

# Sette lattanti rossi

## Dalla dermatite atopica ai difetti congeniti dell'immunità

ELENA ZAMUNER, ALBERTO TOMMASINI

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

*I sette lattanti rossi hanno dietro di sé dei problemi non correnti, anzi, dei problemi eccezionali. Tuttavia, all'esordio, un bambino rosso è solo un bambino rosso. Qualche volta ha soltanto un eczema, oppure un'estesa dermatite seborroica.*

### 1. UN ECZEMA HERPETICUM CHE ALLA FINE RISULTA ESSERE...

La storia clinica di R. inizia con un eczema al volto e al cuoio capelluto esordito al 3° mese di vita in allattamento materno e non completamente controllato dalla terapia topica (Figura 1). A 5 mesi di vita presenta un episodio febbrile cui si accompagna la comparsa di vescicole con importante alone eritematoso al volto e successiva evoluzione in lesioni crostose. La presenza di vescicole e l'intenso eritema suggeriscono una eziologia erpetica, mentre l'aspetto crostoso fa pensare a una impetiginizzazione secondaria. L'ipotesi diagnostica viene confermata dai tamponi per stafilococco aureo e per herpes virus e viene quindi avviata una terapia con aciclovir, targosid e antistaminico. Nonostante le sovrainfezioni (sia da herpes che da stafilococco) siano complicazioni possibili della dermatite atopica, vengono eseguiti alcuni esami per escludere la presenza di una immunodeficienza. In particolare la normalità del numero e della distribuzione dei subset di linfociti (L 5500/microlitro; CD4 o Thelper = 55%, CD8 o T suppressor = 14%, CD19 o B = 15%) rende molto improbabile una diagnosi di immunodeficienza combinata grave (SCID). La normalità del numero e del volume piastrinico consente di escludere una sindrome di Wiskott-Aldrich. Tranquillizzanti sono anche i livelli di

### SEVEN RED INFANTS

(Medico e Bambino 2003;22:512-516)

#### Key words

Primary immunodeficiency, Erythrodermia, Infant

#### Summary

Seven infants with severe dermatitis, diarrhoea and/or infections are described. A primary immunodeficiency (PID) was considered among the diagnostic hypotheses in all cases. Thrombocytopenia, hypereosinophilia, lymphopenia and Ig deficiencies were adjunctive elements to consider PID in 3 cases. In 5 out of 7 cases a PID was confirmed. In the 2 remaining cases, cutaneous infection and adverse reaction to drugs were the final diagnoses. We recommend a thorough diagnostic work up for PID in "red" infants with diarrhoea and/or severe infections.



Figura 1

immunoglobuline (IgA 19 mg/dl, IgG 342 mg/dl, IgM 47 mg/dl, IgE 256 mg/l).

Il trattamento viene completato con l'applicazione di eosina e con la pulizia delle lesioni con soluzione fisiologica, cui segue un breve ciclo di corticosteroidi sistemici. Nei mesi successivi il bambino ha avuto una ricaduta di dermatite da herpes virus, trattata con antivirale. È stato svezzato senza grandi problemi e la sua dermatite è ora ben controllata dal trattamento steroideo topico intermittente.

*In questo caso l'aspetto eritrodermico e infetto della cute poteva suggerire l'immagine delle dermatiti tipiche dei difetti immunologici gravi. Gli esami immunologici e l'andamento clinico hanno permesso però di escludere questa ipotesi e di confermare la **diagnosi di eczema atopico**. D'altra parte, una sovrainfezione virale e batterica non è rarissima nei lattanti con eczema attivo. Questo caso ci ricorda inoltre l'utilità di mettere in atto strategie che consentano di raggiungere una remissione completa (anche con l'uso dello steroide orale) che può essere successivamente mantenuta con la terapia topica.*

## 2. UN ECZEMA DEL LATTANTE CHE DIVENTA...

Il caso di L. risale a diversi anni fa. Il bambino viene alla nostra attenzione all'età di 6 mesi per il peggioramento di una dermatite comparsa al secondo mese di vita in allattamento materno. All'ingresso in ospedale il piccolo presentava una dermatite con macule eritematose diffuse a tutto il corpo con maggior interessamento del viso e con tendenza alla confluenza (Figura 2).

