

Corso personalizzato di Dermatologia Pediatrica

A chi è diretto. Il Corso è diretto al medico che ha poco tempo libero per aggiornarsi e migliorare le sue conoscenze di dermatologia pediatrica.

Com'è articolato. Via posta elettronica, interagendo con il docente in qualsiasi momento sia possibile. Il medico in formazione può scegliere gli argomenti e richiederli, uno per volta al seguente indirizzo: ejpd@dermatologiapediatrica.com

Riceverà un file di Power Point con le immagini relative all'argomento scelto e un file di Word con un testo. In ogni momento potrà chiedere spiegazioni o qualsiasi altra informazione per posta elettronica allo stesso indirizzo. In ogni momento per tutta la durata del corso potrà sottoporre i suoi casi personali ai docenti, per posta elettronica, e riceverà immediata risposta ai suoi dubbi.

Docenti: Ernesto Bonifazi, Francesco Mazzotta

Elenco degli argomenti: Dermatite atopica diagnosi - Dermatite atopica terapia - Verruche - Dermatite da pannolino - Herpes simplex - Pediculosi - Orticaria - Angiomi - Dermatosi benigne transitorie del primo mese di vita: eritema tossico, acne, dermatite seborroica, milio, pustolosi sterili - Alopecia areata - Piodermite - Psoriasi - Acne.

Quando usare l'antibiotico, l'antimicotico, l'antivirale in dermatologia pediatrica.

Terapia topica: impacchi, creme, pomate, unguenti, lozioni, emollienti, creme solari.

Genodermatosi: ittiosi, neurofibromatosi, epidermolisi bollosa, sclerosi tuberosa, xeroderma pigmentoso, incontinentia pigmenti.

Nevi: melanocitari congeniti e acquisiti, nevo di Spitz, nevo con alone, nevo blu, melanocitosi dermiche, aplasia cutis, nevo epidermico, nevo sebaceo, nevo ipercromico, nevo ipocromico.

Infezioni virali: mano-piede-bocca, nodulo mungitori, acrodermatite papulosa, pitiriasi rosea, pitiriasi lichenoidale, esantemi atipici.

Infezioni batteriche: erisipela, necrolisi combustiforme, idrosadeniti neonatali, scrofuloderma.

Infezioni micotiche: epidermofizia, tigna del capillizio, candidasi.

Parassitosi: scabbia, leishmaniosi, ftiriasi, puntura di zecca, acariasi animale.

Dermatiti esogene: fotodermatiti, sudamina, eritema fisso da medicinali.

Dermatosi bollose autoimmuni: dermatite erpetiforme, pemfigoide, dermatosi cronica bollosa infantile, pemfigo.

Vasculiti: eritema nodoso, porpora di Schoenlein-Henoch, eritema polimorfo, aftosi.

Dermatosi varie: lichen ruber planus, lichen striatus, lichen nitidus, vitiligine.

Patomimie: tricotillomania, acne escoriata, tic, sindrome del bambino percosso.

Connettiviti: lupus eritematoso, sclerodermia, dermatomiosite.

Neoplasie: epitelioma calcifico, angioma lobulare eruttivo, xantogranuloma giovanile, mastocitosi, istiocitosi a cellule di Langerhans.

Per informazioni contattare l'“Associazione Dermatologia Pediatrica” nei giorni lavorativi dalle ore 15 alle 20. Tel. 080 5061485, e-mail: ejpd@dermatologiapediatrica.com

La **quota d'iscrizione** al Corso Personalizzato di Dermatologia Pediatrica per il primo anno è di 500,00 euro (450,00 euro per gli iscritti all'associazione Dermatologia Pediatrica) da versare al momento dell'accettazione della domanda. Per gli eventuali anni successivi 450,00 euro (400,00 euro per gli iscritti all'associazione Dermatologia Pediatrica).

EUROPEAN JOURNAL OF



PEDIATRIC DERMATOLOGY

vol. 35, **3**, luglio - settembre, 2025

European Journal of Pediatric Dermatology Post-graduate Journal of the European Society for Pediatric Dermatology (ESPD)

Editori

Ernesto Bonifazi, MD
Past professor of Pediatric Dermatology, University of Bari, Italy

Zsuzsanna Szalai, MD
Pediatric Dermatology, Heim Pál National Children's Institute, Budapest, Hungary

Editori associati

Fabio Arcangeli, MD
Pediatric, Clinical and Experimental Dermatology, University "G. Marconi", Rome

Domenico Bonamonte, MD
Pediatric Dermatology, University of Bari, Italy

Anca Chiriac, MD, PhD
Dermatology, Apollonia University, Iași, Romania

Carlo Gelmetti, MD
Pediatric Dermatology, "Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico", Milan, Italy

Ianina Máximo, MD
Pediatric Dermatology, Hospital Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

Francesco Mazzotta, MD
Pediatric Dermatology, ASL Barletta-Trani, Italy

Antonella Milano, MD
Dermatologia Pediatrica, Bari, Italy

Annalisa Patrizi, MD
Past professor of Dermatology, University of Bologna, Italy

Vincenzo Piccolo, MD
Pediatric Dermatology Unit, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy

Uwe Wollina, MD
Department of Dermatology & Allergy, Städtisches Klinikum Dresden, Dresden, Germany



European Society for Pediatric Dermatology

INDICE

ARTICOLI ORIGINALI

- 132** Ruolo dei peptidi antimicrobici e delle catelicidine nella riparazione della barriera cutanea e nella gestione della dermatite atopica: sfide e prospettive.
Abdullaeva D.A., Mannanov A.M.
- 142** Nevo sebaceo: studio retrospettivo di 104 casi.
Mazeda I., Alvarenga J., Machado S.
- 146** Mastocitosi vulvare. Caso clinico e revisione della letteratura.
Flórez Peña J., Vargas L., Rodríguez-Lechtig B., Pinzón K., Pérez N., Torres-Pradilla M.
- 150** Cisti muco-cutanee nel neonato.
V Vijay, Yogindher Singh, Oviya Selvam, R. Senthilkumaran, I Dinesh, Aravind Prasanna, Manobalan Karunanandhan
- 154** Iperpigmentazione diffusa nel bambino: descrizione di tre casi e revisione della letteratura.
Ballal S., Prathibha J.P., Sequeira V.E., Augustine M., Poornima R.N.
- 158** Sindrome H con malformazione di Arnold-Chiari dovuta a una nuova mutazione del gene *SLC29A3*.
Narula A.S., Khan F., Mukhopadhyay S., Bhandari A.
- 162** Sindrome di Griscelli: una rara causa di ipopigmentazione dei capelli e della cute.
Maheshwari R., Phiske M., Naik B., Someshwar S.

- 166** Papillomatosi confluyente e reticolata associata a sindrome PFAPA.

Ahmed O., Mehmood H., Torchia D.

- 169** Ectima gangrenoso in bambino con leucemia mieloide acuta.

Presstisa Gifita Axelia, Nanda Daiva Putra, Trisiswati Indranarum, Yuri Widia, Sawitri

- 173** Dai capelli al cuore: come sospettare la sindrome di Carvajal nel bambino.

Sreenivasamurthy R.H., Mehta P., Doddaiiah N., Vunnam V.

- 177** Lichen plano-pilaris nel bambino: due casi clinici.

Rodríguez-Lechtig B., Estrada M.N., Bocanegra M.F., Ocampo M.A., Sánchez B.F., Motta A.

- 181** Melanoma spitzoide metastatico in bambina di 6 anni.

Rojas Angarita P., Leal Reina S., Rodríguez-Lechtig B., Rueda Cadena X.

LETTERE ALL'EDITORE

- 184** Residuo del dotto onfalomesenterico in un bambino con neurofibromatosi di tipo 1.

Morrison E., Forsyth L., Ngan K.

- 186** Porpora di Schamberg in bambina di 11 anni.

Jaatar K., Aboudourib M., Bendaoud L., Amal S., Hocar O.

- 188** Lichen spinulosus in paziente con malattia di Wilson.

Okan G., Vural P., Demirkesen C.

- 190** Orticaria-angioedema complicata da intussuscezione.

Kalenahalli Jagadish Kumar, Bellam Manvi Chowdary, Sudhamshu Kalasapura Chandrashekar, Manjunath Vaddambal Gopalkrishna

EUROPEAN JOURNAL OF

pd

PEDIATRIC DERMATOLOGY

Comitato direttivo dell'ESPD

Angela Hernández-Martín, MD
Pediatric Dermatology Unit, Hospital Infantil Niño Jesús, Madrid, Spain

Eulalia Baselga, MD
Dermatology Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

Sherief Jannomohamed, MD
Department of Dermatology, University Hospital Brussels, Brussels, Belgium

Redazione

Maria Grazia Favale, MSc
Dermatologia Pediatrica Association, Bari, Italy

Leonardo Favale, MSc
Dermatologia Pediatrica Association, Bari, Italy

Comitato editoriale

David J. Atherton, MD
Pediatric Dermatology, Great Ormond Street Hospital, London, United Kingdom

Paolo Chieco, MD
Dermatologia Pediatrica Association, Bari Italy

Cristiana Colonna, MD
Pediatric Dermatology Unit, "Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico", Milan, Italy

Mario Cutrone, MD
Pediatric and Neonatal Dermatology Unit, "Dell'Angelo" Hospital, Venice, Italy

El Hachem May, MD
Dermatology Unit, "Ospedale Pediatrico Bambino Gesù", IRCCS, Rome, Italy

Ramon Grimalt, MD
Dermatology Unit, University of Catalunya, Barcelona, Spain

Mazzatenta Carlo, MD
Dermatology Unit, "Azienda USL Toscana Nord Ovest", Lucca, Italy

Oranges Teresa, MD
Dermatology Unit, "Ospedale Pediatrico Meyer" Firenze, Italy

Johannes Ring, MD
Past Director of the Skin and Allergy Clinic, Munich, Germany

European Journal of Pediatric Dermatology

Via Bitritto n° 131 - I-70124 Bari
e-mail: ejpd@dermatologiapediatrica.com
Registrato al Tribunale di Bari al N. 653 del 26/6/1981.



European
Society for
Pediatric
Dermatology

Ruolo dei peptidi antimicrobici e delle catelicidine nella riparazione della barriera cutanea e nella gestione della dermatite atopica: sfide e prospettive.

Abdullaeva D.A., Mannanov A.M.

Dermatology and Venereology Department of Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Ricevuto il 19 maggio 2025; accettato l'11 luglio 2025

Disponibile su internet dal 21 luglio 2025

Sommario

Contesto. La dermatite atopica (DA) è una patologia cutanea infiammatoria cronica e complessa, caratterizzata da una compromissione della funzione barriera e da una disfunzione del sistema immunitario (1). Evidenze sempre più numerose indicano il ruolo cruciale dei peptidi antimicrobici (AMP), in particolare delle catelicidine come LL-37, nel mantenimento dell'integrità cutanea, nella modulazione della risposta immunitaria e nella difesa contro le infezioni microbiche. Una carenza di AMP è associata a una maggiore suscettibilità alle infezioni e a un'inflammatione cronica, contribuendo così alla gravità della malattia (2).

Obiettivi. Questa revisione si propone di sintetizzare le conoscenze attuali sulle funzioni biologiche delle catelicidine nella fisiologia della cute, valutare le sfide nello sviluppo di terapie basate su catelicidine e proporre direzioni future per favorire la loro applicazione clinica in ambito dermatologico.

Metodi. È stata condotta un'analisi approfondita della letteratura, con particolare attenzione alla struttura delle catelicidine, ai meccanismi d'azione, alle proprietà antimicrobiche e immunomodulatorie, alle difficoltà legate alla produzione e alla somministrazione e ai meccanismi di resistenza. Sono stati inoltre esaminati i risultati recenti degli studi clinici su terapie basate su catelicidine e le strategie per superare le loro limitazioni.

Risultati. Le catelicidine esercitano molteplici effetti benefici, tra cui attività antimicrobica, regolazione immunitaria e promozione della guarigione delle ferite. Tuttavia, la loro applicazione clinica è ostacolata da diversi fattori: degradazione proteolitica, elevati costi di produzione, problemi di formulazione, resistenza microbica e potenziali rischi per la salute, come effetti pro-infiammatori e tumorigeni. Innovazioni quali l'ingegnerizzazione peptidica, l'uso di sistemi di rilascio protettivi, la produzione ricombinante in piante e microrganismi, e strategie per l'induzione endogena (es. supplementazione con vitamina D) mostrano un potenziale promettente per superare questi ostacoli.

Conclusioni. Le catelicidine possiedono un notevole potenziale terapeutico per il trattamento della dermatite atopica e di altre patologie dermatologiche, grazie alla loro duplice azione antimicrobica e di riparazione della barriera cutanea. Per realizzare appieno questo potenziale, sarà necessario integrare i progressi nel design peptidico, nella scienza delle formulazioni e nelle biotecnologie. Una strategia multidisciplinare sarà fondamentale per utilizzare le catelicidine in trattamenti sicuri, efficaci e clinicamente applicabili.

Parole chiave

Dermatite atopica, peptidi antimicrobici, catelicidine, guarigione delle ferite, giunzioni serrate.

Abbreviazioni

AMP = peptidi antimicrobici; **DA** = dermatite atopica.

La dermatite atopica (DA) è una malattia cutanea infiammatoria cronica frequente, la cui prevalenza è aumentata costantemente in tutto il mondo negli ultimi decenni. Essa è caratterizzata da una complessa interazione tra disfunzione della barriera epidermica, disregolazione immunitaria e aumentata suscettibilità alla colonizzazione e alle infezioni microbiche. I modelli tradizionali della patogenesi della DA ponevano principalmente l'accento sul ruolo delle mutazioni della filaggrina e sull'alterazione della barriera fisica; tuttavia, ricerche più recenti hanno ampliato questa visione, riconoscendo il contributo fondamentale dei peptidi antimicrobici (AMP) nel mantenimento dell'omeostasi cutanea (3, 4, 5).

Tra gli AMP, le catelicidine, soprattutto la catelicidina umana LL-37, svolgono un ruolo centrale nella difesa immunitaria innata della pelle. Le catelicidine sono peptidi cationici multifunzionali, prodotti dalle cellule epiteliali e da cellule del sistema immunitario, che mostrano un'attività antimicrobica ad ampio spettro, modulano le risposte infiammatorie e favoriscono la guarigione delle ferite e la rigenerazione dei tessuti (6, 7). Nei pazienti con DA, la ridotta espressione delle catelicidine contribuisce alla crescita eccessiva di microrganismi, all'infiammazione cronica e al deficit riparativo della barriera cutanea, aumentando la gravità della malattia e rendendone più complessa la gestione.

Nonostante le loro promettenti attività biologiche, l'impiego clinico delle catelicidine presenta numerose sfide significative (8, 9, 10). Tra queste vi sono la suscettibilità alla degradazione proteolitica, le difficoltà nella produzione su larga scala, l'instabilità in ambienti fisiologici, l'emergere di meccanismi di resistenza batterica e le preoccupazioni legate a potenziali effetti pro-infiammatori e tumorigeni. Inoltre, la formulazione delle catelicidine per una somministrazione efficace, sia topica che sistemica, rappresenta ancora un notevole problema farmaceutico (11, 12).

Recenti progressi nell'ingegneria peptidica, nelle piattaforme di produzione ricombinante e nei sistemi innovativi di rilascio farmacologico offrono nuove opportunità per superare queste limitazioni. Inoltre, strategie volte a potenziare l'espressione endogena delle catelicidine, per

esempio la supplementazione con vitamina D, sono attualmente oggetto di studio come terapie aggiuntive (13, 14). Comprendere la complessa biologia delle catelicidine, la loro interazione con il microambiente cutaneo e i meccanismi di resistenza sviluppati dai patogeni è fondamentale per progettare applicazioni terapeutiche sicure ed efficaci.

Questa revisione sintetizza le conoscenze attuali sul ruolo delle catelicidine nella fisiologia e nelle malattie della pelle, valuta il potenziale clinico delle terapie basate su catelicidine, discute le principali sfide nel loro sviluppo e mette in luce le future direzioni da intraprendere per sfruttarne appieno il potenziale terapeutico in dermatologia e nella guarigione delle ferite (15, 16, 17).

Peptidi antimicrobici e integrità della barriera cutanea

La cute è l'organo più esteso del corpo umano e rappresenta una prima linea di difesa fondamentale contro le aggressioni ambientali, i patogeni e i traumi meccanici. Questa difesa è garantita da più livelli di protezione sovrapposti, tra cui la barriera del microbioma, la barriera chimica, la barriera fisica e la barriera immunitaria. Ciascuno di questi strati interagisce dinamicamente per mantenere l'omeostasi e per riparare i danni quando l'integrità della barriera viene compromessa (18, 19).

I peptidi antimicrobici (AMP) sono componenti fondamentali della barriera chimica della pelle e contribuiscono in modo significativo sia alla risposta immunitaria innata che al mantenimento dell'integrità della barriera. Prodotti principalmente da cheratinociti, ghiandole sudoripare e cellule immunitarie residenti, gli AMP mostrano un'attività antimicrobica ad ampio spettro contro batteri, virus, funghi e parassiti. Oltre ai loro effetti microbicidi diretti, gli AMP svolgono importanti funzioni immunomodulanti, come la promozione della migrazione cellulare, l'aumento della produzione di citochine e chemochine, la modulazione delle vie infiammatorie e la stimolazione dei processi coinvolti nella guarigione delle ferite (20, 21, 22).

Tra gli AMP, le catelicidine e le defensine rivestono un ruolo particolarmente importante nella difesa cutanea. Nell'uomo, LL-37, l'unica catelicidina identificata, è sintetizzata come precursore inattivo (hCAP18) e viene attivata mediante clivaggio proteolitico in risposta a infezioni o lesioni. LL-37 non solo distrugge le membrane microbiche, ma rafforza anche l'integrità della barriera cutanea stimolando la proliferazione, la migrazione e la differenziazione dei cheratinociti (23, 24). Inoltre, LL-37 aumenta l'espressione delle proteine delle *tight junction* (giunzioni strette), contribuendo così al mantenimento e alla riparazione della barriera fisica. Le *tight junction*, localizzate nello strato granuloso dell'epidermide, regolano il trasporto paracellulare di soluti e acqua e sono essenziali per la funzione barriera dell'epidermide (25, 26).

La disregolazione della produzione di AMP è una caratteristica di diverse malattie infiammatorie cutanee, in particolare della dermatite atopica (DA). Nella DA, l'infiammazione prevalentemente di tipo Th2 sopprime l'espressione dei principali AMP, tra cui LL-37 e β -defensine umane, determinando una maggiore suscettibilità alle infezioni da *Staphylococcus aureus*, virus Herpes simplex e altri patogeni (27, 28, 29).

Inoltre, livelli ridotti di AMP sono associati a un deficit nella riparazione della barriera cutanea e a una risposta infiammatoria amplificata, contribuendo alla cronicizzazione e alla gravità della malattia. La carente difesa mediata dagli AMP aggrava anche la perdita d'acqua transepidermica e la disfunzione di barriera, alimentando ulteriormente un circolo vizioso di infiammazione e infezione (30, 31).

La duplice azione degli AMP nella difesa antimicrobica e nel mantenimento dell'omeostasi della barriera ne evidenzia il potenziale terapeutico. Il ripristino dei livelli di AMP, attraverso l'applicazione topica, la stimolazione della produzione endogena (ad esempio con analoghi della vitamina D) o l'uso di peptidi ricombinanti, rappresenta una strategia promettente per migliorare la funzione barriera della cute nelle patologie caratterizzate da un suo alterato funzionamento (32, 33).

Tuttavia, l'uso terapeutico degli AMP richiede un'attenta valutazione del dosaggio, dei mecca-

nismi di somministrazione e dei potenziali effetti pro-infiammatori, soprattutto in considerazione della loro capacità di modulare la risposta immunitaria a seconda del contesto in atto (34, 35, 36).

La ricerca più recente continua a chiarire i meccanismi attraverso cui gli AMP interagiscono con le cellule cutanee e i patogeni, offrendo spunti su come la modulazione mirata dell'attività degli AMP possa ripristinare l'integrità cutanea, ridurre i tassi di infezione e migliorare gli esiti nelle malattie cutanee croniche (37, 38, 39). In tal senso, gli AMP occupano un ruolo centrale non solo come difensori naturali della pelle, ma anche come potenziali agenti di una nuova generazione di terapie volte a riparare la barriera cutanea (40).

Sfide nell'uso clinico delle catelicidine

Nonostante le loro potenti proprietà antimicrobiche e immunomodulanti, l'impiego delle catelicidine in terapie clinicamente applicabili ha incontrato ostacoli significativi. Sebbene studi preclinici abbiano dimostrato la loro attività antimicrobica ad ampio spettro e il potenziale nel ripristino della barriera cutanea, il passaggio di questi peptidi dal laboratorio alla pratica clinica è stato ostacolato da sfide di tipo biologico, produttivo, regolatorio e farmacologico (41).

Una delle principali limitazioni biologiche è la suscettibilità delle catelicidine alla degradazione proteolitica. Una volta somministrate, le catelicidine possono essere rapidamente degradate da proteasi dell'ospite e dei microbi, riducendone in modo significativo la stabilità e l'efficacia terapeutica. Questa vulnerabilità richiede dosaggi elevati o ripetuti, con conseguente aumento del rischio di effetti avversi e dei costi del trattamento. Inoltre, sebbene inizialmente si ritenesse che le catelicidine eludessero i meccanismi di resistenza microbica, prove recenti mostrano che diversi patogeni hanno sviluppato strategie di resistenza, tra cui modifiche della carica di membrana, produzione di proteasi neutralizzanti e pompe di efflusso (42, 43).

Anche le sfide produttive costituiscono un ostacolo rilevante. La produzione su larga scala e a costi contenuti delle catelicidine è tecnicamente complessa. La sintesi chimica, pur consentendo

modifiche precise, risulta costosa e poco sostenibile dal punto di vista ambientale, soprattutto per peptidi lunghi come LL-37. I sistemi di produzione ricombinante in piattaforme microbiche o vegetali rappresentano alternative promettenti, ma la resa di espressione, il corretto ripiegamento dei peptidi e le modifiche post-traduzionali devono essere ottimizzati con attenzione per mantenere l'attività biologica. Inoltre, i metodi di fusione comunemente utilizzati per stabilizzare i peptidi richiedono ulteriori passaggi di clivaggio e purificazione, complicando ulteriormente la produzione e aumentandone i costi (44, 45).

Un'altra sfida è la progettazione di sistemi di somministrazione efficaci. Le catelicidine, essendo peptidi anfipatici e cationici, interagiscono facilmente con varie superfici biologiche, il che può causare aggregazione indesiderata, scarsa penetrazione nei tessuti e rapida eliminazione. Il loro uso in tessuti bersaglio come la cute lesa o infiammata richiede formulazioni protettive capaci di aumentarne la stabilità, prolungarne la biodisponibilità e garantirne un rilascio controllato. Sono in fase di studio piattaforme innovative di rilascio, come nanoparticelle, idrogel e vettori liposomiali, ma devono essere ancora perfezionate e validate clinicamente (3, 46).

Anche le preoccupazioni legate alla sicurezza hanno rallentato il loro impiego clinico. Sebbene le catelicidine mostrino generalmente bassa tossicità a livelli fisiologici, concentrazioni sovrat terapeutiche sono state associate a citotossicità, emolisi ed effetti pro-infiammatori. LL-37, per esempio, può esacerbare l'infiammazione in determinate condizioni ed è stata implicata in meccanismi tumorigenici in contesti specifici. Le agenzie regolatorie hanno evidenziato tali criticità, sottolineando la necessità di valutazioni precliniche approfondite sulla sicurezza prima di procedere agli studi clinici di fase avanzata (47).

Dal punto di vista regolatorio, i requisiti di sicurezza ed efficacia per i peptidi terapeutici sono particolarmente rigorosi, superando spesso quelli richiesti per i farmaci a piccola molecola. I costi elevati di sviluppo, combinati con un mercato inizialmente limitato (ad esempio ferite croniche, infezioni rare), scoraggiano gli investimenti da parte delle aziende farmaceutiche (48, 49). Inoltre, i regolamenti richiedono una caratterizzazio-

ne dettagliata dei prodotti peptidici, inclusa la stabilità, l'immunogenicità e la sicurezza a lungo termine, rendendo il processo di approvazione ancora più complesso.

Infine, la biologia dinamica e complessa delle catelicidine rappresenta una sfida traslazionale. Le loro attività sono altamente dipendenti dal contesto, variando in base al microambiente tissutale, alla concentrazione del peptide e alla presenza di molecole co-stimolatorie (50). È fondamentale comprendere come sfruttare le loro proprietà benefiche riducendo al minimo gli effetti indesiderati. Strategie come l'ingegnerizzazione di analoghi sintetici con maggiore stabilità, *targeting* selettivo e minore immunogenicità sono attualmente oggetto di ricerca, ma sono ancora in fase iniziale (51).

In sintesi, sebbene le catelicidine offrano un enorme potenziale terapeutico, è necessario un approccio multidisciplinare e articolato per superare queste sfide. Affrontare le problematiche legate a stabilità, produzione, somministrazione, sicurezza e conformità regolatoria sarà essenziale per valorizzare appieno l'impiego clinico delle catelicidine nella riparazione della barriera cutanea, nel trattamento delle infezioni e in altri campi (52, 53).

Strategie per potenziare le terapie a base di catelicidine

Per superare le barriere biologiche, farmacologiche e produttive associate alle terapie con catelicidine, sono attualmente in fase di studio numerose strategie. Questi approcci mirano a migliorare la stabilità del peptide, aumentare l'efficacia terapeutica, ottimizzare i sistemi di somministrazione e ridurre gli effetti collaterali, aprendo così la strada a una più ampia applicazione clinica (54, 55).

Una strategia chiave consiste nell'ingegneria molecolare e nell'ottimizzazione dei peptidi. Modifiche chimiche come l'incorporazione di D-amminoacidi, la ciclizzazione, l'acetilazione dell'estremità N-terminale e l'amidazione dell'estremità C-terminale sono state utilizzate per aumentare la resistenza alla degradazione proteolitica e prolungare l'emivita del peptide, senza

comprometterne l'efficacia antimicrobica. La frammentazione di catelicidine più lunghe come LL-37 in peptidi più piccoli e attivi ha mostrato buoni risultati nel mantenere la potenza antimicrobica riducendo al contempo la citotossicità. Inoltre, la progettazione di peptidi ibridi, che combinano domini funzionali di diversi peptidi antimicrobici, può migliorare sinergicamente il *targeting* batterico, ridurre l'attività emolitica e ampliare lo spettro antimicrobico (56, 57, 58).

