

CASO CONTRIBUTIVO

Due sorelle con glossite e stenosi esofagea

Jacopo Barp, Alessandra Montemaggi, Monica Paci, Ilaria Cianchi, Paola Pelosi, Paolo Lionetti

Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Università di Firenze, Ospedale Meyer, Firenze

Indirizzo per corrispondenza: paolo.lionetti@unifi.it

Two sisters with glossitis and esophageal stenosis

Key words: Lichen planus, Glossitis, Esophageal stenosis, Oral mucosal lesions

Abstract

The Authors present the case of an 11-year-old Eritrean girl with a 3-year history of glossitis and dysphagia due to esophageal stenosis, eating difficulty and risk of malnutrition. After an extensive workout the diagnosis of Lichen Planus (LP) was made. Retrospectively the same diagnosis was then made also for her sister who had esophageal stenosis without oral active lesions. LP is a chronic inflammatory disorder of unknown etiology affecting mainly skin and the involvement of mucous membranes, hairs and nails is also possible. Although relatively common in adults, it is a rare disease in childhood, and only a few cases are reported in literature. Lichen Planus should be considered in the differential diagnosis of oral mucosal white patches in children, particularly those of Asian and African origins.

ABSTRACT

CASO CLINICO

Riportiamo il caso di una bambina eritrea di 11 anni giunta alla nostra osservazione per la presenza di glossite cronica e disfagia per i solidi.

Dall'anamnesi patologica remota non emergevano dati di rilievo. L'anamnesi patologica prossima evidenziava la comparsa, nei tre anni precedenti, di un'eruzione non meglio specificata sulla superficie dorsale della lingua, seguita da disepitelizzazione e fissurazione, con sensazione dolorosa e conseguente difficoltà ad alimentarsi. Venivano inoltre riferiti, negli ultimi due anni, saltuari episodi di disfagia per i cibi solidi, mai per quelli liquidi. Nella storia clinica non risultava nessun episodio di ingestione di sostanze caustiche.

Per un analogo quadro clinico, presso il nostro servizio di Gastroenterologia, è seguita dal 2007 la sorella minore della

paziente, giunta alla nostra osservazione per eseguire accertamenti in merito a disfagia e arresto della crescita staturo-ponderale. La bambina presentava anche disepitelizzazione della superficie dorsale della lingua, senza la presenza di chiare lesioni ulcerative. Nonostante i vari accertamenti eseguiti e le ripetute EGDS (che hanno messo in evidenza una stenosi esofagea serrata, sottoposta a dilatazioni per via endoscopica con Hegar), non si è mai giunti a una diagnosi eziologica specifica.

Alla prima visita in regime di DH, la bambina appariva in discrete condizioni generali; i dati auxologici mostravano una crescita staturo-ponderale al di sotto del 3° centile per il peso (21,4 kg) e del 3° centile per l'altezza (129,5 cm), l'esame obiettivo toracico e cardiaco risulta nella norma. A livello cutaneo erano presenti lesioni micro papulose rilevate, prevalentemente localizzate alla regione laterale dei piedi, ginocchia, gomiti e, più diradate, agli arti superiori e inferiori e alla superficie posteriore del tronco. Tali lesioni si risolvevano con desquamazione e leucodermia. Veniva inoltre precisata la comparsa di prurito alla fotoesposizione e al calore. Nel cavo orale era presente una lesione ulcerativa coperta di fibrina a livello del terzo medio della superficie dorsale della lingua.

La bambina è stata sottoposta a esami ematici di primo livello che sono risultati nella norma, a eccezione di indici di flogosi lievemente alterati e aumento delle IgG. Per il quadro cutaneo è stata richiesta una consulenza dermatologica che ha posto indicazione a eseguire biopsia cutanea nel sospetto di Lichen Planus/Porocheirosi.

