ittiosi congenite si manifestano solitamente alla nascita o nelle fasi precoci di vita, con ipercheratosi, desquamazione e infiammazione cutanea profusa, prurito e dolore. Possono essere inoltre presenti alterazioni degli annessi cutanei. A tali manifestazioni si possono accompagnare complicazioni principalmente oftalmiche (e.g. lagoftalmo, ectropion), auricolari (perdita dell'udito), infettive, disturbi della crescita e nutrizionali, deficit di vitamina D. Nel periodo neonatale i pazienti possono essere avvolti da una membrana di collodio (collodion baby) o essere affetti da ittiosi "Arlecchino".

Le ittiosi congenite devono essere sospettate su basi cliniche (manifestazioni tipiche alla nascita o entro il primo anno di vita), e la diagnosi si avvale inoltre dell'anamnesi familiare e personale. Successivamente si esegue biopsia cutanea per esame istologico standard. In taluni casi viene effettuata anche analisi della biopsia cutanea mediante microscopia elettronica a trasmissione, ed eventualmente esame immunohistochimico o di immunofluorescenza.

Il paziente, dopo valutazione specialistica con sospetto di ittiosi congenita, viene indirizzato al Presidio della Rete, dove, a seconda della complessità, verrà seguito con una gestione esterna (ambulatoriale) o interna (Day hospital, ove appropriato, o regime di ricovero ordinario) dal team multidisciplinare della struttura.

I componenti del team comprendono i seguenti specialisti:

- dermatologo
- pediatra;
- oculista;
- otorinolaringoiatra;
- odontoiatra;

- nutrizionista;
- endocrinologo;
- diabetologo;
- genetista;
- psicologo.

Un altro criterio di entrata è l'aggravamento delle lesioni e/o la comparsa di complicazioni.

CRITERI DI USCITA: stabilizzazione del quadro clinico

Il paziente completerà il suo percorso di presa in carico presso le strutture territoriali in caso di stabilità del quadro clinico.

Resta inteso che il paziente è tenuto a seguire il calendario di follow-up stabilito dal disease manager. Il follow-up potrà essere svolto presso specialisti dermatologi appartenenti al PDR e, in caso di peggioramento del quadro clinico, entrerà nuovamente nel percorso di presa in carico presso il PDR.

7. PERCORSO TERAPEUTICO

La scelta del percorso terapeutico più appropriato dipende da fattori quali la morfologia (es. presenza di squame e ipercheratosi), la distribuzione e severità della patologia, la presenza/ assenza di infiammazione o erosioni cutanee e l'età del paziente. La terapia topica rappresenta la prima linea di trattamento per ridurre i sintomi della malattia quali la presenza di squame, la sensazione di fastidio alla cute ed il prurito. Gli agenti topici sono ritenuti essenziali ed utilizzati nella maggior parte dei pazienti, sia in monoterapia che in associazione con retinoidi orali, qualora essi risultino non sufficientemente efficaci o il paziente necessiti di ridurre l'eccessivo uso di agenti topici. Sono impiegati: emollienti, cheratolitici, retinoidi topici ed altri agenti di varia natura. Le ittiosi congenite possono essere inoltre associate a numerose complicanze che richiedono interventi terapeutici mirati tra cui complicanze oculari ed infezioni cutanee.

Per il protocollo di terapia si rimanda all'Allegato B.

8. GESTIONE DI EVENTI ACUTI IN EMERGENZA / URGENZA

Le Ittiosi Congenite non hanno un carattere di emergenza/urgenza tale da richiedere accesso al Pronto Soccorso.

9. TELEMEDICINA

Con la Delibera del 12 gennaio 2021 n. 6, la Giunta Regionale ha definito le “Linee di indirizzo regionali sull'attivazione dei servizi sanitari erogabili a distanza (telemedicina) e impiego nell'ambito del sistema sanitario regionale campano”. Con il medesimo provvedimento è stato previsto l'utilizzo della piattaforma SINFONIA, da parte delle aziende sanitarie, per tutte le attività (specialità assistenziali e servizi idonei) di Telemedicina in regione Campania, laddove l'indicazione risulti appropriata. Tale piattaforma non è mai comunque sostitutiva dell'atto medico (visita generale o specialistica). Nell'applicazione del percorso diagnostico assistenziale specifico per l'ittiosi congenita, RN0570, le Aziende sanitarie devono definire ed attivare tutti i servizi appropriati ad una pronta diagnosi, presa in carico, trattamento e prescrizioni terapeutiche, monitoraggio in follow-up del paziente, in coordinamento con la Direzione Generale ed il Centro Coordinamento malattie rare, e la struttura tecnico-operativa di So.Re.Sa. in coerenza con l'art. 61, comma 1, lettera a) della legge regionale 29 giugno 2021, n. 5.