Un'altra area cruciale è lo sviluppo di sistemi di somministrazione avanzati. L'incapsulamento delle catelicidine in nanoparticelle, liposomi, cubosomi o vettori lipidici solidi può proteggerle dalla degradazione enzimatica, facilitarne un rilascio controllato e migliorarne la penetrazione nei tessuti. In particolare, per applicazioni cutanee, le formulazioni a base di idrogel si sono dimostrate efficaci nel trattenere le catelicidine nei siti di ferita, promuovendo un'attività antimicrobica prolungata e accelerando la rigenerazione tissutale.

Il *targeting* di sistemi di rilascio verso annessi cutanei come i follicoli piliferi, dove avviene naturalmente l'attivazione delle catelicidine, rappresenta un'opzione innovativa per il trattamento di malattie infiammatorie cutanee come l'acne e la rosacea (59, 60).

Le strategie di co-somministrazione rappresentano un'altra via promettente. Combinare le catelicidine con antibiotici convenzionali o altri peptidi antimicrobici può generare effetti sinergici, ridurre le dosi necessarie e limitare il rischio di sviluppo di resistenze. Analogamente, l'uso di catelicidine in associazione con agenti che modulano il microambiente cutaneo, come inibitori delle proteasi o composti antinfiammatori, può migliorare i risultati terapeutici stabilizzando i peptidi e attenuando le risposte infiammatorie (61, 62).

La produzione ricombinante delle catelicidine mediante sistemi di espressione in batteri, lieviti o piante è in costante miglioramento per ottenere una produzione su larga scala e a costi contenuti. I progressi nelle tecnologie di proteine di fusione, nell'ottimizzazione dei codoni e nel *targeting* della secrezione hanno aumentato le rese e semplificato la purificazione. In particolare, le piattaforme di *molecular farming* su base vege-

tale rappresentano un'alternativa ecologicamente sostenibile ed economicamente valida per la produzione industriale di catelicidine (63, 64, 65).

Si stanno inoltre esplorando approcci di terapia genica e potenziamento endogeno. Strategie come la supplementazione con vitamina D si sono dimostrate efficaci nell'aumentare l'espressione endogena di LL-37 nei tessuti cutanei e mucosali, offrendo un mezzo non invasivo per rafforzare l'immunità innata. Inoltre, le tecniche di editing genetico per aumentare la produzione endogena di catelicidine o correggere difetti genetici associati a carenze di AMP rappresentano un promettente approccio terapeutico a lungo termine (66, 67).

Infine, si stanno studiando strategie per una modulazione razionale dell'attività delle catelicidine. Attivando selettivamente le catelicidine in risposta a infezione o lesione, attraverso formulazioni sensibili al pH, profarmaci attivati da proteasi o materiali responsivi a stimoli, si potrebbe localizzare l'attività nei siti patologici, minimizzando così gli effetti collaterali e la tossicità sistemica (68, 69).

Nel complesso, queste strategie innovative aprono una strada per affrontare le attuali limitazioni delle terapie a base di catelicidine. Il successo terapeutico futuro richiederà probabilmente ottimizzazione peptidica, tecnologie di somministrazione intelligenti, approcci combinatori e soluzioni produttive robuste, adattati alle specifiche applicazioni cliniche e tra di loro associati (70).

Prospettive cliniche e direzioni future

Il potenziale terapeutico delle catelicidine, in particolare della LL-37 umana, offre prospettive entusiasmanti per un progresso nel trattamento delle malattie cutanee, delle ferite croniche e delle complicanze infettive. Nonostante i promettenti dati preclinici e i primi studi clinici di fase iniziale, le terapie a base di catelicidine non hanno ancora raggiunto un'ampia diffusione clinica (71, 72). Diverse aree critiche richiedono ulteriori indagini per trasformare queste molecole in trattamenti sicuri, efficaci ed economicamente sostenibili.

Dal punto di vista clinico, è necessario definire con precisione le indicazioni terapeutiche in cui le catelicidine possano offrire vantaggi concreti rispetto ai trattamenti esistenti. Le condizioni caratterizzate da resistenza antimicrobica, difficoltà nella guarigione delle ferite o risposte immunitarie disregolate, come le ulcere del piede diabetico, le ulcere venose degli arti inferiori, la dermatite atopica e la rosacea, rappresentano bersagli ideali. Inoltre, le proprietà immunomodulanti delle catelicidine suggeriscono un potenziale ruolo anche in patologie infiammatorie e autoimmuni della pelle, ma sarà essenziale un dosaggio accurato per evitare effetti pro-infiammatori (73, 74, 75).

Stratificazione dei pazienti e approcci personalizzati

La stratificazione dei pazienti e gli approcci personalizzati sono destinati a giocare un ruolo fondamentale nelle future applicazioni terapeutiche. Variazioni genetiche che influenzano la produzione endogena di AMP, differenze nella composizione del microbiota cutaneo e dello stato immunitario possono tutti incidere sugli esiti terapeutici (76, 77).

Terapie personalizzate a base di AMP, guidate da biomarcatori come i livelli locali di catelicidine, la profilazione del microbioma e la valutazione dell'attività delle proteasi, potrebbero aumentare l'efficacia, riducendone al minimo i rischi (78).

La progettazione di sistemi di somministrazione ottimizzati rimane un pilastro dello sviluppo futuro. Formulazioni topiche in grado di veicolare peptidi bioattivi in modo stabile e controllato verso specifici strati della cute o delle mucose sono essenziali (79).

Innovazioni come il *targeting* mediato da nanoparticelle, gli idrogel per ferite e i sistemi responsivi a stimoli che attivano il rilascio del peptide in presenza di infezione o infiammazione potrebbero rivoluzionare la somministrazione clinica.

Parallelamente, è fondamentale affrontare le problematiche legate alla sicurezza (80, 81). Studi a lungo termine devono valutare non solo l'ef-

ficacia antimicrobica, ma anche il potenziale di immunogenicità, allergenicità, tumorigenicità e gli effetti sul rimodellamento tissutale nativo. Le agenzie regolatorie hanno sottolineato la necessità di profili di sicurezza completi prima dell'uso umano su larga scala, soprattutto per terapie sistemiche o topiche ad alte dosi.

Anche la sostenibilità economica e la scalabilità della produzione determineranno il successo clinico dei prodotti a base di catelicidine (82, 83). La produzione ricombinante mediante piattaforme vegetali o microbiche, l'ingegneria di peptidi sintetici e nuove strategie di purificazione devono continuare a evolversi per rendere queste terapie competitive rispetto ad antibiotici e biologici tradizionali. Nei sistemi sanitari a risorse limitate, formulazioni accessibili e di facile somministrazione saranno fondamentali per garantirne un'ampia diffusione (84, 85).

Guardando al futuro, approcci terapeutici combinatori, che associno le catelicidine ad antibiotici convenzionali, agenti antinfiammatori o nuovi peptidi antimicrobici, potrebbero potenziare l'efficacia terapeutica, ridurre le dosi e limitare lo sviluppo di resistenze. Tali strategie potrebbero rivelarsi particolarmente utili nella gestione delle infezioni croniche associate a biofilm e ad agenti biotici multiresistenti (86, 87).

Infine, sarà essenziale ampliare l'agenda di ricerca per includere trial clinici più solidi su popolazioni di pazienti diversificate, protocolli standardizzati per la valutazione di efficacia e sicurezza, e studi meccanicistici sulle interazioni peptide-ospite e peptide-microbiota (88, 89). Ampi studi clinici randomizzati e controllati saranno fondamentali per stabilire in modo definitivo l'utilità clinica delle catelicidine.

Le catelicidine rappresentano una promettente frontiera nella dermatologia e nella gestione delle malattie infettive (90, 91). Il loro successo clinico dipenderà dalla capacità di superare le attuali barriere scientifiche, tecnologiche e regolatorie attraverso un'innovazione multidisciplinare. Con un impegno costante nella ricerca, lo sviluppo strategico di formulazioni e applicazioni cliniche centrate sul paziente, le catelicidine potrebbero realisticamente affermarsi come nuova generazione di agenti anti-infettivi e pro-rigenerativi (92, 93).

Conclusione

I peptidi antimicrobici, in particolare le catelicidine come LL-37, rappresentano un importante progresso nella comprensione dei meccanismi di difesa dell'ospite e del loro potenziale terapeutico nella riparazione della barriera cutanea, nella guarigione delle ferite e nel trattamento delle malattie cutanee di origine infettiva. La loro doppia capacità di agire sia come agenti antimicrobici che come modulatori immunitari li colloca in una posizione unica tra le nuove classi terapeutiche emergenti.

Tuttavia, nonostante il loro promettente profilo biologico, numerose barriere ne hanno ritardato l'impiego clinico. Sfide come l'instabilità dei peptidi, la suscettibilità alla degradazione proteolitica, i potenziali effetti pro-infiammatori, i costi di produzione e le prime evidenze di resistenza microbica devono essere affrontate in modo sistematico.

I recenti progressi nelle tecnologie ricombinanti, nell'ingegnerizzazione di analoghi peptidici più stabili, nei sistemi innovativi di rilascio del farmaco e nelle strategie di formulazione mirata offrono percorsi promettenti per superare queste

limitazioni. Inoltre, l'integrazione delle terapie a base di catelicidina con approcci di medicina personalizzata, che considerano i profili genetici, microbiomici e immunologici individuali, potrebbe migliorare significativamente i risultati terapeutici.

Il futuro delle terapie a base di catelicidine dipenderà da trial clinici rigorosi su larga scala, dalla collaborazione interdisciplinare nella ricerca e dall'innovazione tecnologica continua. Se accompagnate da attenti studi di sicurezza e metodi di produzione sostenibili, le catelicidine potrebbero passare da terapie sperimentali a pratica clinica standard, rispondendo a bisogni clinici ancora insoddisfatti in dermatologia, nelle malattie infettive e in altri campi.

In ultima analisi, le catelicidine incarnano una nuova frontiera nella cura della pelle e delle ferite, offrendo la possibilità di trattamenti più naturali e in sintonia con i meccanismi di difesa dell'organismo. Con uno sviluppo strategico e una validazione basata sull'evidenza, questi peptidi potrebbero diventare componenti fondamentali della prossima generazione di opzioni terapeutiche per pazienti di tutto il mondo.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a:

Dr. Diyora Abullaeva

Dermatology and Venerology Department of
Tashkent Pediatric Medical Institute Tashkent, Uzbekistan
diora.sharipova@mail.ru

Bibliografia

- 1) Smith Begolka W, Chovatiya R, Thibau IJ, Silverberg JI. Financial burden of atopic dermatitis out-of-pocket health care expenses in the United States. *Dermatitis*. 2021;32(1S):S62-S70.
- 2) Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014;5:2:202.
- 3) Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy*. 2013;68(4):498-506.
- 4) Sidbury R, Kodama S. Atopic dermatitis guidelines: diagnosis, systemic therapy, and adjunctive care. *Clin Dermatol*. 2018;36(5):648-52.
- 5) Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol*. 1994;131(3):406-16.

- 6) Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(1):161-83.
- 7) Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of chronic pruritus in atopic dermatitis: getting the itch out? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(3):263-92.
- 8) Urashima R, Mihara M. Cutaneous nerves in atopic dermatitis. A histological, immunohistochemical and electron microscopic study. *Virchows Arch*. 1998;432(4):363-70.
- 9) Hanifin JM, Baghoomian W, Grinich E, et al. The eczema area and severity index-A practical guide. *Dermatitis*. 2022;33(3):187-92.
- 10) Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1254-64.
- 11) Thawer-Esmail F, Jakasa I, Todd G, et al. South African amaXhosa patients with atopic dermatitis have decreased levels of filaggrin breakdown products but no loss-of-function mutations in filaggrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):280-2.e2.
- 12) Hu Y, Liu S, Liu P, et al. Clinical relevance of eosinophils, basophils, serum total IgE level, allergen-specific IgE, and clinical features in atopic dermatitis. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(6):e23214.
- 13) Lopez-Ojeda W, Pandey A, Alhaji M, Oakley AM. Anatomy, Skin (Integument). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2022 Oct 17.
- 14) Fujii M. The Pathogenic and therapeutic implications of ceramide abnormalities in atopic dermatitis. *Cells*. 2021;10(9):2386.
- 15) Hata TR, Gallo RL. Antimicrobial peptides, skin infections, and atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27(2):144-50.
- 16) Miller LS. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol*. 2008;24:71-87.
- 17) Viganò S, Perreau M, Pantaleo G, Harari A. Positive and negative regulation of cellular immune responses in physiologic conditions and diseases. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:485781.
- 18) Gomez de Agüero M, Vocanson M, Hacini-Rachinel F, et al. Langerhans cells protect from allergic contact dermatitis in mice by tolerizing CD8(+) T cells and activating Foxp3(+) regulatory T cells. *J Clin Invest*. 2012;122(5):1700-11.
- 19) Igyártó BZ, Kaplan DH. Antigen presentation by Langerhans cells. *Curr Opin Immunol*. 2013;25(1):115-9.
- 20) Hennino A, Vocanson M, Toussaint Y, et al. Skin-infiltrating CD8+ T cells initiate atopic dermatitis lesions. *J Immunol*. 2007;178(9):5571-7.
- 21) Dubois B, Bridon JM, Fayette J, et al. Dendritic cells directly modulate B cell growth and differentiation. *J Leukoc Biol*. 1999;66(2):224-30.
- 22) Guttman-Yassky E, Lowes MA, Fuentes-Duculan J, et al. Major differences in inflammatory dendritic cells and their products distinguish atopic dermatitis from psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(5):1210-7.
- 23) Geissmann F, Manz MG, Jung S, et al. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science*. 2010;327(5966):656-61.
- 24) Hashimoto D, Chow A, Noizat C, et al. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes. *Immunity*. 2013;38(4):792-804.
- 25) Lin A, Loré K. Granulocytes: new members of the antigen-presenting cell family. *Front Immunol*. 2017;8:1781.
- 26) Galli SJ, Maurer M, Lantz CS. Mast cells as sentinels of innate immunity. *Curr Opin Immunol*. 1999; 11(1):53-9.
- 27) Caughey GH. Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense. *Immunol Rev*. 2007; 217:141-54.
- 28) Chiricozzi A, Maurelli M, Peris K, Girolomoni G. Targeting IL-4 for the treatment of atopic dermatitis. *Immunotargets Ther*. 2020;9:151-6.
- 29) Mizutani Y, Takagi N, Nagata H, Inoue S. Interferon- γ downregulates tight junction function, which is rescued by interleukin-17A. *Exp Dermatol*. 2021;30(12):1754-63.
- 30) Gri G, Frossi B, D'Inca F, et al. Mast cell: an emerging partner in immune interaction. *Front Immunol*. 2012;3:120.
- 31) Weissler KA, Frischmeyer-Guerrero PA. Genetic evidence for the role of transforming growth factor- β in atopic phenotypes. *Curr Opin Immunol*. 2019;60:54-62.
- 32) Brilantes M, Beaulieu AM. Memory and memory-like NK cell responses to microbial pathogens. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:102.
- 33) Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology: the immune system in health and disease. 5th ed. New York: Garland Science, 2001.
- 34) Debes GF, McGettigan SE. Skin-associated B cells in health and inflammation. *J Immunol*. 2019; 202(6):1659-66.
- 35) Streilein JW. Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. *J Invest Dermatol*. 1983;80 Suppl:12s-16s.
- 36) Silverberg NB, Silverberg JI. Inside out or outside in: does atopic dermatitis disrupt barrier function or does disruption of barrier function trigger atopic dermatitis? *Cutis*. 2015;96(6):359-61.
- 37) Wollenberg A, R  wer H-C, Schaubert J. Innate immunity in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41(3):272-81.
- 38) Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(1):3-12.

- 39) Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010;11(5):373-84.
- 40) Manicassamy S, Pulendran B. Modulation of adaptive immunity with Toll-like receptors. *Semin Immunol.* 2009;21(4):185-93.
- 41) Lai Y, Gallo RL. Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases. *Infect Disord Drug Targets.* 2008;8(3):144-55.
- 42) Danso MO, van Drongelen V, Mulder A, et al. TNF- α and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents. *J Invest Dermatol.* 2014;134(7):1941-50.
- 43) Zhang L-j, Guerrero-Juarez CF, Hata T, et al. Innate immunity. Dermal adipocytes protect against invasive *Staphylococcus aureus* skin infection. *Science.* 2015;347(6217):67-71.
- 44) Amarbayasgalan T, Takahashi H, Dekio I, Morita E. Interleukin-8 content in the stratum corneum as an indicator of the severity of inflammation in the lesions of atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160(1):63-74.
- 45) Zedan K, Rasheed Z, Farouk Y, et al. Immunoglobulin E, interleukin-18 and interleukin-12 in patients with atopic dermatitis: correlation with disease activity. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(4):Wc01-5.
- 46) Flacher V, Bouschbacher M, Verronè E, et al. Human Langerhans cells express a specific TLR profile and differentially respond to viruses and Gram-positive bacteria. *J Immunol.* 2006;177(11):7959-67.
- 47) Niebuhr M, Lutat C, Sigel S, Werfel T. Impaired TLR-2 expression and TLR-2-mediated cytokine secretion in macrophages from patients with atopic dermatitis. *Allergy.* 2009;64(11):1580-7.
- 48) Yu Y, Zhang Y, Zhang J, et al. Impaired Toll-like receptor 2-mediated Th1 and Th17/22 cytokines secretion in human peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis. *J Transl Med.* 2015;13:384.
- 49) Panzer R, Blobel C, Fölster-Holst R, Proksch E. TLR2 and TLR4 expression in atopic dermatitis, contact dermatitis and psoriasis. *Exp Dermatol.* 2014;23(5):364-6.
- 50) Kuo I-H, Carpenter-Mendini A, Yoshida T, et al. Activation of epidermal toll-like receptor 2 enhances tight junction function: implications for atopic dermatitis and skin barrier repair. *J Invest Dermatol.* 2013;133(4):988-98.
- 51) Tsilingiri K, Fornasa G, Rescigno M. Thymic stromal lymphopoietin: to cut a long story short. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017;3(2):174-82.
- 52) Indra AK. Epidermal TSLP: a trigger factor for pathogenesis of atopic dermatitis. *Expert Rev Proteomics.* 2013;10(4):309-11.
- 53) Kashyap M, Rochman Y, Spolski R, et al. Thymic stromal lymphopoietin is produced by dendritic cells. *J Immunol.* 2011;187(3):1207-11.
- 54) Bogiatzi SI, Fernandez I, Bichet J-C, et al. Cutting edge: proinflammatory and Th2 cytokines synergize to induce thymic stromal lymphopoietin production by human skin keratinocytes. *J Immunol.* 2007;178(6):3373-7.
- 55) Sehra S, Yao Y, Howell MD, et al. IL-4 regulates skin homeostasis and the predisposition toward allergic skin inflammation. *J Immunol.* 2010;184(6):3186-90.
- 56) Furue K, Ito T, Tsuji G, et al. The IL-13-OVOL1-FLG axis in atopic dermatitis. *Immunology.* 2019;158(4):281-6.
- 57) Howell MD, Boguniewicz M, Pastore S, et al. Mechanism of HBD-3 deficiency in atopic dermatitis. *Clin Immunol.* 2006;121(3):332-8.
- 58) Legat FJ. Itch in atopic dermatitis—what is new? *Front Med (Lausanne).* 2021;8:644760.
- 59) Kondo S, Yazawa H, Jimbow K. Reduction of serum interleukin-5 levels reflect clinical improvement in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2001;28(5):237-43.
- 60) Roufosse F. Targeting the interleukin-5 pathway for treatment of eosinophilic conditions other than asthma. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:49.
- 61) Saleem MD, Oussedik E, D'Amber V, Feldman SR. Interleukin-31 pathway and its role in atopic dermatitis: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(7):591-9.
- 62) Takaoka A, Arai I, Sugimoto M, et al. Expression of IL-31 gene transcripts in NC/Nga mice with atopic dermatitis. *Eur J Pharmacol.* 2005;516(2):180-1.
- 63) Koga C, Kabashima K, Shiraishi N, et al. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008;128(11):2625-30.
- 64) Czarnowicki T, Gonzalez J, Shemer A, et al. Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):104-15.
- 65) Liu T, Li S, Ying S, et al. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory skin diseases: from bench to bedside. *Front Immunol.* 2020;11:594735.
- 66) Ravn NH, Halling A-S, Berkowitz AG, et al. How does parental history of atopic disease predict the risk of atopic dermatitis in a child? A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(4):1182-93.
- 67) Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):16-29.e1-11.
- 68) Armengot-Carbo M, Hernández-Martín Á, Torrelo A. The role of filaggrin in the skin barrier and disease development. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(2):86-95.
- 69) Robinson M, Visscher M, Laruffa A, Wickett R. Natural moisturizing factors (NMF) in the stratum corneum (SC). I. Effects of lipid extraction and soaking. *J Cos-*

- met Sci.* 2010;61(1):13-22.
- 70) Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38(4):441-6.
 - 71) Bickle DD, Xie Z, Tu C-L. Calcium regulation of keratinocyte differentiation. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2012;7(4):461-72.
 - 72) Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WHI. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci.* 2009;122(Pt 9):1285-94.
 - 73) Gruber R, Elias PM, Crumrine D, et al. Filaggrin genotype in ichthyosis vulgaris predicts abnormalities in epidermal structure and function. *Am J Pathol.* 2011;178(5):2252-63.
 - 74) Kezic S, O'Regan GM, Lutter R, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):1031-9.e1.
 - 75) Savinko T, Matikainen S, Saarialho-Kere U, et al. IL-33 and ST2 in atopic dermatitis: expression profiles and modulation by triggering factors. *J Invest Dermatol.* 2012;132(5):1392-400.
 - 76) Tamagawa-Mineoka R, Okuzawa Y, Masuda K, Kato N. Increased serum levels of interleukin 33 in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):882-8.
 - 77) Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(1):150-5.
 - 78) Kondo H, Ichikawa Y, Imokawa G. Percutaneous sensitization with allergens through barrier-disrupted skin elicits a Th2-dominant cytokine response. *Eur J Immunol.* 1998;28(3):769-79.
 - 79) De Benedetto A, Kubo A, Beck LA. Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization? *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):949-63.
 - 80) Carson CG, Rasmussen MA, Thyssen JP, et al. Clinical presentation of atopic dermatitis by filaggrin gene mutation status during the first 7 years of life in a prospective cohort study. *PloS One.* 2012;7(11):e48678.
 - 81) Margolis DJ, Gupta J, Apter AJ, et al. Filaggrin-2 variation is associated with more persistent atopic dermatitis in African American subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):784-9.
 - 82) Shaheen SO, Rutterford C, Zuccolo L, et al. Prenatal alcohol exposure and childhood atopic disease: a Mendelian randomization approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):225-32.e1-5.
 - 83) Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(6):1119-25.e1.
 - 84) Kim JH. Role of breast-feeding in the development of atopic dermatitis in early childhood. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9:285-7.
 - 85) Vaughn AR, Foolad N, Maarouf M, et al. Micronutrients in atopic dermatitis: a systematic review. *J Altern Complement Med.* 2019;25(6):567-77.
 - 86) Øien T, Schjølvaag A, Storror O, et al. Fish consumption at one year of age reduces the risk of eczema, asthma and wheeze at six years of age. *Nutrients.* 2019;11(9):1969.
 - 87) Flohr C, Pascoe D, Williams HC. Atopic dermatitis and the 'hygiene hypothesis': too clean to be true? *Br J Dermatol.* 2005;152(2):202-16.
 - 88) Martorano LM, Grayson MH. Respiratory viral infections and atopic development: from possible mechanisms to advances in treatment. *Eur J Immunol.* 2018;48(3):407-14.
 - 89) Lee SY, Lee E, Park YM, Hong SJ. Microbiome in the gut-skin axis in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(4):354-62.
 - 90) Harris-Tryon TA, Grice EA. Microbiota and maintenance of skin barrier function. *Science.* 2022;376(6596):940-5.
 - 91) Coelho GDP, Ayres LFA, Barreto DS, et al. Acquisition of microbiota according to the type of birth: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2021;29:e3446.
 - 92) Wanke I, Steffen H, Christ C, et al. Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways. *J Invest Dermatol.* 2011;131(2):382-90.
 - 93) Clausen M-L, Agner T, Lilje B, et al. Association of disease severity with skin microbiome and filaggrin gene mutations in adult atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2018;154(3):293-300.

Nevo sebaceo: studio retrospettivo di 104 casi.

Mazedá I.¹, Alvarenga J.², Machado S.²

¹Pediatrics Dept., Unidade Local de Saúde da Póvoa de Varzim/Vila do Conde, Póvoa de Varzim, Portugal

²Dermatology Department, Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Porto, Portugal

Ricevuto il 31 maggio 2025; accettato il 25 giugno 2025

Disponibile su internet dal 21 luglio 2025

Sommario

Il nevo sebaceo (NS) è un amartoma congenito solitamente diagnosticato alla nascita e tipicamente benigno. Questo studio retrospettivo ventennale ha analizzato 104 casi pediatrici per valutare l'evoluzione clinica, i reperti istopatologici e le strategie terapeutiche. La maggior parte delle lesioni era stabile e localizzata al cuoio capelluto, con un solo caso di trasformazione neoplastica benigna. L'intervento chirurgico è stato eseguito in casi selezionati a causa della progressione o di problematiche estetiche, mentre oltre la metà dei pazienti è stata gestita in modo conservativo. Questi risultati sottolineano il basso rischio di malignità in età infantile del NS e suggeriscono un approccio cauto e individualizzato, riservando il trattamento alle lesioni in evoluzione o sintomatiche.

Parole chiave

Nevo sebaceo, neoplasie, bambino.

Abbreviazione

NS = nevo sebaceo.

Il nevo sebaceo (NS) è un amartoma cutaneo congenito caratterizzato da iperplasia delle strutture epidermiche, follicolari, sebacee e apocrine (1). Si presenta tipicamente alla nascita o nella prima infanzia come una placca giallastra, alopecica e ben delimitata, più frequentemente localizzata sul cuoio capelluto o sul viso (2). Durante la pubertà, i cambiamenti ormonali inducono spesso una variazione morfologica della lesione, che diventa più verrucosa e nodulare (3).