Durante il ricovero sono stati effettuati esami ematici di approfondimento che hanno evidenziato normalizzazione degli indici di flogosi; gli screening per l'autoimmunità e quello virologico (HIV, HBV, HCV) sono risultati tutti negativi. Nella norma anche ASCA, ANCA e screening per la celiachia. L'ecografia dell'addome superiore non ha messo in evidenza alcuna alterazione. Per indagare le cause della disfagia è stato eseguito Rx all'apparato digerente (esofago-duodeno) con m.d.c., che ha evidenziato una sub stenosi del terzo superiore dell'esofago, tra C6 e C7, in assenza di dilatazione del lume a monte. È stata inoltre effettuata una consulenza odontostomatologica che ha rilevato la presenza di una grave lesione ulcerativa a livello del dorso e dei margini laterali della lingua, accompagnata da lesioni lichenoidi reticolari della guancia interna e della stessa lingua; è stata prelevata biopsia a livello della mucosa geniena e il referto istologico ha confermato il sospetto di Lichen Planus Orale (LPO). È stata suggerita la possibilità che la malattia orale avesse coinvolto anche l'esofago, ed è stata iniziata una terapia steroidea sistemica con prednisone 1 mg/kg/die. A un controllo successivo veniva riferito un miglioramento soggettivo della sintomatologia dolorosa e della disfagia con ripresa dell'alimentazione e buon recupero staturo-ponderale (altezza 130,5 cm, peso 26,5 kg). Le lesioni cutanee apparivano miglio-

te ma persistevano praticamente invariate le lesioni al cavo orale; per tale motivo è stato ritenuto opportuno proseguire la terapia cortisonica con 15 mg/die di prednisone, iniziando nello stesso tempo una terapia di fondo con azatioprina 25 mg/die per limitare, in futuro, il ricorso ai corticosteroidi. A un successivo controllo, effettuato due settimane dopo il precedente, la bimba stava bene (venivano riferiti solo 3 episodi di difficoltà alla progressione del bolo alimentare), i dati auxologici avevano subito un ulteriore, lieve, incremento e le lesioni orali apparivano migliorate, con una parziale riepitelizzazione della superficie linguale. Si è deciso di proseguire la terapia cortisonica con lenta riduzione del dosaggio, aumentando nel frattempo l'azatioprina a 50 mg/die. Il riscontro alla EGDS di stenosi esofagea in corrispondenza del terzo superiore dell'esofago, insieme alla rivalutazione del caso della sorella con biopsie del cavo orale, ha consentito di porre nelle due bambine la stessa diagnosi di Lichen Planus a manifestazione muco-cutanea.

DISCUSSIONE

Il Lichen Planus è una condizione patologica a origine complessa e multifattoriale¹. Si tratta di una malattia muco-cutanea la cui base patogenetica sembra riconducibile a una risposta infiammatoria cellulo-mediata (Linfocita T-dipendente)²⁻⁴ che fa seguito a un cambiamento antigenico indotto nella cute o nelle mucose in pazienti predisposti⁵. Carrozzo e Bai, in due studi indipendenti^{5,6}, hanno identificato come evento chiave e iniziale del Lichen Planus l'aumentata produzione, indotta geneticamente, di citochine Th 1, e hanno ipotizzato che i polimorfismi delle citochine siano alla base delle differenze di sviluppo delle lesioni: l'aumentata produzione di INF-gamma favorirebbe la comparsa di malattia unicamente a livello orale mentre una produzione prevalente di TNF-alfa determinerebbe anche la comparsa di lesioni cutanee. Vi sono evidenze di associazione del Lichen Planus con alcune malattie autoimmuni¹ (lupus eritematoso sistemico, pemfigo, sindrome di Sjögren ed epatiti autoimmuni), e del ruolo scatenante che possono giocare fattori come infezioni virali (HBV, HCV), impiego di materiali dentali, farmaci, eventi di vita stressanti⁷.

Risulta difficile risalire a dati epidemiologici riguardanti il Lichen Planus in età evolutiva. Gli studi specifici presenti in letteratura sono pochi e riguardano prevalentemente "case-reports" condotti su un numero limitato di pazienti^{1,8-10}. Il Lichen Planus è considerato molto raro nei bambini¹¹, con una percentuale di manifestazione al di sotto dei 20 anni pari a circa il 2-3% dei casi totali^{12,13}. Una prevalenza di malattia più elevata è stata segnalata nelle popolazioni dell'Africa sub-sahariana e del subcontinente indiano^{9,10}. Non esistono dati specifici sulla distribuzione nella popolazione eritrea, a cui appartengono le due pazienti seguite nel nostro centro. Dal punto di vista clinico il Lichen Planus Cutaneo (LPC) si presenta nella sua forma classica come un'eruzione papulare con elementi poligonali violacei, pruriginosi, ad apice smusso, localizzati tipicamente agli arti (superficie flessoria di avambracci, polsi e caviglie), ma che possono comparire anche a livello del volto, del collo e del tronco. Nelle pelli scure il colore delle papule è più spesso nero, marrone o rosso