Inizialmente la dermatite interessava solo il viso e le pieghe, ed era controllabile con applicazione locale di crema steroidea. Tuttavia i genitori cercavano di limitare l'uso di questo farmaco, accettando la persistenza di un lieve eczema che tentavano di trattare con l'esposizione al sole. In seguito all'aggiunta del latte di formula, la sintomatologia sembra peggiorare. Il curante consiglia per questo l'applicazione locale di un antistaminico a base di pro-



Figura 2

metazina (Farganesse). Nonostante il trattamento la dermatite del bambino peggiora fino al quadro diffuso che osserviamo in ospedale.

Il bambino viene trattato con cortisone per bocca e viene sospesa la somministrazione dell'antistaminico. La dermatite scompare nell'arco di due giorni, e il piccolo viene rapidamente svezzato dal cortisone. Il peggioramento della dermatite viene interpretato come effetto collaterale della prometazina, scatenato dall'esposizione al sole, e viene consigliato di proseguire il trattamento con cortisonico locale due volte alla settimana e applicazione di crema emolliente per gli altri giorni.

*In questo caso la dermatite costituiva un segno isolato e l'associazione temporale con l'applicazione dell'antistaminico e con l'esposizione al sole suggeriva fortemente la **diagnosi di dermatite da farmaci**, confermata dalla risoluzione del problema, seguita alla sospensione del trattamento.*

*È noto infatti da tempo che la prometazina, appartenente al gruppo delle fenotiazine, è in grado di scatenare reazioni dermatologiche da fotosensibilità che si verificano nel 5% dei soggetti trattati con rash orticarioide o maculo-papuloso o porpora, dopo alcuni giorni o settimane dall'inizio della terapia. Le lesioni scompaiono rapidamente dopo l'interruzione del trattamento.*

## 3. UN'ERITRODERMIA DESQUAMATIVA CHE RISULTA...

A. viene alla nostra attenzione all'età di 3 mesi con un quadro acuto e grave, caratterizzato da febbre elevata, diarrea e dermatite. All'esame obiettivo il bambino è sofferente, presenta una eritrodermia desquamativa diffusa, particolarmente accentuata al volto, edema palpebrale, fontanella bombé. Il bambino aveva una storia di dermatite già dai primi giorni di vita, per la quale era passato dall'allattamento misto al latte di soia, senza peraltro alcun miglioramento. Vengono riferite anche una ritardata caduta del moncone ombelicale, una candidiasi orale e genitale, regredite con trattamento antimicotico, e una congiuntivite batterica nei mesi precedenti (Figura 3).

L'ipotesi diagnostica è di una sepsi che si è sviluppata in bambino con dermatite atopica grave. La presenza di leucocitosi (N 9620/microlitro, L 9880/microlitro) e l'elevazione degli indici di infezione (PCR 15,9 mg/dl) sembrano confermare questa ipotesi; viene pertanto instaurato un trattamento antibiotico con ceftriaxone. Inoltre, dati i bassi valori di immunoglobuline (IgA assenti, IgG 54 mg/dl, IgM 57 mg/dl), l'importanza della sintomatologia e la presenza di ipereosinofilia (E 1430/microlitro), viene posto il sospetto di un'immunodeficienza primitiva, e vengono praticate due somministrazioni di immunoglobuline in vena. A sostegno di una immunodeficienza sono anche la ritardata caduta del moncone ombelicale (interpretabile come inefficace formazione del tessuto di granulazione) e la candidiasi mucocutanea (anche se questa si è mostrata responsiva al trattamento). L'elevato



**Figura 3**

numero di linfociti e la normale distribuzione delle sottopopolazioni sembrano peraltro negare l'ipotesi. Anche la possibilità che la linfocitosi sia dovuta a cellule di origine materna in bambino con immunodeficienza congenita (*graft versus host* da linfociti materni) viene esclusa dall'analisi degli HLA sui leucociti periferici del bambino.

Nonostante la terapia sostitutiva con immunoglobuline e la terapia dell'eczema con steroidi e antibiotici, il bambino sviluppa successivamente due episodi di polmonite, un'infezione da citomegalovirus con localizzazioni multiple (encefalo, linfonodi, fegato) con esiti in corioretinite e neurite ottica. La diagnosi di immunodeficienza viene riconsiderata. Esegue, presso la Clinica Pediatrica di Brescia, un approfondimento che mostra un grave difetto di proliferazione linfocitaria in seguito allo stimolo del recettore CD3. Viene pertanto formalizzata una **diagnosi di immunodeficienza combinata grave** e si avvia il bambino al trapianto di midollo osseo.