Sebbene il NS sia considerato benigno, è clinicamente rilevante per il suo riconosciuto potenziale di trasformazione neoplastica. I tumori secondari possono essere benigni, come il sirin gocistoadenoma papillifero e il tricoblastoma, o maligni, con il carcinoma basocellulare, più frequentemente segnalato (4, 5). Una recente revisione sistematica con metanalisi ha rilevato un tasso complessivo di neoplasia del 12,8% nel NS,

con tumori maligni che rappresentano il 2,4% dei casi (6). Sebbene questi rischi siano più elevati negli adulti, la trasformazione neoplastica è stata segnalata nei bambini, rafforzando la necessità di una sorveglianza clinica nei casi pediatrici (7).

A causa di questo profilo di rischio incerto, la gestione del NS nel bambino rimane un argomento dibattuto. Mentre alcuni autori sostengono l'escissione profilattica precoce per prevenire la trasformazione maligna e migliorare i risultati estetici (8), altri raccomandano un follow-up conservativo durante l'infanzia, riservando la chirurgia ai casi con cambiamenti clinici allarmanti o impatto psicosociale (9).

Nel bambino, la decisione terapeutica deve considerare non solo la sicurezza oncologica, ma anche fattori come la morbidità chirurgica, le cicatrici e le implicazioni psicosociali delle lesioni visibili del viso o del cuoio capelluto.

Questo studio mira a valutare le caratteristiche cliniche e istopatologiche del NS nei pazienti pediatrici, con particolare attenzione allo spettro delle neoplasie secondarie che insorgono all'interno di queste lesioni. Inoltre, si propone di analizzare le indicazioni all'intervento chirurgico, la tempistica dell'escissione e gli esiti.

Metodi

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo per analizzare pazienti pediatrici con diagnosi di NS presso il Dipartimento di Dermatologia dell'Hospital Universitário de Santo António tra gennaio 2005 e gennaio 2025. Criteri di inclusione erano: pazienti di età compresa tra 0 e 18 anni con diagnosi clinica e/o istopatologica di NS.

I dati sono stati estratti dalle cartelle cliniche elettroniche e includevano informazioni demografiche, caratteristiche cliniche (età alla diagnosi, sede della lesione, dimensioni, evoluzione clinica) e dettagli sulla gestione (tipo e tempistica degli interventi, reperti istopatologici ed esiti del follow-up).

I referti istopatologici sono stati esaminati, ove disponibili, e i tumori secondari insorti all'interno del NS sono stati classificati come benigni o maligni. Sono state annotate le indicazioni per l'intervento chirurgico, tra cui preoccupazioni estetiche, preferenze dei genitori, rapida crescita della lesione, sanguinamento o sospetto di malignità.

Risultati

Sono stati inclusi 104 pazienti pediatrici con diagnosi di NS, 54 maschi (51,9%) e 50 femmine (48,1%). L'età media alla diagnosi era di 1,92 anni ($DS \pm 4,09$) e 66 pazienti (63,5%) hanno ricevuto la diagnosi alla nascita o durante il periodo neonatale.

Le lesioni erano localizzate prevalentemente sul cuoio capelluto e sul viso. Le regioni più comunemente colpite includevano l'area occipitale (25%), le regioni parietali (22%), il vertice (12,5%) e la regione parieto-occipitale (9,6%).

Localizzazioni meno frequenti erano il cuoio capelluto frontale, l'area retroauricolare, le palpebre, il dorso nasale e sedi insolite erano la regione inguinale, l'elice auricolare e i glutei. Alla diagnosi, le dimensioni delle lesioni variavano da 0,4 a 2,5 centimetri di diametro. Sebbene la maggior parte delle lesioni sia rimasta clinicamente stabile durante il follow-up, cinque pazienti (4,8%) hanno mostrato alterazioni dinamiche, tra cui progressivo ingrandimento, trasformazione verrucosa della superficie, nodularità, sanguinamento o ulcerazione. Questi casi sono stati presi in considerazione per l'intervento chirurgico a causa di preoccupazioni relative al disagio del paziente o alla possibilità di trasformazione neoplastica.

L'analisi istopatologica è stata eseguita sui pazienti sottoposti a escissione o biopsia, sia a scopo diagnostico che terapeutico. La trasformazione neoplastica è stata identificata in un solo caso (1,0%) e il tumore era benigno. Il paziente era un bambino maschio con una lesione congenita nella regione parieto-occipitale sinistra. Durante il follow-up, la lesione è diventata progressivamente più grande, ha sviluppato un aspetto peduncolato e talora ha sanguinato. L'escissione chirurgica è stata eseguita all'età di 10 anni. L'esame istologico ha confermato un siringocistoadenoma papilifero insorto all'interno del NS. Non sono stati osservati segni di atipia o malignità e il paziente ha avuto una completa guarigione senza recidiva.

Le strategie di trattamento variavano in base alle caratteristiche della lesione, alla sede anatomica e alle preferenze del paziente o dei familiari. L'escissione chirurgica è stata eseguita in 13 pazienti (12,5%), principalmente a causa della crescita della lesione, del sanguinamento o di problematiche estetiche. La terapia laser è stata eseguita in 7 pazienti (6,7%), spesso in casi in cui l'escissione chirurgica era stata rinviata. In quattro pazienti, l'escissione è stata combinata con il trattamento laser per migliorare i risultati estetici.

Tutti i pazienti sottoposti al trattamento, sia che si trattasse di asportazione chirurgica, terapia laser o shaving, hanno avuto esiti clinici favorevoli durante il follow-up. Non è stato osservato alcun caso di trasformazione maligna e solo un paziente ha avuto una recidiva documentata dopo il trattamento laser iniziale, gestita con successo

con la successiva asportazione chirurgica. Due pazienti hanno sviluppato complicanze postoperatorie come cicatrici ipertrofiche o alopecia cicatriziale localizzata. Sono stati indirizzati a una valutazione di chirurgia plastica.

Un totale di 61 pazienti (58,7%) è stato gestito in modo conservativo con osservazione clinica annuale.

Discussione

Questo studio retrospettivo fornisce informazioni sulla storia naturale e la gestione del nevo sebaceo (NS) durante l'infanzia. I risultati confermano che il NS viene diagnosticato prevalentemente alla nascita o nel periodo neonatale e colpisce più spesso il cuoio capelluto e le regioni facciali, come ampiamente riportato in letteratura (2).

Sebbene il NS sia stato a lungo associato a un rischio di trasformazione neoplastica, in particolare di carcinoma a cellule basali (5, 9), in questa casistica non sono stati identificati tumori maligni. Solo un caso di neoplasia benigna è stato confermato istologicamente come siringocistoadenoma papillifero, un tumore benigno frequentemente associato al NS (6). Ciò è coerente con recenti revisioni sistematiche: queste mostrano che, sebbene il tasso complessivo di neoplasia possa raggiungere il 10-30% nel NS, la trasformazione maligna è rara nei bambini, con la maggior parte dei carcinomi basocellulari segnalati negli adulti (5-7). L'assenza di malignità in questa coorte supporta la crescente opinione che il NS si comporti in modo biologicamente indolente durante la prima infanzia. La progressione clinica delle lesioni è stata osservata solo nel 4,8% dei casi, indicata da caratteristiche quali ingrossamento, trasformazione verrucosa, sanguinamento, ulcerazione o nodularità. Queste alterazioni sono state indicatori chiave per l'escissione o la biopsia e servono come criteri pratici per l'intervento nella routine pediatrica (5).

Le strategie di gestione in questo studio sono variate, riflettendo la mancanza di consenso uni-

versale nel NS in età pediatrica. L'escissione chirurgica è stata eseguita nel 12,5% dei pazienti, spesso motivata da preoccupazioni estetiche o da sospetta progressione. La terapia laser è stata utilizzata nel 6,7%, offrendo un'alternativa meno invasiva con buoni risultati estetici (10). Tutti i pazienti trattati hanno avuto esiti clinici favorevoli, senza alcuna trasformazione maligna osservata, in linea con la letteratura esistente sul NS in età pediatrica (6, 7). Un caso di recidiva è stato documentato a seguito di terapia laser, una modalità di trattamento nota per essere meno definitiva nell'eliminazione della lesione (10), ed è stato gestito con successo con successiva escissione chirurgica.

Due pazienti hanno manifestato complicanze postoperatorie, cicatrici ipertrofiche e alopecia localizzata, a sottolineare la necessità di bilanciare il beneficio terapeutico con il rischio di sequele estetiche o psicosociali (8).

È importante sottolineare che tutti i pazienti trattati hanno ottenuto risultati favorevoli senza recidive o complicanze neoplastiche, sebbene siano state osservate cicatrici ipertrofiche e alopecia in alcune escissioni del cuoio capelluto, sottolineando la necessità di una pianificazione chirurgica ponderata (8).

Circa il 60% dei pazienti è stato seguito in modo conservativo, in linea con la recente letteratura che raccomanda la gestione non interventistica nei casi stabili e asintomatici (5). Dato l'impatto psicologico delle lesioni visibili e la morbilità della chirurgia nei bambini piccoli, un processo decisionale individualizzato rimane fondamentale.

Conclusione

Nel complesso, questi risultati supportano un approccio equilibrato e commisurato ai rischi del nevo sebaceo nella popolazione pediatrica, favorendo l'osservazione nella maggior parte dei casi e riservando l'intervento chirurgico alle lesioni in evoluzione o esteticamente problematiche.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a:

Dr. Inês Mazedo
 Rua Padre Manuel Guimarães, 99
 R/C direito 4700-284
 e-mail: ines.mazedo@gmail.com

Bibliografia

- 1) Kuo Y-W, Lin J-C, Tsai W-H. Development of seven secondary neoplasms in a nevus sebaceous: a case report and literature review. *Arch Craniofac Surg*. 2022;23(2):83-8.
- 2) da Silva Neto MP, de Asis BR, Andrade GR. Sebaceous nevus of Jadassohn: review and clinical-surgical approach. *An Bras Dermatol*. 2022;97(5):628-36.
- 3) Simi CM, Rajalakshmi T, Correa M. Clinicopathologic analysis of 21 cases of nevus sebaceus: a retrospective study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74(6):625-7.
- 4) Jiao L, Han X, Xu J, et al. Four pediatric cases of secondary neoplasms arising in nevus sebaceous. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13762.
- 5) Lee YJ, Park JH, Kim SM, et al. Malignant transformation of nevus sebaceous to basal-cell carcinoma: case series, literature review and management algorithm. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(31):e29988.
- 6) Pang S, Cevik J, Sreedharan S, Wilks DJ. Rate of benign and malignant secondary tumors associated with nevus sebaceous: a systematic review and meta-analysis. *Ann Plast Surg*. 2024;92(6):711-9.
- 7) Lei T, Lu Y, Feng Y, Ni Y. Basal cell carcinoma arising within the nevus sebaceous: report of 4 cases and literature review. *Front Oncol*. 2025;14:1478747.
- 8) Santibanez-Gallerani A, Marshall D, Duarte A-M, et al. Should nevus sebaceus of Jadassohn in children be excised? A study of 757 cases and literature review. *J Craniofac Surg*. 2003;14(5):658-60.
- 9) Rosen H, Schmidt B, Lam HP, et al. Management of nevus sebaceous and the risk of basal cell carcinoma: an 18-year review. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(6):676-81.
- 10) Kim K-H, Lee Y-J, Lew B-L, Sim W-Y. Treatment of nevus sebaceous with carbon dioxide laser treatment combined with isotretinoin. *Ann Dermatol*. 2020;32(5):430-2.

Mastocitosi vulvare. Caso clinico e revisione della letteratura.

Flórez Peña J.¹, Vargas L.¹, Rodríguez-Lechtig B.², Pinzón K.¹, Pérez N.¹, Torres-Pradilla M.³

¹Dermatology, Hospital Universitario Infantil de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud

²Dermatology, Universidad El Bosque

³Pediatric Dermatology, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud
Bogotá D.C., Colombia

Ricevuto il 16 maggio 2025; accettato il 7 giugno 2025

Disponibile su internet dal 21 luglio 2025

Sommario

Si descrive il caso di una bambina di 11 anni con una storia di tumefazione pruriginosa ricorrente del labbro vulvare destro, progredita nell'arco di 18 mesi. La diagnosi di mastocitosi è stata confermata mediante analisi immunoistochimica, che ha mostrato la positività dei marcatori CD117 e CD68 nelle cellule. Finora, sono stati segnalati solo dodici casi di mastocitosi vulvare, che interessavano prevalentemente le grandi labbra. L'età media alla diagnosi è di 10,5 anni, con un ritardo notevole tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi, a sottolineare l'importanza di sospettare una mastocitosi in presenza di noduli vulvari.

Parole chiave

Mastocitosi, malattie vulvari, bambino.

Non sempre è facile distinguere la mastocitosi e il mastocitoma della cute; convenzionalmente si parla di mastocitoma quando le lesioni sono al massimo 5. In entrambi i casi le lesioni possono essere maculari, in placca o nodulari (1); sono di solito asintomatici ma possono essere pruriginosi quando si orticano (2). Si descrive il caso di una ragazza di 11 anni con lesioni localizzate esclusivamente in regione vulvare, bilateralmente, con papule, placche e noduli in numero superiore a 5, in cui l'istologia e l'immunoistochimica hanno evidenziato un infiltrato monomorfo di mastociti. Si fa inoltre una revisione di tutti i casi di mastocitosi della letteratura localizzati in regione vulvare.

Caso clinico

Una bambina di 11 anni, senza anamnesi medica rilevante, si è presentata per una tumefazione

pruriginosa della regione vulvare destra, presente a detta dei genitori da 18 mesi, che aumentava progressivamente di dimensioni ed era aggravata da indumenti stretti. All'esame obiettivo, presentava papule e placche eritematose e pruriginose situate sulle grandi labbra con coinvolgimento bilaterale, edema vulvare e segno di Darier positivo (Fig. 1). Non vi erano epatosplenomegalia, linfadenopatia o altre lesioni cutanee. La paziente era stata trattata senza successo con clotrimazolo. Al suo arrivo nel nostro istituto ha esibito una biopsia cutanea eseguita altrove, che mostrava solo una proliferazione dermica di piccole cellule (Fig. 2). Alla colorazione con Giemsa la proliferazione ha mostrato cellule monomorfe con abbondante citoplasma granulare. All'immunoistochimica le cellule sono risultate CD117+ (Fig. 3) e CD68+, confermando la diagnosi di mastocitosi. È stata trattata con clobetasolo 0,05% in regime attivo e proattivo, alternato a tacrolimus 0,1%, tre volte a settimana, ma senza miglio-



Fig. 1

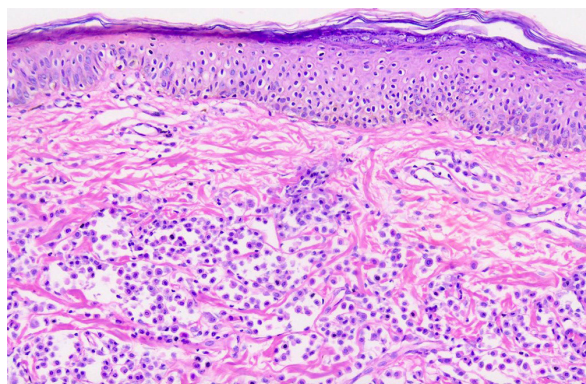


Fig. 2

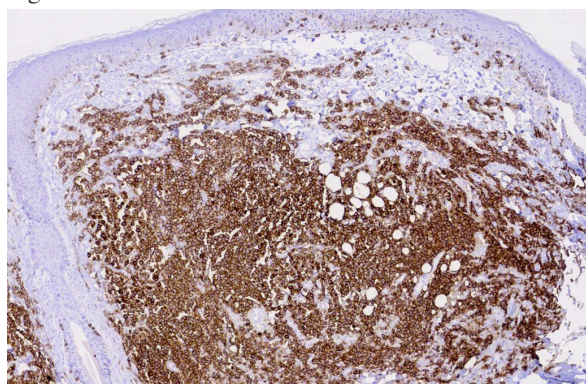


Fig. 3

Fig. 1, 2, 3: Mastocitosi esclusivamente vulvare con papule e placche eritematose in bambina di 11 anni (Fig. 1). Nella Fig. 2 (EE, 40x) infiltrato dermico di cellule monomorfe, CD117+ (Fig. 3, 40x).

mento. Un anno dopo la paziente è giunta a visita di controllo con lesioni invariate; ha riferito che durante l'uso di tacrolimus, il prurito si è ridotto del 60%. Nel follow-up, è stata aggiunta terapia con antistaminici orali.

Discussione

A nostra conoscenza, sono stati segnalati solo 13 casi di mastocitosi con coinvolgimento vulvare prima di questo (2-12), con o senza altri segni cutanei ed extracutanei (Tabella 1).

Le lesioni sono localizzate più frequentemente – 7/13 (53,8 %) – sulle grandi labbra bilateralmente, seguite dal labbro destro – 3 casi –, sinistro – 2 casi – e dal clitoride – 1 caso in una paziente adulta –. La presentazione clinica è varia, includendo tumori solidi, noduli, papule e placche. Tumefazione vulvare è presente in 7 casi e segno di Darier in 8.

L'età alla diagnosi varia tra i 5 e i 23 anni, con un solo caso descritto in una donna adulta. L'età media alla diagnosi è di 10,2 anni, mentre l'età media di insorgenza dei sintomi è di 5,5 anni e solo due casi sono congeniti. Questa notevole discrepanza tra età media alla diagnosi ed età media di insorgenza dei sintomi suggerisce un ritardo significativo nella diagnosi, probabilmente dovuto alla rarità di questa condizione, che non induce a sospettarla. Solo il 30,77% dei pazienti (n = 4) presenta sintomi sistemici, tra cui sapore metallico (2), cefalea (2, 3), nausea, palpitazioni improvvise, tachipnea, vomito, piressia, ematuria (3) e anemia (4). La diagnosi in tutti i casi ha avuto bisogno della biopsia, considerata il gold standard, con colorazione di Giemsa, immunohistochimica con anti-CD117 o anticorpo monoclonale anti-triptasi (1, 6).

In nessuno dei casi sono stati descritti livelli elevati di triptasi o coinvolgimento extracutaneo della mastocitosi. Ciò suggerisce che la masto-

Tabella 1. Caratteristiche della mastocitosi vulvare in letteratura, compreso il caso attuale.

Autori (dato bibliografico)	Età alla diagnosi	Durata della malattia alla diagnosi (età d'inizio)	Localizzazione	Presentazione cutanea	Edema vulvare	Sintomi soggettivi	Segno di Darier +	Sintomi generali	Esami diagnostici	Triptasi sierica	Corticosteroidi topici	Tacrolimus	Antistaminici	Escissione chirurgica	Nessun trattamento
Shuangshoti et al. (2)	6 a	6 a (congenita, 0 mesi)	GLS	tumore solido (3 cm)		X			biopsia IHC: CD117 Giemsa					X	
Serarslan et al. (3)	8 a	5 a (3 a)	GL	noduli gialli e color carne (0,5-2 cm)	X		X		biopsia IHC: CD117 Giemsa						X
Roy et al. (4)	14 a	7 a (7 a)	GLD	macule grigie	X	X	X	X	biopsia IHC: AMT Giemsa	normale			X		
	14 a	mesi (14 a)	GLD	solo edema	X	X	X		biopsia Giemsa		X		X		
Lan et al. (5)	23 a	18 a (5 a)	clitoride	tumore solido (7 cm)				X	biopsia IHC: CD117 Giemsa					X	
Perez-Perez et al. (6)	10 a	10 a (congenita, 0 mesi)	GL	placca giallastra dura			X		biopsia IHC: AMT						
Berry et al. (7)	5 a	4 a e 9 mesi	GL	papule e noduli giallastri				X	biopsia IHC: AMT						X
	8 a	5 a (3 a)	GL	papule giallastre					biopsia Giemsa						X
Velusamy et al. (8)	10 a	Non disponibile	GL	tumore (2,3 cm)	X		X		biopsia IHC: CD117 Giemsa					X	
Arik et al. (9)	9 a	1 a (8 a)	GLD	lesione solida (2 cm)	X	X	X		biopsia Giemsa	normale				X	
Lawson et al. (10)	9 a	1 a (8)	GL	papule	X	X	X		biopsia IHC: ATM						X
Garofalo (12)	6 a	3 a (3 a)	GLS	papule giallastre					biopsia EE						
Caso attuale	11 a	1,5 a (9 a)	GL	papule e placche	X		X		biopsia IHC: CD117 CD68	normale	X	X	X		

a = anni, AMT = anticorpi monoclonali antitriptasi, EE = ematossilina-eosina, GL = grandi labbra, GLD = grande labbro destro, GLS = grande labbro sinistro, IHC = immunoistochimica.

citosi vulvare, sebbene rara, tende a seguire un decorso benigno, simile alla mastocitosi cutanea localizzata in sedi più frequenti.

Per quanto riguarda il trattamento, i tumori solitari sono stati gestiti con escissione chirurgica, mentre le lesioni multiple sono state trattate con antistaminici o corticosteroidi topici. I casi asintomatici non hanno richiesto alcuna forma di trattamento. Nessuno dei casi segnalati ha utilizzato inibitori topici della calcineurina, che sono stati impiegati nel nostro caso con buoni risultati, soprattutto per alleviare il prurito.

L'esame genitale è spesso sottovalutato dai medici (9). La diagnosi di mastocitosi è difficile,

la presentazione vulvare è estremamente rara. La diagnosi è importante perché, anche se la regressione della mastocitosi è di solito spontanea, è raramente possibile la progressione verso la mastocitosi sistemica in una piccola percentuale di pazienti (11).

Conclusione

L'attuale lavoro è stato presentato per la rarità della localizzazione vulvare nella mastocitosi, che deve essere sospettata in caso di edema e lesioni infiltrate pruriginose della vulva.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a:

Dr. Juliana Flórez Peña

Address: Cra. 54 #67a-80, Bogotá D.C., Colombia

e-mail: jflorez@fucsalud.edu.co

Bibliografia

- 1) Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australas J Dermatol*. 2001;42(1):15-21.
- 2) Shuangsoi S, Shuangshoti S, Pintong J, et al. Solitary mastocytoma of the vulva: report of a case. *Int J Gynecol Pathol*. 2003;22(4):401-3.
- 3) Serarslan G, Atik E, Zeteroglu S. Nodular mastocytosis of the vulva: an unusual localisation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005;45(4):335-6.
- 4) Roy J, Metry DW, Hicks J, et al. An unusual presentation of mastocytosis: unilateral swelling of the vulva. *Pediatr Dermatol*. 2005;22(6):554-7.
- 5) Zhu L, Lang J-h, Wang W-y. Images for diagnosis. A vulva mastocytoma having grown for eighteen years. *Chin Med J*. 2010;123(3):382-4.
- 6) Pérez-Pérez L, Allegue F, Caeiro JL, et al. Coexistence of two types of clinical lesions in childhood-onset mastocytosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(2):184-7.
- 7) Berry T, Strand M, Smidt AC, Torrelo A. Localized mastocytosis of the vulva. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1):111-113.
- 8) Velusamy S, Mana JKA, Mathew CF. Solitary mastocytoma of the vulva. *Pathol. (Case Rep.)* 2014;2014:412656.
- 9) Yilmaz EA, Orhan D, Andiran F, Soyer O. Rare cause of recurrent urticaria in childhood and its unusual presentation: Solitary mastocytoma on vulva. *J Dermatol*. 2017;44(2):213-4.
- 10) Lawson A, Mir A, Wilson EE. Vulvar Nodules: A Rare Presentation of Mastocytosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2018;31(2):156-7.
- 11) Frieri M, Quershi M. Pediatric Mastocytosis: A Review of the Literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2013;26(4):175-180.
- 12) Garofalo L. Vulvar mastocytosis. Case report. *Eur J Pediatr Dermatol*. 2009;19(3):158.

Cisti muco-cutanee nel neonato.

V Vijay, Yogindher Singh, Oviya Selvam, R. Senthilkumaran, I Dinesh

Aravind Prasanna, Manobalan Karunanandhan

Department of Dermatology, Sri Venkateshwaraa Medical College Hospital and Research Centre
Ariyur, Puducherry, India

Ricevuto il 21 giugno 2025; accettato il 10 luglio 2025

Disponibile su internet dal 21 luglio 2025

Sommario

Le lesioni cistiche mucocutanee nei neonati sono reperti frequenti e benigni che spesso destano preoccupazione ingiustificata a causa delle loro sedi insolite. Questa serie di casi evidenzia quattro presentazioni distinte: milia congeniti, perle di Epstein (orali e peniene), noduli di Bohn e pseudocisti di smegma, sottolineandone le caratteristiche cliniche e dermoscopiche. La conoscenza di queste lesioni fisiologiche è fondamentale per evitare diagnosi errate, rassicurare i genitori e prevenire interventi non necessari.

Parole chiave

Cisti, cute, mucose, neonato.

Le cisti sono lesioni cavitari piene di fluido, rivestite da vari tipi di epitelio (1). Le cisti cutanee sono prevalentemente benigne, sebbene possano essere, sia pur raramente, maligne. Queste lesioni sono generalmente asintomatiche, ma possono causare dolore in caso di infezione o rottura. Tra le lesioni cistiche osservabili frequentemente sulla cute dei neonati vi sono i milia, cisti cheratiniche superficiali bianche e benigne (2); a seconda della loro origine, tali cisti possono essere classificate come primarie o secondarie. Sono note diverse cisti da inclusione congenite orali, considerate equivalenti orali dei milia congeniti (2): tra queste vi sono le perle di Epstein, i noduli di Bohn e le cisti della lamina dentale (2).

Nell'attuale lavoro si descrivono quattro casi di lesioni cistiche muco-cutanee in neonati: milia congeniti, perla di Epstein peniena, pseudocisti di smegma e coesistenza di perle di Epstein e nodulo di Bohn intraorali.

