

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Un lattante con febbre persistente che non suda: pensare alla displasia ectodermica

Stefania Bassanese, Tania Gerarduzzi, Massimo Maschio, Federico Marchetti.

Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Università di Trieste

Indirizzo per corrispondenza: stefaniabassanese@yahoo.it

A CHILD WITH PERSISTENT FEVER WITH NO SWEAT PRODUCTION: THINK ABOUT ANHIDROTIC ECTODERMAL DYSPLASIA

Keywords: fever, sweat test, ectodermal dysplasia

Summary: We report the case of a child with failure to thrive and dysphagia associated to a persistent fever, which not respond to antibiotic treatment. An accurate interview allowed us to underline some important points: the fever decreased undressing the child while it did not respond to paracetamol; presence of eyedrops during crying was never observed; the mother presented monolateral galactogenesis and a childhood history of poor hair and malformed teeth. We performed a sweat test to the baby which demonstrate the absence of sweat production, sustaining our hypothesis of an anhidrotic ectodermic dysplasia. The genetic analysis confirmed the diagnosis.

CASO CLINICO

A. sin dai primi giorni di vita ha presentato difficoltà di alimentazione, con episodi di soffocamento durante la poppata ed abbondanti rigurgiti, con crescita non brillante.

A tre settimane di vita viene ricoverato e vengono formulate le seguenti ipotesi: quella di un reflusso gastroesofageo, motivo per cui viene consigliata una formula inspessita, con scarso beneficio, o di una fistola tracheoesofagea, negata dal pasto baritato.

Durante la degenza in reparto, viene inoltre riscontrata la presenza di febbre, inizialmente accompagnata da un rialzo della PCR; la radiografia del torace mostra un quadro “a vetro smerigliato”. L'ipotesi è quella di un quadro settico con localizzazione respiratoria. La terapia antibiotica è stata efficace, con miglioramento clinico e normalizzazione della PCR.

Nei giorni successivi, però, a dispetto di ottime condizioni generali e PCR persistentemente negativa, A. continua a presentare febbre, a volte elevata, con andamento “capriccioso”: puntate pluriquotidiane e scarsa responsività agli antipiretici somministrati; per indagare le ragioni di questa febbre non

spiegata, il piccolo viene quindi trasferito presso il nostro Istituto.

A. ha un mese e mezzo. Siamo in estate. E' in buone condizioni generali con indici di flogosi persistentemente negativi. Continua a presentare febbre, che ha però delle caratteristiche “particolari”: risponde solo parzialmente al paracetamolo, risolvendosi invece dopo applicazione di ghiaccio o tenendo semplicemente scoperto il bambino; non si associa a sudorazione. Notiamo che in corso di pianto la lacrimazione è quasi assente. Presenta una cute secca, a tratti lievemente eritematosa, che ricorda l'eczema atopico. Non evidenza di segni dismorfici.

Dall'anamnesi familiare emerge che la madre e la nonna materna presentano una specie di “intolleranza al caldo”; la madre in particolare riferisce di sudare solamente da un lato del corpo e presenta ipoplasia mammaria con ipogalattia omolaterale ed alterazioni morfologiche dentarie (parziale agenesia e denti aguzzi).

Questi dati ci permettono di giungere alla diagnosi: il quadro è quello di un difetto della termoregolazione; l'assenza di sudorazione e lacrimazione, oltre agli elementi anamnestici (quadro clinico presentato dalla madre), fanno, infatti, propendere per l'ipotesi di *displasia ectodermica anidrotica* (DEA).

Per confermare la nostra ipotesi abbiamo in prima battuta eseguito un test di stimolazione della produzione del sudore con pilocarpina (test del sudore classico) ed abbiamo notato una totale assenza di sudorazione.

Successivamente, abbiamo eseguito l'indagine molecolare che ha mostrato la presenza di una sostituzione nucleotidica nel braccio lungo del cromosoma X (Thr378Met) in una condizione di emizigosi; tale mutazione è presente in eterozigosi anche nella madre.