10. INDICATORI SECONDO LA FASE DEL PDTA E INDICATORI DI PROCESSO

Fase 1 – % esecuzione di visita specialistica secondo le tempistiche del decreto 34, 08/08/2017 Regione Campania, B (Breve): entro 10 gg; D (Differibile): entro 30 gg. (Numero di pazienti con Ittiosi congenita diagnosticata dalla struttura / numero di pazienti con sospetto di Ittiosi afferenti alla struttura). Fase 2 – Sospetto clinico: % pazienti che vengono inviati al PDR, non solo in caso di conferma, ma anche in caso di sospetto della patologia.

Fase 2 - Sospetto clinico: % pazienti che vengono inviati al PDR, non solo in caso di conferma, ma anche in caso di sospetto della patologia.

Fase 3 – Diagnosi: % di pazienti con diagnosi di malattia secondo le linee guida con, al denominatore, numero totale pazienti sospettati al momento della disponibilità del profilo anamnestico e dell'esame istologico.

Fase 4 – Presa in carico: % dei pazienti che eseguono visite di follow up in funzione della fase di malattia e verifica della compliance del paziente.

11. ESENZIONE

Il primo accesso del paziente presso il PDR avviene mediante impegnativa del medico curante. Il codice di esenzione per sospetto di malattia rara (R99) può essere attribuito dallo specialista del PDR referente per la patologia dopo visita presso il PDR in caso di sospetto di malattia e quando non sia possibile, al momento della valutazione, certificare la malattia per mancanza di criteri diagnostici. Una volta soddisfatti i criteri diagnostici, il paziente ottiene la certificazione per malattia rara (cod. RNG070) dallo specialista referente del PDR.

12. ANALISI DELLE CRITICITÀ E IDENTIFICAZIONE DEGLI OSTACOLI LOCALI ALL'APPLICAZIONE DEL PD TA

1. Criticità/ostacoli strutturali: carenza di spazi (ambulatori) dedicati;
2. Criticità/ostacoli tecnologici: necessità di maggiori dettagli su supporto informatico (sito web) nell'accesso agli ambulatori per malattie rare e aggiornamento degli stessi; aggiornamento tecnologico delle metodiche diagnostiche e terapeutiche da effettuare presso il PDR;
3. Criticità/ostacoli organizzativi: continua condivisione e aggiornamento tra i medici del territorio e ospedalieri sulle condizioni cliniche del paziente (a livello inter- e sovra distrettuale);

4. Criticità/ostacoli professionali: invio del paziente al professionista che principalmente si occupa della patologia (dermatologo); formazione e aggiornamento del personale;
5. Criticità/ostacoli da contesto socio-culturale: attesa del paziente prima di consultare il medico del territorio (MMG, specialista) (sottovalutazione delle proprie condizioni cliniche);
6. Criticità/ostacoli orografici e di viabilità: accesso dei pazienti a strutture sovradistrettuali, difficoltà negli spostamenti dei pazienti verso le strutture dedicate causa condizioni cliniche invalidanti o mancanza di personale per l'accompagnamento.

13. GRUPPO DI LAVORO PER PDTA ITTIOSI CONGENITE

- Prof.ssa Gabriella Fabbrocini, Professore Ordinario di Dermatologia e Venereologia, Direttore della Scuola di Specializzazione in Dermatologia e Venereologia, Università di Napoli Federico II, Direttrice dell'UOC Dermatologia Clinica, Dipartimento ad Attività Integrata di Sanità Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia, AOU Federico II;
- Prof. Massimiliano Scalvenzi, Professore Associato, Responsabile UOSD Prevenzione del Melanoma e delle altre Neoplasie Cutanee e Dermatocirurgia, Dipartimento ad Attività Integrata di Sanità Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia, AOU Federico II;
- Prof.ssa Anna Balato, Professore Associato, Dipartimento di Scienze biomediche avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II;
- Dott.ssa Paola Nappa, dirigente medico, U.O.C Dermatologia Clinica, Dipartimento ad Attività Integrata di Sanità Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia, AOU Federico II;
- Dott. Luigi Auricchio, ricercatore, UOC Dermatologia Clinica, Dipartimento ad Attività Integrata di Sanità Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia, AOU Federico II;