Casi clinici

Caso 1. Un neonato con peso alla nascita normale e adeguato all'età gestazionale, è nato a 40 settimane da una primigravida di 22 anni che aveva ricevuto un'adeguata assistenza prenatale. La madre ha notato una piccola lesione rilevata sul pene. Non sono state riferite difficoltà nella minzione o nell'allattamento. Nessuna lesione simile era presente in altre sedi corporee. Il periodo antenatale materno è stato privo di eventi. Non vi era storia documentata di infezioni sessualmente trasmesse nella madre. Gli screening materni di routine (epatite B, C, sifilide, HIV, toxoplasmosi, rosolia, CMV, Herpes) sono risultati negativi. All'esame clinico era presente una piccola papula bianco-perlacea, solitaria, all'apice del pene (Fig. 1). La dermoscopia (Heine Delta 30, non polarizzata, ingrandimento 10x) ha mostrato una struttura globulare bianca con alcuni vasi lineari. Gli esami generali e sistemici erano nella norma.

In base ai reperti clinici, è stata posta diagnosi di perla di Epstein peniena. La madre è stata rassicurata sulla natura benigna della condizione e invitata a un follow-up.

Caso 2. Un neonato maschio di 2 giorni, a termine, con peso alla nascita normale e adeguato per l'età gestazionale, è nato a 40 settimane da una multigravida di 28 anni, che ha riferito la presenza di lesioni bianche rilevate nella cavità orale. L'esame generale era nella norma. All'esame del cavo orale si osservava una protuberanza bianca, solida e rotonda sulla gengiva mascellare, insieme a due papule bianche, dure, sul palato duro, con eritema perilesionale (Fig. 2). In base ai dati clinici, è stata posta diagnosi di nodulo di Bohn e perle di Epstein. I genitori sono stati rassicurati sulla natura benigna e transitoria delle lesioni.

Caso 3. Un neonato di 5 giorni è stato portato dalla madre per la presenza di lesioni bianche rilevate sul viso sin dalla nascita. All'esame si osservavano multiple papule bianche discrete sul mento (Fig. 3). Nessun altro sintomo è stato riferito. Il bambino era nato da parto vaginale spontaneo e la storia antenatale, perinatale e postnatale era priva di complicanze. La diagnosi clinica è stata di milia congeniti. La madre è stata rassicurata e invitata a un follow-up.

Caso 4. Un neonato maschio di 25 giorni è stato portato dalla madre per una lesione rilevata di

colore giallastro sul pene. Non vi era difficoltà nella minzione. La gravidanza materna era stata regolare. All'esame clinico si osservava una singola placca bianco-giallastra, a livello della cute prepuziale (Fig. 4). La dermoscopia (Heine Delta 30, non polarizzata, 10x) rivelava un'area giallastra priva di strutture. Gli esami generali e sistematici erano nella norma. È stata posta diagnosi di pseudocisti di smegma, e la madre è stata rassicurata con indicazioni per il follow-up.

Discussione

Le lesioni cistiche mucocutanee fisiologiche osservate nei neonati sono condizioni benigne e autolimitanti, che si sviluppano come conseguenza di normali processi di sviluppo fetale. Queste lesioni – milia, perle di Epstein, noduli di Bohn, cisti della lamina dentale e perle di Epstein prepuziali – sono in genere asintomatiche e transitorie.

I milia sono cisti cheratiniche superficiali bianche, rivestite da epitelio squamoso stratificato (2) e possono essere primari o secondari. I primari si originano dalla parte più bassa dell'infundibolo dei peli del vello, mentre i secondari sono più spesso associati ai dotti delle ghiandole eccrine (2).

I milia primari si presentano spontaneamente, i secondari, invece, dopo traumi o patologie sottostanti (3). I milia congeniti, una variante dei primari, colpiscono il 40-50% dei neonati, in pre-



Fig. 1

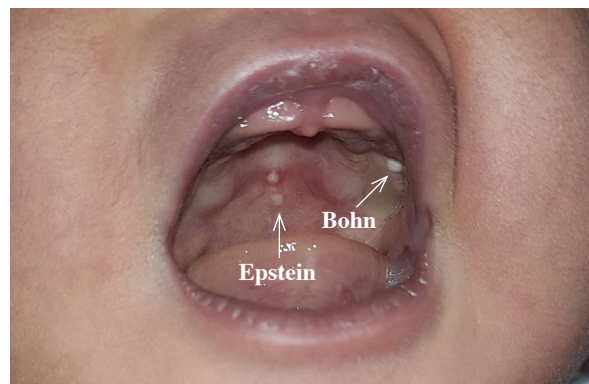


Fig. 2

Fig. 1, 2: Nella Fig. 1 papula perlacea peniena (caso 1). Nella Fig. 2 nodulo di Bohn della gengiva mascellare sinistra e due perle di Epstein sulla linea mediana del palato duro (caso 2).



Fig. 3



Fig. 4

Fig. 3, 4: Nella Fig. 3 milia del mento (caso 3). Nella Fig. 4 pseudocisti di smegma (caso 4).

valenza sul viso (2), e sono meno frequenti nei neonati pretermine (4). La diagnosi differenziale principale è l'iperplasia sebacea, che si presenta con papule bianco-giallastre raggruppate attorno al labbro superiore e al naso. In casi rari, i milia possono associarsi (2) a genodermatosi (es. sindrome di Bazex-Dupre-Christol, sindrome del nevo a cellule basali, sindrome di Brooke-Spiegler, pachionichia congenita tipo 2, sindrome oro-facciale-digitale tipo 1, sindrome di Rombo).

Non è necessario alcun trattamento per i milia congeniti, che si risolvono spontaneamente in poche settimane.

Le perle di Epstein sono cisti da inclusione epiteliale che si formano durante lo sviluppo fetale per ostruzione dei dotti pilosebacei o eccrini (5). Sono costituite da materiale cheratinico e localizzate sul palato duro, con decorso autolimitantesi (6). Il termine “perla di Epstein” si usa per le cisti del palato duro; quando si trovano sulle gengive, vengono chiamate “noduli di Bohn” (7).

Tali cisti possono talvolta essere osservate anche sul prepuzio o lungo il rafe mediano del pene (8). Le perle di Epstein prepuziali o milia prepuziali sono condizioni benigne dovute all'accumulo di cellule epiteliali cheratinizzate durante lo sviluppo fetale (9). Si presentano come papule bianco-perlacee o gialle, simili alle perle di Epstein orali (9). Sono localizzate sul prepuzio o sul pene, spesso in posizione ore 6, ma possono

trovarsi anche qualche millimetro più prossimalmente sul prepuzio (10). L'incidenza nei neonati maschi indiani è stimata tra 7,3 e 18,2 per 1000 nati vivi (11). Tendono a desquamare e a risolversi spontaneamente in una settimana, anche se in alcuni casi possono persistere fino a tre settimane (10).

La diagnosi differenziale delle perle di Epstein prepuziali comprende pseudocisti di smegma, cisti prepuziali e cisti del rafe mediano, condizioni che possono essere differenziate clinicamente (10).

Le pseudocisti di smegma sono piccole placche bianco-giallastre che si formano per accumulo di smegma tra il glande e il prepuzio (10), più frequentemente nei bambini più grandi (9). Le cisti del rafe mediano sono anomalie dello sviluppo dovute all'intrappolamento di tessuto durante la fusione dei lembi uretrali, e si presentano come noduli mobili e solitari sulla faccia ventrale del pene (9). La sede anatomica aiuta a distinguerle dalle perle di Epstein prepuziali (12). Le cisti prepuziali sono noduli formati da aggregati di cellule epiteliali desquamate e sono localizzate sotto il glande (9). Le papule perlacee del pene, simili alle perle di Epstein prepuziali, compaiono dopo la pubertà e si manifestano in file di papule color carne lungo la corona del glande (13).

Le perle di Epstein prepuziali sono condizioni fisiologiche autolimitanti che non richiedono esami né trattamenti. Tuttavia, se la madre non viene adeguatamente rassicurata, può andare incontro a disagio psicologico con possibili ripercussioni

ormonali (es. riduzione dell'ossitocina) e conseguente riduzione della lattazione (6). Il riconoscimento precoce e l'informazione ai genitori sulla natura benigna di tali lesioni sono fondamentali per una gestione efficace.

La rarità della condizione e la sede peniena possono indurre i medici a eseguire indagini o terapie inutili. Poiché le perle di Epstein prepuziali sono poco trattate nei testi di medicina, molti operatori sanitari non le conoscono, con conseguenti trattamenti non necessari (12).

Conclusione

Le lesioni cistiche muco-cutanee nei neonati sono condizioni benigne per le quali non sono indicate terapie farmacologiche né interventi chirurgici. È essenziale che medici e operatori sanitari pediatrici siano informati su queste condizioni per evitare interventi medici non necessari. Comunicazione proattiva, educazione dei genitori e monitoraggio attento rappresentano i pilastri nella gestione di tali condizioni.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a:

Dr. Manobalan Karunanandhan, MD, Associate Professor
Department of Dermatology, Sri Venkateshwara Medical College Hospital And Research Centre
Ariyur, Puducherry, India
e-mail- manobalankaruna@gmail.com

Bibliografia

- 1) Inbasekaran P, Ramachandran T, Sivadharshini SJ, Murugan R. Cutaneous cystic lesions: its clinicopathological correlation with emphasis on unusual findings. *Trop J Pathol Microbiol.* 2021;7(3):135-143.
- 2) Berk DR, Bayliss SJ. Milia: a review and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(6):1050-63.
- 3) Sethukumaran A, Patnaik S, Rout AN, Nayak S. Generalized multiple eruptive milia in an infant – An unusual presentation. *Indian J Paediatr Dermatol.* 2022;23(2):177-8.
- 4) Sachdeva M, Kaur S, Nagpal M, Dewan SP. Cutaneous lesions in new born. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2002;68(6):334-7.
- 5) Rustogi D, Khare C, Khareb N. Penile pearls in a newborn. *J Pediatr.* 2023;258:113329.
- 6) Faridi MMA, Sharma A. Managing pearly prepuce - Active communication and masterly inaction. *Indian J Child Health.* 2017;4(1):107-9.
- 7) Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Bherman RE, (eds), Diseases of the neonate. In: Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Philadelphia: Saunders 2011, p. 2298.
- 8) Milner RDG, Herber SM. A colour atlas of the newborn, Wolfe Medical Publications Ltd, London 1984, p. 81.
- 9) Kumar G, Roberts D. Prepucial Epstein pearls on the tip of penis. *BMJ Case Rep.* 2020;13(12):e240522.
- 10) Faridi MMA, Kumar A. Prepucial Epstein pearls: revisited. *EJMR.* 2017;4(2):163-4.
- 11) Singh J, Gupta SN. Relationship between prepucial Epstein pearls with gestational age, birth weight and birth order. *Indian Pediatr.* 1994;31(5):582-4.
- 12) Singh R, Faridi MM, Singh K. Prepucial Epstein pearl revisited. *Trop Doct.* 1998;28(2):124.
- 13) Körber A, Dissemmond J. Pearly penile papules. *CMAJ.* 2009;181(6-7):397.

Iperpigmentazione diffusa nel bambino: descrizione di tre casi e revisione della letteratura.

Ballal S.¹, Prathibha J.P.¹, Sequeira V.E.², Augustine M.¹, Poornima R.N.³

¹Department of Dermatology, St John's Medical College Hospital, Bangalore, India

²Department of Dermatology, Kasturba Medical College, Manipal, India

³Department of Paediatrics, St. John's Medical College Hospital (SJMCH), Bangalore, India

Ricevuto il 5 giugno 2025; accettato il 10 luglio 2025

Disponibile su internet dal 21 luglio 2025

Sommario

L'iperpigmentazione diffusa nella popolazione pediatrica è una condizione rara legata a cause diverse. Presentiamo tre casi di iperpigmentazione diffusa nei neonati, ciascuno con una diagnosi di base diversa: insufficienza surrenalica primitiva, deficit familiare di glucocorticoidi ed emocromatosi neonatale. Tutte e tre le entità presentavano iperpigmentazione diffusa nel periodo neonatale-infantile, insieme a caratteristiche sistemiche e parametri di laboratorio anomali. Una diagnosi precoce e un trattamento appropriato sono cruciali per queste condizioni, che possono avere conseguenze significative sulla salute.

Parole chiave

Iperpigmentazione, insufficienza surrenalica primitiva, emocromatosi, bambino.

Abbreviazioni

FGD = deficienza familiare di glicocorticoidi; **NH** = emocromatosi neonatale;

PAI = insufficienza surrenalica primitiva.

L'iperpigmentazione diffusa nei neonati e nei bambini è un'entità rara. Le cause includono morbo di Addison, deficienza familiare di glucocorticoidi (FGD), sindrome di Cushing, ipertiroidismo, insufficienza surrenalica primitiva (PAI), emocromatosi neonatale (NH) e malattie epatiche e renali croniche, nonché farmaci topici o orali e, raramente, infezioni (1).

Riportiamo tre diversi casi di iperpigmentazione generalizzata iniziati nei primi sei mesi di vita.

Casi clinici

Caso 1. Un bambino di 15 mesi, figlio di genitori consanguinei di 2° grado, viene esaminato per iperpigmentazione diffusa della cute (Fig. 1) e delle mucose iniziata a 6 mesi di vita. L'anam-

nesi fisiologica evidenzia normali tappe di sviluppo e quella patologica remota ripetuti episodi infettivi. All'esame obiettivo il peso è 8,45 kg (tra -2 e -3 DS) e l'altezza è 78 cm (tra 0 e -2DS). Nella norma l'esame degli altri organi, compresi i genitali. Gli esami di laboratorio evidenziano emocromo e vit. B12 nella norma, normale funzione tiroidea ed epatica; evidenziano inoltre ipoglicemia, iponatremia, iperpotassiemia; alle 8 del mattino il cortisolo sierico è 0.7 µg/dL (5-23), l'ACTH >2000 pg/ml e 1060 pg/mL alle 8 del mattino (vn 10-60); normale è la risposta del cortisolo alla stimolazione con ACTH. Il 17OH progesterone è 0,41 ng/ml (vn 0,2-0,18) e l'attività della renina plasmatica è >120 ng/ml/hr (vn 2,4-37). All'eco addome e pelvi le ghiandole surrenali appaiono normali. Questi dati portano alla diagnosi di insufficienza surrenalica primitiva e



Fig. 1

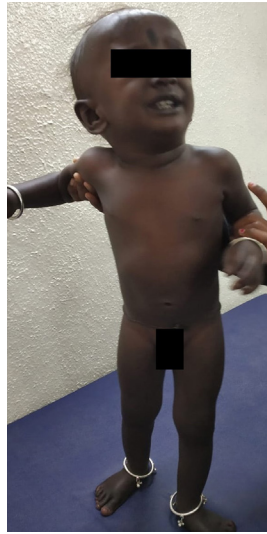


Fig. 2



Fig. 3

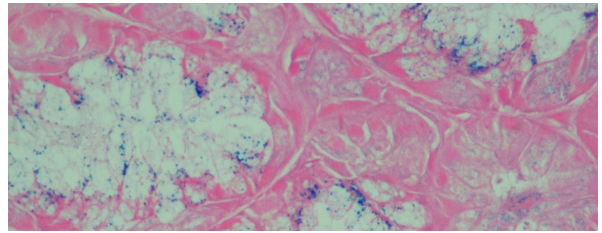


Fig. 4

Fig. 1, 2, 3, 4: Iperpigmentazione diffusa dei primi mesi di vita, da insufficienza surrenalica primitiva (Fig. 1), da deficienza familiare di glicocorticoidi (Fig. 2), da emocromatosi neonatale (Fig. 3) con depositi di ferro nelle ghiandole salivari (Fig. 4, colorazione di Perls, 40x).

si inizia terapia con idrocortisone *per os* alla dose di 12,5 mg/m²/die.

Caso 2. Una bambina di 11 mesi, figlia di genitori consanguinei di 3° grado, viene esaminata per iperpigmentazione diffusa della cute (Fig. 2) e delle mucose iniziata a 4 mesi di vita. L'anamnesi fisiologica evidenzia ritardo di sviluppo e quella patologica remota ripetuti episodi infettivi. All'esame obiettivo il peso è 7,6 kg (tra -2 e -3 DS) e l'altezza è 71 cm (tra -1 e -2DS). Nella norma l'esame degli altri organi, compresi i genitali. Gli esami di laboratorio evidenziano emocromo, glicemia, sodio, potassio e vit. B12 nella norma, normale funzione tiroidea ed epatica; alle 8 del mattino il cortisolo sierico è 0,4 µg/dL (5-23), l'ACTH >2000 pg/ml e 1060 pg/mL alle 8 del mattino (vn 10-60); assente è la risposta del cortisolo alla stimolazione con ACTH. L'attività della renina plasmatica è 10 ng/ml/hr (vn 2,4-37). All'eco addome e pelvi le ghiandole surrenali appaiono normali. Nonostante l'inizio precoce dell'iperpigmentazione, gli elevati livelli di ACTH, la diminuzione del cortisolo, l'assente risposta del cortisolo al test di stimolazione con ACTH, i normali livelli di elettroliti e di renina plasmatica portano alla diagnosi di deficit familiare di glucocorticoidi

(FGD) e si inizia terapia con idrocortisone *per os* alla dose di 15 mg/m²/die.

Caso 3. Un bambino di 18 giorni, figlio di genitori non consanguinei, viene esaminato per iperpigmentazione diffusa della cute (Fig. 3) e delle mucose iniziata in decima giornata. Lo sviluppo è nella norma, la storia patologica evidenzia ittero e convulsioni. All'esame obiettivo il peso - 3,5 kg - e l'altezza - 49 cm - sono normali. Nella norma l'esame degli altri organi, compresi i genitali. Gli esami di laboratorio mostrano emocromo, sodio, potassio, vit. B12, cortisolo e ACTH normali. È presente ipoglicemia, la bilirubina totale è 53,14 mg/dl (vn 0,05-0,68), quella diretta 13,25 mg/dl (vn 0,05-0,3). Il profilo coagulativo PT/INR è 180 sec (11,9-15,0 secondi)/12 (<2). La RM addome mostra diminuita intensità del segnale T2 del parenchima epatico e pancreatico. La biosia del labbro mostra depositi di ferro (Fig. 4) nell'epitelio delle ghiandole salivari minori.

I dati clinici - iperpigmentazione diffusa, ittero, convulsioni - e di laboratorio - iperbilirubinemia - con la dimostrazione di siderosi extraepatica nelle ghiandole salivari portano alla diagnosi di emocromatosi neonatale (NH) e si inizia trattamento con immunoglobuline endovena 1g/kg.

Discussione

L'insufficienza surrenalica primitiva (PAI), che abbiamo diagnosticato nel caso 1, è caratterizzata da una produzione alterata di ormoni steroidei, cortisolo e aldosterone (1). Le cause della PAI includono disturbi della sintesi steroidea, distruzione surrenalica dovuta a emorragia, infezioni o fattori autoimmuni, nonché rare condizioni genetiche come ipoplasia surrenalica, resistenza all'ACTH, deficienza familiare di glicocorticoidi e sindrome della Tripla A (2). Nella PAI, il deficit di glicocorticoidi si manifesta con debolezza, anoressia, perdita di peso, tachicardia, ipotensione e ipoglicemia (3). Il deficit di mineralcorticoidi si manifesta con iponatriemia, iperkaliemia, acidosi e desiderio di sale. Il deficit di glicocorticoidi è responsabile degli elevati livelli di ACTH. Gli elevati livelli di ACTH e di altri peptidi pro-opiomelanocortina, come l'ormone melanocito-stimolante, causano iperproduzione di melanina con conseguente iperpigmentazione delle mucose e della pelle (4).

Nel morbo di Addison, che è la forma autoimmune più frequente di insufficienza surrenalica primitiva, caratteristico è l'imbrunimento cutaneo accentuato nelle aree fotoesposte e in altre sedi caratteristiche, come le superfici estensorie di ginocchia, gomiti e nocche, la mucosa orale, il vermiglio, i genitali, il perineo, le ascelle, le areole, le pieghe palmari, i capelli e le unghie; si verifica anche l'imbrunimento di nevi e lentiggini preesistenti e di siti di trauma (4).

Nel caso 2, nonostante l'esordio precoce di iperpigmentazione cutanea, gli esami di laboratorio hanno evidenziato alti livelli di ACTH e bassi livelli di cortisolo, normali livelli sierici di elettroliti e renina plasmatica e inadeguata risposta del cortisolo al test di stimolazione con ACTH. Queste caratteristiche erano suggestive di deficienza familiare di glicocorticoidi (FGD). La FGD è una rara condizione autosomica recessiva caratterizzata da una resistenza all'ormone adrenocorticotropo (ACTH) a livello della corteccia surrenale, che determina un deficit isolato di glicocorticoidi con secrezione mineralcorticoidi preservata. Si manifesta tipicamente nella prima infanzia con iperpigmentazione, ritardo della crescita, infezioni ricorrenti, ipoglicemia e convul-

sioni, che possono progredire fino al coma o alla morte. I risultati di laboratorio includono bassi livelli di cortisolo e androgeni, elevati livelli di ACTH e un asse renina-aldosterone normale (5). La via di segnalazione steroidogenica dell'ACTH interessa il recettore dell'ACTH – recettore della melanocortina 2 (MC2R) – e la proteina accessoria del recettore della melanocortina 2 (MRAP). Mutazioni in *MC2R*, *MRAP* o nel gene di difesa antiossidante nicotinamide nucleotide transidrogenasi (*NNT*) possono causare FGD (6).

Sia il caso 1 che il caso 2 sono rappresentativi della pigmentazione generalizzata di cute e mucose che si osserva nell'insufficienza surrenalica. L'ipocortisolemia provoca debolezza, affaticamento, perdita di peso, anoressia che progredisce a nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, ipoglicemia e ipotermia. Se non trattata, la malattia porta a una grave carenza di glucocorticoidi e morte. Il trattamento prevede la sostituzione con idrocortisone alla dose di 10-12 mg/m²/die in tre dosi separate.

Il caso 3 è stato diagnosticato come emocromatosi neonatale (NH) sulla base di caratteristiche cliniche (iperpigmentazione diffusa, ittero, convulsioni), risultati di laboratorio (iperbilirubinemia, elevati livelli di ferritina e saturazione della transferrina) con dimostrazione di siderosi extraepatica nella ghiandola salivare. L'NH è spesso causata da malattia epatica alloimmune gestazionale, un disordine alloimmune materno-fetale.

Altre potenziali cause includono infezioni perinatali, trisomia 21, deplezione del DNA mitocondriale dovuta a deficit di deossiguanosina chinasi da mutazioni del gene *DGUOL*, difetto di sintesi degli acidi biliari, deficit di delta 4-3-ossosteroidi 5 beta-reduttasi da mutazioni del gene *SRD5B1*, sindrome GRACILE da mutazioni di *BCSIL*, miofibromatosi, sindrome trico-epatoenterica e sindrome di Martinez-Frias (7).

I neonati con NH presentano tipicamente insufficienza epatica, coagulopatia, ipoglicemia ed edema. La siderosi extraepatica è una caratteristica comune, che colpisce l'epitelio acinare del pancreas esocrino, il miocardio, gli epitelii dei follicoli tiroidei, delle ghiandole salivari minori dell'orofaringe e delle ghiandole dell'albero respiratorio.

La diagnosi di NH è confermata dimostrando la siderosi extraepatica tramite biopsia tissutale e colorazione del ferro (colorazione al blu di Prussia o di Perls) o con risonanza magnetica addominale. Il trattamento prevede exsanguinotrasfusione e immunoglobuline per via endovenosa (IVIG). Il trapianto di fegato può essere necessario nei casi gravi. Il rischio di recidiva nelle gravidanze future è elevato, rendendo necessaria la profilassi con IVIG per la madre (8).

L'eziologia dell'iperpigmentazione diffusa è varia e comprende numerose cause; oltre a quelle genetiche come la FGD, ricordiamo le cause metaboliche – emocromatosi, malattia di Gaucher, malattia di Niemann-Pick, malattia di Wilson, insufficienza renale cronica –, le cause endocrine – morbo di Addison, morbo di Cushing, malattia di Nelson, feocromocitoma, acromegalia, ipertiroidismo –, le cause nutrizionali – Kwashiorkor,

deficit di vit. B12, di acido folico, di niacina e di triptofano –, le cause chimiche e farmacologiche – bleomicina, busulfan, ciclofosfamide, mostarde azotate, arsenicali –, le cause fisiche – radiazioni ionizzanti e ultraviolette – e altre cause – sindrome del bambino di carbonio, sindrome del bambino di bronzo, melanocitosi dermica estesa, nevo melanocitario congenito, leucodistrofia surrenale, iperpigmentazione familiare progressiva –.

Conclusione

I tre casi evidenziano cause distinte, ma rare, di iperpigmentazione diffusa nella popolazione pediatrica. Il riconoscimento precoce e la diagnosi differenziale di queste condizioni è fondamentale per una diagnosi tempestiva e un trattamento appropriato, che può prevenire gravi complicanze.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a:

Dr. Viola Elvia Sequeira
Department of Dermatology, Kasturba Medical College
Manipal, 576104, India
e-mail address: nicholesequeira@gmail.com

Bibliografia

- 1) Capalbo D, Moracas C, Cappa M, et al. Primary adrenal insufficiency in childhood: data from a large nationwide cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):762-73.
- 2) Anik A, Deveci Sevim R, Anik A. Diffuse hyperpigmentation of the skin in a newborn. *Turk Arch Pediatr.* 2022;57(3):370-1.
- 3) Gao J, Chen L. Primary adrenocortical insufficiency case series in the neonatal period: Genetic etiologies are more common than expected. *Front Pediatr.* 2020;8:464.
- 4) Huecker MR, Bhutta BS, Dominique E. Adrenal Insufficiency. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; published in January 2025. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441832/>
- 5) Jacoby E, Barzilai A, Laufer J, et al. Neonatal hyperpigmentation: diagnosis of familial glucocorticoid deficiency with a novel mutation in the melanocortin-2 receptor gene. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(1):e13-7.
- 6) Ram N, Asghar A, Islam N. A case report: familial glucocorticoid deficiency associated with familial focal segmental glomerulosclerosis. *BMC Endocr Disord.* 2012;12:32 Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6823-12-32>
- 7) Feldman AG, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2013;3(4):313-20.
- 8) Taylor SA, Kelly S, Alonso EM, Whittington PF. The effects of gestational alloimmune liver disease on fetal and infant morbidity and mortality. *J Pediatr* 2018;196:123-128.e1.

Sindrome H con malformazione di Arnold-Chiari dovuta a una nuova mutazione del gene *SLC29A3*.

