

# Un neonato... vestito di rosso

Francesca Caroppo, Elena Cama, Anna Belloni Fortina

Centro Regionale di Dermatologia Pediatrica, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

Luca è un neonato al primo giorno di vita, primogenito di una giovane coppia, nato per fecondazione eterologa (per donazione di ovuli). La nascita è avvenuta a termine e il peso del piccolo è adeguato per l'età gestazionale.

## Consulenza dermatologica in neonatologia

Viene richiesta una consulenza dermatologica poiché Luca, da subito, presenta cute intensamente eritematosa e con isolate lesioni bollose a livello del tronco, arti superiori e inferiori. Il restante esame clinico è negativo: il bambino è apiretico, gli esami ematochimici sono nella norma, le condizioni generali sono buone, per cui viene consigliato in prima battuta di eseguire una terapia sintomatica a base di corticosteroidi topici e acido fusidico a livello delle lesioni, lavaggi con soluzione fisiologica e antisettici, nonché creme emollienti.

## Prima visita dopo la nascita

A 1 settimana di vita, Luca viene condotto dai genitori a controllo presso il proprio pediatra di famiglia, che viene informato della dermatite del bambino e della terapia in corso, prescritta dall'ospedale. Il pediatra nota che le iniziali lesioni bollose si sono risolte, ma ne sono comparse di nuove, di dimensioni più piccole, a livello dell'arto inferiore di sinistra; ci sono, inoltre, alcune erosioni superficiali della cute nelle aree di flessione, anche queste di nuova insorgenza. Il piccolo, che appare sofferente, presenta una cute diffusamente eritematosa e una desquamazione a grandi lembi estesa a tronco, arti superiori, arti inferiori e cuoio capelluto (Figure 1 e 2). Il pediatra decide di reinviare il bambino a consulto dal dermatologo che lo aveva valutato alla nascita, perché non riesce a collocare le lesioni del bambino in uno specifico quadro clinico e la terapia in corso non sembra efficace.

## Consulenza dermatologica a 1 settimana di vita

Il dermatologo rivaluta il piccolo Luca e ritiene necessario eseguire a questo punto una biopsia cutanea con esame istologico a fini diagnostici. Per l'esattezza, vengono eseguite due biopsie cutanee, una a livello dell'arto inferiore sinistro e una a livello del dorso.

## Biopsia cutanea ed esame istologico... cosa osserviamo?

Entrambe le biopsie eseguite risultano importanti per la diagnosi. All'esame istologico del primo prelievo di cute, si osservano ipergranulosi nell'epidermide superiore, degenerazione vacuolare intracellulare, bollosi intraepiteliale settata e granulociti eosinofili all'interno delle bolle. L'esame istologico del secondo prelievo mostra un altro elemento, dirimente, che è l'ipercheratosi marcata. Questi risultati, associati ai segni clinici, sono compatibili con la diagnosi di ipercheratosiepidermolitica.

## Cos'è l'ipercheratosiepi dermolitica?

L'ipercheratosiepi dermolitica è una rara genodermatosi, rientra tra le ittiosi cheratinopatiche e ha un'incidenza maggiore di 1/300.000. Alcuni sinonimi sono: ittiosi bollosa ed eritroderma bolloso congenito ittiosiforme. La trasmissione genetica è di tipo autosomico dominante, raramente è autosomica recessiva ed esiste un'elevata percentuale di mutazioni spontanee. La patologia compare alla nascita, come nel caso del piccolo Luca. La patogenesi è basata su mutazioni genetiche puntiformi a carico dei geni che codificano per la cheratina 1 (KRT1) o 10 (KRT10), che provocano difetti dei filamenti di cheratina nell'epidermide superiore, condensazione dei tonofilamenti e lisi dei cheratinociti. Il quadro clinico varia in base a due fattori, che sono l'età e il rapporto genotipo/fenotipo. La localizzazione delle mutazioni ge-

netiche può, infatti, influenzare la gravità e il fenotipo con cui la patologia appare.

## Come cambia con l'età?

Alla nascita il neonato presenta solitamente un aspetto ustionato: eritrodermia di fondo con bolle flaccide diffuse, erosioni superficiali nelle sedi dei traumi minori e nelle aree di flessione, lieve desquamazione. Tutto ciò comporta un rischio di infezioni e sepsi.

A partire dai 2-4 anni le bolle diminuiscono, sono rare e secondarie a infezioni (spesso *Staphylococcus aureus*), mentre compare un'ipercheratosi localizzata o generalizzata. Squame di dimensioni variabili, tendenzialmente marroni, aumentano in corrispondenza delle pieghe con aspetto a pelle di serpente.

Infine, nell'età adulta le bolle scompaiono del tutto (nonostante le possibili recidive successive ai traumi cutanei o nel periodo estivo) e resta solo l'ipercheratosi. Spesso è coinvolta la regione palmo-plantare, mentre il volto solitamente è risparmiato. Ciò che permane per tutta la vita, invece, è il cattivo odore dovuto alla sovrainfezione batterica. Altre caratteristiche cliniche possono essere: ipoidrosi, desquamazione del cuoio capelluto, distrofia ungueale.

## Come viene trattata l'ipercheratosiepidermolitica?

La terapia varia in base alla gravità del paziente e alla sua età. Nel neonato c'è rischio di infezioni, sepsi e disidratazione, per cui,



Figura 1. Cute diffusamente eritematosa e desquamazione a grandi lembi a livello del tronco, regione posteriore.



