

Un caso di eritema multiforme severo ricorrente

Sara Ciccone¹, Alessia Paladini¹, Doriana Lacorte¹,
Cristina Malaventura¹, Rachele Serino¹, Anna Rosa Virgili²

¹Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna,
Ferrara 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

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

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, R. viene nuovamente condotto presso il nostro Ambulatorio di Accettazione Pediatrica, dove 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 1-4*). Non sono visibili aspetti bollosi o emorragici, né risultano compromessi mucose e orifici. La restante obiettività cardio-respiratoria e addominale è nella norma; non sono presenti linfadenomegalie. Il faringe è lievemente iperemico.







Figure 1-4. Manifestazioni cutanee toraco-addominale (1), dorsale (2), cervico-facciale (3) e palmare (4) di eritema multiforme presentate dal nostro paziente.

Gli esami ematochimici, sierologici e colturali mostrano un 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.

Il paziente 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 periorifizio e periorbitario, abbattimento e malessere generalizzato, progressiva inappetenza) e del prurito.

Nel corso del ricovero si assiste al progressivo sfebbramento del piccolo, fino all'apiressia, giunta in 7° giornata. 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 eritematosi-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 mucosa¹.

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 sindrome di Steven Johnson (SJS) e l'epidermiolisi tossica (sindrome di Lyell). Attualmente è accettato che l'EM, con il suo minimo coinvolgimento mucosale e cutaneo, sia da considerarsi un'entità a se stante².

EZIOLOGIA

Lo sviluppo dell'EM è stato associato principalmente all'azione di trigger infettivi e farmacologici in soggetti probabilmente geneticamente predisposti (*Tabella I*).

Gli agenti più comunemente associati a EM sono herpes simplex virus (HSV), *Mycoplasma pneumoniae* e alcune specie fungine³. Una percentuale considerevole di casi di EM viene definita idiopatica, in quanto privi di una storia clinica suggestiva di infezione o di assunzione recente di farmaci.

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: gli antigeni e il DNA di HSV sono presenti infatti nelle porzioni di cute inte-

ressata dalle lesioni ma non nella cute sana circostante⁴. Tuttavia, pazienti con EM herpes-associato possono avere riattivazione di HSV senza EM o EM senza infezione HSV clinicamente apparente. In uno studio su 63 pazienti con EM, HSV DNA fu rinvenuto (tramite PCR su campioni biotipici cutanei) nel 60% dei pazienti con diagnosi clinica di EM da ricorrenza erpetica e nel 50% di pazienti con EM ricorrente idiopatico. In un altro studio è stato valutato il genotipo

di HSV nelle lesioni cutanee di pazienti con EM associato a herpes: 66,7% dei casi vennero attribuiti a HSV, 1, 27,8% a HSV-2 e 5,6% a coinfezione HSV-1 e -2. La presenza inoltre di antigeni leucocitari umani B62, B35 e DR53 è associata a un aumento del rischio di EM HSV- indotto^{4,7}.

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'esposizione⁵.

Tabella 1. Cause di eritema multiforme.

Infezioni	Farmaci	Altro
- HSV 1 e 2 - <i>Mycoplasma pneumoniae</i> - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> - Streptococco di gruppo A - Epatite B - EBV - <i>Francisella tularensis</i> - <i>Yersinia</i> - Enterovirus - Istoplasmosi - Coccidioidomicosi - altri virus (VZV, HCV, CMV, HIV)	- Barbiturici - Idantoina - FANS - Penicillina - Antibiotici (penicillina, sulfonamidi, isoniazide, tetraciline, cefalosporine, chinolonici) - Anticonvulsivanti (fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina ecc.) - Anti-ipertensivi (captopril, candesartan cilexetil) - Allopurinolo - Metformina - Antidepressivi (bupropione)	Neoplasie (leucemia, linfoma) Terapia radiante Luce solare Gravidanza Vaccinazioni (difterite, tetano, HBV, vaiolo) EM idiopatico

PATOGENESI

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 mononucleari e cheratinociti può contribuire alla morte delle cellule epidermiche e alla comparsa dei sintomi costituzionali. Infatti l'aspetto microscopico mostra un cospicuo infiltrato linfocitario con edema. Recentemente è stata messa in evidenza anche una predisposizione genetica per EM, che colpisce i soggetti con aplotipo HLA-B15 e DQW3⁵.

CLINICA

L'eritema multiforme 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. Le lesioni di un particolare episodio compaiono tipicamente entro 72 ore dall'esordio e tendono a rimanere fisse. La maggior parte dei pazienti presenta un unico episodio, anche se sono possibili le recidive.