Narula A.S.¹, Khan F.¹, Mukhopadhyay S.², Bhandari A.¹

¹Department of Dermatology, ²Department of Pathology and Lab Medicine
All India Institute of Medical Sciences, Bhopal, India

Ricevuto il 29 maggio 2025; accettato il 6 giugno 2025

Disponibile su internet dal 21 luglio 2025

Sommario

La sindrome H è una genodermatosi autosomica recessiva causata da mutazioni bialleliche nel gene *SLC29A3*. Viene descritto un raro caso di sindrome H in una bambina di 11 anni, che presentava caratteristiche placche iperpigmentate e ipertricotiche, deformità scheletriche, ipoacusia neurosensoriale e coinvolgimento multiorgano. In particolare, la risonanza magnetica ha rivelato la malformazione di Arnold-Chiari, un'associazione precedentemente non segnalata. I reperti istologici di collagenizzazione dermica con infiltrato istiocitario CD68 positivo e la nuova mutazione omozigote nel gene *SLC29A3* nel sequenziamento dell'intero esoma hanno confermato la diagnosi.

Parole chiave

Istiocitosi, genodermatosi, malformazione di Arnold-Chiari, *SLC29A3*.

La sindrome H è una genodermatosi autosomica recessiva causata da mutazioni bialleliche nel gene *SLC29A3*. La sindrome prende il nome dalle sue numerose manifestazioni cliniche che iniziano in inglese con la lettera "H", tra cui iperpigmentazione, ipertricosi, epatosplenomegalia, anomalie cardiache, perdita dell'udito, ipogonadismo, bassa statura, iperglicemia occasionale e deformità muscolo-scheletriche (1).

In questo studio, descriviamo un caso di sindrome H in una bambina di 11 anni con una nuova mutazione missense omozigote nel gene *SLC29A3*, associata alla malformazione di Arnold-Chiari. Quest'associazione potrebbe suggerire un'estensione poco nota del coinvolgimento scheletrico in questo disturbo.

Caso clinico

Una bambina di 11 anni, nata da un matrimonio non consanguineo, viene esaminata per la presen-

za di placche iperpigmentate, ispessite e ipertricotiche, distribuite simmetricamente su entrambi gli arti inferiori, dalla superficie mediale delle cosce alla superficie flessoria delle ginocchia, raggiungendo le caviglie posteriormente (Fig. 1). La pigmentazione è stata osservata fin dalla nascita, mentre l'ispessimento cutaneo si è sviluppato a partire dall'età di due anni. La dermatoscopia della placca pigmentata ha rivelato peli del vello con accentuata rete pigmentaria e desquamazione superficiale (Fig. 2). L'esame istopatologico ha rivelato una lieve collagenizzazione dermica con un infiltrato interstiziale moderatamente denso di istiociti, linfociti e cellule fusiformi nel derma reticolare, estendentesi al sottocute con espansione nei setti fibrosi (Fig. 3, 4). È stata osservata una positività granulare quasi diffusa per CD68 nella componente cellulare del derma e dei setti sottocutanei. Oltre ai reperti cutanei, la paziente presentava anche ipoacusia neurosensoriale bilaterale. Sono stati inoltre osservati tratti facciali dismorfici, tra cui facies grossolana, con



Fig. 1

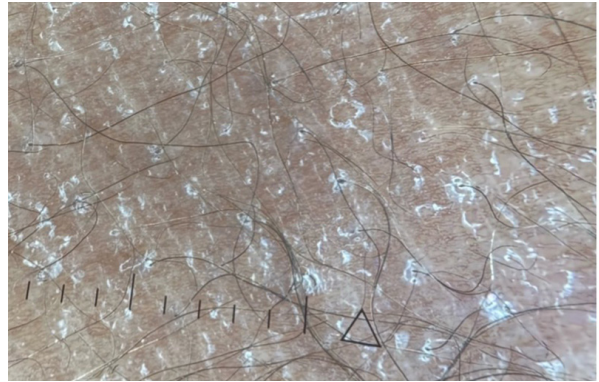


Fig. 2

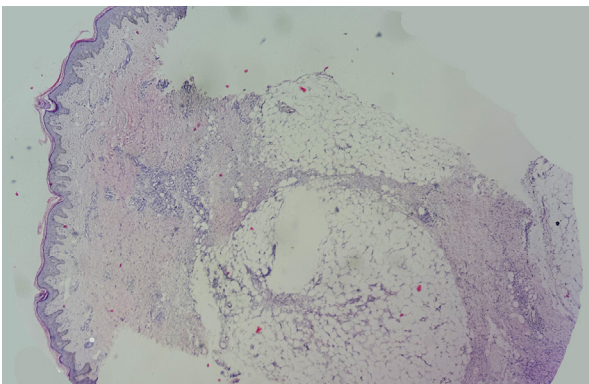


Fig. 3

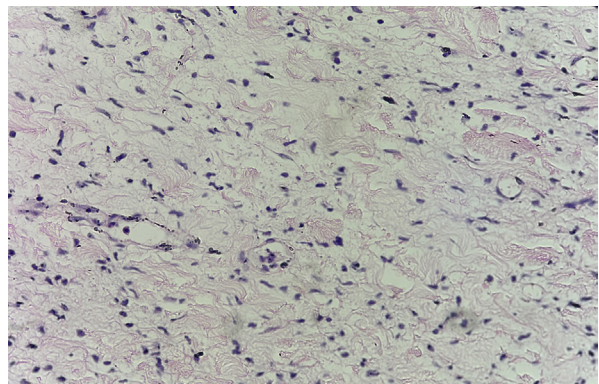


Fig. 4

Fig. 1, 2, 3, 4: Sindrome H in una bambina di 11 anni: placche iperpigmentate degli arti inferiori (Fig. 1), con ipertricosi e desquamazione all'esame dermatoscopico (Fig. 2). L'esame istologico mostra collagenizzazione dermica (Fig. 3, EE 10x) e infiltrato di cellule fusiformi (Fig. 4, EE 40x) con estensione nei setti fibrosi del sottocutaneo (Fig. 3).

epicanto, occhi sporgenti, ipertelorismo e naso schiacciato. La paziente presentava inoltre bassa statura e molteplici deformità scheletriche, come aumento dell'apertura delle braccia, contrattura in flessione delle articolazioni delle dita dei piedi e dell'articolazione interfalangea prossimale di entrambe le mani, cubito valgo, ginocchio valgo, alluce valgo e piede piatto.

La risonanza magnetica cranica ha rivelato un ispessimento simmetrico delle ossa frontali, facciali e sfenoidi, processi condilari bilaterali accorciati e malformazione di Chiari di tipo I. L'ecocardiografia ha rivelato un difetto del setto interatriale asintomatico con lieve versamento pericardico.

Il sequenziamento dell'intero esoma ha identificato una variante missense omozigote nell'esone 6 di *SLC29A3* [NM_018344.4:c.1186T>C; p.(Cys396Arg)]. La variante è stata classificata

come variante di significato incerto in base ai criteri ACMG. Indagini in silico (SIFT e PolyPhen) hanno previsto che la sostituzione tra cisteina e arginina a causa delle significative differenze fisico-chimiche possa essere deleteria. Dato il fenotipo altamente caratteristico e l'assenza di diagnosi alternative, è stata formulata la diagnosi di sindrome H.

Discussione

Il gene *SLC29A3* è localizzato sul cromosoma 10q22.1 e codifica per il trasportatore umano di nucleosidi equilibrativi 3 (hENT3). hENT3 è una proteina di 475 amminoacidi localizzata nei lisosomi e nei mitocondri, essenziale per il trasporto dipendente dal pH acido dei nucleosidi all'interno delle cellule (2).

Le mutazioni di *SLC29A3* causano la sindrome da istiocitosi-linfoadenopatia plus, caratterizzata dall'accumulo di istiociti nella cute, nei linfonodi, nelle ossa o in altri tessuti. La sindrome da istiocitosi-linfoadenopatia plus presenta vari fenotipi, anche con le stesse mutazioni in una stessa famiglia. I fenotipi possono essere a predominanza cutanea, come nella sindrome H o nella sindrome da ipertricosi pigmentata del diabete mellito insulino-dipendente non autoimmune; oppure possono essere a predominanza linfonodale, come nell'istiocitosi di Faisalabad e nella malattia familiare di Rosai-Dorfman (3). Esiste persino una segnalazione di un caso di variante a predominanza ossea, che si presenta come disosteosclerosi, una forma di osteopetrosi (4).

L'ispessimento osseo del cranio, che coinvolge la base cranica, può portare a stenosi cerebrovascolare, idrocefalo o malformazione di Arnold-Chiari. Esiste un singolo caso di sovrapposizione tra sindrome H e malattia di Rosai-Dorfman in un bambino di 4 anni deceduto per idrocefalo (5). A nostra conoscenza, la malformazione di Arnold-Chiari non è stata precedentemente segnalata in associazione con la sindrome H o altre sindromi da istiocitosi-linfoadenopatia plus. È plausibile che le sindromi da istiocitosi-linfoadenopatia plus possano presentare malformazione di Arnold-Chiari a causa del coinvolgimento dell'osso.

Le caratteristiche istopatologiche della sindrome H sono l'infiltrato di cellule mononucleate (in

particolare istiociti), la fibrosi dermica e le alterazioni delle fibre elastiche. L'infiltrato mononucleare è costituito da istiociti CD68+, dendrociti CD34+ e FXIIIa+ (6).

Non esiste un trattamento definitivo per la sindrome H. Le opzioni terapeutiche includono corticosteroidi, micofenolato mofetile, tocilizumab, metotrexato e ciclosporina. Il tocilizumab, un agente anti-IL-6, aiuta a ridurre l'infiammazione sistemica, sebbene la sua efficacia nel trattare tutte le manifestazioni cliniche rimanga limitata. Corticosteroidi, micofenolato mofetile e metotrexato hanno mostrato effetti variabili su iperpigmentazione, pigmentazione cutanea e rigidità articolare. Il micofenolato mofetile agisce come agente risparmiatore di steroidi, riducendo efficacemente iperpigmentazione, indurimento cutaneo e rigidità articolare, soprattutto se iniziato precocemente. La ciclosporina dimostra un impatto limitato su rigidità articolare, bassa statura e marcatori infiammatori. Solo il tocilizumab ha mostrato un miglioramento nella velocità di crescita, sebbene la sua efficacia nel trattare tutte le manifestazioni cliniche rimanga limitata (7).

Conclusione

L'attuale caso di sindrome H è stato presentato per l'associazione con malformazione di Arnold-Chiari, mai descritta finora.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a:

Adhytam Bhandari, MBBS, MD (Dermatology, Venereology & Leprosy)
Assistant Professor
Department of Dermatology
All India Institute of Medical Sciences, Bhopal,
Madhya Pradesh, India
e-mail: adhyatm.bhandari@gmail.com

Bibliografia

- 1) Molho-Pessach V, Lerer I, Abeliovich D, et al. The H syndrome is caused by mutations in the nucleoside transporter hENT3. *Am J Hum Genet.* 2008;83(4):529-34.
- 2) Kang N, Jun AH, Bhutia YD, et al. Human equilibrative nucleoside transporter-3 (hENT3) spectrum disorder mutations impair nucleoside transport, protein localization, and stability. *J Biol Chem.* 2010;285(36):28343-52.
- 3) Senniappan S, Hughes M, Shah P, Shah V, et al. Pigmentary hypertrichosis and non-autoimmune insulin-dependent diabetes mellitus (PHID) syndrome is associated with severe chronic inflammation and cardiomyopathy, and represents a new monogenic auto-inflammatory syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(9-10):877-82.
- 4) Campeau PM, Lu JT, Sule G, et al. Whole-exome sequencing identifies mutations in the nucleoside transporter gene *SLC29A3* in dysosteosclerosis, a form of osteopetrosis. *Hum Mol Genet.* 2012;21(22):4904-9.
- 5) Avitan-Hersh E, Mandel H, Indelman M, et al. A case of H syndrome showing immunophenotype similarities to Rosai-Dorfman disease. *Am J Dermatopathol.* 2011;33(1):47-51.
- 6) Doviner V, Maly A, Ne'eman Z, et al. H syndrome: recently defined genodermatosis with distinct histologic features. A morphological, histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural study of 10 cases. *Am J Dermatopathol.* 2010;32(2):118-28.
- 7) Jacquot R, Jouret M, Valentin MG, et al. H syndrome treated with Tocilizumab: two case reports and literature review. *Front Immunol.* 2023;14:1061182.

Eur. J. Pediat. Dermatol.
35 (3): 162-5, 2025

Sindrome di Griscelli: una rara causa di ipopigmentazione dei capelli e della cute.

Maheshwari R.¹, Phiske M.¹, Naik B.¹, Someshwar S.^{1,2}

¹Dept. of Dermatology, Venereology and Leprosy, MGM Medical College and Hospital, Navi Mumbai, India

²Dept. of Dermatology, Venereology and Leprosy, Kasturba Medical College Mangalore, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, India

Ricevuto il 17 giugno 2025; accettato il 10 luglio 2025

Disponibile su internet dal 21 luglio 2025

Sommario

La sindrome di Griscelli (GS) è un raro disordine autosomico recessivo (circa 150 casi descritti in letteratura) che comporta un imbianchimento della pelle e dei capelli, con presenza di grandi agglomerati di pigmento nel fusto del capello. Se ne distinguono tre tipi: il tipo 1 associato a problemi neurologici, il tipo 2 a deficit immunitario e il tipo 3 con esclusivo interessamento cutaneo. Dei tre sottotipi della sindrome, i tipi 1 e 3 sono rari, con solo 27 casi di GS tipo 3 descritti. La prognosi di ciascun tipo varia a seconda della presenza di manifestazioni neurologiche (tipo 1) o immunologiche (tipo 2). Un bambino di 7 anni, nato da genitori non consanguinei, si è presentato per la valutazione di macule e chiazze ipopigmentate multiple su tronco, estremità e volto, presenti dalla nascita, con capelli chiari soltanto nell'area frontale e neri altrove, anch'essi fin dalla nascita. La diagnosi finale di sindrome di Griscelli tipo 3 è stata posta sulla base dei reperti clinici e tricologici e di un esame sistemico normale. L'eccellenza dell'attuale caso è rappresentata dall'assenza di consanguineità dei genitori, condizione riportata in soli due casi precedenti in India.

Parole chiave

Ipopigmentazione, albinismo parziale, capelli, bambino.

Abbreviazione

SG = sindrome di Griscelli.

La sindrome di Griscelli-Pruniéras, o sindrome di Griscelli (SG), nota anche come “albinismo parziale con immunodeficienza”, è stata descritta per la prima volta da Griscelli e Siccardi nel 1978 (1). Si tratta di una patologia rara, con circa 150 casi descritti finora in letteratura (2). Sono stati identificati tre tipi di SG, distinti in base alla causa genetica e al quadro clinico (1). I tipi 1 e 3 sono più rari e il tipo 3 è il meno frequente, con soli 27 casi descritti nella letteratura anglosassone fino al 2020 (3). Tutti e tre i tipi si presentano con ipopigmentazione, cioè capelli grigio-argentei e cute chiara, con capacità persistente di abbronzarsi e alterazioni oculari secondarie alla riduzione del pigmento.

Sebbene il fenotipo sia simile, la prognosi varia in base alla presenza di anomalie neurologiche o ematologiche (1).

L'attuale caso è un esempio del tipo 3 in un bambino nato da matrimonio non consanguineo, una circostanza precedentemente segnalata in due soli casi in India.

Caso clinico

Un bambino di 7 anni, nato da genitori non consanguinei, con gravidanza e parto senza complicazioni, sviluppo psicomotorio normale e vaccinazioni regolarmente eseguite, si è presentato



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4

Fig. 1, 2, 3, 4: Sindrome di Griscelli, tipo 3 in un bambino di 7 anni: capelli grigio-argentei (Fig. 1, 2), ipopigmentazione dell'emilabbro (Fig. 2) e della regione periombelica (Fig. 3) di destra. Nella Fig. 4 agglomerati di melanina regolarmente distribuiti lungo il fusto del capello.

per la valutazione di macule e chiazze ipopigmentate e asintomatiche presenti dalla nascita sul tronco e poi con il passar del tempo su volto, collo, mani, arti superiori e arto inferiore sinistro.

Negli ultimi 5-6 anni non ci sono state variazioni significative del numero e delle dimensioni delle lesioni. Fin dalla nascita i genitori hanno notato capelli chiari in regione frontale, ma neri nel resto del capillizio. Né i genitori né i fratelli avevano capelli chiari o altri problemi e nella storia personale non c'erano altre malattie dermatologiche o sistemiche.

All'esame obiettivo si osservano numerose macule ipopigmentate, ben o mal definite, alcune confluenti in chiazze di dimensioni variabili da 4x3 cm a 2x2 cm, localizzate su volto, tronco, bilateralmente su braccia, fosse cubitali e poplitee, palmi e inoltre sul dorso della mano destra. Le macule ipopigmentate seguono un pattern lineare o vorticoso sul lato destro del tronco; è presente ipopigmentazione diffusa dell'area ombelicale destra e dell'emivolto destro (Fig. 1-3).

Ciocche di capelli bianco-argentei sono presenti sulla sommità del capo, mentre il resto della capigliatura è nera.

Unghie, denti e mucose sono normali. Parametri vitali, esame obiettivo generale e sistemico sono nella norma.

La dermoscopia delle chiazze ipopigmentate mostra piccole aree bianche prive di struttura.

L'esame del capello chiaro evidenzia grandi agglomerati di pigmento di melanina lungo il fusto (Fig. 4), mentre nei capelli neri l'esame risulta normale, senza agglomerati.

La diagnosi finale di sindrome di Griscelli tipo 3 è stata posta sulla base della storia clinica, dei reperti tricologici e dell'assenza di coinvolgimento sistemico.

Il paziente è stato inviato a valutazione oculistica e pediatrica, entrambe risultate nella norma.

I genitori sono stati informati sulla necessità di un test genetico mirato ai geni *Melanophilin* e *MYO5A*. Tuttavia, il paziente non si è presentato al follow-up.

Discussione

La sindrome di Griscelli (SG) è un disordine autosomico recessivo che comporta una ipopigmentazione di cute e capelli, con caratteristica lucentezza grigio-argentea dei capelli e grandi agglomerati di pigmento nel fusto. Può associarsi a deficit neurologici o a gravi immunodeficienze (4).

La maggior parte dei casi riportati proviene dal bacino del Mediterraneo o dal Medio Oriente, spesso in famiglie con genitori consanguinei (5). La sindrome non è legata al sesso, si manifesta solitamente tra i 4 mesi e i 4 anni e riceve la diagnosi tra i 4 mesi e i 7 anni (6).

Il trasporto dei melanosomi dal centro alla periferia cellulare avviene lungo i microtubuli ed è mediato da proteine motrici come dineine e chinesine. La Myosin Va (Myo5a) è una proteina motrice, che si lega ai melanosomi tramite interazione con *Mrp* e *Rab27a*.

Questo complesso tripartito (*Rab27a*, *Mrp*, *Myo5a*) è essenziale per il trasporto e il traffico vescicolare nelle cellule, inclusi melanociti e neuroni. Una mutazione in uno dei componenti del complesso compromette il trasporto dei melanosomi, che non vengono trasferiti ai cheratinociti, accumulandosi nel perinucleo e causando ipopigmentazione cutanea e capelli argentei. La caratterizzazione genetica ha rivelato che ciascuna mutazione causa un diverso sottotipo della sindrome (1).

Il tipo 1 della SG, causato da mutazioni del gene *MYO5A*, è caratterizzato da gravi deficit neurologici precoci (ritardo psicomotorio, ipotonia muscolare, ritardo mentale). La terapia è sintomatica e di supporto. Il tipo 2 della SG deriva da mutazioni del gene *Rab27a*. Porta a immunodeficienza con deficit dell'esocitosi dei granuli citotossici (linfociti T, cellule NK), infezioni ricorrenti, ipogammaglobulinemia. È associato alla linfostiosi emofagocitica, condizione potenzialmente fatale. La terapia risolutiva è il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche. Il tipo 3 della SG è provocato da mutazioni del gene *Mrp* o da delezione dell'esone F del gene *MYO5A*. Il gene *Melanophilin* codifica

per una proteina che collega *Rab27a* e *Myo5a*. La mutazione causa solo ipopigmentazione cutanea e dei capelli, senza coinvolgimento sistemico. La prognosi è buona e non è necessario alcun trattamento (1).

All'esame microscopico, in tutti i tipi si osservano agglomerati irregolari di melanina nel fusto del capello chiaro. L'istologia delle chiazze mostra un eccesso di melanina nei melanociti dello strato basale e una pigmentazione scarsa della cute circostante.

L'esame ultrastrutturale (microscopia elettronica) mostra melanosomi maturi nei melanociti e, in misura minore, nei cheratinociti (7).

La SG deve essere differenziata essenzialmente dalla sindrome di Chediak-Higashi, clinicamente simile alla SG, ma dovuta a mutazioni del gene *CHSI* e caratterizzata dalla presenza di granuli citoplasmatici giganti nei neutrofili.

Poiché la prognosi, le opzioni terapeutiche e la consulenza genetica variano notevolmente tra i diversi tipi, la caratterizzazione molecolare è fondamentale per la diagnosi della sindrome di Griscelli (8).

Conclusione

L'attuale caso è stato presentato per ricordare ai medici che tra le innumerevoli cause di ipopigmentazione cutanea c'è anche la sindrome di Griscelli con le sue possibili gravi conseguenze.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a:

Dr. Meghana Phiske

N-17, sector 7, Vashi, Navi Mumbai, 400703

e-mail: phiskemeghana@gmail.com

Bibliografia

- 1) Shah BJ, Jagati AK, Katrodiya NK, Patel SM. Griscelli syndrome type-3. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(6):506-8.
- 2) Alsugair F, Jadkareem D, Alhazmi R, Alhaidey A. Neuroimaging findings in Griscelli syndrome: a case report and review of the literature. *Radiol Case Rep.* 2020;15(11):2339-42.
- 3) Mathachan SR, Sinha S, Malhotra P. Griscelli syndrome type 3 with coexistent universal dyschromia—An uncommon association of a rare entity. *Indian Dermatol Online J.* 2020;11(5):799-803.
- 4) Taïeb A, Morice Picard FM, Ezzedine K. Genetic disorders of pigmentation. In: Griffiths CEM (ed.) *Rook's Textbook of Dermatology*, 9th ed., UK: Blackwell Publishing Ltd, 2016, vol 4, chap 70, pp. 70.1-70.17.
- 5) Fuleihan RL, Paller AS. Genetic immunodeficiency diseases. In: S. Kang (ed.), *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, New York, NY: McGraw Hill Education, 9^a ed., pp. 2394-2424.
- 6) Dotta L, Parolini S, Prandini A, et al. Clinical, laboratory and molecular signs of immunodeficiency in patients with partial oculo-cutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:168.
- 7) Reddy RR, Babu BM, Venkateshwaramma B, Hymavathi Ch. Silvery hair syndrome in two cousins: Chediak-Higashi syndrome vs Griscelli syndrome, with rare associations. *Int J Trichology.* 2011;3(2):107-11.
- 8) Çağdaş D, Özgür TT, Asal GT, et al. Griscelli syndrome types 1 and 3: analysis of four new cases and long-term evaluation of previously diagnosed patients. *Eur J Pediatr.* 2012 ;171(10):1527-31.

Papillomatosi confluyente e reticolata associata a sindrome PFAPA.

Ahmed O., Mehmood H., Torchia D.

Department of Dermatology, James Paget University Hospital, Gorleston-on-Sea, UK

Ricevuto il 16 maggio 2025; accettato il 22 giugno 2025

Disponibile su internet dal 21 luglio 2025

Sommario

La papillomatosi confluyente e reticolata (PCR), detta anche sindrome di Gougerot-Carteaud, è una dermatosi molto rara a eziopatogenesi ancora incerta, caratterizzata da papule e placche asintomatiche e iperpigmentate che colpiscono più frequentemente la parte superiore del tronco, le ascelle e il collo. Se ne presenta un caso clinico in una ragazza di 14 anni, in cui le manifestazioni cutanee della PCR sono associate a sindrome da febbre periodica, stomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA).

Parole chiave

Papillomatosi confluyente e reticolata, PFAPA.

Abbreviazione

PCR = papillomatosi confluyente e reticolata.

La papillomatosi confluyente e reticolata (PCR), detta anche sindrome di Gougerot-Carteaud, è una dermatosi caratterizzata da papule e placche asintomatiche e iperpigmentate che colpiscono più frequentemente la parte superiore del tronco, le ascelle e il collo. La sua eziopatogenesi è ancora incerta e potrebbe coinvolgere un'infezione cutanea batterica, in particolare da *Dietzia papillomatosis*, come suggerito da studi microbiologici e dall'efficacia delle tetracicline orali (1). La PCR è stata anche associata all'esposizione ai raggi ultravioletti, all'acantosis nigricans e ad affezioni internistiche come insulino-resistenza, obesità, sindrome metabolica, diabete mellito e patologie tiroidee (1).

Presentiamo qui un caso di PCR associata a sindrome da febbre periodica, stomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA).

Caso clinico

Una paziente di 14 anni è stata indirizzata al nostro reparto per la presenza da un anno di le-

sioni pigmentate asintomatiche sul collo, successivamente diffusesi alle ascelle. Fin dall'infanzia, era inoltre affetta da: 1) ulcere orali ricorrenti; 2) frequente infiammazione tonsillare fino a quando non è stata sottoposta a tonsillectomia all'età di 10 anni; 3) periodiche crisi febbrili recidivanti, che sono gradualmente migliorate con l'avanzare dell'adolescenza; 4) deformità bilaterale a bottoniera dei mignoli e ginocchio valgo; 5) conta leucocitaria e velocità di eritrosedimentazione cronicamente elevate. Questa costellazione di manifestazioni ha portato a una diagnosi di sindrome PFAPA (febbre periodica, stomatite aftosa, faringite, adenite) all'età di 12 anni.

