

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VI

Ottobre 2003

numero 8

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Un caso di istiocitosi con interessamento cutaneo e edema

A. Franzil, R. Meneghetti, M. Lazzerini, C. Trevisiol, L. Calligaris

Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Indirizzo per corrispondenza: rosanna_meneghetti@virgilio.it

L., bambino di 11 mesi, giunge alla nostra osservazione con questa storia:

- dermatite, caratterizzata da eritema, desquamazione e lieve prurito, localizzata inizialmente ai glutei. Il quadro clinico era stato interpretato come dermatite atopica. Messo in dieta priva di latte vaccino e successivamente anche di soia, tuttavia senza miglioramento. Falliti i tentativi di trattamento con eosina, pomate all'ossido di zinco, blandi cortisonici locali. La crescita risultava regolare.
- Nell'ultimo mese prima del ricovero la dermatite era peggiorata, con diffusione al tronco ed arti, inoltre la mamma aveva notato la comparsa di gonfiore palpebrale quando il bimbo dormiva a viso rivolto in giù. Nei giorni successivi aveva notato gonfiore ai piedi ed alle mani. Il giorno precedente al ricovero erano stati eseguiti alcuni esami ematochimici che dimostravano importante ipoproteidemia (3.2 gr/dl) con ipogammaglobulinemia (gamma 5,4%). All'esame urine non proteinuria.

Quando è giunto alla nostra osservazione il bambino appariva pallido, sofferente e con importantissimo anasarca. Fegato palpabile a 2 cm dall'arcata costale, ma ciò che appariva più evidente era una diffusa dermatite desquamativa ed eritematosa, non essudativa, con infiltrazione ed elementi petecchiali, localizzata a tronco ed arti, ma non nelle pieghe. Dagli esami successivi risultava una compromissione multiorgano: deficit del midollo osseo (anemia normocitica: Hb 7.7gr/dl MCV 77fl ferritina 51, leucopenia: gb 2.780 di cui 1.400 neutrofili, 1.200 linfociti), sindrome da malassorbimento (steatorrea massiva, rachitismo), insufficienza epatica (grave deficit di coagulazione: INR 1.63, PT 54, PTT 1.04, fibrinogeno 86, ATIII 55, solo lieve aumento delle transaminasi, deficit di sintesi di colinesterasi). Di fronte a tale quadro non sembravano convincenti né l'ipotesi di un deficit immunologico con quadro dermatologico (tipo Omenn), né un quadro intestinale primario, sul modello di celiachia o fibrosi cistica (per quanto descritta per queste due ultime ipotesi la possibile evoluzione in malnutrizione grave con anasarca ed insufficienza epatica). Rimaneva infatti da spiegare il quadro cutaneo ed erano sospette le alterazioni ematologiche. Inoltre scarsa assunzione di glutine, EMA negativi, curva di crescita non suggestiva di fibrosi cistica. In verità le caratteristiche delle lesioni cutanee

“parlavano da sole” ad un occhio esperto: la tendenza infiltrativa, le sedi e la mancata risposta alle modificazioni della dieta non corrispondevano ad una dermatite atopica. L'ipotesi sostanzialmente obbligata, per il quadro cutaneo e per la compromissione multiorgano, era quella di un'istiocitosi a cellule di Langerhans o istiocitosi X. In accordo con questo sospetto diagnostico sono state eseguite biopsie multiple a livello midollare, duodenale, gastrico e cutaneo, che hanno dimostrato l'infiltrazione istiocitaria (biopsia cutanea positiva per il marcatore specifico CD1A, midollo osseo con istiociti a sincizio cellulare). Biopsia digiunale inoltre con quadro di appiattimento completo dei villi. Le condizioni del bambino sono progressivamente migliorate con la terapia di supporto (infusioni di plasma, albumina e diuretici, vitamina K) con perdita di quasi due chili di peso in 10 gg. Il trattamento steroideo, avviato per le gravi condizioni del bambino in base ad una diagnosi fortemente orientata all'istiocitosi, già dopo 7 giorni di terapia ha dimostrato efficacia sul quadro cutaneo, sulla funzionalità epatica (miglioramento di tutti i parametri), ed intestinale (meno steatorrea). Al decimo giorno di ricovero il riscontro dei CD1A specifici ha permesso il trasferimento presso l'Unità di Emato-oncologia per la chemioterapia specifica (steroidi, methotrexate, vinblastina).

