

Dermatologia

a cura di C. Gelmetti

Infezioni della cute in età pediatrica

A. PATRIZI, I. NERI, B. RAONE

Dipartimento di Medicina Clinica Specialistica e Sperimentale, Sezione di Clinica Dermatologica, Università di Bologna

Riassunto

Nonostante i grandi progressi fatti dalla medicina negli ultimi anni, le infezioni restano il principale problema sanitario a livello mondiale. In dermatologia pediatrica esse rappresentano, insieme alle patologie allergiche, i quadri clinici di più frequente osservazione.

Rivedendo la letteratura dell'ultimo triennio, numerosissimi lavori sono stati prodotti su questo argomento. In particolare alcuni riguardano i meccanismi di difesa dell'ospite e le condizioni in cui essi appaiono compromessi, altri sono relativi a quadri clinici di recente descrizione ed al riconoscimento di una eziopatogenesi infettiva di quadri già noti. Inoltre, sempre maggiore interesse suscitano i quadri provocati da ceppi batterici produttori di tossine e l'estrema variabilità di presentazione delle infezioni da miceti e da lieviti. L'uso di nuovi antimicotici è stato ampiamente studiato. Infine, l'aumento di ceppi batterici resistenti ai comuni antibiotici, sia topici che sistemici, ha portato alla produzione di innovativi composti antibatterici.

Summary

In spite of the big progress done in medicine during the latest years, the infectious diseases still remain the main sanitary problem in the world.

In pediatric dermatology they represent the most frequent diseases together with the allergic diseases.

Reviewing the literature of the last three years, many works have been published about this topic, particularly regarding the defense mechanisms of the host and the conditions where these mechanisms are compromised. There are other works regarding the clinical manifestations of only recently described cutaneous infectious diseases and other reports, where an infectious etiopathogenesis has been recently recognized in well known dermatoses.

More and more interest is being given to clinical manifestations caused by toxins produced by some bacterial strains. Moreover the extreme variability of presentation of infections by dermatophytes and yeasts has been underlined and new antifungal drugs have been studied.

Finally the alarming increase in the number of bacterial strains resistant to conventional topic and systemic antibiotics has led to the search for more powerful antimicrobials.

Introduzione

I germi ci circondano e le infezioni rappresentano indubbiamente il più importante problema sanitario dei nostri tempi sia perché costituiscono ancora una delle principali cause di morte, specie nella popolazione pediatrica, sia perché nel mondo si sviluppano ancora epidemie che non siamo in grado di controllare. Inoltre, l'impiego dei germi come agenti utilizzabili a scopo bellico ci è stato di recente riproposto (autunno 2001: antrace) e la guerra batteriologica continua a costituire uno spettro per tutte le nazioni del mondo e a provocare il panico tra la popolazione.

Obiettivo della revisione

L'obiettivo di questa revisione è quello di fornire, basandosi su un'accurata analisi della letteratura e sulla personale esperienza degli autori, una sintesi dei dati più salienti emersi dai numerosissimi articoli prodotti sull'argomento pubblicati nell'ultimo triennio su riviste dermatologiche, pediatriche o di altro tipo.

Metodologia della ricerca bibliografica

La ricerca è stata effettuata su PubMed utilizzando come parole chiave cutaneous infections, viral, bacterial, fungal skin infections, tinea, exanthems, children and infections, inoltre ci siamo serviti di alcuni recentissimi testi quali: Textbook of Neonatal Dermatology 2001 e la III edizione di Pediatric Dermatology di Scachner e Hansen del 2003 e dei dati che avevamo appreso negli ultimi Congressi Nazionali ed Internazionali.

Difese del soggetto nei confronti degli agenti microbici

Le difese immunitarie che vengono portate nei confronti degli agenti microbici sono classicamente suddivise in "innate" ed "acquisite". Inoltre le superfici epiteliali integre costituiscono una barriera fisica all'ingresso dei germi, ulteriormente rafforzata dallo sviluppo di secrezioni (lacrime, saliva, sudore) e dalla continua morte e desquamazione cellulare che fisicamente rimuovono i germi colonizzanti. A livello cutaneo, il pH acido, i lipidi dello strato corneo e la produzione di lisozima sono altri fattori che contrastano la colonizzazione e la replicazione di germi.

