

UN CASO DI ERITEMA MULTIFORME SEVERO RICORRENTE

S. Ciccone¹, A. Paladini¹, D. Lacorte¹, C. Malaventura¹, R. Serino¹,
A.R. Virgili²

¹Clinica Pediatrica, ²Sezione di Dermatologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara

Indirizzo per corrispondenza: dorianalacorte@libero.it

A CASE OF SEVERE ERYTHEMA MULTIFORME

Key words Erythema multiforme, Target lesion, Recurrent

Summary Erythema multiforme is an acute mucocutaneous reaction due to a hypersensitivity reaction that occurs in response to infections or medications and it is characterized by target skin lesions. We report the case of a 3-year-old child with severe erythema multiforme that presented an early recurrence during the same hospitalization. We also report a discussion of the pathology.

Caso clinico - R. è un bambino di 3 anni e 10 mesi, che giunge al nostro Ambulatorio di Accettazione Pediatrica per eruzione improvvisa di lesioni papulo-eritematose pruriginose a livello periauricolare sinistro e sottomentoniero, inizialmente di diametro massimo di 0,5 cm, con progressiva estensione delle lesioni a livello dell'intero volto, del tronco e degli arti superiori e inferiori, con interessamento palmo-plantare e allargamento degli elementi pomfoidi. Posta diagnosi di orticaria, si invia il piccolo a domicilio.

Nelle ore seguenti si verifica progressivo rialzo febbrile (T max 38,5 °C), accompagnato da qualche episodio di vomito. La mattina successiva, per l'aggravarsi del quadro cutaneo, si decide per il ricovero.

All'ingresso, R presenta condizioni generali discrete; sulla cute si apprezzano elementi eritematosi infiltrati con aspetto polimorfo, confluenti al tronco; in alcuni è presente una desquamazione centrale (Figure 1 e 2). Non sono visibili aspetti bollosi o emorragici, né risultano compromessi mucose e orifizi. La restante obiettività cardio-respiratoria e addominale è nella norma; non sono presenti linfadenomegalie. Il faringe è lievemente iperemico.

Gli esami sierologici e colturali mostrano un lieve aumento degli indici di flogosi (PCR 1,35 mg/dl, VES 27 mm/h) e una pregressa immunizzazione nei confronti di HSV-1 e 2 e parvovirus B19. Viene posto in terapia antistaminica e corticosteroidica, inizialmente per via orale e in seconda giornata per via endovenosa, per il peggioramento delle condizioni generali (edema diffuso del volto in particolare periorifiziale e periorbitario, abbattimento e malessere generalizzato, progressiva inappetenza) e del prurito. Nel corso del ricovero si assiste al progressivo sfebbramento. Il quadro cutaneo gradualmente si risolve, con progressiva marginazione e successiva desquamazione di tutte le lesioni. Congiuntive, cavo orale e orifizio anale si mantengono sempre indenni. In decima giornata R. presenta vomito, diarrea e febbre (38,9 °C) di verosimile natura epidemica (ricerca di antigeni fecali per Rotavirus risultata positiva); contemporaneamente compaiono nuovi elementi eritematoso-orticarioidi del tutto simili ai

precedenti. L'intero quadro si risolve autonomamente nei giorni seguenti.

R. viene dimesso in sedicesima giornata in buone condizioni generali, con l'eritema primitivo e gli elementi di insorgenza secondaria in fase di lenta risoluzione.

Discussione - L'eritema polimorfo o multiforme (EM) è una reazione mucocutanea acuta, autolimitantesi, talvolta ricorrente, dovuta a una ipersensibilità del soggetto nei confronti di talune infezioni o farmaci e caratterizzata da lesioni cutanee a bersaglio riguardanti una porzione della superficie cutanea inferiore al 10% ed eventualmente dal coinvolgimento di una superficie mucosa.

L'EM era inizialmente considerato parte di uno spettro più ampio di reazioni cutanee su base immunologica che comprendeva, in ordine di gravità, l'eritema minor, l'eritema maior, la sin-



Figura 1. Manifestazione cutanea toraco-addominale di eritema multiforme.



Figura 2. Manifestazione cutanea palmare di eritema multiforme.

drome di Stevens-Johnson (SJS) e l'epidermolisi tossica (sindrome di Lyell). Attualmente è accettato che l'EM, con il suo minimo coinvolgimento mucosale e cutaneo, sia da considerarsi un'entità a sé stante.