Una volta definita la diagnosi, abbiamo dato ai genitori dei consigli generali riguardo gestione del bambino, consigliando di tenerlo tendenzialmente poco coperto, di mantenere in casa una temperatura ideale anche d'estate e, in caso di rialzo termico, di somministrare molti liquidi e ricorrere a spugnature con l'acqua fredda.

Un altro problema associato a questa malattia è quello delle scarse secrezioni, motivo per cui abbiamo consigliato di utilizzare delle creme idratanti tendenzialmente grasse per la secchezza cutanea e, al bisogno, aerosol con soluzione fisiologica ed applicazione di soluzione fisiologica endonasale per la secchezza delle mucose e la tendenza alla tosse stizzosa.

Per quanto riguarda il problema dei rigurgiti, considerando che potevano sì essere legati all'età, ma anche alla patologia di base, abbiamo consigliato di utilizzare un antiacido ed un procinetico, valutandone clinicamente l'efficacia sul breve periodo. Dopo un mese la terapia è stata sospesa e non si è

assistito ad un peggioramento della sintomatologia (crescita regolare, episodi di reflusso/vomito non peggiorati).

Le cose sono andate decisamente bene e al controllo ad un anno di distanza dalla diagnosi abbiamo felicemente constatato che A. non ha più presentato rialzi termici, nemmeno durante l'estate, ed è cresciuto bene. La cute di A. è ancora secca con, a tratti, reticolo venoso evidente. Le ciglia sono presenti e le sopracciglia un po' rade. Anche i capelli sono radi, ma presenti. Non alterazioni dei tratti somatici del viso. Non evidenza di eruzione dentale. Anche la madre riferisce una ritardata ed incompleta eruzione e presenta alterazioni morfologiche dentarie (parziale agenesia e denti aguzzi).

La visita oculistica non ha evidenziato lesioni congiuntivali o corneali. In futuro potrebbe essere utile effettuare un test di Shirm per quantificare più precisamente la produzione di lacrime; al momento abbiamo consigliato di utilizzare delle lacrime artificiali per prevenire eventuali future lesioni.

E' descritta in alcuni casi di DEA un'associazione con sordità di tipo trasmissivo. A. al momento non sembra avere questo problema ed ha iniziato a pronunciare le prime paroline. E' in programma l'esecuzione dell'impedenzometria e delle otoemissioni acustiche.

In definitiva, A. è un bambino che, con le dovute attenzioni da parte dei genitori e periodici controlli, sta bene.

DISCUSSIONE

La DEA è una rara malattia ereditaria a trasmissione X-linked recessiva ad espressività variabile: è quindi sempre espressa nel maschio (emizigosi) mentre nella femmina eterozigote può essere completamente silente o manifestarsi solo parzialmente. Sono descritti rari casi ad ereditarietà autosomica dominante e recessiva.

In particolare sono in causa le mutazioni a carico del gene EDA, che comportano una ridotta produzione della ectodisplasina, una proteina transmembrana la cui alterazione provoca una diminuita espressione del recettore per EGF.

Fenotipicamente si caratterizza per l'assenza parziale o totale di ghiandole sudoripare associate ad alterazioni della dentizione e ad ipotricosi.

L'assenza di sudorazione comporta la presenza di rialzi termici esclusivamente in ambienti caldi, non responsivi agli antipiretici ma che migliorano con l'applicazione del ghiaccio e semplicemente scoprendo il bambino.

In alcuni casi è presente una facies caratteristica con bozze frontali, ipoplasia mascellare, naso a sella, labbra sottili ed estroflesse, iperpigmentazione cutanea peripalpebrale, orecchie prominenti ad impianto basso.

La cute è tendenzialmente secca, ipopigmentata, da cui può trasparire il reticolo venoso superficiale. In alcuni casi, come in quello di A., vi può essere un quadro simil-eczematoso; peraltro è descritta una maggior incidenza di atopia. I capelli sono radi, ipopigmentati, con ciglia e sopracciglia scarse o assenti.