Se un microrganismo riesce ad evadere queste prime linee di difesa, il sistema immunitario innato reagisce con la fagocitosi e con la produzione di peptidi antimicrobici prodotti dai cheratinociti cutanei. Nei mammiferi essi sono suddivisi in due maggiori classi le β difensine e le catelicidine. L'espressione e l'attivazione di

tali peptidi è essenziale per permettere alla cute di difendersi dai microrganismi esterni. Nell'uomo la loro presenza è stata dimostrata sia da prima della nascita nella vernice caseosa che, in quantità ancora più marcata, nei primi giorni di vita in corso di eritema tossico del neonato (Marchini et al., 2002).

In letteratura erano apparsi diversi studi che segnalavano un notevole aumento di espressione di alcuni di tali peptidi antimicrobici (la β defensina umana HBD2 e la catelicidina LL-37) in condizioni infiammatorie cutanee. Un interessante studio (Ong et al., 2002) ha viceversa dimostrato una diminuita espressione di tali peptidi nella cute lesa dei pazienti con dermatite atopica. Tale deficit cutaneo della cute atopica giustifica l'elevata colonizzazione batterica e l'alto tasso di infezioni cutanee da *Staphylococcus aureus* rilevabili in questi pazienti. Viceversa nella cute dei pazienti affetti da psoriasi i peptidi antimicrobici LL-37 e HBD-2 sono abbondantemente presenti e ciò potrebbe giustificare la eccezionalità di sovrainfezioni batteriche o micotiche delle lesioni psoriasiche.

Altro fattore importante di difesa della cute nei confronti delle infezioni è la flora residente. Numerosi batteri sono normali residenti della cute umana. La flora residente è costituita da batteri in prevalenza Gram positivi aerobi ed anaerobi ed occasionalmente Gram negativi e da lieviti in particolare *Malassezia* spp. La colonizzazione cutanea da parte dei batteri residenti avviene precocemente dopo la nascita e uno studio recente (Morros et al., 2002) in una unità intensiva neonatale ha dimostrato che la percentuale di neonati che venivano colonizzati da *Malassezia* spp nelle pri-

me settimane di vita era del 41,5% di cui il 75% divennero positivi per *Malassezia* spp nelle due prime settimane di ammissione. Questa rapida colonizzazione in neonati prematuri ed immaturi può costituire fattore di rischio per sepsi neonatale da *Malassezia* spp. In uno studio francese dello stesso anno (Bernier et al., 2002) su neonati sani a termine e sulle loro madri si è evidenziato che nella terza settimana di vita dal 52% dei neonati si ottenevano colture positive per *Malassezia* spp. Tra i 10 e i 14 anni di vita l'84,3% dei bambini sani sono colonizzati da *Malassezia* spp e questo si avvicina alla percentuale di colonizzazione dell'adulto che è superiore al 90%. Questi studi confermano che la colonizzazione da *Malassezia* spp inizia subito dopo la nascita, nei primi giorni di vita ed appare già elevata a 3 settimane. *Malassezia sympodialis* e *globosa* sono le specie più spesso isolate. Mentre il ruolo di difesa della colonizzazione batterica della cute verso microrganismi patogeni è ben noto, tale ruolo non è dimostrato per *Malassezia* spp.

Batteri

Oggetto della ricerca sono stati alcuni due quadri clinici di recente apparsi in letteratura rari o poco conosciuti quali l'intertrigine streptococcica e l'ascesso perianale del lattante, inoltre i quadri clinici cutanei attribuiti ai superantigeni e le recenti acquisizioni in tema di resistenza agli antibiotici topici e sistemici.

Intertrigine streptococcica

L'intertrigine delle grandi pieghe, frequente nei lattanti, può ricono-

scere varie cause tra cui malattie infiammatorie quali la dermatite seborroica, specie nei primi mesi di vita, o la dermatite atopica nelle epoche successive. Nei bambini in sovrappeso si può inoltre osservare una forma irritativa da frizione e macerazione. Frequente in queste sedi è la sovrainfezione più spesso da *Candida* spp che si deve sospettare in presenza di essudazione e di lesioni satelliti. Di recente sono stati segnalati casi di intertrigine da *Streptococcus hemolyticus* gruppo A (Tab. I) (Honig et al., 2003).

Ascenso perianale del lattante

L'ascenso perianale è relativamente frequente nel neonato e predilige il sesso maschile. Si manifesta come una tumefazione rossa e dolente. Gli agenti eziologici più frequenti sono: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Bacteroides*. In questa epoca di vita l'ascenso va incontro a frequente fistolizzazione. Raramente si hanno condizioni favorevoli quali colonpatie (chirurgia rettale recente, morbo di Crohn, colite ulcerosa) o deficit immunitari (neutropenia severa, infezione da HIV, SCID, steroidi, chemioterapia, autoimmunità, neoplasie). È stato ipotizzato che alla base vi sia un'anomalia congenita di una cripta di Morgagni. La terapia di scelta è chirurgica, ma, se mancano febbre e dolore, può essere conservativa con drenaggio spontaneo e guarigione dell'ascenso in 6-12 mesi e riassorbimento della fistola nel 77% dei casi. La terapia antibiotica sistemica è necessaria solo in presenza di immunodepressione o segni di infezione. (Barthés et al., 2003).