Lo sviluppo dell'EM è stato associato principalmente all'azione di trigger infettivi e farmacologici in soggetti probabilmente geneticamente predisposti. Gli agenti più comunemente associati a EM sono Herpes Simplex Virus (HSV), *Mycoplasma pneumoniae* e alcune specie fungine. Una percentuale considerevole di casi di EM viene definita idiopatica.

Sembra che circa il 70% dei casi sia precipitato da una precedente infezione da HSV. In particolare l'EM ricorrente è spesso secondario a riattivazione di HSV 1 e 2. Tuttavia, pazienti con EM herpes-associato possono avere riattivazione di HSV senza EM o EM senza infezione HSV clinicamente apparente. I farmaci che più spesso sono stati associati a EM sono i barbiturici, idantoina, FANS, penicillina e sulfonamidi; le reazioni ai farmaci compaiono 1-3 settimane dopo l'esposizione.

L'EM sembra comparire maggiormente in pazienti con età compresa tra 10 e 30 anni, anche se può interessare tutte le età. L'eruzione è di solito autolimitante e non si accompagna a sintomi prodromici di rilievo; la risoluzione avviene di solito entro le due settimane. La maggior parte dei pazienti presenta un unico episodio, anche se sono possibili le recidive.

La patogenesi dell'EM non è chiara, ma potrebbe basarsi su una risposta immune cellulo-mediata specifica dell'ospite verso uno stimolo antigenico che esita in un danno dei cheratinociti. Il rilascio di citochine da parte di cellule mononucleate e cheratinociti può contribuire alla morte delle cellule epidermiche e alla comparsa dei sintomi costituzionali. È stata messa in evidenza anche una predisposizione genetica per EM, che colpisce i soggetti con aplotipo HLA-B15 e DQW3.

I sintomi più comuni sono bruciore e dolore della zona coinvolta, febbre, malessere generalizzato. Meno frequenti sono le artralgie, i disturbi respiratori e il prurito. Le lesioni insorgono acutamente come numerose e ben demarcate macule rossastre che rapidamente evolvono in papule; queste possono allargarsi in modo centrifugo confluendo in placche di diversi centimetri di diametro. La porzione centrale della lesione gradualmente diventa purpurica.

La lesione caratteristica "a coccarda" presenta un regolare contorno rotondeggiante e tre zone concentriche: una zona centrale di tonalità più scura o bollosa, una intermedia edematosa e una periferica ad anello, eritematosa talvolta con vescicole. L'eruzione nell'EM presenta una tipica distribuzione simmetrica sulle acrosedi (gomiti, ginocchia, mani, polsi, piedi, volto). In alcuni soggetti, nonostante le lesioni a coccarda durino solo poche settimane, la reazione infiammatoria concomitante può dar luogo talora a una iperpigmentazione melanica. Le lesioni mucose, se presenti, sono vescicolo-bollose e coinvolgono le mucose nasale, genitale, anale, congiuntivale e soprattutto orale.

Una classificazione datata ma didattica distingue:

- *EM minor*: caratterizzato da tipiche lesioni eritematose a forma di bersaglio (target), piatte o rilevate, distribuite per lo più simmetricamente nelle regioni distali;

- *EM maior*: in cui le lesioni cutanee descritte per la forma minor si associano al coinvolgimento di una superficie mucosa.

La diagnosi di EM è principalmente clinica e viene posta grazie al riconoscimento della lesione tipica, in alcuni casi coesistente all'eruzione erpetiforme. Gli esami di laboratorio possono confermare un sospetto clinico, soprattutto in presenza di un'anam-

nesi patologica prossima suggestiva di un contatto con uno specifico microrganismo o di segni di infezione conclamata, ma non sono necessari né dirimenti.

Per la diagnosi differenziale, è bene innanzitutto distinguere l'EM da:

1. *Sindrome di Stevens-Johnson*: in cui le lesioni cutanee sono tipicamente accompagnate dal coinvolgimento di due o più superfici mucose (occhi, cavità orale, alte vie respiratorie, esofago, tratto gastrointestinale o mucosa anogenitale).