L'esame cutaneo ha mostrato chiazze desquamative ben definite, ovali, piatte, di colore marrone chiaro, disposte linearmente sul collo (Fig. 1) e bilateralmente sulle ascelle. Per inciso, sono state notate malformazioni capillari congenite su glabella, collo e parte bassa della schiena. I parametri di altezza e peso della paziente erano al di sopra del 99° percentile per età. L'indice di massa corporea era di 35,9 kg/m², la circonferenza vita era di 89 cm e la pressione arteriosa era



Fig. 1

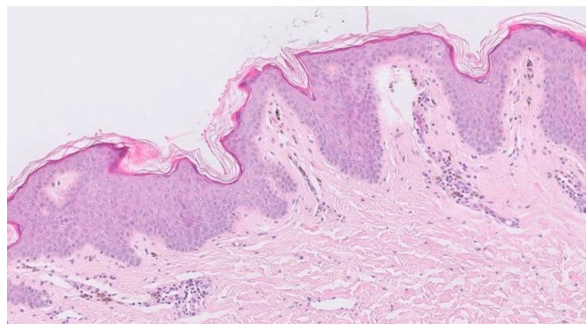


Fig. 2

Fig. 1, 2: Papillomatosi confluyente e reticolata: chiazze confluenti, marroni, finemente desquamative, sulla parte inferiore del collo (Fig. 1). L'istologia mostra epidermide ortocheratosica con acantosi e papillomatosi, oltre a lieve infiltrato linfocitario perivascolare e melanofagi nel derma superficiale (Fig. 2, EE 40x).

di 109/60 mmHg. Il test con lampada di Wood e l'esame micologico erano negativi. I risultati degli esami del sangue a digiuno includevano glicemia normale, ipertrigliceridemia (43,2 mg/dL, vn 9,0-30,6) e lipoproteine ad alta densità ridotte (16,0 mg/dL, vn >21,2). Una biopsia prelevata con punch dall'ascella sinistra ha mostrato papillomatosi desquamativa associata a incontinenza pigmentaria e alterazioni infiammatorie nel derma superiore (Fig. 2); la colorazione PAS era negativa. È stata formulata una diagnosi di papillomatosi confluyente e reticolata, tenendo conto dei criteri diagnostici descritti in letteratura (2). La paziente è stata trattata con doxiciclina orale 100 mg al giorno, mostrando un lieve miglioramento 6 mesi dopo.

Discussione

La papillomatosi confluyente e reticolata (PCR), detta anche sindrome di Gougerot-Carteaud, è una condizione rara, probabilmente sottodiagnosticata e scarsamente studiata, che colpisce spesso l'età giovanile. È caratterizzata da macule, chiazze e papule asintomatiche e iperpigmentate che colpiscono più frequentemente la parte superiore del tronco, le ascelle e il collo.

La sua eziopatogenesi è ancora incerta e potrebbe coinvolgere un'infezione cutanea batterica, in particolare da *Dietzia papillomatosis*,

come suggerito da studi microbiologici e dall'efficacia delle tetracicline orali (1). La PCR è stata anche associata all'esposizione ai raggi ultravioletti, all'acantosis nigricans e ad affezioni internistiche come insulino-resistenza, obesità, sindrome metabolica, diabete mellito e patologie tiroidee (1).

La nostra paziente adolescente era affetta da PFAPA e obesità, quest'ultima effettivamente correlata alla PCR, tuttavia non soddisfaceva i criteri diagnostici per la sindrome metabolica pediatrica. A nostra conoscenza, né la PFAPA né altre sindromi autoinfiammatorie sono state segnalate in associazione con la PCR. In due ampie coorti, il 4,8-13% dei casi di PFAPA ha manifestato "eruzioni cutanee" non altrimenti specificate (3, 4). Non sembra essere stata segnalata alcuna condizione dermatologica specifica nel contesto della PFAPA (5). Pertanto, nel nostro caso, la concomitanza di PCR e PFAPA potrebbe essere dovuta a un mero caso. Tuttavia, è possibile che l'ambiente proinfiammatorio molecolare della PFAPA possa almeno in parte contribuire alla patogenesi della PCR (5).

Conclusione

L'attuale caso è stato presentato per l'eccezionale associazione tra sindrome PFAPA e papillomatosi confluyente e reticolata.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a:

Dr. Daniele Torchia

Department of Dermatology, James Paget University Hospital

Lowestoft Rd, Gorleston-on-Sea, Great Yarmouth NR31 6LA, United Kingdom

Phone: (+44) 1493 452 313

e-mail: daniele.torchia@gmail.com

Bibliografia

- 1) Scheinfeld N. Confluent and reticulated papillomatosis: a review of the literature. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(5):305-13.
- 2) Jo S, Park HS, Cho S, Yoon H-S. Updated diagnosis criteria for confluent and reticulated papillomatosis: a case report. *Ann Dermatol*. 2014;26(3):409-10.
- 3) Hofer M, Pillet P, Cochard M-M, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(6):1125-9.
- 4) Rydenman K, Fjeld H, Hätting J, et al. Epidemiology and clinical features of PFAPA: a retrospective cohort study of 336 patients in western Sweden. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022;20(1):82.
- 5) Symmank D, Borst C, Drach M, Weninger W. Dermatologic manifestations of noninflammasome-mediated autoinflammatory diseases. *JID Innov*. 2022;3(2):100176.

Ectima gangrenoso in bambino con leucemia mieloide acuta.

Presstisa Gifita Axelia^{1,2}, Nanda Daiva Putra^{1,2}, Trisiswati Indranarum^{1,2}, Yuri Widia^{1,2}, Sawitri^{1,2}

¹Department of Dermatology, Venereology and Aesthetic, Dr. Soetomo General Academic Hospital

²Department of Dermatology Venereology and Aesthetic, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga
Surabaya, Indonesia

Ricevuto il 12 giugno 2025; accettato il 2 luglio 2025

Disponibile su internet dal 21 luglio 2025

Sommario

L'ectima gangrenoso (EG) è un'infezione cutanea rara ma potenzialmente letale, causata più frequentemente da *Pseudomonas aeruginosa*. Colpisce tipicamente pazienti immunodepressi, in particolare quelli con neoplasie ematologiche e neutropenia. Segnaliamo un caso di EG in un bambino di 4 anni affetto da leucemia mieloide acuta, che ha sviluppato molteplici lesioni cutanee necrotiche durante il ricovero per neutropenia febbrile. Questo caso evidenzia l'importanza del riconoscimento precoce e della gestione aggressiva dell'EG nei pazienti pediatrici immunodepressi, che presentano lesioni cutanee necrotiche in rapida evoluzione.

Parole chiave

Ectima, neutropenia, *Pseudomonas aeruginosa*, leucemia mieloide acuta, bambino.

Abbreviazione

EG = ectima gangrenoso.

L'ectima gangrenoso (EG) è una condizione dermatologica rara ma grave, classicamente associata all'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*.

Colpisce più spesso soggetti immunocompromessi come quelli affetti da neoplasie ematologiche, neutropenia o sottoposti a chemioterapia (1, 2).

L'EG si presenta con macule o papule eritematose che evolvono rapidamente in ulcere necrotiche con escare nere centrali circondate da un alone violaceo o eritematoso (3). Sebbene *Pseudomonas aeruginosa* rimanga l'agente eziologico più frequente, sono stati segnalati anche altri patogeni tra cui *Shigella boydii*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e varie specie fungine (1, 4). L'infezione può derivare da disseminazione ematogena (EG batteriémica) o da inoculazione diretta attraverso la rottura delle barriere cutanee (EG non batteriémica).

L'invasione batterica della tonaca media vascolare e dell'avventizia porta a necrosi ischemica della cute e dei tessuti molli sovrastanti (5). Gli ospiti immunodepressi, in particolare quelli con neutropenia febbrile, sono particolarmente vulnerabili a causa della diminuzione delle difese immunitarie e della compromissione della barriera cutanea. Il tasso di mortalità associato a EG varia significativamente a seconda della presenza di batteriémia, con tassi riportati che vanno dal 16% nei casi non batteriémici fino al 77% in quelli con coinvolgimento sistemico (1, 2).

I casi pediatrici sono rari e ancor più rari in bambini con leucemia mieloide acuta. La neutropenia febbrile nei pazienti oncologici pediatrici rappresenta una sfida diagnostica e richiede una valutazione tempestiva e una terapia empirica immediata per prevenire il peggioramento (6). Le manifestazioni cutanee in questa popolazione devono far sospettare un EG specie quando sono



Fig. 1



Fig. 2

Fig. 1, 2: Ectima gangrenoso in bambino di 4 anni con leucemia mieloide acuta: lesioni gangrenose del labbro (Fig. 1) e dell'ascella (Fig. 2).

rapidamente evolutive e necrotiche. Si descrive un caso di EG in un bambino di 4 anni con leucemia mieloide acuta recentemente diagnosticata che ha sviluppato neutropenia febbrile e lesioni cutanee necrotiche multiple.

Caso clinico

Un bambino di 4 anni viene visitato nel reparto di Dermatologia per la presenza di molteplici lesioni cutanee necrotiche su entrambe le regioni ascellari. Le lesioni erano comparse per la prima volta due giorni prima della visita, in seguito a un episodio di febbre alta. Secondo il medico curante le lesioni iniziali erano state piccole papule eritematose, comparse dopo che al paziente era stata regolarmente applicata una salvietta per gestire la febbre. Le papule si erano successivamente ulcerate e si erano ricoperte di croste nerastre. La valutazione del dolore o del prurito è stata difficile a causa dell'irritabilità del paziente. Il bambino aveva recentemente ricevuto diagnosi di sospetta leucemia mieloide acuta ed era in fase di stabilizzazione prima dell'inizio della chemioterapia.

L'esame clinico iniziale ha mostrato una temperatura elevata (40°C) e pallore. L'esame dermatologico ha mostrato tre lesioni crostose nere ben delimitate, ciascuna di 0,5-1 cm di diametro sulla regione labiale (Fig. 1) e molteplici lesioni eritematose, alcune delle quali ulcerate con croste necrotiche nerastre, di 0,5-3 cm su entrambe le regioni ascellari (Fig. 2). Gli esami di labora-

torio hanno mostrato pancitopenia con neutropenia evidente (Tabella 1). L'esame microbiologico ha mostrato una flora mista comprendente cocci Gram-positivi, cocci Gram-negativi, bacilli Gram-negativi e coccobacilli alla colorazione di Gram sia sulle lesioni labiali che su quelle della regione ascellare destra. La coltura da lesioni ulcerate ha rilevato la crescita di *Pseudomonas aeruginosa* e *Shigella boydii*. L'emocoltura ha rilevato la crescita di *Stafilococco* coagulasi negativo.

In base all'aspetto clinico, alla rapida progressione, ai riscontri microbiologici e allo stato di immunodepressione del paziente, è stata formulata una diagnosi di ectima gangrenoso.

Diagnosi differenziali come il pioderma gangrenoso sono state escluse a causa dell'eziologia infettiva confermata. Il paziente, su prescrizione dell'infettivologo pediatrico, è stato trattato per via endovenosa con vancomicina 350 mg ogni 12 ore (dal giorno 7 di ricovero), fluconazolo 130 mg/die (dal giorno 12 di ricovero) e amikacina 200 mg/die e ceftazidima 650 mg ogni 8 ore (dal giorno 18 di ricovero). Localmente è stato trattato con acido fusidico al 2% per ulcere superficiali, sulfadiazina argintica, gel Duoderm® e medicazione occlusiva con Tegaderm® per le ulcere necrotiche. Ha fatto inoltre terapia di supporto con paracetamolo, trasfusioni con emazie concentrate e sciroppo di lattulosio. La chemioterapia è stata posticipata durante la fase infettiva acuta. I controlli periodici hanno mostrato un netto miglioramento clinico: a 6 settimane dal ricovero le

TABELLA 1: Dati di laboratorio.

	1° giorno	14° giorno	Valori normali
Emocromo completo			
Emoglobina	8,5 g/dl	9,2 g/dl	11,1 - 13,7 g/dl
Globuli rossi	2,98 milioni/mm ³	3,14 milioni/mm ³	3,1 - 5,1 milioni/mm ³
Globuli bianchi	2.440/mm ³	4.080/mm ³	7.340 - 12.320/mm ³
Piastrine	9.000/mm ³	20.000/mm ³	184.000 - 430.000/mm ³
Eosinofili	0,0%	0,0%	2 - 6%
Basofili	0,0%	0,2%	0 - 1%
Neutrofili	26,6%	15,4%	15,7 - 49,1%
Linfociti	61,9%	81,9%	16 - 68%
Monociti	11,5%	2,5%	5 - 14%
Altri dati			
Procalcitonina	47,57 µg/L	34,58 µg/L	< 0,05 µg/L

lesioni presentavano tessuto di granulazione con croste minime e nessun segno di superinfezione. Il paziente è stato dimesso in condizioni stabili e non si sono verificate recidive delle lesioni.

Discussione

L'ectima gangrenoso (EG) è un'infezione cutanea a rapida progressione, causata più frequentemente da *Pseudomonas aeruginosa*, un patogeno opportunisto Gram-negativo. Colpisce tipicamente i pazienti immunodepressi, in particolare quelli con neoplasie ematologiche come la leucemia mieloide acuta (2, 7). Il nostro paziente, un bambino di 4 anni con sospetta leucemia mieloide acuta e neutropenia febbrile, si è presentato con le caratteristiche lesioni dell'EG alle ascelle e in regione labiale. In particolare, gli esami colturali hanno rivelato una rara infezione polimicrobica da *Pseudomonas aeruginosa* e *Shigella boydii*, insieme a *Stafilococco coagulans* negativo all'emocultura. Sebbene *P. aeruginosa* sia la causa classica dell'EG, sono state segnalate anche infezioni dovute ad altri organismi, tra cui *Aeromonas hydrophila*, *Stafilococco aureo*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae* e persino funghi come *Aspergillus sp.*, soprattutto in ospiti immunodepressi (2).

L'EG può essere classificato in forme batteriemiche e non batteriemiche. La forma batteriemica è più diffusa, con disseminazione ematogena del patogeno che porta all'invasione perivascolare della tonaca media e dell'avventizia di arterie e vene. Questa invasione causa trombosi, distruzione vascolare e successiva necrosi ischemica della cute circostante (1). Al contrario, la forma non batteriemica deriva dall'inoculazione diretta del patogeno nella cute o nelle mucose compromesse.

I fattori di virulenza di *P. aeruginosa*, come l'esotossina A, l'elastasi e la fosfolipasi C, contribuiscono al danno sia cutaneo che vascolare (1, 8). Nei pazienti con ospedalizzazione prolungata, come accade nelle neoplasie ematologiche, la colonizzazione da parte di *P. aeruginosa* è più frequente e piccole lesioni cutanee possono fungere da porte di ingresso (5, 9).

La diagnosi di EG è principalmente clinica, supportata da colture di lesioni ulcerate e occasionalmente da biopsia cutanea (3). Distinguere l'EG da altre condizioni cutanee necrotiche come il pioderma gangrenoso, l'aspergillosi cutanea o la fascite necrotizzante è fondamentale, poiché le strategie di gestione differiscono significativamente. Nel nostro caso, il pioderma gangrenoso è stato escluso, oltre che clinicamente, anche per la presenza di patogeni nelle colture (10).

La gestione dell'EG prevede l'inizio precoce di antibiotici ad ampio spettro con attività anti-*Pseudomonas*. Per rimuovere il tessuto necrotico infetto e migliorare la guarigione della ferita, nella maggior parte dei casi è stato preso in considerazione un *debridement* chirurgico, soprattutto per le lesioni più grandi con necrosi estesa e malattia più aggressiva (1).

Il nostro paziente è stato trattato con vancomicina, ceftazidima, amikacina e fluconazolo, insieme a terapia di supporto e gestione della ferita con antimicrobici topici e medicazioni occlusive. Il paziente ha mostrato un miglioramento clinico entro la sesta settimana, come evidenziato dalla riepitelizzazione della lesione e dalla riduzione dell'infiammazione.

La prognosi dell'ectima gangrenoso è strettamente correlata alla presenza di batteriemia e al grado di immunodepressione. La mortalità può raggiungere il 38-77% nei pazienti che presentano batteriemia, mentre per quelli senza sepsi la prognosi è migliore, con tassi di mortalità che si aggirano intorno al 15% (11).

Conclusione

L'attuale caso a esito favorevole del nostro paziente evidenzia l'importanza del riconoscimento precoce, di una terapia antimicrobica appropriata e della collaborazione multidisciplinare nella gestione dell'ectima gangrenoso nei bambini.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a:

Trisiswati Indranarum, dr., Sp.DVE

Department of Dermatology Venereology and Aesthetic, Dr. Soetomo General Academic Hospital /

Department of Dermatology Venereology and Aesthetic, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga
Jalan Prof. Dr. Moestopo No. 6-8, Surabaya, Indonesia 60286

e-mail: tris.indranarum@gmail.com

Bibliografia

- 1) Muggeo P, Zama D, Decembrino N, et al. 2022. Ecthyma gangrenosum in children with cancer: diagnosis at a glance. A retrospective study from the infection working group of Italian Pediatric Hematology Oncology Association. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(3):238-42.
- 2) Martínez-Longoria CA, Rosales-Solis GM, Ocampo-Garza J, et al. Ecthyma gangrenosum: a report of eight cases. *Case reports. An Bras Dermatol*. 2017;92(5):698-700.
- 3) Vestita M, Filoni A, Santoro N, et al. A single black ulcer in a child with acute lymphocytic leukemia. Case reports. *An. Bras. Dermatol*. 2016;91(6):815-6.
- 4) Lama IY, Cheung LK, James A, et al. Ecthyma gangrenosum: a case report in a child with acute lymphoblastic leukaemia. *JPRAS Open*. 2024;40:215-21.
- 5) Galazka P, Kaczor P, Kaluzni K, Leis K. Ecthyma gangrenosum as a serious complication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in Departments of Paediatric Oncology—Case report and review of the literature. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021;38(4):537-43.
- 6) Davis K, Wilson S. Febrile neutropenia in paediatric oncology. *Paediatr Child Health* (Oxford). 2020;30(3):93-97.
- 7) Kryeziu E, Kryeziu K, Bajraktari G, et al. Ecthyma gangrenosum in a patient with acute leukemia. *Med Arh*. 2010;64(6):373-4.
- 8) Persano G, Pinzauti E, Pancani S, Incerti F. Successful use of negative-pressure wound therapy and dermal substitute in the treatment of gluteal ecthyma gangrenosum in a 2-year-old girl. *Case reports. Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2018;6(10):e1953.
- 9) Sluga R, Tersmette M, Sohne M. Hairy cell leukemia presenting with ecthyma gangrenosum: a case report. *Case Reports. BMC Infect Dis*. 2019;19(1):85.
- 10) Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(3):191-211.
- 11) Tatara AM, Mikos AG, Kontoyiannis DP. Factors affecting patient outcome in primary cutaneous aspergillosis. *Medicine* (Baltimore). 2016;95(26):e3747.

Dai capelli al cuore: come sospettare la sindrome di Carvajal nel bambino.

Sreenivasamurthy R.H.¹, Mehta P.², Doddaiiah N.¹, Vunnam V.²

¹Department of Paediatrics, ²Intern

JSS Medical College and Hospital, JSS Academy of Higher Education and Research
Mysuru, Karnataka, India

Ricevuto il 5 aprile 2025; accettato il 3 giugno 2025

Disponibile su internet dal 21 luglio 2025

Sommario

La sindrome di Carvajal è una malattia autosomica recessiva dovuta a un difetto del gene della desmoplachina; è caratterizzata da capelli lanosi, cheratodermia palmo-plantare striata e cardiomiopatia ventricolare sinistra. Mentre le caratteristiche dei capelli e della pelle si sviluppano durante l'infanzia, i sintomi cardiaci non si presentano fino all'adolescenza. Si descrive il caso clinico di un bambino di 3 anni che si è presentato lamentando tosse, febbre, vomito e feci molli, difficoltà respiratoria e tachicardia. Gli esami hanno rivelato cardiomiopatia aritmogena e miocardite virale acuta. La presenza di capelli lanosi e cheratodermia palmo-plantare hanno fatto sospettare una sindrome cardio-cutanea. I test genetici hanno evidenziato una mutazione del gene della desmoplachina, portando alla diagnosi di sindrome di Carvajal.

Parole chiave

Capelli, cuore, bambino.

La sindrome di Carvajal è una sindrome cardiocutanea autosomica recessiva caratterizzata da capelli lanosi, cheratodermia palmo-plantare striata e cardiomiopatia ventricolare sinistra, che può portare a morte cardiaca improvvisa. Si verifica a causa di un difetto ereditario nel gene della desmoplachina. È stata descritta come una variante della malattia di Naxos, una malattia autosomica recessiva dovuta a un difetto nel gene della placoglobina che si presenta con capelli lanosi alla nascita, cheratodermia palmo-plantare e cardiomiopatia ventricolare destra aritmogena (1). Sebbene entrambe le malattie presentino caratteristiche sovrapponibili, la sindrome di Carvajal si presenta in una fascia d'età più precoce, con un coinvolgimento prevalentemente ventricolare sinistro, con cardiomiopatia dilatativa che porta a insufficienza cardiaca precoce con prognosi sfavorevole (2).

Si descrive il caso di un bambino di 3 anni e 4 mesi a cui è stata diagnosticata la sindrome di Carvajal.

Caso clinico

Un bambino maschio di 3 anni e 4 mesi, primogenito di genitori consanguinei di terzo grado, con normali tappe evolutive e adesione al protocollo vaccinale, è giunto in ospedale lamentando tosse e febbre alta da 3 giorni, non associata a brividi. Aveva vomito, soprattutto legato a tosse, e feci molli da un giorno, mialgie, ridotta diuresi; era anche poco attivo. La storia personale non evidenziava dati rilevanti e non c'erano casi simili tra i suoi familiari.

All'esame obiettivo, il bambino presentava febbre a 39 °C e tachicardia sproporzionata di



Fig. 1

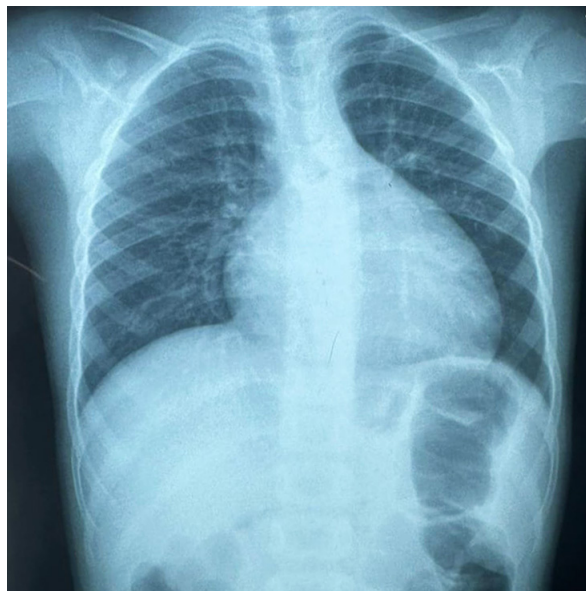


Fig. 2

Fig. 1, 2: Sindrome di Carvajal in bambino di 3 anni: capelli lanosi (Fig. 1) e cardiomegalia (Fig. 2).

142 battiti al minuto con ritmo regolare. Aveva 50 atti respiratori al minuto e aveva una saturazione di ossigeno del 99%. L'esame obiettivo generale ha rivelato tratti facciali grossolani con presenza di capelli lanosi (Fig. 1), assenti nei suoi familiari, ipertelorismo, radice nasale piatta, sovrapposizione del secondo dito del piede sul terzo, cheratoderma plantare. L'esame dell'apparato respiratorio ha rivelato segni di difficoltà respiratoria con dilatazione nasale, retrazione sottocostale e intercostale bilaterale con crepitii bilaterali e occasionali ronchi. L'esame cardiovascolare ha rivelato tachicardia sproporzionata, ma non smorzamento dei toni cardiaci o ritmo di galoppo; non erano presenti soffi. Gli altri esami sistemici erano normali. L'emocromo ha mostrato bassi livelli di emoglobina, globuli bianchi 7.430/ μ l (vn 4.000-11.000). VES e PCR erano elevati. L'rX del torace ha mostrato opacità eterogenee bilaterali con cardiomegalia – rapporto cardiotoracico $>0,6$ – (Fig. 2). L'ECG ha mostrato tachicardia sinusale e l'ECO 2D ha evidenziato una grave disfunzione ventricolare sinistra con una frazione di eiezione del 20%; i marcatori cardiaci come CKMB, Troponina T e ProBNP erano elevati. La RM cardiaca era suggestiva di cardiomiopatia aritmogenica e miocardite acuta. I test

di funzionalità tiroidea, renale ed epatica erano normali. Il test per l'influenza H1N1 è risultato positivo.

Sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, è stata formulata una diagnosi provvisoria di broncopolmonite e miocardite, probabilmente di eziologia virale.

Il bambino è stato trasferito in Terapia Intensiva Pediatrica per ulteriori accertamenti ed è stato trattato con furosemide, enalapril e oseltamivir per via endovenosa e metoprololo *per os*.

Dopo consulenza dermatologica si è ipotizzata una sindrome dei capelli lanosi. Lo studio genetico effettuato ha evidenziato una variante patogena del gene della desmoplachina in omozigosi nell'esone 2: c.3901C>T(p.Gln1301Ter).

Una volta che il bambino è risultato emodinamicamente stabile, è stato dimesso con la raccomandazione di continuare la terapia con beta-bloccanti, bloccanti del recettore dell'angiotensina e diuretici dell'ansa e di sottoporsi a controlli regolari con ecocardiografia bidimensionale. Il bambino è stato ricoverato dopo 1 anno per stato febbrile. In questa occasione gli esami di laboratorio sono risultati nella norma, ma l'ecocardiografia bidimensionale ha mostrato grave ipocinesia globale con ventricolo sinistro dilatato

e insufficienza tricuspidale e mitralica lieve con grave disfunzione ventricolare sinistra e frazione di eiezione del 35%. La radiografia del torace ha evidenziato una cardiomiopatia dilatativa.

La madre era incinta al momento del secondo ricovero; la diagnosi prenatale ha confermato la stessa variante nel feto per cui è stata eseguita interruzione medica della gravidanza; entrambi i genitori erano portatori dello stesso gene e hanno deciso di adottare un bambino.

Discussione

Il termine “capelli lanosi” indica un’anomalia nella struttura dei capelli, che può essere segmentale o generalizzata. Le varianti generalizzate di capelli lanosi sono rare e possono presentarsi da sole o associate ad altre manifestazioni cutanee ed extracutanee nell’ambito di sindromi. Pertanto, è importante escludere sindromi come la sindrome cardiofaciocutanea, la malattia di Naxos o la sindrome di Carvajal, che possono portare ad elevata morbilità e mortalità se non trattate in fase precoce (3).