Quadri cutanei recenti da superantigeni

In corso di infezioni strepto-stafilococciche sono stati riportati quadri clinici attribuiti all'azione di tossine che svolgono la loro azione come superantigeni. Tali superantigeni sono in grado di attivare un ampio numero di linfociti in quanto non indurrebbero una risposta antigene specifica. Da questa massiva attivazione linfocitaria si determinerebbe la liberazione di un elevato numero di citochine, alcune delle quali avrebbero come bersaglio specifico la cute. Questo spiegherebbe come patologie cutanee diverse per gravità, presentino aspetti clinici comuni quali: iniezione congiuntivale, lingua a fragola, eritema ed edema palmo-plantare, eritema delle grandi pieghe, specie del perineo che risolve con una fine desquamazione. Alcune malattie sono sicuramente attribuite a superantigeni (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome, scarlattina, sindrome da shock tossico, eritema perineale ricorrente mediato da tossine), per altre si discute il possibile ruolo patogenetico dei

superantigeni (sindrome di Kawasaki, psoriasi eruttiva).

Betloch et al. discutono la possibile azione dei superantigeni nel determinismo della varietà acuta di pitiriasi rubra pilare giovanile. Nel loro caso il paziente, dapprima ricoverato per una sospetta malattia di Kawasaki, sviluppò, una settimana dopo il ricovero, un franco quadro clinico di pitiriasi rubra pilare, confermata anche dal dato istologico, associata ad una desquamazione palmo-plantare a grandi lamelle. Questa forma di pitiriasi rubra pilare giovanile avrebbe un'evoluzione più favorevole (Figg. 1A e 1B casistica personale) (Betloch et al., 2001).

Resistenza batterica

L'insuccesso di una terapia antibiotica può riconoscere molteplici fattori tra cui: nuove resistenze batteriche (circa il 20% dei ceppi di *Streptococcus pyogenes* sono resistenti ai macrolidi); fenomeni di interferenza batterica (es: nell'anite streptococcica germi resistenti tra cui *Escherichia coli* e *Klebsiella* producono be-

ta lattamasi); fenomeni di internalizzazione (lo *Streptococcus* gruppo A diviene intracellulare proteggendosi dalle beta lattamine che non penetrano nelle cellule).

Negli Stati Uniti è stata riportata inoltre l'emergenza del SARM (*Staphylococcus aureus* multiresistente) in soggetti non a rischio e non ospedalizzati. La multiresistenza si estende a tutti i composti beta lattamici comprese le cefalosporine. Aminoglicosidi e glicopeptidi erano i farmaci fino ad ora impiegati per il trattamento di infezioni sostenute da *Staphylococcus aureus* multiresistente. Tuttavia, negli ultimi anni, è stata segnalata una sensibilità ridotta ai glicopeptidi e più di recente negli Stati Uniti è stato isolato un ceppo con resistenza completa alla vancomicina. Di recente pertanto è stata inserita la commercializzazione di una molecola, il Linezolid, che è il primo componente della nuova classe di antibiotici oxazolidinonici, ad uso solo ospedaliero (Paladino, 2002). Tale farmaco è attivo nei confronti di batteri gram positivi polichemioresistenti. Gli oxazolidinoni inibiscono la sintesi proteica dei batteri con un meccanismo d'azione specifico per cui non vi è resistenza crociata tra questi ed altri inibitori della sintesi proteica. Si impiega sia per via orale sia per via endovenosa alla dose di 400 mg ogni 12 ore nelle infezioni non complicate e di 600 mg ogni 12 ore nelle infezioni gravi. La dose utilizzata nel bambino è di 10 mg/kg 2 volte al giorno. Recentemente, inoltre, è stata riscontrata la comparsa di ceppi resistenti agli antibiotici topici. Di conseguenza sono stati effettuati studi al fine di ricercare nuovi principi attivi. Tra questi due hanno suscitato maggiore interesse in campo derma-