*In questo caso la diagnosi di immunodeficienza era suggerita dal quadro grave e dall'associazione con la diarrea. Di fronte a indici sierologici ed ematologici apparentemente tranquillizzanti è stata però ancora la clinica, caratterizzata dalla ricorrenza di infezioni gravi, a condurre alla diagnosi finale.*

#### **4. UN ECZEMA EMORRAGICO CHE È...**

A. arriva presso il nostro Istituto a ventitre giorni di vita per il persistere di un quadro clinico caratterizzato da eczema, rettorragia e petecchie diffuse a tutto il corpo.

Già in prima giornata era stata riscontrata una piastrinopenia con valori di 34.000 piastrine/mm<sup>3</sup>, e con volume che variava da 6,5 a 7,9 fL (v.n. > 7 fL). Il dato era stato interpretato come possibile espressione di una sepsi o di una allo-immunizzazione materno-fetale (ma non erano presenti anticorpi anti-piastrine nella madre), ma né la terapia antibiotica né quella cortisonica e con immunoglobuline endovena si erano rivelate in grado di modificare il quadro. A quindici giorni di vita il piccolo ha iniziato a presentare feci diarroiche con tracce di sangue e muco, fino ad arrivare all'emissione di abbondante materiale ematico rosso vivo, e ha iniziato a sviluppare un eczema con tendenza a diffondersi a tutto il corpo. A questo punto il bambino viene trasferito al nostro ospedale.

La presenza di piastrinopenia (non responsiva al trattamento immunosoppressore) e dermatite in un neonato maschio fa pensare a una **sindrome di Wiskott-Aldrich**, sospetto che trova conferma anche in un difetto anticorpale (IgM 3 mg/dl) e in una ipereosinofilia (1100/microlitro). Il volume pia-

strinico ai limiti della norma non aiuta a definire maggiormente questa ipotesi. Una immunodeficienza combinata grave può essere esclusa sulla base di una conta e una distribuzione normale dei linfociti (CD4 40%, CD8 17.4%, CD3 53%, CD19 21%). Viene in ogni caso eseguito un puntato midollare che risulta nella norma e consente di escludere un'origine maligna della trombocitopenia. Per valutare l'origine della colite emorragica eseguiamo una colonscopia che mostra lesioni emorragiche (afte puntiformi, petecchie diffuse) e segni di flogosi (eritema e pus) in un quadro compatibile con la colite tipica della sindrome di Wiskott-Aldrich. L'indagine genetico-molecolare conferma la presenza della mutazione a carico del gene WASP, e il bambino viene messo in lista d'attesa per il trapianto di midollo.

*La sindrome di Wiskott-Aldrich è classicamente costituita dalla triade: eczema (con ipereosinofilia), piastrinopenia con microtrombociti, immunodeficienza. Il gene difettivo mappa sul braccio corto del cromosoma X, quindi il maschio è affetto dalla malattia mentre la femmina è portatrice, dato confermato nella mamma di A.*

*Il difetto molecolare che consegue alla mutazione comporta alterazioni del citoscheletro, di cui sono espressione i microtrombociti, il difetto dei microvilli, il difetto dell'immunità specifica (probabilmente legato a un'alterata cooperazione tra linfociti T e cellule presentanti l'antigene) e il difetto di chemiotassi. L'unica terapia risolutiva della malattia è rappresentata dal trapianto di cellule staminali ematopoietiche.*

#### **5. UNA DERMATITE SEBORROICA CHE DIVENTA...**

C., una piccola di 3 mesi, viene alla nostra attenzione perché presenta una dermatite importante che coinvolge tutto il corpo (*Figura 4*). La cute è diffusamente e intensamente eritematosa, con importante desquamazione e presenza di soluzioni di continuo secernenti a livello delle ascelle, dei genitali e in generale alle pieghe; le palpebre appaiono edematose e di colorito

rosso violaceo; è presente linfoadenomegalia laterocervicale, retroauricolare, ascellare e inguinale.