Alla fine degli anni '80, un'associazione tra cardiomiopatia, capelli lanosi e cheratoderma palmoplantare è stata segnalata per la prima volta nell'isola di Naxos, in Grecia. Questa sindrome cardiocutanea aveva un modello di ereditarietà autosomica recessiva e si presentava con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. Un decennio più tardi, è stata segnalata in India ed Ecuador una variante della malattia di Naxos, la

sindrome di Carvajal, caratterizzata da un coinvolgimento ventricolare sinistro più pronunciato e da una morbilità precoce (4).

La sindrome di Carvajal è causata da una mutazione nel gene della desmoplachina che causa una cardiomiopatia con caratteristiche patologiche uniche. Alterazioni delle interazioni proteina-proteina a livello dei dischi intercalari causano probabilmente disfunzione sia contrattile che elettrica (5).

Il passo più cruciale nell'approccio a questi pazienti è la diagnosi tempestiva. Successivamente, l'obiettivo primario è la prevenzione della morte cardiaca improvvisa e la gestione sintomatica. Il paziente deve essere informato sulla condizione e sottoposto a follow-up con ecocardiografia 2D periodica. L'impianto di un defibrillatore cardioverter automatico può essere preso in considerazione per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa. Il trapianto cardiaco può essere preso in considerazione nella fase terminale della malattia. Per la cheratoderma palmoplantare si possono provare emollienti, cheratolitici topici, tazarotene 0,05% e tretinoina 0,1%. La consulenza genetica è essenziale per stabilire lo stato di portatore e per un'ulteriore pianificazione familiare (6).

Conclusione

L'attuale caso è stato presentato per allertare i medici a sospettare la sindrome di Carvajal nel bambino che presenta capelli lanosi a differenza dei suoi familiari.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a:

Dr. Prisha Mehta
712, Chandanwari CGHS, Plot No.8, Sector 10
Dwarka, New Delhi-110075
e-mail: prishamehta2@gmail.com

Bibliografia

- 1) Srinivas SM, Kumar P, Basavaraja GV. Carvajal syndrome. *Int J Trichology*. 2016;8(1):53-5.
- 2) Sharma A, Duraisamy S, Pandey NN, Kumar S. Hitherto unreported involvement pattern of Carvajal phenotype of cardiocutaneous syndrome: evaluation on cardiac MRI. *BMJ Case Rep*. 2018:bcr-2018227332.
- 3) Torres T, Machado S, Selores M. Generalized woolly hair: case report and literature review. *An Bras Dermatol*. 2010;85(1):97-100.
- 4) Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol*. 2004;13(4):185-94.
- 5) Kaplan SR, Gard JJ, Carvajal-Huerta L, et al. Structural and molecular pathology of the heart in Carvajal syndrome. *Cardiovasc Pathol*. 2004;13(1):26-32.
- 6) Malčić I, Buljević B. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, Naxos island disease and Carvajal syndrome. *Central Eur J Paed*. 2017;13(2):93-106.

Lichen plano-pilaris nel bambino: due casi clinici.

Rodríguez-Lechtig B.^a, Estrada M.N.^a, Bocanegra M.F.^b, Ocampo M.A.^c, Sánchez B.F.^{a,c}, Motta A.^{a,d}

^aDepartment of Dermatology, Universidad El Bosque, Bogota, Colombia

^bSchool of Medicine, Universidad El Bosque, Bogota, Colombia

^cTrichologist, Universidad de Alcalá, Madrid, España

^dResearch Group of Clinic and Infectious Dermatology, Universidad El Bosque, Bogota, Colombia

Ricevuto il 17 maggio 2025; accettato il 7 giugno 2025

Disponibile su internet dal 21 luglio 2025

Sommario

Il lichen planopilare (LPP) è una causa rara di alopecia cicatriziale primaria nei bambini, spesso sottostimata a causa della sua rarità in questa fascia d'età. Segnaliamo due casi di LPP in pazienti maschi di età inferiore ai 10 anni, entrambi con alopecia cicatriziale del vertice, eritema perifollicolare e assenza di osti follicolari alla tricoscopia. In entrambi i casi, il LPP è stato diagnosticato e trattato con corticosteroidi topici. Basandoci su questi casi e sulla letteratura disponibile, proponiamo un algoritmo diagnostico pratico per aiutare i medici nell'identificazione precoce del LPP pediatrico. Questo strumento può facilitare una diagnosi accurata, aiutare a differenziare il LPP da altre cause di alopecia in chiazze e consentire un trattamento tempestivo per prevenire la caduta irreversibile dei capelli.

Parole chiave

Lichen, capelli, bambino.

Abbreviazione

LPP = lichen plano-pilaris.

L' alopecia cicatriziale si verifica raramente nei bambini e, a differenza degli adulti, è tipicamente secondaria piuttosto che primaria (1). Il lichen plano-pilaris (LPP) è la causa più frequente di alopecia cicatriziale primaria negli adulti (2). Sebbene esista una significativa letteratura medica sul LPP, i dati relativi ai bambini sono carenti, data la sua rarità in questa fascia d'età.

Si presentano due casi in bambini di età inferiore ai 10 anni e un algoritmo diagnostico per il LPP in pazienti pediatrici di età inferiore ai 10 anni.

Casi clinici

Caso 1. Un paziente maschio di 5 anni è giunto all'osservazione per alopecia del vertice associata a prurito datante da 2 anni.

L'anamnesi non ha evidenziato una storia di traumi. L'esame obiettivo ha rivelato un'alopecia cicatriziale con eritema perifollicolare (Fig. 1) e la tricoscopia ha mostrato l'assenza degli osti follicolari, con evidente eritema perifollicolare (Fig. 2).

Si fa diagnosi di lichen plano-pilaris (LPP) e si inizia trattamento con corticosteroidi topici.



Fig. 1

Fig. 1, 2: Lichen plano-pilaris (caso 1) in un bambino di 5 anni (Fig. 1); la tricoscopia evidenzia assenza degli osti follicolari (Fig. 2).



Fig. 2



Fig. 3

Fig. 3, 4: Lichen plano-pilaris (caso 2) in un bambino di 9 anni (Fig. 3); la tricoscopia evidenzia assenza degli osti follicolari e desquamazione perifollicolare (Fig. 4).



Fig. 4

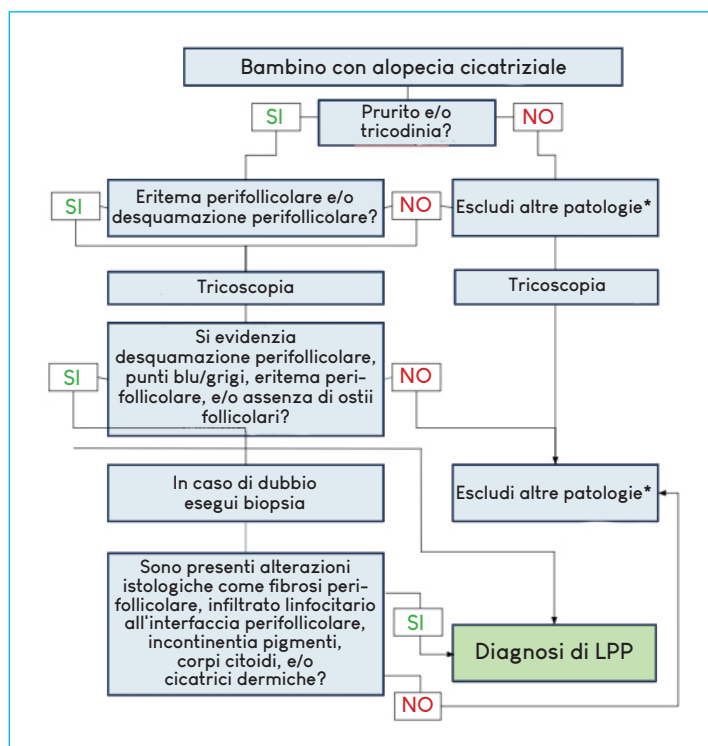
Caso 2. Un paziente maschio di 9 anni si è presentato con una storia di alopecia al vertice della testa da un anno, in assenza di traumi. L'esame obiettivo ha rivelato un'alopecia cicatriziale (Fig. 3) e la tricoscopia ha mostrato l'assenza di osti follicolari e desquamazione perifollicolare (Fig. 4). Si fa diagnosi di LPP e si inizia trattamento con corticosteroidi topici.

Discussione

L'alopecia cicatriziale si verifica raramente nei bambini e, a differenza degli adulti, è tipicamente secondaria piuttosto che primaria (1). Il lichen plano-pilaris (LPP) è la causa più frequente

di alopecia cicatriziale primaria negli adulti (2). Sebbene esista una letteratura medica significativa sul LPP, i dati sui bambini sono carenti, data la sua rarità in questa fascia d'età.

Il lichen plano-pilaris (LPP) nei bambini presenta difficoltà diagnostiche e terapeutiche, a causa della rarità e della scarsa conoscenza di questa patologia nella popolazione pediatrica. Inoltre il suo trattamento è reso più difficile dalla limitata approvazione dei farmaci per i bambini di età inferiore ai 18 anni (1). Il LPP si sviluppa solitamente tra i 40 e i 60 anni, con una prevalenza femminile (3). Tuttavia, una revisione sistematica della letteratura ha rilevato che i bambini maschi rappresentavano la maggioranza del gruppo di studio (60%); l'età media era di 11 anni



*Tinea capitis grave, aplasia cutis congenita, alopecia triangolare, tricotillomania.

– range 8-16 – (3). Questi risultati hanno fatto ipotizzare il ruolo di fattori ormonali nella patogenesi della malattia.

La presentazione tipica del LPP nei bambini è caratterizzata da cicatrici, eritema perifollicolare e desquamazione perifollicolare (3). Le lesioni sono più frequentemente localizzate al vertice (4), come negli adulti (5). Nei bambini, il LPP deve essere differenziato da altre forme di alopecia in chiazze, come tinea capitis, tricotillomania, aplasia cutis, alopecia areata e alopecia triangolare congenita. La tricoscopia del LPP può mostrare eritema e desquamazione perifollicolare, puntini blu-grigi e assenza dell'ostio follicolare (6-9).

L'istopatologia mostra fibrosi perifollicolare, flogosi linfocitaria dell'interfaccia perifollicolare, incontinenza pigmentaria, corpi citoidi e cicatrici nel derma e, sebbene non sia obbligatoria per la diagnosi, contribuisce a confermarla (3).

La letteratura sul trattamento del lichen plano-pilaris in età pediatrica è limitata. I corticosteroidi topici sono i più frequentemente utilizzati nel trattamento del LPP pediatrico; tuttavia, sono stati segnalati anche altri trattamenti topici, tra cui inibitori della calcineurina, minoxidil, tocilizumab; sono stati anche usati corticosteroidi intralesionali e farmaci sistemici come corticosteroidi orali, metotrexato, ciclosporina, tetraciclina, micofenolato e immunoglobuline endovenose (3).

Conclusioni

L'attuale lavoro è stato presentato per ricordare ai medici che la localizzazione pilare del lichen è rara nel bambino, ma va considerata in caso di alopecia cicatriziale.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a:

Bladimir Rodríguez-Lechtig, MD

Address: Ak 9#131a-2, Bogotá, 111321, Colombia

e-mail: ebrodriguez1@unbosque.edu.co

Bibliografia

- 1) Al-Fouzan AS, Nanda A. Alopecia in children. *Clinics in Dermatology*. 2000;18(6):735-43.
- 2) Goldberg LJ, Castelo-Soccio LA. Alopecia: kids are not just little people. *Clin Dermatol*. 2015;33(6):622-30.
- 3) Assouly P, Reygagne P. Lichen planopilaris: update on diagnosis and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28(1):3-10.
- 4) Papierzewska M, Waśkiel-Burnat A, Rudnicka L. Lichen Planopilaris in Children: A Systematic Review. *Pediatr Dermatol*. 2025;42(1):22-30.
- 5) Weston G, Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. *Int J Womens Dermatol*. 2015;1(3):140-9.
- 6) Joshi TP, Zhu H, Naqvi Z, et al. Prevalence of lichen planopilaris in the United States: a cross-sectional study of the all of us research program. *JAAD* 2022;8:69-70.
- 7) de Oliveira Góes HF, Reis Gavazzoni Dias MF, de Abreu Neves Salles S, et al. Lichen planopilaris developed during childhood. *Ann Bras Dermatol*. 2017;92(4):543-5.
- 8) Hamid MAB, Tariq S. Scarring alopecia with coexisting lichen planus in a child: a rare phenomenon. *Cutereus*. 2021;13(7):e16730.
- 9) Mahajan R, Daroach M, De D, Handa S. Clinico-dermoscopic features and treatment responsiveness in pediatric alopecia—Experience from a tertiary care pediatric dermatology clinic. *Indian J Dermatol*. 2020;65(6): 483-8.

Melanoma spitzoide metastatico in bambina di 6 anni.

Rojas Angarita P.^a, Leal Reina S.^a, Rodríguez-Lechtig B.^b, Rueda Cadena X.^b

^aDepartment of Department of Dermatologic Oncology, National Cancer Institute of Colombia

^bDepartment of Dermatology, El Bosque University
Bogotá, Colombia

Ricevuto il 28 giugno 2025; accettato il 10 luglio 2025

Disponibile su internet dal 21 luglio 2025

Sommario

Il melanoma spitzoide è una neoplasia melanocitica estremamente rara nell'infanzia, difficile da distinguere clinicamente e istopatologicamente da altre lesioni spitzoidi. Presentiamo il caso di una bambina di 6 anni con diagnosi di melanoma spitzoide infantile da mutazione BRAF V600E, metastatico ai linfonodi regionali. La paziente è stata trattata con pembrolizumab e crioterapia locale a scopo palliativo. La successiva progressione della malattia ha reso necessario l'inizio di una terapia mirata di salvataggio. La bambina è tuttora in follow-up multidisciplinare, ha tollerato bene i trattamenti e non ha presentato progressione viscerale fino a oggi. Questo caso evidenzia la complessità diagnostica dei tumori melanocitici spitzoidi in età pediatrica e sottolinea l'importanza di integrare dati istologici e molecolari per orientare le decisioni terapeutiche.

Parole chiave

Melanoma, bambino, mutazione, metastasi linfonodale.

Il termine “melanoma spitzoide” si riferisce a melanomi che mostrano morfologia spitzoide ma che non presentano le alterazioni molecolari caratteristiche dei tumori di Spitz. In ambito pediatrico, il melanoma spitzoide rappresenta un'entità rara e difficile da diagnosticare, con significative sovrapposizioni cliniche, istopatologiche e molecolari con altre lesioni spitzoidi (1-4): nevo di Spitz (benigno), tumore spitzoide atipico (a potenziale intermedio), melanoma di Spitz (maligno). Clinicamente, i melanomi spitzoidi pediatrici si presentano spesso come noduli esofitici o ulcerati a crescita rapida, localizzati frequentemente agli arti, e mostrano elevata tendenza a coinvolgimento linfonodale regionale.

Caso clinico

Una bambina di 6 anni, senza anamnesi patologica rilevante, presenta un nodulo ulcerato in

rapida crescita da 6 mesi a livello del malleolo mediale destro. L'esame obiettivo evidenzia un tumore esofitico ulcerato di circa 40 × 39 mm in tale sede (Fig. 1), associato a linfadenopatia inguinale destra palpabile.

La biopsia cutanea mostra (Fig. 2, EE, 10x e box 40x) un tumore ulcerato composto da cellule epitelioidi e fusate con pleomorfismo nucleare moderato, nucleoli prominenti e abbondante citoplasma eosinofilo. Le cellule sono disposte in nidi confluenti, senza maturazione progressiva. Sono presenti foci necrotici, figure mitotiche atipiche, mitosi profonde e un indice mitotico di 7 mitosi/mm². Il tumore infiltra tutto il derma fino all'ipoderma, con uno spessore di Breslow di almeno 6 mm (livello di Clark V). Non si evidenzia invasione vascolare o perineurale. All'immunohistochimica Ki-67 è positivo in circa il 35% delle cellule tumorali e distribuito in modo omogeneo in tutta la neoformazione. I reperti sono compatibili con un melanoma spitzoide infiltrante.



Fig. 1



Fig. 2

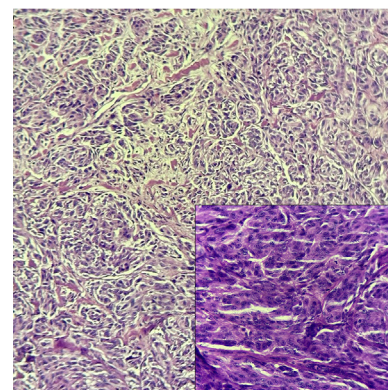


Fig. 3

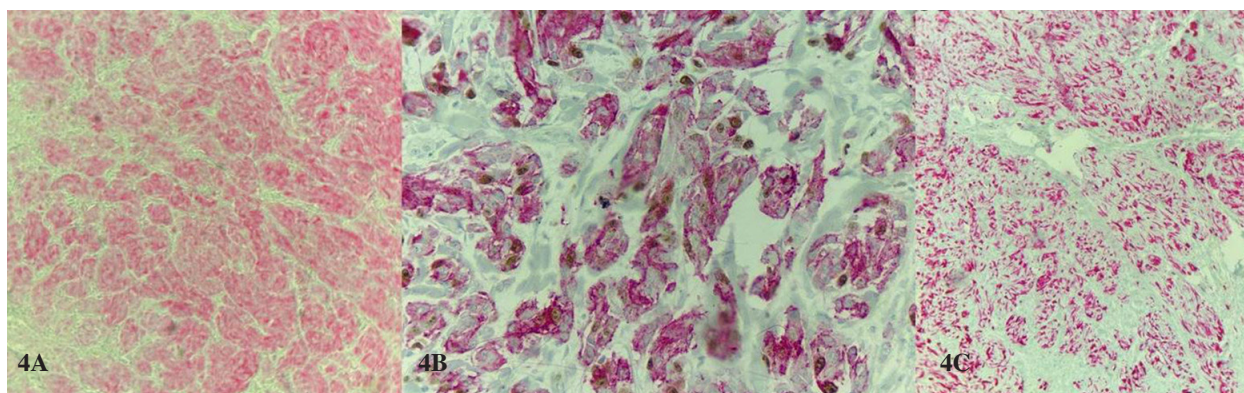


Fig. 4

Fig. 1, 2, 3, 4: Melanoma spitzoide in una bambina di 6 anni (Fig. 1) e dopo immunoterapia e crioterapia palliativa (Fig. 2). Nella Fig. 3 (EE, 10x e box 40x) tumore di cellule fusate ed epitelioidi senza maturazione progressiva nel derma. Le cellule sono positive per Melan-A (Fig. 4A, 10x) e HMB45 (Fig. 4B, 40x), con espressione conservata di p16 (Fig. 4C, 10x).

Mediante biologia molecolare si evidenzia una mutazione del gene *BRAF* a livello dell'esone 15 (V600E/D). Imaging e biopsia documentano la presenza di metastasi linfonodali inguinali destre. Attraverso indagini complementari si escludono lesioni viscerali. La diagnosi è stata di melanoma convenzionale spitzoide infantile, stadio IIIB (T4bN1bM0).

In accordo con l'oncologia pediatrica, si avvia immunoterapia con pembrolizumab (2 mg/kg ogni 21 giorni) e si effettuano due sessioni di crioterapia palliativa, con iniziale risposta parziale (Fig. 2).

A causa della successiva progressione della malattia, si decide di modificare il trattamento immunoterapico iniziale e di intraprendere terapia mirata a base di dabrafenib/trametinib. La paziente è attualmente in follow-up oncologico e dermatologico.

Discussione

Istologicamente, il melanoma spitzoide è caratterizzato da proliferazione di melanociti epitelioidi e fusati con pleomorfismo nucleare moderato-severo, nucleoli prominenti, elevata attività mitotica e invasione profonda del derma (1-4). I dati istologici, insieme all'ulcerazione, pongono tale tumore all'estremo maligno dello spettro spitzoide, ma non sono sufficienti per differenziarlo dal tumore spitzoide atipico o del melanoma di Spitz.

All'immunoistochimica la positività per SOX10 e Melan-A conferma la natura melanocitica della lesione, mentre l'indice proliferativo Ki-67 offre una stima della frazione di crescita tumorale; un indice elevato (~35%) è suggestivo di malignità, sebbene non esclusivo del melanoma. L'espressione di p16, codificata dal gene *CDKN2A*, è spesso assente nei melanomi spitzoidi, in partico-

lare in presenza di delezioni di *CDKN2A*, ma la sua presenza non esclude una diagnosi maligna. L'immunoistochimica può dunque sostenere la diagnosi, ma non è definitiva da sola (1-4).

L'attuale classificazione dell'OMS distingue nettamente il melanoma convenzionale spitzoide dal melanoma di Spitz e l'analisi molecolare è essenziale per differenziarli. Nei melanomi spitzoidi vengono rilevate mutazioni attivanti della via MAPK, tipiche dei melanomi convenzionali: *NRAS*, *MAP2K1/2*, *NF1*, *KIT* o *BRAF* V600E, come nel caso presentato. Al contrario, il melanoma di Spitz, secondo la definizione dell'OMS, presenta alterazioni genetiche tipiche dei tumori di Spitz, principalmente fusioni geniche di chinasi (es. *ALK*, *NTRK1*, *BRAF* – non V600 –, *MAP3K8*, *ROS1*, *RET*, *MET*) o mutazioni di *HRAS* (5-7). Quindi il melanoma di Spitz è un vero membro della famiglia Spitz, mentre il melanoma spitzoide è un melanoma convenzionale e presenta solo una morfologia istologica che ricorda la famiglia Spitz. La distinzione è anche importante da un punto di vista prognostico e terapeutico, perché il melanoma spitzoide ha una prognosi peggiore e richiede terapia mirata con inibitori di *BRAF* e *MEK*.

Corrispondenza a:

Dr. Bladimir Rodríguez-Lechtig
Address: Cl. 1 #9-85, Bogotá
e-mail: ebrodriguezl@unbosque.edu.co

L'immunoterapia con anticorpi monoclonali rappresenta il trattamento di prima linea nei melanomi spitzoidi metastatici pediatrici (8). La terapia mirata con inibitori di *BRAF* e *MEK* è una seconda linea razionale nei melanomi pediatrici con mutazione *BRAF* V600E, soprattutto in caso di progressione dopo immunoterapia. La decisione di passare alla terapia mirata in questo caso è in linea con le raccomandazioni attuali per la malattia *BRAF*-mutata refrattaria all'immunoterapia, in particolare in assenza di progressione viscerale e con buona tolleranza da parte della paziente.

Il follow-up a lungo termine è cruciale nei melanomi spitzoidi pediatrici, per la possibilità di recidive tardive e per la conoscenza ancora in evoluzione della biologia della malattia.

Conclusione

Questo caso evidenzia la complessità diagnostica dei tumori melanocitici spitzoidi in età pediatrica e sottolinea l'importanza dell'integrazione tra dati istologici e molecolari per guidare le decisioni terapeutiche.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano
l'assenza di conflitti d'interesse.

Bibliografia

- 1) Beydoun HM, Jeyakumar JE, Addo A, et al. A clinical, morphologic, and molecular comparison of bonafide Spitz melanomas and ASTs in the pediatric population. *Am J Surg Pathol*. 2025;49(7):663-73.
- 2) Pampena R, Piccolo V, Muscianese M, et al. Melanoma in children: a systematic review and individual patient meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(9):1758-76.
- 3) McMullan P, Grant-Kels JM. Childhood and adolescent melanoma: an update. *Clin Dermatol*. 2025;43(1):16-23.
- 4) Sondak VK, Messina JL. Melanoma in pediatric and young adult patients. *Curr Oncol Rep*. 2024;26(7):818-25.
- 5) Kacar M, Yuan X, Pan H, McPherson V. Influence of follow-up time on outcome of children and adolescents with atypical Spitz tumor/Spitz melanoma (AST/SM): results from the MACMEL registry. *J Clin Oncol*. 2023;41(Suppl 16):e21558.
- 6) Pappo AS, McPherson V, Pan H, et al. A prospective, comprehensive registry that integrates the molecular analysis of pediatric and adolescent melanocytic lesions. *Cancer*. 2021;127(20):3825-31.
- 7) Hatheway Marshall E, Alvarez G, Wang B, et al. Pediatric atypical melanocytic proliferations: single-site retrospective cohort assessment of treatment and long-term follow-up. *Cancers (Basel)*. 2023;15(24):5804.
- 8) Seth R, Agarwala SS, Messersmith H, et al. Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2023;41(30):4794-820.

Residuo del dotto onfalomesenterico in un bambino con neurofibromatosi di tipo 1.

Ricevuto il 12 maggio 2025; accettato il 7 giugno 2025

Disponibile su internet dal 21 luglio 2025

Parole chiave Residui embrionali, neurofibromatosi, bambino.

Un bambino di 6 anni si è presentato in ambulatorio di dermatologia pediatrica per macule pigmentate asintomatiche che interessavano torace e schiena. A suo fratello maggiore e a sua madre era stata diagnosticata neurofibromatosi di tipo 1 (NF-1). Il bambino era nato a termine dopo una gravidanza normale, non presentava altre patologie pregresse e non assumeva farmaci regolarmente.

All'esame obiettivo, sono state riscontrate 23 macule color caffè-latte su tronco e arti, compatibili con la NF-1. Inoltre, è stata riscontrata una papula eritematosa di 3 mm nell'ombelico (Fig. 1); la madre ha riferito che questa era presente dalla nascita e sanguinava al minimo contatto, ma non vi erano altre secrezioni. Non vi era storia di dolore addominale, né segni che suggerissero occlusione intestinale o sanguinamento rettale. L'ipotesi diagnostica iniziale era un possibile granuloma piogenico, per cui è stata richiesta l'escissione della lesione.

L'esame istologico della lesione ombelicale ha mostrato cute ulcerata a contatto con mucosa di tipo enterico. La mucosa enterica appariva infiammata, con aumentata vascolarizzazione, simile a tessuto di granulazione (Fig. 2). Il quadro istologico era compatibile con un residuo del dotto onfalomesenterico.