- Dott. Matteo Megna, ricercatore presso l'U.O.C di Dermatologia Clinica, Dipartimento ad Attività Integrata di Sanità Pubblica, Farmacoutilizzazione e Dermatologia, AOU Federico II;
- Dott.ssa Eleonora Cinelli, medico in formazione specialistica presso la Scuola di Specializzazione in Dermatologia e Venereologia, Università degli studi di Napoli Federico II;
- Dott.ssa Adriana Di Guida, medico in formazione specialistica presso la Scuola di Specializzazione in Dermatologia e Venereologia, Università degli studi di Napoli Federico II.

Centro Di Coordinamento Malattie Rare: Prof. Giuseppe Limongelli; Dott.ssa Chiara De Stasio; Dott.ssa Marialuisa Mazzella, Dott.ssa Anna Fusco.

Tavolo Tecnico Malattie Rare: Prof. Generoso Andria, Prof. Andrea Ballabio, Dott. Angelo D'Argenzio, Dott.ssa Maria De Giovanni, Prof. Antonio Del Puente, Dott.ssa Maria Galdo, Dott. Lorenzo Latella, Prof. Giuseppe Limongelli, Prof. Emanuele Miraglia Del Giudice, Prof. Giancarlo Parenti, Dott. Gaetano Piccinocchi, Dott.ssa Margherita Ruoppolo, Dott. Gioacchino Scarano, Prof. Raffaele Scarpa, Prof.ssa Francesca Simonelli, Dott. Ugo Trama, Prof. Massimo Triggiani, Dott. Antonio Varone, Dott. Carlo Vita.

UOD 06 Politica Del Farmaco e Dispositivi: Dott. Ugo Trama, Dott.ssa Maria Galdo, Dott.ssa Giulia De Marchi.

Direzione Generale Tutela della Salute - Staff funzioni di supporto tecnico operativo - Attività Consultoriali e Assistenza Materno Infantile: Dott. Pietro Buono.

Direzione Generale Tutela Della Salute: Avv. Antonio Postiglione, Dott.ssa Barbara Morgillo.

14. GRUPPO DI VALIDATORI DEL PDTA

Direttori Generali e Direttori Sanitari Aziende Ospedaliere: AOU Federico II, Napoli; AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; AORN San Giuseppe Moscati, Avellino; AORN Santobono Pausilipon, Napoli; AORN Cardarelli, Napoli; AORN San Pio, Benevento.

Referenti malattie rare aziende ospedaliere: Prof.ssa Annamaria Staiano, referente AOU Federico II, Napoli; Dott. Sergio Esposito, referente AOU Luigi Vanvitelli, Napoli; Dott.ssa Gaetana Cerbone, referente AORN San Giuseppe Moscati, Avellino; Prof. Carmine Pecoraro, referente AORN Santobono Pausilipon, Napoli; Dott.ssa Eliana Raiola e Dott. Matteo Della Monica, referenti AORN Cardarelli, Napoli; Dott. Roberto della Casa, referente AORN San Pio, Benevento.

Referenti ASL malattie rare: Dott.ssa Paola Lauria, referente ASL Avellino; Dott. Alessandro Bozza, referente ASL Benevento; Dott. Antonio Orsi, referente ASL Caserta; Dott. Mattia Izzo, referente ASL Napoli 1 Centro; Dott. Ciro Ciliberti, referente ASL Napoli 2 Nord; Dott.ssa Grazia Formisano, referente ASL Napoli 3 Sud; Dott.ssa Imma Borrelli, referente ASL Salerno.

Tavolo tecnico regionale per le malattie rare - MALATTIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO:

Coordinatore: Dott. Gioacchino Scarano. Referenti: Prof.ssa Gabriella Fabbrocini, Dott.ssa Gaetana Cerbone, Dott. Francesco Cusano, Dott. Massimo Nacca, Dott. Paolo Ascierio, Prof. Giuseppe Argenziano, Prof.ssa Serena Lembo.