Vengono riferite all'età di un mese una stomatite aftosa tanto importante da essere trattata con aciclovir, e a due mesi un episodio di otite media acuta con perforazione timpanica. La dermatite era comparsa verso il mese e mezzo di età in allattamento materno esclusivo, e non si era modificata in seguito alla dieta materna. Nonostante diversi specialisti avessero rassicurato sulla diagnosi di dermatite atopica-seborroica, il curante decideva di inviarla al nostro Istituto con il sospetto di immunodeficienza primitiva.

Il sospetto viene confermato dal dosaggio delle immunoglobuline (le IgA e le IgM sono praticamente indosabili mentre le IgG di 841 mg/ml sono verosimilmente di origine materna), ma soprattutto da una relativa linfopenia (L 2700/microlitro = 3° percentile per l'età) con alterata distribuzione delle sottopopolazioni linfocitarie, con assenza di linfociti T CD4, presenza di linfociti CD8 con fenotipo di memoria e espansione dei Natural Killer (CD16 e CD56). L'analisi dell'HLA sui leucociti periferici consente di escludere che

queste cellule siano di origine materna. Il quadro di eritrodermia con linfoadenomegalia ed espansione di linfociti memoria in assenza di attecchimento di linfociti materni è evocativo della **sindrome di Omenn**, una immunodeficienza combinata grave, caratterizzata dall'alterata maturazione e selezione dei linfociti T. Di fatto le analisi effettuate presso il laboratorio della Clinica Pediatrica dell'Università di Brescia forniscono la conferma genetica della malattia.

*La sindrome di Omenn è stata descritta per la prima volta nel 1965; è un raro disordine genetico a trasmissione autosomica recessiva. L'età media di esordio dei sintomi è di 4 settimane. Il quadro clinico può comprendere: rash eritematoso/eritrodermia (98%), epatosplenomegalia (88%), linfoadenopatia (80%), infezioni ricorrenti (72%), alopecia (57%), eosinofilia (55%), linfopenia (o linfocitosi con anomala distribuzione delle sottopopolazioni), aumento delle IgE sieriche (91%), ipogammaglobulinemia (nei primi mesi l'attenzione deve essere rivolta prevalentemente ai valori di IgM e IgA). I cardini del trattamento prevedono: iso-*

*lamento in ambiente sterile, terapia sostitutiva con immunoglobuline in vena, profilassi antibiotica e antimicotica, terapia immunosoppressiva con steroide e con ciclosporina. Tutto questo in attesa del trapianto di midollo che rimane l'unica terapia risolutiva.*

## 6. UN'ERITRODERMIA DESQUAMATIVA CHE DIVENTA...

M. viene alla nostra attenzione a 15 giorni per una grave dermatite desquamante, associata ad arresto della crescita. La bambina mostra inoltre epatosplenomegalia, linfoadenopatia generalizzata. L'emocromo evidenziava una spiccata linfocitosi (27.000/microlitro) con relativa neutropenia (900/microlitro) e anemia (verosimilmente da depressione midollare). Risultavano normali le sottopopolazioni linfocitarie e i livelli di immunoglobuline, dati che deponevano contro l'ipotesi di una immunodeficienza. Una biopsia linfonodale suggeriva una istiocitosi di Langerhans o istiocitosi X, ma la diagnosi era difficilmente formalizzabile per l'assenza di alcuni marcatori (antigene T6 e granuli di Birbeck). Tuttavia questa era l'unica diagnosi operativa possibile e, di fronte alla gravità della sintomatologia e alla presenza di depressione midollare, si decise di seguire i protocolli terapeutici stabiliti per la forma sistemica di istiocitosi di Langerhans (antiblastico e prednisone). La terapia venne interrotta dopo 3 mesi dai genitori, avendo raggiunto una remissione parziale.

Dopo la terapia citostatica e immunosoppressiva la storia è stata caratterizzata da sintomi infiammatori (grave anemia emolitica autoimmune, dermatite e alopecia, enteropatia con malassorbimento, ipergammaglobulinemia) e infezioni ricorrenti broncopolmonari. Negli anni successivi si è resa evidente una immunodeficienza combinata atipica, caratterizzata da una linfopenia inaggravata con normale risposta in vitro dei linfociti T. Infine, a 14 anni, la persistenza di sintomi infiammatori anche a carico dell'intestino e di fatti infettivi ha lentamente condotto allo sviluppo di amiloidosi, senza che una diagnosi finale unificatrice fosse possibile.