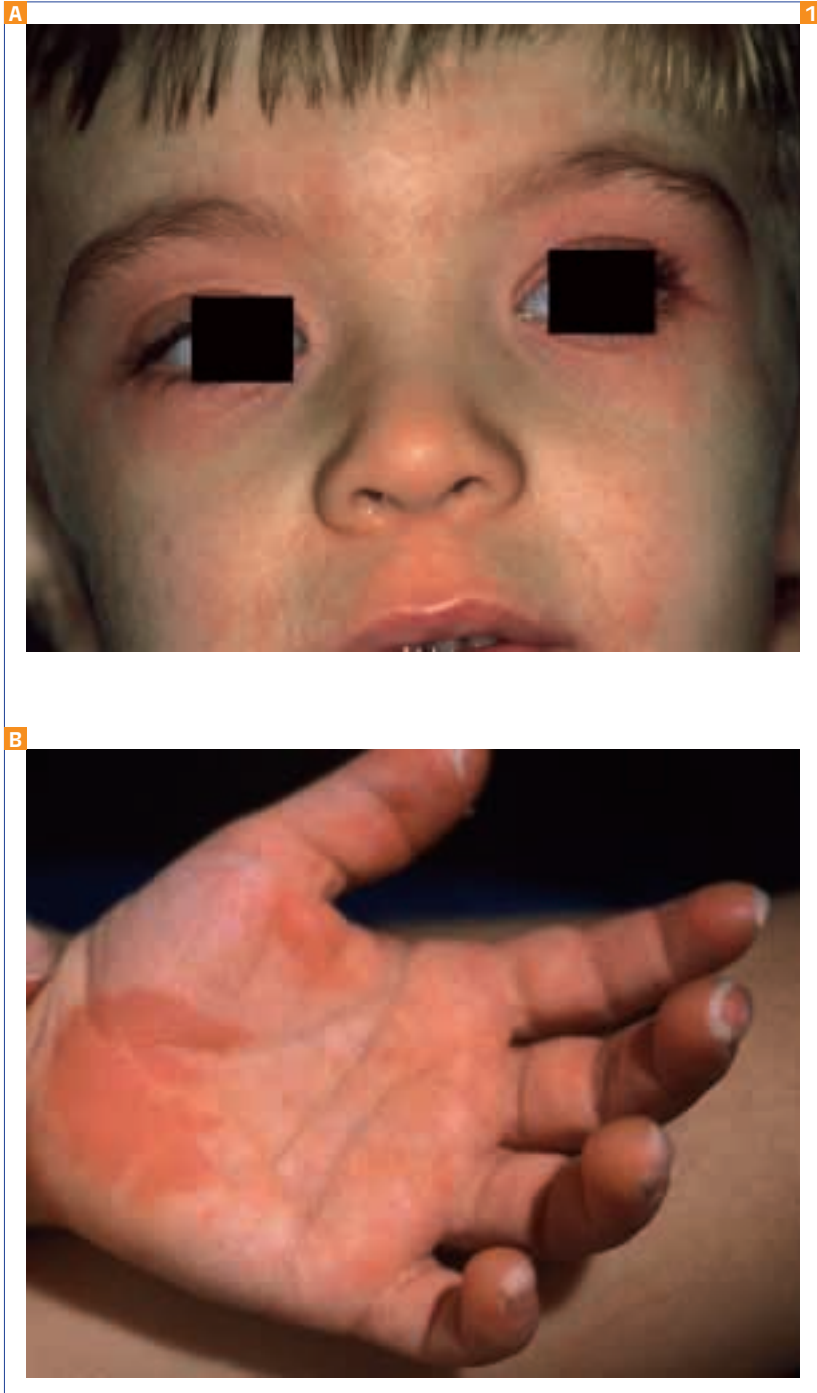
Tab. I. Intertrigine streptococcica.

Intertrigine streptococcica

- 1) Clinica: aree confluenti di marcato eritema, umide e maleodoranti delle grandi pieghe con margini irregolari macerati e non circondate da lesioni satelliti.
- 2) Eziopatogenesi: *Streptococcus hemolyticus* di gruppo A (SBEGA) talora associato a *Staphylococcus aureus*.
- 3) Diagnosi Differenziale: Dermatite seborroica, dermatite atopica, intertrigine da *Candida*, dermatite da contatto, psoriasi invertita, eritrasma, istiocitosi a cellule di Langerhans.
- 4) Terapia: Antibiotico attivo nei confronti dello SBEGA per via sistemica 2 volte al giorno per 10 giorni e Mupirocina topica 3 volte al giorno per 10 giorni.