Associazioni: Forum Campano Associazioni Malattie Rare, CRAMCReD Cittadinanza Attiva, UNIAMO.

15. BIBLIOGRAFIA

1. Mazereeuw-Hautier J, Vahlquist A, Traupe H, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care: Part one. Br J Dermatol. 2019; 180(2):272-281.

2. Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín A, O'Toole EA, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care: Part two. Br J Dermatol. 2019; 180(3):484-495.
4. Acta Derm Venereol 2020 mar 25; 100: adv00096, doi: 10.2340/00015555-3432.
5. Vahlquist A, Fischer J, Torma H. Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. Am J Clin Dermatol (2018) 19:51–66
6. Fischer J and Bourrat E. Genetics of Inherited Ichthyoses and Related Diseases
7. Acta Derm Venereol 2020 mar 25; 100: adv00096, doi: 10.2340/00015555-3432

16. SITOGRAFIA

1. CENTRO DI COORDINAMENTO MALATTIE RARE REGIONE CAMPANIA - AORN DEI COLLI:
<https://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/>
<http://www.malattierarecampania.it>
2. REGIONE CAMPANIA:
<https://www.regione.campania.it/>
3. AIFA:
<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>
4. PUBMED:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
5. MINISTERO DELLA SALUTE:
<https://www.salute.gov.it/portale/esenzioni/dettaglioContenutiEsenzioni.jsp?lingua=italiano&id=4773&area=esenzioni&menu=vuoto>

Allegato A: PRESIDI DELLA RETE (PDR) - CENTRI CERTIFICATORI

PRESIDIO DELLA RETE (PDR)	UNITA' OPERATIVE
AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II, NAPOLI	U.O.C. Genetica Medica
	U.O.C. Dermatologia Clinica
	DAI Materno Infantile
AOU UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA LUIGI VANVITELLI, NAPOLI	U.O.C. di Clinica Dermatologica
	U.O.C. 2 Neurologia
AORN A. CARDARELLI, NAPOLI	U.O.C. Genetica Medica
AORN SANTOBONO - PAUSILIPON - ANNUNZIATA, NAPOLI	S.C. Pediatria 1
	S.C. Pediatria 2
AORN SAN PIO - BENEVENTO	U.O.S.D. Genetica Medica
	U.O.C. Dermatologia
AORN SAN GIUSEPPE MOSCATI, AVELLINO	U.O.C. Genetica Medica
	U.O.C. Dermatologia e dermochirurgia

Di seguito, viene riportato il Sito del Centro di Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Campania. Attraverso la piattaforma, aggiornata ogni due mesi, sarà possibile accedere alle informazioni riguardo ai medici certificatori e relativi recapiti.

<https://www.ospedalideicolli.it/malattie-rare-campania/>

<http://www.malattierarecampania.it>

Allegato B: PROTOCOLLO DI TERAPIA

Protocollo terapeutico per il trattamento di ITTIOSI CONGENITE in pazienti adulti e pediatrici
(aggiornato al 12/2022)

Terapia Topica

Terapia	Concentrazione	Note
EMOLLIENTI		
Urea	5%	Preparazione galenica magistrale. Non raccomandata se la cute risulta infiammata, lesa od erosa.
Glicole propilenico	<20%	Preparazione galenica magistrale.
Dexpanthenolo	5%	Preparazione galenica officinale.
Glicerolo (glicerina)	15- 20%	Preparazione galenica officinale.
Vaselina bianca e lanolina	Vaselina bianca: 90% Lanolina: 5%	Preparazione galenica officinale.
CHERATOLITICI		
Urea	10-40%	Preparazione galenica magistrale. Anche per il trattamento della desquamazione del cuoio capelluto e della cheratodermia palmo-plantare.
Glicole propilenico	>20%	Preparazione galenica magistrale. Anche per il trattamento della desquamazione del cuoio capelluto.
Acido salicilico	2-10%	Preparazione galenica officinale. Anche per il trattamento della desquamazione del cuoio capelluto e della cheratodermia palmo- plantare.
Alfa-idrossiacidi (acido lattico, acido	Acido lattico: 0,015-6,6%	Preparazioni galeniche magistrali. Anche per il trattamento della