Vi è un'agenesia dentaria parziale; i pochi denti presenti hanno forma conica (Figura).

Si può associare inoltre un quadro di scarsa lacrimazione, con rischio conseguente di cheratite, opacità corneale, cataratta.

In alcuni casi si può riscontrare una sordità di tipo conduttivo.

Nelle donne adulte portatrici, come nel nostro caso, vi può essere ipoplasia mammaria e conseguente ipogalattia.

Lo scarso sviluppo delle ghiandole mucose a livello respiratorio e gastrointestinale può determinare una maggiore suscettibilità alle infezioni respiratorie, riniti purulente, disfonia, disfagia, diarrea (che nei primi mesi A. ha presentato).

Il 30% di bambini affetti può muore nei primi due anni di vita per iperpiressia ed infezioni respiratorie.

La diagnosi può essere sospettata semplicemente su base clinica, e va confermata valutando la produzione di sudore con un test di stimolazione con pilocarpina (test del sudore classico); utile può essere la biopsia cutanea a livello palmare per valutare l'ipoplasia delle ghiandole eccrine e, dopo i 6 mesi di vita, il test di Schirm per quantificare la produzione di lacrime.

Dirimente è l'indagine molecolare con la ricerca delle mutazioni tipiche nel soggetto affetto e nella madre; è possibile eseguire la diagnosi prenatale.

La malattia tende ad avere un'evoluzione favorevole per un meccanismo di adattamento della termoregolazione; in questo senso sono maggiormente a rischio i bambini più piccoli, che non devono essere coperti eccessivamente né venire esposti ad ambienti caldi.

E' fondamentale garantire una buona idratazione; utili sono i lavaggi nasali, le lacrime artificiali, le creme grasse idratanti.

Bibliografia di riferimento

- Clark A, Philips DIM, Brown R et al. Clinical aspects of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. Arch Dis Child 1987;62:989
- Clark A. Hypohidrotic ectodermal dysplasia. J Med Genet 1987;24:659-663
- Hsu MM, Chao SC, Lu AC. Gene Symbol : ED1. Disease : Ectodermal dysplasia, anhidrotic. Hum Genet 2004;114(6):609
- Simon GJ, Grinbaum A. Anhidrotic ectodermal dysplasia with spontaneous corneal perforation and keratoconus. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2004;35(6):495-8
- Sachidananda R, Nagadi A, Dass A et al. Anhidrotic ectodermal dysplasia presenting as atrophic rhinitis. J Laryngol Otol 2004;118(7):556-7
- Shimonura Y, Sato N, Miyashita A et al. A rare case of hypohidrotic ectodermal dysplasia caused by compound heterozygous mutations in the EDAR gene. J Invest Dermatol 2004;123:649-55
- Drogemuller C, Distl O, Leeb T. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia (ED1) in men, mice, cattle. Genet Sel Evol 2003;35:S137-145
- Uner A, Caksen H, Odabas D. Anhidrotic ectodermal dysplasia in a child with a fever of unknown origin. J Dermatol 2001;28 (9):516-7

- Senecky Y, Halpern GJ, Inbar D et al. Ectodermal dysplasia, Ectrodactyly and macular dystrophy (EEM syndrome) in siblings. *Am J Med Genet* 2001;101:195-7
- Kere J et al. X-linked Anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nature Genet* 1996;13:409-416
- Vargas G, Fantino E, George Nascimento et al. Reduced epidermal growth factor receptor expression in hypohidrotic ectodermal dysplasia and Tabby mice. *J Clin Invest* 1996;97:2426-32
- Zonana J. Hypohidrotic (anhidrotic) ectodermal dysplasia: molecular genetic research and its clinical application. *Semin Dermatol* 1993;12:241

Figura : Denti conici in un caso di displasia ectodermica

