

INSORGENZA DI NEVO TIPICO DI EPIDERMOLISI BOLLOSA E DI METAPLASIA LABIALE DOPO NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA. CASO CLINICO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

Terrasson J.¹, Güvenç C.¹, Garmyn M.¹, Casaer M.², Bosisio F.³, Colmant C.¹

¹Department of Dermatology, University Hospitals Leuven, Belgium

²Department of Intensive Care Medicine, University Hospitals Leuven, Belgium

³Department of Anatomopathology, University Hospitals Leuven, Belgium

Parole chiave Nevo melanocitico, metaplasia, necrolisi epidermica tossica, epidermolisi bollosa, bambino.

Abbreviazioni **EB** = epidermolisi bollosa; **TEN** = necrolisi epidermica tossica.

Caso clinico. Nel gennaio 2023, una bambina di 3 anni è stata ricoverata in terapia intensiva a causa di una necrolisi epidermica tossica (TEN). La bambina presentava da alcuni giorni prima del ricovero in ospedale una febbre fino a 40°C senza un focus apparente, per la quale il medico di medicina generale aveva prescritto paracetamolo e ibuprofene. Inoltre, pochi giorni prima dell'insorgenza della febbre, la paziente aveva assunto gocce di fiori di Bach (Biofloral®) consigliate dal fisioterapista. Due giorni dopo l'insorgenza della febbre, sono comparse piccole maculo-papule rosse sul tronco, sul viso e sui palmi delle mani, accompagnate da prurito. A causa di un tampone faringeo positivo per *Streptococco* di Gruppo A, è stata avviata una terapia con amoxicillina associata a desloratadina. Tuttavia, l'esantema maculo-papuloso si è esteso a tutto il corpo, con la comparsa di ulcerazioni orali e dolore urogenitale (Fig. 2).

A seguito della diagnosi di TEN, l'amoxicillina e l'ibuprofene sono stati sospesi e sono state avviate claritromicina 140 mg 3 volte al giorno e clindamicina 100 mg 2 volte al giorno. La bambina è stata quindi trasferita presso il centro grandi ustionati del nostro ospedale. Il trattamento sintomatico consisteva in cetirizina, dimetindene in gocce e paracetamolo.

L'esame clinico ha mostrato lesioni bollose targetoidi sul tronco e sugli arti con vescicolazione centrale. Sono state riscontrate anche erosioni mucose e lesioni aftose a livello orale, genitale e oculare. Il segno di Nikolsky era positivo sul torace. Lo screening per i fattori scatenanti infettivi è risultato negativo per CMV, EBV, Parvovirus, *Mycoplasma* e *Chlamydia* tramite test sierologici, e per influenza



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

Fig. 1, 2, 3: Nella Fig. 1 paziente prima della TEN con vermiglio normale e nevo melanocitico sottoclaveare sinistro. Nella Fig. 2 lo stesso nevo (freccia) su erosione durante la TEN. Nella Fig. 3 lo stesso nevo 5 mesi dopo la TEN con aspetto di nevo EB.

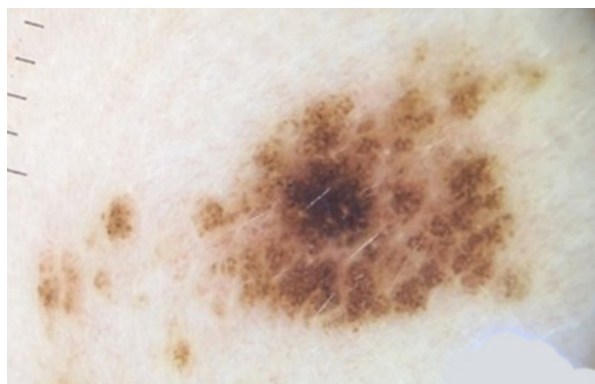


Fig. 4

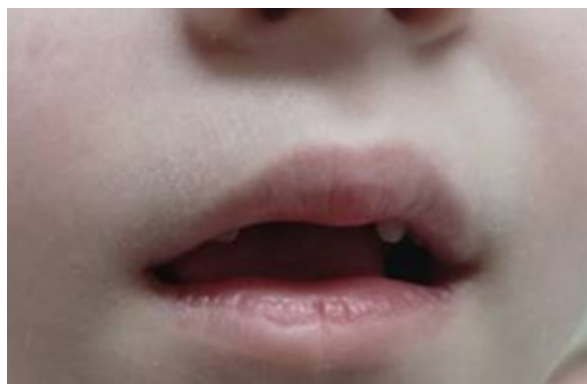


Fig. 5

Fig. 4, 5: Aspetto dermoscopico del nevo EB (Fig. 4) e metaplasia del vermiglio (Fig. 5).

e HSV tramite test PCR. Le sezioni congelate della biopsia cutanea hanno mostrato distacco e necrosi parziale dell'epidermide, compatibili con la TEN. All'esame clinico abbiamo rilevato uno SCORTEN pari a 2 – superficie corporea interessata >10% e bicarbonato <21 mmol/l – (1).