Figura 2. Eritema e desquamazione a livello del tronco, regione anteriore e arti superiori.

a volte, si rende necessario il trasferimento presso l'unità di terapia intensiva neonatale. In caso di infezione batterica, si ricorre ad antibiotici per via endovenosa ad ampio spettro e devono essere quotidianamente eseguiti lavaggi antisettici delle lesioni per ridurre la colonizzazione batterica e il cattivo odore della pelle del piccolo paziente. Il trattamento sarà poi sintomatico (di mantenimento) con farmaci topici a base di cortisoniche/o antibiotici ed emollienti. Suc-

cessivamente, nell'infanzia e nell'età adulta possono essere usati dei prodotti cheratolitici (es. urea ad una concentrazione variabile tra il 10% e il 20%). Il trattamento sistemico con acitretina è il principale farmaco usato nei casi più gravi alla dose di 0,5-1 mg/kg/die. Considerando che può comportare effetti avversi, come fragilità cutanea e il peggioramento o la ricomparsa delle lesioni bollose, è bene iniziare a basse dosi e aumentare lentamente. La migliore risposta

all'acitretina è stata notata nei pazienti con mutazioni a carico del gene KRT10.

#### Follow-up del paziente

Il piccolo Luca torna periodicamente al controllo dermatologico. Il pediatra curante, informato della patologia, segue il bambino in collaborazione col centro dermatologico. All'età di 3 mesi la condizione di eritrodermia è sfumata, quasi del tutto risolta. Permangono isolate lesioni bollose flaccide e sembra presentarsi iniziale ipercheratosi, soprattutto in corrispondenza del cavo ascellare e delle regioni soggette a minore traumatismo. Luca prosegue la terapia topica a base di emollienti. Per questi pazienti si rende necessario un follow-up dermatologico costante, che consente di seguire e monitorare l'evoluzione del quadro clinico e modificare di conseguenza la terapia.

✉ [anna.bellonifortina@gmail.com](mailto:anna.bellonifortina@gmail.com)

March OP, Lettner T, Klausegger A, et al. Gene Editing-Mediated Disruption of Epidermolytic Ichthyosis-Associated KRT10 Alleles Restores Filament Stability in Keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2019 Aug;139(8):1699-1710.e6.

Peter Rout D, Nair A, Gupta A, Kumar P. Epidermolytic hyperkeratosis: clinical update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019 May 8;12:333-344.

Rice AS, Crane JS. Epidermolytic Hyperkeratosis (Bullous Ichthyosiform Erythroderma). *SourceStatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jul 16.*



## Grandi TIN per grandi prematuri?

La sicurezza dei punti nascita è un tema di politica sanitaria di grande attualità sul quale il confronto, appunto, tra politica e sanità, lascia ancora spazio a soluzioni di compromesso non ottimali. La strutturazione delle ostetricie e delle neonatologie e delle loro competenze relativamente ai rischi connessi alla nascita è stata, almeno nella teoria, ben definita: i punti nascita con meno di 500 parti/anno non avrebbero motivo di esistere (salvo rari casi geograficamente motivati) e i 1000 parti/anno sembrano il minimo indispensabile per garantire un'adeguata competenza clinica in grado di fare fronte alle più comuni evenienze. STAM e STEN dovrebbero fare il resto. L'applicazione pratica di queste norme di sicurezza (per donne e neonati) è ancora incerta ed è su questo che politica e sanità misurano ancora la reciproca distanza. Un analogo dibattito, più tecnico e da addetti ai lavori, coinvolge le TIN per cercare di capire quali volumi di attività debba avere una TIN per assicurare ai nati prematuri le migliori possibilità di sopravvivenza con i minori reliquati possibili. In Francia, la regionalizzazione delle cure aveva portato, già nel 2011, a far nascere oltre l'80% dei prematuri in ospedali di III livello [1]. Ora, sempre i francesi, si sono posti il quesito se il numero dei neonati trattati in ciascuna delle diverse TIN influisca sulla sopravvivenza e sugli esiti a distanza [2]. Sono stati considerati circa 2500 prematuri (24-30 settimane) accolti in 66 ospedali di III livello con volume/anno di pretermine trattati pari, rispettivamente, a < 55, 55-79, 80-109, ≥ 110. La sopravvivenza alla dimissione si è dimostrata inferiore (aOR 0,56; 0,33-0,91) negli ospedali < 55 rispetto a quelli ≥ 110 prematuri/anno. Riesaminati a distanza di 2 anni di età corretta è emerso che l'adjusted odds ratio di sopravvivenza senza disabilità neuromotorie o sensitive era significativamente più basso nelle TIN con < 55 rispetto a quelle con ≥ 110 prematuri/anno (aOR 0,60; 0,38-0,95) suggerendo che la maggiore sopravvivenza dei centri più grandi non si accompagna a un maggiore rischio di disabilità. Questo dato ripropone il quesito di quali TIN sia opportuno siano abilitate ad accogliere i grandi prematuri: quelle con più di 50 VLBW come dal 2003 in Belgio e Germania, con 200 ricoveri totali come nei Paesi Bassi o con 100 VLBW come in Gran Bretagna. Dati interessanti per i decisori politici che ne volessero tenere conto.

Enrico Valletta

1. Ancel PY, Goffinet F; EPIPAGE-2 Writing Group, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* 2015 Mar;169(3):230-8.
2. Desplanches T, Blondel B, Morgan AS, et al. Volume of Neonatal Care and Survival without Disability at 2 Years in Very Preterm Infants: Results of a French National Cohort Study. *J Pediatr.* 2019 Oct;213:22-29.e4.