2. *Eruzione orticarioide*: in questo caso le lesioni non sono fisse come nell'EM ma scompaiono nel giro di 24 ore; presentano una zona centrale apparentemente normale o eritematosa come i bordi, permettendo una netta differenziazione dalle tipiche lesioni a coccarda a 3 zone concentriche dell'EM.

3. *Malattia di Kawasaki* incompleta: da considerare in caso di febbre sine causa di durata ≥ 5 giorni associata a 2-3 delle caratteristiche principali della malattia di Kawasaki.

L'EM si risolve spontaneamente in 3-5 settimane senza sequele, ma può ricorrere. I pazienti in cui ricorre possono presentare diversi episodi all'anno. In uno studio su 65 pazienti con EM ricorrente il numero medio di attacchi/anno è risultato di 6 (range 2-24).

Il trattamento dell'EM è legato alla determinazione dell'agente causale: il primo passo consiste nel trattare la malattia infettiva sospettata o cessare la terapia con il farmaco scatenante.

I casi lievi di EM non richiedono trattamento. Antistaminici orali e steroidi topici possono essere usati per alleviare i sintomi. In pazienti con coesistente o recente infezione da HSV un trattamento precoce con aciclovir orale può ridurre numero e durata delle lesioni. Il prednisone può essere utilizzato in pazienti con molte lesioni al dosaggio di 40 o 80 mg/die per una o due settimane. Il suo utilizzo è tuttavia controverso; non ci sono studi controllati che ne dimostrino l'efficacia; inoltre nei casi associati a HSV può ridurre la resistenza al virus e promuovere infezioni erpetiche ricorrenti seguite da ricorrenti EM.

L'EM ricorrente può essere trattato da aciclovir orale continuato, anche se HSV non risulta fattore precipitante ovvio. La dose del farmaco va ridotta una volta che il paziente non ha avuto ricorrenza per 4 mesi, ed eventualmente sospesa. Sono stati saltuariamente utilizzati ciclosporina e talidomide; tuttavia l'evidenza della loro efficacia è limitata.

Particolarità del caso

- Il *trigger*: nessun agente appare chiaramente associato all'EM nel nostro paziente. L'anamnesi negativa per recenti processi infettivi, vaccinazioni e/o assunzione di farmaci ci fa propendere per un'infezione clinicamente inapparente, forse legata a una riattivazione di infezione erpetica (la sierologia era compatibile con pregressa infezione da HSV).

- La *ricorrenza precoce*: nel nostro paziente la ricorrenza è avvenuta durante lo stesso ricovero e potrebbe invece essere stata scatenata da un Rotavirus, virus non compreso tra gli agenti infettivi più frequentemente scatenanti l'EM.

- La *febbre*: è compresa tra i sintomi prodromici dell'EM; tuttavia, nel nostro paziente è stata piuttosto elevata e di lunga durata (7 giorni), nonostante la terapia corticosteroidica. La diagnosi di malattia di Kawasaki incompleta appariva improbabile, poiché nel nostro caso erano presenti solo la febbre e un criterio, l'EM.

Le pagine elettroniche (pagine verdi) riportano in breve alcuni contributi che compaiono per esteso sul sito web della rivista (www.medicobambino.com). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 549. *Medico e Bambino* propone la possibilità di pubblicare i "Protocolli di studio". Nella rubrica "Il commento" vengono discusse le ragioni e le prospettive di questa iniziativa. Su questo numero viene pubblicato il protocollo di studio che riguarda un RCT sull'uso comparativo dell'ondansetron vs domperidone nel vomito da gastroenterite. Il self help nell'ambulatorio del pediatra di famiglia è sempre più diffuso e richiede capacità tecniche nell'esecuzione ma soprattutto capacità nella sua interpretazione per renderlo davvero utile e non confondente (vedasi il Focus pubblicato a pag. 569 con l'esperienza dei pediatri di famiglia milanesi). Ne parla con la solita professionalità Lamberto Reggiani nella rubrica "Il punto su...", a proposito della conta dei globuli bianchi. Quattro storie cliniche molto diverse, ma di bella lettura e di sicuro interesse, vengono riportate nei "Casi contributivi" e nei "Casi indimenticabili". Ritorna la segnalazione di uno dei temi trattati nella rivista on line "Fin da piccoli": riguarda il bilinguismo precoce e l'impatto sullo sviluppo cognitivo. Non perdetevi i "Quiz di M&B" di questo mese: asma e allergia.