L'eruzione si presenta tipicamente con numerose manifestazioni morfologiche della cute (da qui il termine "multiforme"), variando tra macule eritematose, papule, vescicole, bolle o placche simil-orticaria, fino a macchie di eritema confluyente; essa può essere asintomatica o accompagnarsi a 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 svariati centimetri di diame-

tro. 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 un'iperpigmentazione melanica, con la presenza di macchie brune che risolvono generalmente nel giro di qualche mese.

Le lesioni mucose se presenti sono vescico-bollose e coinvolgono la mucosa nasale, genitale, anale, congiuntivale ma soprattutto quella orale⁴.

Una classificazione datata ma didattica distingue tra:

-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.

DIAGNOSI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi di eritema multiforme è principalmente clinica e viene posta grazie al riconoscimento della lesione tipica, in alcuni casi coesistente all'eruzione erpetiforme. La biopsia cutanea non è necessaria, in quanto aspecifica. Gli esami di laboratorio possono confermare un sospetto clinico, soprattutto in presenza di un'anamnesi patologica prossima suggestiva di un contatto con uno specifico microrganismo o di segni d'in-

fezione conclamata (ad es. HSV), ma non sono necessari né dirimenti.

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

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

- **Eruzione orticarioide:** in questo caso tuttavia le lesioni non sono fisse come nell'EM ma scompaiono nel giro di 24 ore e 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.
- **Malattia di Kawasaki incompleta:** da considerare in caso di febbre sine causa di durata ≥ 5 giorni associata a 2-3 delle caratteristiche principali della MK6.

Le altre diagnosi differenziali sono riassunte nella *Tabella II*.

Tabella II. Diagnosi differenziale dell'EM.

EM Precoce	EM conclamato	EM bolloso
Eruzioni cutanee da farmaci	Eritema figurato Eritema anulare centrifugo	Malattia bollosa autoimmune
Eritema solare	LES	
Orticaria Orticaria vasculite	Vasculiti (Kawasaki, Behçet, vasculite allergica, poliartrite nodosa)	
Esantemi virali	Pitiriasi rosea	
Altre reazioni da ipersensibilità	Dermatosi lineare IgA	

PROGnosi

L'EM si risolve spontaneamente in 3-5 settimane senza sequele, ma può ricorrere. I pazienti in cui ricorre possono presentare diversi episodi per anno. In uno studio su 65 pazienti con EM ricorrente, il numero medio di attacchi per anno risultò essere di 6 (range 2-24)⁷.

TRATTAMENTO

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 scatenante⁸.

I casi lievi di EM non richiedono trattamento⁹. 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 giornalieri per una o due settimane, quindi calato rapidamente. Comunque, il suo utilizzo è 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 EM¹⁰.

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 limitata⁸.

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 MK incompleta (vedi paragrafo Diagnosi e diagnosi differenziale) appariva improbabile, poiché nel nostro caso erano presenti solo la febbre e un criterio, l'EM.

Bibliografia

- Isik SR, Karakaya G, Erkin G, Kalyoncu AF. Multidrug-induced erythema multiforme. J Invest Allergol Clin Immunol 2007;17:196-8.
- Williams PM, Conklin RJ. Erythema multiforme: a review and contrast from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Dent Clin North Am 2005;49:67-76.
- González-Delgado P, Blanes M, Soriano V, Montoro D, Loeda C, Niveiro E. Erythema multiforme to amoxicillin with concurrent infection by Epstein-Barr virus. Allergol Immunopathol 2006;34:76-8.
- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th Edition. 2004.
- Lagoudianakis E, Pappas A, et al. Recurrent erythema multiforme after alcohol ingestion in a patient receiving ciprofloxacin: a case report. Cases J 2009;2:7787.

- Marchesi A, Gonfiantini M, de Zorzi A, et al. La malattia di Kawasaki: diagnosi, stratificazione di rischio e strategie terapeutiche. *Area pediatrica* 2006;5:I-XVII.
- Schofield JK, Tatnall FM, Leigh IM. Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients. *Br J Dermatol* 1993;128:542-5.
- Lamoreux MR, Sternbach MR, Hsu WT, Erythema multiforme. *Am Fam Physician* 2006;74:1883-8.
- Habif TP. Hypersensitivity syndromes and vasculitis. In: *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. 4th ed. New York, NY: Mosby 2004:626-34.
- Huff JC. Erythema multiforme and latent herpes simplex infection. *Semin Dermatol* 1992;11:207-10.