PDTA ITTIOSI REGIONE CAMPANIA

glicolico)	Acido glicolico: ≤ 12%	desquamazione del cuoio capelluto.
RETINOIDI TOPICI		
Adapalene*	0,1%	Uso secondo legge 94/98. Preparato presente in commercio come crema o gel. La sicurezza e l'efficacia di adapalene non sono state valutate in bambini di età inferiore ai 12 anni. Controindicato in donne in gravidanza e in donne che pianificano una gravidanza.
DETERGENTI		
Associazioni a base di clorexidina digluconato, acido undecilenico, climbazolo ed estratto glicolico di timo e/o associazioni a base di acido ialuronico, aloe vera, vitamina E, dipotassio glicirizzinato, bisabololo ed estratto di calendula	-	Preparazione galenica magistrale o equivalente
ALTRI		
Calcipotriolo*	0,005%	Uso secondo legge 94/98. Preparato presente in commercio come crema, unguento o soluzione.
N-acetil-cisteina	10%	Preparazione galenica magistrale.

*Off- label

Terapia Sistemica per pazienti adulti

Terapia	Posologia	Note
Acitretina	0,5- 1 mg/Kg/die per os. Negli adulti, in casi severi, può essere anche > 1 mg/Kg/die per os (max 75 mg/die).	Teratogeno. Per la prescrizione e la dispensazione di acitretina ad uso sistemico sono necessari i seguenti adempimenti (GU n. 243 del 16.10.2019): prima prescrizione effettuata da parte dello specialista dermatologo su Piano Terapeutico della validità di 6 mesi. Prescrizioni successive anche dal MMG. Per le pazienti di sesso femminile all'atto di tutte le prescrizioni dovrà essere compilato il "modulo check list" previsto dal Comunicato AIFA (GU n. 257 del 2.11.2019). La quantità di medicinale prescritta e quindi erogata con ogni ricetta non deve eccedere i trenta giorni di terapia e la prosecuzione della terapia necessita di una nuova prescrizione. Per le pazienti di sesso femminile dispensazione entro un massimo di sette giorni dalla data di esito negativo del test di gravidanza da effettuarsi sotto controllo medico. La data di certificazione di non gravidanza deve essere riportata sulla prescrizione.

Trattamento delle complicanze

RIEPITELIZZANTI OCULARI		
Terapia	Via di somministrazione	Note
Sodio ialuronato e xanthan gum	Topica oculare	Presenti in commercio diversi prodotti registrati come Dispositivi Medici (CND Q0299).
INFEZIONI CUTANEE		
Terapia	Via di somministrazione	Note
Acido fusidico [#]	Topica	

Agenti per la disinfezione della cute (clorexidina, ipoclorito di sodio) #	Topica	In ittiosi con rischio ricorrente di infezioni (es. sindrome di Netherton) da 2 a 3 volte a settimana.
--	--------	--

classe di rimborsabilità C

PRESCRIZIONE ED EROGAZIONE DELLA TERAPIA

Prescrizione SSR

La terapia a base di acitretina per via orale è a carico SSR su ricetta del MMG.

Distribuzione territoriale

I farmaci di fascia C costituiscono un trattamento extra Lea, rimborsati per i soli casi in cui la terapia è ritenuta indispensabile ed insostituibile: il PDR procede alla compilazione del Piano Terapeutico e l'erogazione avviene presso la farmacia della ASL di appartenenza del paziente, previo rilascio di autorizzazione da parte dell'ASL stessa. Altresì, l'erogazione dei preparati galenici indicati dal clinico del PDR come "essenziali e salvavita" avverrà da parte della farmacia dell'ASL di appartenenza del paziente.

L'erogazione dei dispositivi medici avverrà da parte dell'ASL di appartenenza del paziente.

Uso off- label dei medicinali (Legge 94/98)

La gestione dei farmaci off-label, dopo redazione di Piano Terapeutico, acquisizione del consenso informato e assunzione di responsabilità da parte del medico del PDR, avverrà da parte del PDR o dell'Azienda Sanitaria Locale di Residenza del paziente, secondo le modalità interne previste.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Tutti gli operatori sanitari e i cittadini dovranno segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione e inviandola al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza via e-mail, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa;
- direttamente on-line sul sito AIFA.