È stato somministrato un breve ciclo di metilprednisolone orale (Solumedrol®) 40 mg 4 volte al giorno per 48 ore. Il trattamento di supporto è consistito in analgesici (tramadolo cloridrato e paracetamolo), soluzione di glucosio al 5% e cura delle ferite con vaselina e medicazioni in alginato di calcio (Kaltostat®). Due settimane dopo l'esordio, si è verificata una riepitelizzazione di oltre l'80% della superficie corporea, sebbene fossero ancora presenti alcune erosioni attive sulle braccia e un distacco cutaneo sui palmi delle mani.

Al controllo effettuato 2 settimane dopo, si è riscontrata una riepitelizzazione totale della cute. Nove mesi dopo l'episodio di TEN, sono stati eseguiti i patch test per fiori di Bach, amoxicillina, ibuprofene, paracetamolo e desloratadina. Non è stata dimostrata alcuna ipersensibilità a nessuno di questi composti. Tuttavia, la negatività ai patch test non esclude questi farmaci come possibili fattori scatenanti della TEN.

Cinque mesi dopo l'episodio di TEN, i genitori hanno espresso preoccupazione per un nevo in crescita sul collo (Fig. 3). Il nevo era già presente prima dell'insorgenza della TEN (Fig. 1), ma alla visita di controllo mostrava una netta crescita e un cambiamento di forma nei mesi successivi alla riepitelizzazione. L'esame clinico ha mostrato una macula melanocitica piatta, asimmetrica e con pigmentazione irregolare. Alla dermoscopia erano evidenti un pattern reticolare periferico e un pattern scuro omogeneo centrale. Inoltre, erano presenti piccoli nevi satelliti circostanti, suggerendo clinicamente una diagnosi di nevo EB (Fig. 4). Il follow-up clinico e dermoscopico a distanza di 6 mesi e 1 anno ha mostrato reperti stabili.

Due anni dopo, abbiamo notato un'evidente cheratinizzazione delle labbra. La cheratosi era particolarmente evidente sul vermiglio delle labbra, nella stessa localizzazione delle erosioni sviluppatesi durante l'episodio di TEN (Fig. 5). È stata fatta diagnosi di metaplasia labiale.

Discussione. I nevi melanocitici eruttivi si dividono in due gruppi: quelli eruttivi diffusi e quelli tipo Koebner (2). Quelli eruttivi sono macule marroni piccole, asintomatiche, monomorfe e dall'aspetto benigno e sono stati associati a malattie sistemiche, terapia immunosoppressiva e chemioterapia (3). Quelli tipo Koebner sono lesioni pigmentate polimorfe, grandi, atipiche e irregolari, spesso accompagnate da lesioni satelliti. Sono stati descritti in associazione con l'epidermolisi bollosa (EB) e con disturbi bollosi non correlati all'EB, come l'eritema multiforme (4), la sindrome di Stevens-Johnson

(2, 5, 6), la necrolisi epidermica tossica – TEN – (2, 7, 8), nonché con la terapia immunosoppressiva (2). Compaiono tipicamente nella sede di precedenti bolle, flittene o danni cutanei.

In caso di associazione con l'EB, viene utilizzato anche il termine nevo EB. Il nevo EB è il sottotipo più descritto in letteratura e può svilupparsi in associazione con tutte le varianti di EB. Sono state proposte due teorie fisiopatologiche riguardanti tale nevo. Una teoria suggerisce che la continua rottura della membrana basale induca i nidi cellulari nevici di melanociti a interrompere la senescenza e a innescare la proliferazione. L'altra teoria suggerisce che i melanociti e le cellule neviche fluttuino liberamente all'interno della bolla da EB durante la fase attiva della malattia, si depositino casualmente dopo la scomparsa della bolla (seminandosi in posizioni differenti) e successivamente proliferino durante la rigenerazione epidermica (9, 10).

L'aspetto clinico del nevo EB è di una lesione melanocitica piatta, asimmetrica e con pigmentazione irregolare, spesso circondate da piccoli nevi satelliti. Alla dermoscopia può mostrare caratteristiche tipiche del melanoma, in particolare un pattern multicomponente, un reticolo atipico irregolare, punti e globuli irregolari, aree rosso-lattescenti, un pattern vascolare atipico, asimmetria strutturale e un'interruzione netta del bordo (10). Nonostante il loro aspetto clinico allarmante, non è stata segnalata alcuna trasformazione maligna nei nevi EB; tuttavia, è indicato un follow-up regolare a causa delle caratteristiche cliniche e dermoscopiche atipiche (3, 9, 10).

In letteratura sono stati pubblicati 6 casi di nevi eruttivi successivi a TEN (2, 11), con un'età di insorgenza compresa tra gli 8 e i 33 anni. Il periodo di follow-up più lungo per un nevo eruttivo dopo sindrome di Stevens-Johnson su un singolo paziente è di 38 anni, senza che si sia sviluppata alcuna neoplasia maligna (6).