DISCUSSIONE:

Le istiocitosi sono un gruppo di disordini abbastanza eterogeneo, caratterizzato da infiltrazione ed accumulo di cellule del sistema reticolo endotelio nei tessuti coinvolti. Recentemente è stato proposto un sistema classificativo su base istopatologica, che distingue, appunto in base alla cellula coinvolta, in istiocitosi di classe I (a cellule di Langerhans), di classe II (macrofagi in atteggiamento emocitofagico o macrofagi vacuolati), di classe III (cellule blastiche). L'istiocitosi di classe I o a cellule di Langerhans, o istiocitosi x, malgrado l'omogeneità citologica, ha ampia variabilità clinica, prognostica e conseguentemente terapeutica, dalla forma unilocalizzata (granuloma eosinofilo), alla forma generalizzata, acuta o cronica, potenzialmente maligna. Ha un'incidenza di 5 nuovi casi/anno su 1.000.000 di bambini sotto i 15 anni, più frequente nei maschi e con picco di incidenza tra 1 e 3 anni. L'eziopatogenesi non è nota, un'ipotesi è che, in una fase precoce della maturazione degli istiociti a livello midollare, un'infezione (virale?), od una mutazione somatica alteri la funzionalità di queste cellule, con produzione di citochine pro-infiammatorie (IL2, IFNalfa, IL1, PGE2), e lesione dei tessuti circostanti. Si distinguono forme localizzate e forme disseminate. Le forme localizzate (in genere cute, osso, linfonodi) hanno buona prognosi e necessitano di un trattamento minimo o addirittura nullo. In genere si tratta di bambini grandicelli (seconda infanzia e adolescenza) con un riscontro diagnostico accidentale o un esordio lento. Corrispondono alla vecchia denominazione di granuloma eosinofilo. Le for-

me disseminate sono più frequenti nei bambini piccoli (sotto i 3 anni), possono avere insorgenza acuta, a volte fulminante, o progredire subdolamente per mesi. Presentano sempre manifestazioni sistemiche (febbre, anoressia, irritabilità, calo ponderale). L'interessamento epatico, midollare e polmonare caratterizza forme sistemiche ad evoluzione più rapida. Corrispondono alla vecchia dizione di malattia Letterer-Siwe. Non frequentemente, ma è possibile il passaggio da una forma localizzata ad una forma sistemica. La modalità di presentazione cutanea è "poco pensata", molto spesso male interpretata e quindi causa di ritardo diagnostico (nel nostro caso dermatite atopica, ma in letteratura si fa riferimento anche alla scabbia). Tuttavia la cute è coinvolta nel 60% delle forme sistemiche, spesso come prima sede di malattia. Le lesioni cutanee tipiche difficilmente si dimenticano: sono lesioni maculo-papulose, bruno-giallastre con a volte componenti petecchiale-emorragica, con sedi tipiche (ascella, inguine, regione perianale e retroauricolare, cuoio capelluto). Malassorbimento, ritardo di crescita, vomito, diarrea, enteropatia proteino disperdente, sono elementi che orientano per un interessamento dell'intestino, probabilmente sottostimato (descritto in non più del 5% dei casi in letteratura), perché evidente solo per localizzazioni massive. Istologicamente, come nel nostro caso, la flogosi può determinare appiattimento dei villi digiunali (quadro simil-celiachia). Il coinvolgimento epato-splenico (20-30%) può essere primario o su base ostruttiva (linfadenopatia periportale). Può evolvere in cirrosi biliare. Come il coinvolgimento midollare (3%), è indice prognostico sfavorevole. I sintomi classici dell'istiocitosi X riguardano l'apparato scheletrico, che è l'organo più frequentemente colpito (80%). Devono mettere in sospetto un dolore osseo localizzato (soprattutto cranio, femore, mandibola e mascella) con tumefazione dei tessuti molli circostanti, ma anche fratture patologiche, o sintomi riferibili a compressione di radici nervose, soprattutto se non spiegabili in altro modo. Patognomonico lo schiacciamento dei corpi vertebrali con aspetto a "vertebra plana". All'rx lesioni osteolitiche, irregolari, ma a margini netti, e senza evidenza di sclerosi reattiva circostante. La linfadenopatia è discretamente frequente (33%), potendo essere sia localizzata (spesso in sede laterocervicale), sia disseminata. L'interessamento polmonare (25%) è presente soprattutto nell'adulto, è caratterizzato da infiltrati nodulari diffusi, associato ad alterazioni citiche e formazione di lesioni bollose che possono rompersi esitando in pneumotorace. Può evolvere nelle fasi avanzate in insufficienza respiratoria. Diabete insipido, con o senza panipopuitarismo, e coinvolgimento ponto-cerebellare sono le manifestazioni neurologiche tipiche (15-20%), che possono presentarsi anche a distanza di anni e con malattia sistemica in remissione; il ritardo nella comparsa delle manifestazioni neurologiche può essere spiegato dalla comparsa di fenomeni reattivi (gliosi, demielinizzazione). Le localizzazioni neurologiche si associano frequentemente a quelle della teca cranica e dell'orbita.