porpora, e l'iperpigmentazione persistente¹⁴. Esistono numerose varianti, dovute al fatto che le papule hanno la tendenza a confluire in elementi figurati (Lichen Planus lineare, ipertrofico, atrofico). Il Lichen Planus Cutaneo entra in diagnosi differenziale con malattie della pelle causate da difetti della cheratinizzazione (Porocheatosi) e con l'acrodermatite di Giannotti-Crosti, una dermatite eruttiva tipica dell'età pediatrica, non pruriginosa e a risoluzione spontanea, caratterizzata da elementi papulari rossastri, monomorfi e simmetrici, localizzati a livello delle guance, dei glutei e degli arti, con risparmio peculiare del tronco, delle pieghe cutanee e delle mucose. Nei bambini con LP il coinvolgimento della mucosa orale è considerato un evento poco frequente e molto più raro rispetto agli adulti^{1,8,9,12,13}.

Le lesioni possono manifestarsi in qualunque ambito della mucosa buccale: sui margini laterali e sul dorso della lingua, sulle gengive, sulle labbra e sul palato duro. Le forme di presentazione possono essere varie: ipercheratosica, reticolare (con le cosiddette "strie di Wickham", spesso simmetriche), atrofica-eritematosa o erosiva-ulcerativa, con disepitelizzazione, fissurazione e ulcerazione; segni e sintomi associati a questa condizione sono sensazione di bruciore aggravata dall'ingestione di solidi o liquidi, vero e proprio dolore, sanguinamento. Contrariamente al Lichen Planus Cutaneo, che è considerato una condizione auto-limitante, il Lichen Planus Orale (LPO) ha un andamento cronico, raramente va incontro a remissione spontanea⁸ e può essere fonte di una significativa morbidità¹⁵. La diagnosi di Lichen Planus è essenzialmente clinica, ma può essere supportata, nei casi dubbi, dall'esame istologico. L'iter diagnostico è stato inizialmente orientato verso un quadro di disvitaminosi dovuto a malnutrizione, ma non vi sono stati elementi che abbiano confermato tale ipotesi. Trattandosi di un coinvolgimento contemporaneo di mucosa buccale ed esofagea è stata esclusa a livello anamnestico la possibilità che le lesioni rappresentassero la conseguenza dell'ingestione accidentale di sostanze caustiche o in un remoto ambito di autolesionismo o di una sindrome di Munchausen by proxy. Nell'orientamento diagnostico differenziale delle lesioni orali andrebbe tenuta presente anche la malattia di Riga-Fede, una rara condizione infiammatoria benigna tipica di lattanti con dente neonatale o di bambini affetti da psicosi o da grave ritardo mentale, caratterizzata da ulcerazioni della mucosa orale come risultato del contatto traumatico continuativo sulle cuspidi dentarie.

Da ricordare infine la stomatite aftosa recidivante e la lingua a carta geografica, che risulta però quasi sempre asintomatica. Anche se non abbiamo identificato nessuno degli ascendenti delle due pazienti affetto da malattia, la presenza dello stesso quadro clinico in entrambe le sorelle fa supporre che si tratti di una forma familiare. La possibilità che il Lichen Planus si presenti in tale forma è effettivamente nota, ma considerata rara, con una percentuale di incidenza che varia dall'1% all'11% del totale dei pazienti affetti da Lichen Planus¹⁶. La storia familiare è più spesso positiva nel Lichen Planus a presentazione infantile rispetto a quella adulta⁸. Rispetto al Lichen Planus sporadico, la forma familiare è caratterizzata da una più precoce età di insorgenza, da una presentazione clinica atipica, grave, variabile fenotipicamente, e con elevata tendenza a cronicizzare¹⁶. Nei caratteri di atipicità rientrereb-