Oltre al nevo EB, la nostra paziente ha sviluppato anche una metaplasia labiale post-TEN. La metaplasia labiale è un cambiamento epiteliale adattativo in cui l'epitelio mucoso del labbro, normalmente non cheratinizzato, transita verso un fenotipo squamoso cheratinizzante. La metaplasia labiale è un'osservazione estremamente rara. In letteratura, solo una revisione retrospettiva ha descritto la presenza di metaplasia labiale come sequela a lungo termine dopo TEN in 2 su 6 pazienti, con un'età media di 37 anni (12). La patogenesi della metaplasia labiale non è stata ancora chiarita. In generale, la metaplasia si verifica in risposta a un'irritazione o a un danno cronico (esposizione ripetuta ai raggi UV, traumi meccanici, uso di tabacco o condizioni infiammatorie) che possono spingere le cellule staminali o progenitrici epiteliali ad adottare una linea cellulare cheratinizzata più resiliente (13). Sebbene la metaplasia sia inizialmente reversibile se lo stimolo dannoso viene rimosso, i fattori scatenanti persistenti possono stabilizzare questo stato di alterata differenziazione.

Poiché nel nostro caso si è verificato un singolo episodio di danno mucoso, e non un danno ripetuto, è possibile che la metaplasia squamosa labiale possa derivare da un danno acuto che ha distrutto le ghiandole sebacee del labbro (granuli di Fordyce), compromettendo l'omeostasi della mucosa e riducendo la sua protezione lipidica. Questo stato di fragilità persistente verrebbe quindi compensato dalla sostituzione con un epitelio cheratinizzato più resistente.

Conclusione. L'attuale caso di nevo di tipo EB dopo necrolisi epidermica tossica è stato presentato per la sua rarità e per allertare i dermatologi sull'esistenza di questo nevo clinicamente conturbante ma sostanzialmente benigno.

Conflitti d'interesse

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

Corrispondenza a:

Dr. Julie Terrasson: julie.terrasson@uzleuven.be

Dr. Caroline Colmant: caroline.colmant@uzleuven.be, Orcid id 0000-0001-7330-496X

Herestraat 49, 3000 Leuven

Bibliografia

- 1) Liotti L, Caimmi S, Bottau P, et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Acta Biomed.* 2019;90(3-5):52-60. doi: 10.23750/abm.v90i3-S.8165.
- 2) Burian EA, Jemec GBE. Eruptive melanocytic nevi: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(5): 669-82. doi: 10.1007/s40257-019-00444-8.
- 3) Nalon de Queiroz Fuscaldi LA, Buçard AM, Quiroz Alvarez CD, Barcaui CB. Epidermolysis bullosa nevi: report of a case and review of the literature. *Case Rep Dermatol.* 2011;3(3):235-9. doi: 10.1159/000334832.
- 4) Soltani K, Bernstein JE, Lorincz AL. Eruptive nevocytic nevi following erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol.* 1979;1(6):503-5. doi: 10.1016/s0190-9622(79)80092-4.
- 5) Shoji T, Cockerell CJ, Koff AB, Bhawan J. Eruptive melanocytic nevi after Stevens-Johnson syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(2 Pt 2):337-9. PMID: 9270542.
- 6) Gelfer A, Rivers JK. Long-term follow-up of a patient with eruptive melanocytic nevi after Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol.* 2007;143(12):1555-7. doi: 10.1001/archderm.143.12.1555.
- 7) Wu Y-H, Tsao Y-W. Eruptive melanocytic nevi after toxic epidermal necrolysis: a case report and literature review. *Dermatologica Sinica.* 2019;37(4):209-12. doi:10.4103/ds.ds_5_19.
- 8) Balić A, Pavičić B, Marinović B, Jurakić Tončić R. Atypical nevi in a patient after toxic epidermal necrolysis. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2018;26(2):183-5. PMID: 29989878
- 9) Bauer JW, Schaeppi H, Kaserer C, et al. Large melanocytic nevi in hereditary epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(4):577-84. doi: 10.1067/mjd.2001.112217.
- 10) Lanschuetzer CM, Laimer M, Nischler E, Hintner H. Epidermolysis bullosa nevi. *Dermatol Clin.* 2010;28(1):179-83. doi: 10.1016/j.det.2009.10.024.
- 11) Jaros SC, Morrell DS, Nieman EL. Agminated eruptive melanocytic nevi and nail changes following toxic epidermal necrolysis in a pediatric patient: a case report and systematic review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2025;42(2):364-70. doi: 10.1111/pde.15777.
- 12) Cabañas Weisz LM, Miguel Escuredo I, Ayestarán Soto JB, García Gutiérrez JJ. Toxic epidermal necrolysis (TEN): acute complications and long-term sequelae management in a multidisciplinary follow-up. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020;73(2):319-27. doi: 10.1016/j.bjps.2019.07.015.
- 13) Giroux V, Rustgi AK. Metaplasia: tissue injury adaptation and precursor to the dysplasia-cancer sequence. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(10):594-604. doi: 10.1038/nrc.2017.68.