DIAGNOSI

La diagnosi passa attraverso la biopsia ed il riscontro di istiociti di Langerhans. E' necessario il riscontro immunofenoti-

pico dell'antigene CD1A e della neuroproteina citoplasmatica S100, associati al riscontro al microscopio elettronico di granuli di Birbeck (che rappresentano le invaginazioni della membrana cellulare, di fronte a processi di endocitosi secondari alla flogosi).

STADIAZIONE

Si distinguono 4 gruppi a prognosi e trattamento diversi Gruppo 1: forma unificale senza disfunzione d'organo Gruppo 2: forma multifocale, ma unisistemica, sempre senza disfunzione d'organo Gruppo 3: forma multisistemica, senza disfunzione d'organo Gruppo 4: forma plurisistemica con disfunzione d'organo

Terapia: è sostanzialmente di attesa o locale (curettage chirurgico/steroidi topici/ radioterapia mirata) nelle forme localizzate, chemioterapia a 3 o più farmaci nelle forme disseminate in base al criterio di gravità.

COMMENTO

Per noi la lezione di questo caso resta la stessa degli altri "bambini rossi": una supposta dermatite atopica con caratteristiche inusuali merita sempre una riflessione mirata ad una possibile immunodeficienza (Wiskott Aldrich, Omenn) a ad una istiocitosi. Tanto più un quadro multiorgano deve far pensare all'istiocitosi. Nella storia di L. c'erano dei segnali di allarme: dermatite in sede e con caratteristiche atipiche, poco prurito, non efficacia della terapia. Il possibile errore sta nel non considerare ipotesi alternative e nel non dare peso al fatto che gli interventi terapeutici (esclusione del latte, emollienti, cosina, cortisonici topici) non abbiano dato risposta. La biopsia cutanea può essere dirimente a fronte di un reale dubbio.

Bibliografia

- Rabusin M, Tamaro P, Zanazzo P. Le istiocitosi dell'infanzia. *Medico e Bambino* 1999;18(2):87-94
- Geissman F, Thomas C, Emile JF et al. Digestive tract involvement in Langerhans cell histiocytosis. *J Ped* 1996;129(6):836-45
- Caksen H, Kendirci M, Kandemir O et al. A case of malignant Histiocytosis associated with skin involvement mimicking Kwashiorkor. *Ped Dermatol* 2001; 18(6): 545-6