Figura 4



**Figura 5**

*Né la diagnosi di istiocitosi né quella di immunodeficienza combinata sono in grado di spiegare l'intera storia. L'iniziale sindrome linfoproliferativa potrebbe richiamare i difetti di apoptosi, ma in queste patologie non è descritta una evoluzione in immunodeficienza. Una immunodeficienza congenita potrebbe spiegare i successivi sintomi infettivi e infiammatori, ma la linfocitosi, la normale distribuzione delle sottopopolazioni linfocitarie e la normalità delle prove di proliferazione linfocitaria in vitro nel primo mese di vita escluderebbero questa possibilità. Al di là della diagnosi specifica, anche in questo caso il quadro del "bambino rosso" ha meritato una precoce e aggressiva terapia immunosoppressiva.*

## **7. UN ECZEMA ESSUDATIVO, POI DESQUAMANTE E POI...**

L. viene alla nostra attenzione a un mese di vita per una dermatite con l'aspetto di un eczema gravissimamente essudativo con perdita di proteine, comparsa dopo l'introduzione del latte di formula (Figura 5). È presente anche diarrea con diminuzione dell'ac-

crescimento ponderale. La sintomatologia è importante e ingravescente, e non tende a migliorare con l'instaurazione di una dieta elementare. Riscontiamo eosinofilia e linfocitosi con linfociti attivati e con fenotipo di memoria (similmente ai casi 3 e 5). L'analisi dell'HLA nega la presenza di linfociti materni e gli esami immunologici funzionali risultano nella norma, rendendo improbabile la diagnosi di immunodeficienza. Lo scadimento delle condizioni generali del bambino induce ad avviare una nutrizione parenterale totale, accompagnata da terapia steroidea sistemica. Questo atteggiamento aggressivo non è tuttavia sufficiente a raggiungere una remissione completa, indicando indirettamente che anche l'ipotesi dell'allergia al latte non spiega il problema.

Nei mesi successivi si verificano diversi episodi di polmonite interstiziale, a eziologia incerta, accompagnati da peggioramento dell'eczema e della diarrea, interpretati come reazioni infiammatorie e autoimmuni, scatenate da infezioni (in due occasioni isolato l'Herpes virus dal lavaggio bronchiale) e trattate contemporaneamente con antivirali e corticosteroidi. La biopsia in-

testinale mostra un quadro compatibile con l'enteropatia autoimmune. Si fa strada l'ipotesi di una malattia che ancora non conosciamo, caratterizzata da una disreattività immunologica, e la terapia si arricchisce presto di un farmaco immunomodulatore di fondo, la ciclosporina, che consente un miglior controllo della malattia.

La comparsa in tempi successivi di anemia emolitica, alopecia e diabete insulino-dipendente conferma questa ipotesi. Una ricerca nella letteratura scientifica consente di accostare il caso di L. a una grave sindrome genetica con trasmissione legata al cromosoma X e caratterizzata da psoriasi, enteropatia e diabete, che conduce spesso a morte nel primo anno di vita (successivamente indicata con l'acronimo **IPEX, Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked**).

*La diagnosi viene confermata dalla identificazione di una mutazione del gene FOXP3, situato sul cromosoma X. Recentemente è stato dimostrato che questo gene riveste un ruolo fondamentale nella formazione di alcuni linfociti implicati nei processi di tolleranza immune. Questo renderebbe conto non solo delle reazioni verso il self ma anche della incapacità di controllare la risposta verso antigeni estranei, che possono avere, come sembra avvenire nella storia di L., un ruolo nel riaccendere reazioni autoimmuni.*

### **MESSAGGI CHIAVE**

- ❑ L'eczema grave nei primi mesi di vita può far pensare a una immunodeficienza combinata grave (SCID). La diagnosi precoce è in questi casi fondamentale per effettuare con maggior successo il trapianto di midollo osseo.
- ❑ Gli esami di screening immunologico (conta leucocitaria con formula, numero e volume piastrinico, dosaggio delle immunoglobuline) consentono nella maggior parte dei casi di identificare una immunodeficienza, ma in presenza di un quadro clinico suggestivo (dermatite, diarrea, infezioni, arresto di crescita) la valutazione immunologica deve essere più approfondita.