Il dotto onfalomesenterico o dotto vitellino è una connessione embriologica tra il sacco vitellino e l'intestino medio primitivo nel feto in via di sviluppo. Il dotto si riassorbe solitamente tra la 7a e la 10a settimana di gestazione, poiché la placenta sostituisce il sacco vitellino come fonte primaria di nutrimento fetale. Se il riassorbimento è incompleto, possono verificarsi diverse anomalie congenite a seconda del grado di pervietà residua del dotto. Tra queste ricordiamo cisti onfalomesenteriche, polipi, fistole, diverticoli e una fascia fibrosa che unisce l'ombelico all'ileo (1). I residui del dotto onfalomesenterico sono l'a-



Fig. 1

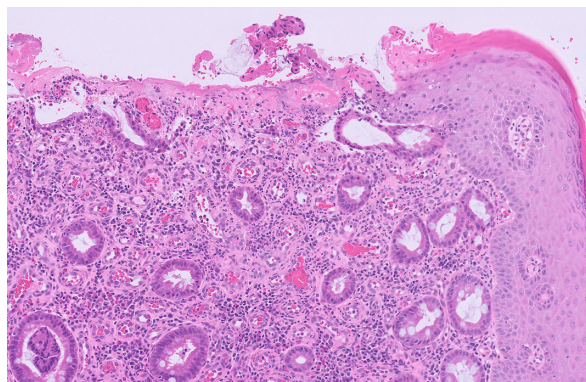


Fig. 2

Fig. 1, 2: Macchia caffè-latte sull'addome e papula ombelicale eritematosa (Fig. 1). In Fig. 2 (EE, 40x) l'istologia della papula ombelicale mostra la transizione da epidermide normale a mucosa di tipo enterico con ulcerazione. La mucosa enterica appare infiammata con aumentata vascolarizzazione, simile a tessuto di granulazione.

nomalia congenita gastrointestinale più comune, riscontrandosi in circa il 2% dei neonati (2). Le cisti e i polipi possono entrambi presentarsi come papule o noduli ombelicali rossi con secrezioni. Una singola cisti o polipo di solito non provoca complicazioni, tuttavia queste lesioni possono essere associate ad altre anomalie come il diverticolo di Meckel, la fistola ombelico-enterica, il seno ombelicale o le fasce fibrose (3).

Non esiste un percorso diagnostico definito per la ricerca di queste anomalie sottostanti, sebbene si suggerisca di eseguire inizialmente un'ecografia. Successivamente, è possibile utilizzare imaging con contrasto per ulteriori accertamenti. Si ritiene che l'esplorazione della cavità peritoneale non sia necessaria, poiché molti bambini rimangono asintomatici durante il follow-up (4).

La neurofibromatosi è causata da mutazioni autosomiche dominanti nel gene *NF-1*, che causano amartomi nell'occhio, nell'encefalo, nei vi-

sceri e nelle ossa. Il tratto gastrointestinale può essere coinvolto nel 10-25% dei pazienti con neurofibromi che si sviluppano più frequentemente nell'intestino tenue (5). Questi sono spesso asintomatici e finora in letteratura non è nota alcuna associazione tra neurofibromatosi e anomalie del dotto onfalomesenterico.

Il nostro paziente è stato indirizzato all'équipe pediatrica generale per ulteriori accertamenti, con richiesta di un'ecografia addominale. I suoi genitori sono stati anche informati sulle possibili presentazioni del dotto onfalomesenterico e sulle sue possibili complicanze.

Come dimostrato dall'attuale caso, i bambini che presentano lesioni ombelicali persistenti devono essere adeguatamente valutati per la presenza di residui embrionali, poiché una diagnosi precoce può prevenire le gravi complicanze, che sia pure raramente, possono derivare da tali anomalie.

Morrison E.¹

Forsyth L.²

Ngan K.¹

¹Dermatology Department, Mersey and West Lancashire Teaching Hospitals NHS Trust, St Helens, UK

²Department of Histopathology, Mersey and West Lancashire Teaching Hospitals NHS Trust, Whiston, UK

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a:

Dr. Emily Morrison

e-mail: emilymorrison@doctors.org.uk

Bibliografia

- 1) Inarejos Clemente EJ, Navarro OM, Navallas Irujo M, et al. Omphalomesenteric duct anomalies in children: a multimodality overview. *Radiographics*. 2021;41(7):2090-110.
- 2) Ellul S, Mizzi C, Gatt N, Galea J. Omphalomesenteric duct & Urachal remnant presentation in a newborn. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*. 2023;92:102608.
- 3) Hsu JW, Tom WL. Omphalomesenteric duct remnants: umbilical versus umbilical cord lesions. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(4):404-7.
- 4) Pacilli M, Sebire NJ, Maritsi D, et al. Umbilical polyp in infants and children. *Eur J Pediatr Surg*. 2007; 17(6):397-9.
- 5) Garrouche N, Ben Abdallah A, Arifa N, et al. Spectrum of gastrointestinal lesions of neurofibromatosis type 1: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2018;9(5):661-71.

Porpora di Schamberg in bambina di 11 anni.

Ricevuto il 4 marzo 2025; accettato il 31 maggio 2025

Disponibile su internet dal 21 luglio 2025

Parole chiave Porpora, pigmentazione, bambino.

Una bambina di 11 anni, precedentemente sana, è stata ricoverata in dermatologia con una storia datante da due anni di macule pigmentate asintomatiche degli arti superiori e inferiori. La paziente era in buone condizioni di salute generale. L'esame dermatologico ha rivelato molteplici macule rosso-marroni non palpabili sugli arti superiori e inferiori (Fig. 1). Le lesioni erano indolori, non pruriginose e non sbiancavano alla vitropressione, facendo ipotizzare una porpora pigmentaria. La dermoscopia ha evidenziato (Fig. 2) punti e globuli rosso-scuri, espressione di eritrociti stravasati e uno sfondo brunastro diffuso causato da depositi di emosiderina, in assenza di strutture vascolari specifiche, permettendo di escludere altre dermatosi purpuriche o vascolari.

Sono stati eseguiti un emocromo completo, una conta piastrinica e un tempo di protrombina per escludere un disturbo ematologico o della coagulazione sottostante. Tutti i risultati sono stati entro i limiti normali.

La biopsia cutanea di una macula purpurica ha evidenziato un infiltrato infiammatorio periva-

scolare moderato composto prevalentemente da linfociti, con alcuni neutrofili sparsi, assenza di detriti nucleari o necrosi della parete vascolare, edema dermico con stravasato di eritrociti; tali reperti, compatibili con capillarite, hanno confermato la diagnosi di porpora di Schamberg.

Data l'assenza di un protocollo di trattamento standardizzato per la porpora di Schamberg, la bambina è stata trattata con vitamina C (250 mg/giorno) per 15 giorni e con corticosteroidi topici ad alta potenza per un mese, ridotti poi gradualmente. È stata anche trattata con un gel a base di mucopolisaccaride polisolfato, selezionato per le sue proprietà antinfiammatorie, antitrombotiche e antifibrinolitiche. La dermatite è migliorata significativamente ed è completamente regredita nel giro di sei settimane. Nei due anni successivi non si è osservata alcuna recidiva.

La malattia di Schamberg rappresenta il tipo più frequente di dermatosi purpurica e pigmentaria, un'eruzione cutanea cronica e benigna caratterizzata da petecchie, porpora e macchie iperpigmen-



Fig. 1

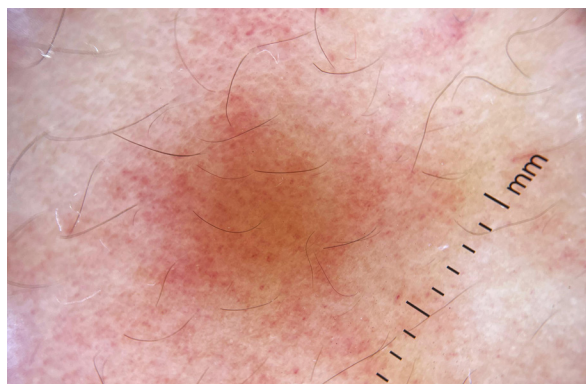


Fig. 2

Fig. 1, 2: Porpora di Schamberg in una bambina di 11 anni (Fig. 1). La dermoscopia (Fig. 2) mostra globuli rosso-scuri e sfondo brunastro.

tate marroni, rosse o gialle (1, 2). Sebbene possa colpire individui di qualsiasi età, è più frequente negli uomini di mezza età e anziani, ma rara nei bambini (3).

Una revisione della letteratura condotta da Hérissé et al. (4), che comprende 22 casi pediatrici, di cui 8 casi in bambini di età inferiore ai 5 anni, ha evidenziato il coinvolgimento degli arti inferiori in 19 pazienti, di tutti e quattro gli arti in 2 pazienti e una dermatosi generalizzata in un singolo paziente. Durante l'esame clinico, si osservano petecchie puntiformi simili al "pepe di Cayenna", che spesso appaiono in chiazze giallo-arancio-marroni di forma ovale o irregolare (3).

Secondo Ozkaya et al. (5) le principali caratteristiche dermoscopiche sono: pigmentazione di fondo rosso-rame in 31 casi (97%), una rete marrone in 11 (34%), vasi lineari in 7 (22%), punti, globu-

li e chiazze di colorito rosso, rotondi od ovali in 22 (69%), 24 (75%) e 11 (34%) rispettivamente, globuli in 8 (26%) e punti marroni in 17 (53%), linee marroni in 7 (22%) e sbocchi follicolari in 4 (13%). Istologicamente i reperti più importanti sono vasi sanguigni dilatati, con rigonfiamento delle cellule endoteliali, depositi di emosiderina, globuli rossi stravasati e infiltrazione linfocitaria-macrofagica perivascolare (2, 3).

I trattamenti proposti includono topici vari, farmaci *per os* (tra cui rutoside, acido ascorbico, colchicina, pentossifillina e agenti venotonici), fototerapia e laser vascolare. La insufficiente risposta al trattamento non ha permesso di stabilire linee guida terapeutiche standardizzate (3).

L'attuale caso di dermatite purpurica e pigmentaria di Schamberg è stato presentato per la sua rarità nel bambino.

Jaatar K.
Aboudourib M.
Bendaoud L.
Amal S.
Hocar O.

Dermatology Department, University Hospital Mohammed VI of Marrakech
Bioscience and Health Laboratory, Faculty of Medicine and Pharmacy
Cadi Ayyad University, Marrakech, Morocco

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a: Dr. Khaoula Jaatar
Dermatology department, University hospital Mohammed VI
Av Ibn Sina Amerchich, Marrakech, Morocco, 40000
e-mail: kjaatar@gmail.com

Bibliografia

- 1) Amal Akazane, Badreddine Hassam. Le purpura de Schamberg. *Pan African Medical Journal*. 2015;20:article 144.
- 2) Zaldivar Fujigaki JL, Anjum F. Schamberg disease. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560532/>.
- 3) Spigariolo CB, Giacalone S, Nazzaro G. Pigmented purpuric dermatoses: a complete narrative review. *J. Clin. Med.* 2021;10(11): 2283.
- 4) Hérissé A-L, Chiaverini C, Boralevi F, et al. Progressive pigmented purpuric dermatosis in young children. *Ann Dermatol Venereol*. 2014;141(5):331–5.
- 5) Ozkaya DB, Emiroglu N, Su O, et al. Dermatoscopic findings of pigmented purpuric dermatosis. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):584–7.

Lichen spinulosus in paziente con malattia di Wilson.

Ricevuto il 29 aprile 2025; accettato il 14 giugno 2025

Disponibile su internet dal 21 luglio 2025

Parole chiave Malattia di Wilson, lichen spinulosus, stress ossidativo, beta-carotene, zinco.

Abbreviazioni **LS** = lichen spinulosus; **MW** = malattia di Wilson.

Una ragazza di 12 anni, nata da genitori non consanguinei, si è presentata in ambulatorio dermatologico con papule follicolari millimetriche, bianche, pruriginose su braccia e gambe, persistenti da 6 mesi (Fig. 1). Alla paziente era stata diagnosticata due anni prima la malattia di Wilson – confermata dall'analisi genetica che aveva mostrato la mutazione C2363 C>T(p.Thr788Ile) del gene *ATP7B*, classificata come probabilmente patogena – per cui assumeva D-penicillamina (20 mg/kg/die, suddivisi in due dosi) e una dieta povera di rame e ricca di zinco. I familiari della paziente non presentavano lesioni simili. Non presentava lesioni eczematose o altri segni che parlassero a favore della diagnosi di dermatite atopica.

La biopsia con punch ha rivelato ortocheratosi nell'epidermide, follicoli piliferi dilatati con tappi cheratosici, spongiosi intorno ai follicoli piliferi, proliferazione vascolare dermica e infiltrazione linfocitaria e istiocitaria perifollicolare (Fig. 2). I reperti clinici e istopatologici hanno portato alla

diagnosi di lichen spinulosus (LS). I risultati degli esami di laboratorio hanno rivelato una diminuzione del livello di ceruloplasmina – 9 mg/dL (vn 20-40) – e diminuiti livelli di beta-carotene – 102 mg/dL (vn 150-1250) –, mentre altri test, tra cui il rame, l'escrezione urinaria di rame nelle 24 ore, gli enzimi epatici e i test allergologici, erano nella norma. È stata iniziata una supplementazione di beta-carotene di 8 mg una volta al giorno per 2 mesi, dopo la quale i sintomi si sono risolti. Sono stati eseguiti controlli ambulatoriali, sia gastroenterologici che dermatologici, e non è stata osservata alcuna recidiva nei due anni successivi. La paziente continua ad assumere una dieta ristretta, ricca di beta-carotene e zinco, e povera di proteine e rame.

Il lichen spinulosus (LS) è una dermatosi rara che si osserva principalmente nei bambini e nei giovani adulti ed è caratterizzata da papule follicolocentriche rotonde o ovali, color pelle, sulla superficie estensoria degli arti e del torace (1).



Fig. 1

Fig. 1, 2: Lichen spinulosus: papule follicolari bianche (Fig. 1). L'esame istologico (EE, 40x) mostra follicoli dilatati con tappi cheratosici e infiltrato linfocitario perifollicolare.

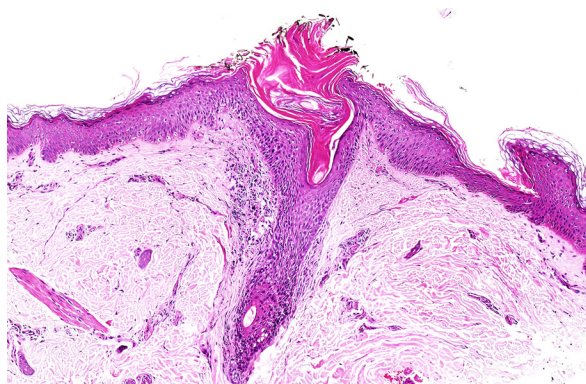


Fig. 2

Tuttavia, la sua patogenesi rimane poco chiara (2). La malattia di Wilson (MW) si trasmette in modo autosomico recessivo ed è causata da una mutazione biallelica nel gene *ATP7B* che codifica per la proteina ATPasi-7B (adenosina trifosfatasi-7B); ATPasi-7B impedisce l'eliminazione epatica del rame, disabilitando la principale via di eliminazione di Cu dall'organismo. L'accumulo di rame porta alla formazione di superossidi e perossidi di idrogeno. In presenza del radicale anione superossido (O_2^-) o di altre sostanze riducenti, lo ione rame Cu^{2+} può essere ridotto a Cu^+ , che è in grado di catalizzare la formazione di radicali idrossilici ($\cdot OH$) dal perossido di idrogeno (H_2O_2) tramite la reazione di Fenton. Lo stress ossidativo derivante dall'aumentata produzione di radicali liberi insieme a carenze nella difesa antiossidante può svolgere un ruolo centrale nella MW (3). Alfa-tocoferolo, beta-carotene, ascorbato e glutathione sono membri della difesa antiossidante non enzimatica. Studi precedenti hanno riportato una diminuzione della concentrazione

di beta-carotene e ascorbato e l'abbondanza di marcatori di perossidazione lipidica nei pazienti con MW (4).

La xerosi e la cheratosi follicolare sono condizioni cutanee comuni nei bambini, talora associate a carenza di vitamina A (5). A causa della somiglianza tra cheratosi follicolare e LS, abbiamo misurato il livello di beta-carotene del paziente e lo abbiamo trovato basso. I suoi sintomi sono stati controllati con integratori ricchi di beta-carotene e zinco. Quest'ultimo è stato prescritto per i suoi effetti antiossidanti e per la sua competizione con il rame.

Questo caso illustra il potenziale legame tra LS e MW. Sebbene siano necessari ulteriori studi per confermare questa associazione, è importante considerare il ruolo della carenza vitaminica e dello stress ossidativo nelle manifestazioni dermatologiche correlate alla MW.

L'attuale caso è stato presentato per informare il dermatologo e il pediatra sul possibile legame tra malattia di Wilson e lichen spinulosus.

Okan G.¹

Vural P.²

Demirkesen C.³

¹Department of Dermatology, Istanbul Aydin University

²Department of Biochemistry, Istanbul University

³Department of Pathology, Acibadem University
Istanbul, Turkey

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a: Gökhan Okan, MD, FRCP (London)

Beşyol İnönü Caddesi No:38, 34295 - Küçükçekmece, İstanbul, Turkey

e-mail: gokhanokan@hotmail.com

Bibliografia

- 1) Sahni VN, Dao D-P, Sahni DR, Secrest AM. Lichen spinulosus: insights into treatment. *Dermatol Online J.* 2021;27(10).
- 2) Friedman SJ. Lichen spinulosus. Clinicopathological review of thirty-five cases. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(2 Pt 1):261-4.
- 3) Gromadzka G, Czerwinska J, Krzeminska E, et al. Wilson's Disease-crossroads of genetics, inflammation and immunity/autoimmunity: Clinical and molecular issues. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(16):9034.
- 4) Gromadzka G, Przybyłkowski A, Litwin T, Karpińska A. Antioxidant capacity is decreased in Wilson's disease and correlates to liver function. *Biol Trace Elem Res.* 2023;201(4):1582-7.
- 5) Seyhan M, Erdem T, Selimoglu MA, Ertekin V. Dermatological signs in Wilson's disease. *Pediatr Int.* 2009;51(3):395-8.

Orticaria-angioedema complicata da intussuscezione.

Ricevuto il 28 aprile 2025; accettato il 3 giugno 2025

Disponibile su internet dal 21 luglio 2025

Parole chiave Orticaria, angioedema, intussuscezione.

Abbreviazioni **AEE** = angioedema ereditario, **PSH** = porpora di Schoenlein-Henoch, **SOA** = sindrome orticaria-angioedema.

Un ragazzo di 14 anni si è presentato con lesioni cutanee da 24 ore, febbre da 12 ore e dolori addominali. Le lesioni cutanee, progressive e pruriginose, erano esordite acutamente, inizialmente agli arti inferiori. Il dolore addominale era acuto, crampiforme, periombelicale; c'era stato anche un episodio di vomito non biliare. Non vi era storia di atopia, assunzione di farmaci, punture di insetti, parassitosi intestinale, né un evidente rapporto con ingestione di alimenti.

All'esame obiettivo era presente orticaria generalizzata e angioedema labiale (Fig. 1, 2). I suoi parametri vitali erano normali. L'addome era morbido e non dolente. L'esame degli altri apparati era nella norma. I dati clinici hanno portato alla diagnosi di orticaria-angioedema post-infettivi. Gli esami di laboratorio hanno mostrato IgE elevate – 1658 kUA/L (vn <64) –. Il tampone nasale per COVID-19, influenza A, B, H1N1 è stato negativo. Gli esami sierologici per dengue, HIV, epatiti sono stati negativi. Urine e sangue

sono risultati sterili in coltura. La biopsia cutanea ha evidenziato nel derma edema e lieve infiltrato perivasale prevalentemente linfocitario; l'immunofluorescenza diretta è risultata negativa.

È stato trattato con ceftriaxone, idrocortisone e maleato di clorfenamina endovena e idrossizina orale. 12 ore dopo il ricovero ha presentato tosse e ronchi bilaterali, per cui ha iniziato nebulizzazione di salbutamolo. Il 2° giorno ha avuto febbre continua e dolori addominali persistenti con crampi. L'ecografia addominale ha rivelato intussuscezione (Fig. 3). Questi dati hanno fatto pensare a un'intussuscezione transitoria e gli è stata somministrata ioscina endovena e poi, persistendo i dolori addominali, drotaverina intramuscolo. Il terzo giorno i dolori addominali sono diminuiti ma il vomito persisteva; l'ecografia non mostrava più intussuscezione. Il quarto giorno dolori addominali e vomito sono peggiorati significativamente e l'ecografia ha rivelato nuovamente intussuscezione, per cui, sotto fluoroscopia, è stata



Fig. 1



Fig. 2

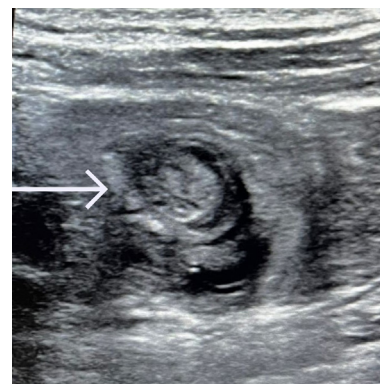


Fig. 3

Fig. 1, 2, 3: Orticaria-angioedema in un ragazzo di 14 anni (Fig. 1, 2) con intussuscezione (Fig. 3).

eseguita una riduzione pneumatica. Le iniezioni di ceftriaxone e idrossizina sono continuate per 7 giorni e quindi il paziente è stato dimesso.

Dolori addominali possono rinvenirsi anche nella sindrome orticaria angioedema (SOA), ma sono più frequenti nell'angioedema ereditario (AEE) e nella porpora di Schoenlein-Henoch (PSH). Nella SOA segni e sintomi solitamente compaiono improvvisamente, si intensificano nell'arco di poche ore e si risolvono in 24-48 ore (1, 2). SOA è più frequente in bambini atopici con IgE elevate (3), come nell'attuale paziente. La causa più frequente di orticaria nei bambini sono le infezioni (1, 2). Probabilmente il paziente attuale aveva un'infezione virale, che potrebbe esserne stata la causa, anche se l'agente eziologico non è stato identificato.

L'AEE è caratterizzato da attacchi ricorrenti di angioedema senza sintomi di prurito/orticaria (4). È solitamente associato a lesioni delle alte vie respiratorie e del tratto gastrointestinale (4, 5). I sintomi gastrointestinali includono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e talora intussuscezione (6, 7). Le crisi addominali si verificano fino al 93% dei pazienti con AEE (4). L'intussuscezione, sebbene rara, è stata segnalata come complicanza nell'AEE con documentato edema della parete intestinale all'endoscopia (7). La diagnosi di AEE può essere esclusa se le concentrazioni di C4 sono normali (8). Nel bambino attuale i livelli di C4 erano normali.

Nella PSH le lesioni cutanee sono spesso acroposte e persistenti; è noto che l'intussuscezione si verifica anche nella PSH (9). Tuttavia, nel presente caso, la biopsia cutanea è risultata negativa all'immunofluorescenza.

Abbiamo diagnosticato nel bambino attuale un angioedema istamino-mediato con intussuscezione transitoria sulla base delle caratteristiche cliniche classiche, dei sintomi gastrointestinali, degli aumentati livelli di IgE, dei livelli normali di C4, della biopsia cutanea che parlava a favore della diagnosi di orticaria e dei riscontri ecografici.

L'ecografia è stata eseguita tre volte e ha rivelato un'intussuscezione intermittente. L'ecografia è la migliore scelta diagnostica per l'intussuscezione. Il reperto classico è il segno del bersaglio (molla elicoidale), che corrisponde agli strati dell'intestino all'interno del lume intestinale (9); tale segno era presente nel nostro caso. Se l'intussuscezione si verifica dopo i 5 anni di età, il medico deve essere vigile per individuare eventuali cause sottostanti (9), come il diverticolo di Meckel, i polipi, il linfoma intestinale, le cisti da duplicazione e le malformazioni vascolari (9). Probabilmente l'edema della parete intestinale è stato responsabile dell'intussuscezione nel nostro caso.

Nei bambini con angioedema istaminergico IgE-mediato e sintomi gastrointestinali, è necessario un alto indice di sospetto riguardo all'intussuscezione transitoria, che va dimostrata con un'ecografia.

Kalenahalli Jagadish Kumar

Bellam Manvi Chowdary

*Sudhamshu Kalasapura Chandrashekar**

Manjunath Vaddambal Gopalkrishna

Department of Pediatrics

**Pediatric Surgery*

*JSS Medical College, JSS Academy of Higher Education and Research
Mysore, India*

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti d'interesse.

Corrispondenza a:

Dr. K. Jagadish Kumar

Professor of Pediatrics

JSS Medical College, JSS Academy of Higher Education and Research

Mysore, India, Pin 570004

e-mail: jagdishmandya@gmail.com

Bibliografia

- 1) Zuraw B. An overview of angioedema: clinical features, diagnosis, and management. In: Saini S (ed.), UpToDate, Wolters Kluwer; 2024. Available at <https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-angioedema-clinical-features-diagnosis-and-management> (accessed May 25, 2025).
- 2) Kulthanan K, Jiamton S, Boochangkool K, Jongjarearnprasert K. Angioedema: clinical and etiological aspects. *Clin Dev Immunol*. 2007;2007:26438.
- 3) Kostova P, Papochieva V, Miteva D, et al. Elevated IgE levels-an allergy or an underlying inborn error of immunity in children with recurrent infections? *Antibodies (Basel)*. 2023;12(4):70.
- 4) Kanani A, Betschel S D, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14 (Sup 2):59.
- 5) Kaplan AP. Angioedema. *World Allergy Organ J*. 2008;1(6):103-13.
- 6) Lacuesta G, Betschel SD, Tsai E, Kim H. Angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2024;20(Sup 3):65.
- 7) Patel N, Suarez LD, Kapur S, Bielory L. Hereditary angioedema and gastrointestinal complications: an extensive review of the literature. *Case Reports Immunol*. 2015;2015:925861.
- 8) Gompels MM, Lock RJ, Morgan JE, et al. A multi-centre evaluation of the diagnostic efficiency of serological investigations for C1 inhibitor deficiency. *J Clin Pathol*. 2002;55(2):145-7.
- 9) Salazar J H, Jack Vo N. Intussusception in children. In: Hoppin AG (ed.), UpToDate. Wolters Kluwer; 2024. Available at <https://www.uptodate.com/contents/intussusception-in-children#topicContent> (accessed on May 25, 2025).