be anche il coinvolgimento dell'esofago. La presenza nelle due sorelle di malattia a livello esofageo infatti rappresenta un evento che non trova precedenti in età pediatrica, poiché fino ad ora è stato descritto esclusivamente in soggetti adulti, in prevalenza di sesso femminile¹⁷. La prognosi a lungo termine della malattia non è conosciuta, e non c'è accordo sul trattamento da intraprendere^{9,18}. I fattori precipitanti e gli irritanti dovrebbero essere identificati ed eliminati. La terapia farmacologica si avvale fondamentalmente di farmaci immunosoppressori¹⁸. Dose ottimale, durata, sicurezza e reale efficacia del trattamento restano però attualmente in gran parte poco conosciuti¹⁸. Tra i farmaci topici per il Lichen Planus

Orale rientrano i corticosteroidi (clobetasolo, triamcinolone), i retinoidi (tretinoina o isotretinoina), la ciclosporina, il tacrolimus o il pimecrolimus^{9,18}. Gli agenti sistemici possono essere impiegati se le lesioni sono gravi, diffuse e coinvolgono cute e altre mucose, o se la malattia non risponde al trattamento locale¹⁸. Possibilità terapeutiche sono rappresentate dai corticosteroidi (prednisone), dall'azatioprina, dalla griseofulvina e dall'idrossiclorochina. Sono stati infine proposti farmaci biologici, e modalità di trattamento non farmacologiche (fototerapia, chirurgia, laser-terapia), ma la loro effettiva applicabilità deve essere ancora dimostrata¹⁸.



Figura 1. Lesione ulcerativa coperta di fibrina a livello della superficie dorsale della lingua.



Figura 2. Eruzione cutanea micropapulare sul dorso della paziente. Le stesse lesioni erano presenti sulla regione laterale dei piedi e a livello delle superfici estensorie degli arti superiori e inferiori.

Bibliografia

- Alam F, Hamburger J. Oral mucosal lichen planus in children. *Int J Paediatr Dent* 2001;11:209-14.
- Vincent SD, Fotos PG, Baker KA, Williams TP. Oral lichen planus: the clinical, historical, and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:165-71.
- Scully C, Beyli M, Ferreira MC, et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9:86-122.
- Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:593-619.
- Carrozzo M, Ubaldi de Capei M, Dametto E, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma polymorphism contribute to susceptibility to oral lichen planus. *J Invest Dermatol* 2004; 122:87-94.
- Bai J, Lin M, Zeng X, et al. Association of polymorphisms in the human IFN-gamma and IL-4 gene with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese cohort. *J Interferon Cytokine Res* 2008;28: 351-8.
- Scully C, Eisen D, Carrozzo M. Management of oral lichen planus. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:287-306.
- Laeijendecker R, Van Joost T, Tank B, Oranje AP, Neumann HA. Oral lichen planus in childhood. *Pediatr Dermatol* 2005;22:299-304.
- Kanwar AJ, De D. Lichen planus in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:366-72.
- Kanwar AJ, De D. Lichen planus in childhood: report of 100 cases. *Clin Exp Dermatol* 2009;35:257-62.
- Solomon LM, Ehrlich D, Zubkov B. Lichen planus and lichen nitidus. In: Harper J, Oranje A, Prose N, editors. *Textbook of Pediatric Dermatology*. 2nd Ed. Oxford UK: Blackwell Publishing 2006; p. 801-12.
- Handa S, Sahoo B. Childhood lichen planus: A study of 87 cases. *Int J Dermatol* 2002;41:423-7.
- Walton KE, Bowers EV, Drolet BA, Holland KE. Childhood lichen planus: demographics of a U.S. population. *Pediatr Dermatol* 2010;27:34-8.
- Cook GC and Zumla AI, editors. *Manson's Tropical Diseases*, 22nd Ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier 2009; p. 367.
- Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002;46: 207-14.
- Bermejo-Fenoll A, López-Jornet P. Familial oral lichen planus: presentation of six families. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:e12-5.
- Chandan VS, Murray JA, Abraham SC. Esophageal lichen planus. 2008;132:1026-9.
- Carrozzo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatol* 2009;58:519-37.