Fig. 1A. Pitiriasi rubra pilare giovanile varietà acuta. Chiazze eritematose con il tipico colore salmone con alla periferia papule follicolari eritematose localizzate al volto specie alle palpebre ed alla fronte.

Fig. 1B. Aree di ispessimento di colore rosso arancio della superficie palmare con associata desquamazione lamellare dei polpastrelli.



tologico: la protegrina-1 e il pexiganan. La protegrina 1 è un peptide derivato dai peptici porcini ad ampio spettro antimicrobico sia su Gram+ che Gram- (*Staphylococcus aureus* meticillino e vancomicina resistente, *Escherichia faecalis*, *Enterococcus faecium*). La molecola agisce legandosi ai componenti delle membrane batteriche con formazione di canali voltaggio dipendenti. Il pexiganan è un peptide derivato dalla cute di rana, anch'esso dotato di ampio spettro d'azione ed attivo anche nei confronti della *Pseudomonas aeruginosa* (Spann et al., 2003).

Virus

Le infezioni virali rappresentano un vasto capitolo della patologia umana. Le novità in questo campo sono rappresentate dal possibile ruolo eziologico di certi tipi di virus in dermatosi ancora ad eziologia sconosciuta e da un ampio lavoro che individua nuove caratteristiche dell'eczema herpeticum (EH). Infine, tra gli esantemi virali (Scott e Stone, 2004) atipici, riportiamo la pitiriasi rosea di Gibert, la sindrome guanti e calzini, la pseudoangiomatosi eruttiva e la sindrome di Gianotti Crosti. Nell'articolo di Gelmetti di questa sezione sono citate le novità su verruche volgari e molluschi contagiosi che riguardano soprattutto la terapia.

Edema emorragico del lattante e Cytomegalovirus (CMV)

Recentemente autori giapponesi, riportano un caso tipico di edema emorragico del lattante (Tab. II) associato ad un'infezione primaria da CMV (Kuroda et al., 2002).

Tab. II. Edema emorragico del lattante.

Edema emorragico del lattante

- 1) Clinica: esordio improvviso di chiazze eritemato-purpuriche, edematose nummulari localizzate in genere al volto ed agli arti con edema dolente specie delle estremità.
- 2) Eziologia: poco conosciuta, probabilmente multifattoriale.
- 3) Istologia: vasculite leucocitoclasica dei vasi del derma.
- 4) Prognosi: il decorso è benigno ed autorisolutivo in poche settimane.

Pitiriasi lichenoidale e virus herpes zoster varicella (VZV)

Anche nella pitiriasi lichenoidale (Fig. 2), un'entità clinica nota da tempo, è stata supposta un'origine infettiva ma sino ad ora nessun agente patogeno è risultato essere chiaramente in causa. Di recente il gruppo di Bordeaux ha discusso il ruolo eziopatogenetico del VZV. Lo studio è stato condotto mediante ricerca con PCR di sequenze genomiche di VZV in campioni di cute di 13 pazienti con pitiriasi lichenoidale e di 22 controlli. La PCR è risultata positiva in più del 60% dei casi di pitiriasi lichenoidale e negativa nei controlli (Boralevi et al., 2003).

Ulcera vulvare di Lipschütz

Una possibile eziologia virale è stata inoltre ipotizzata in altre condizioni patologiche. Tra queste l'ulcera vulvare di Lipschütz che attualmente è considerata una forma genitale di mononucleosi infettiva (EBV) (Pelletier et al., 2002).

Eczema herpeticum (EH)

L'EH o eruzione varicelliforme di Kaposi è un'evenienza nota causata da disseminazione dell'*herpes virus tipo 1 e tipo 2* su aree precedente-

mente affette da eczema, prevalentemente nei soggetti con DA (Fig. 3). Essa si manifesta con un'eruzione acuta e generalizzata di vescicolo-pustole su base eritemato edematosa. Tali elementi compaiono a gittate che si susseguono ad intervalli di 5-7 giorni accompagnati da febbre, malessere e linfadenopatia.

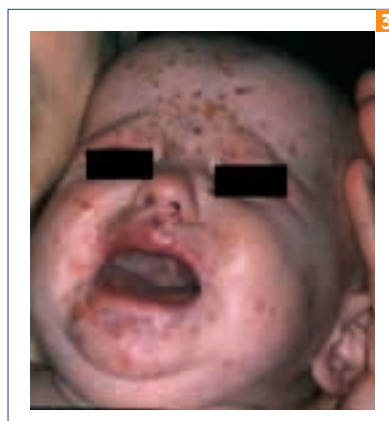
Di recente in uno studio retrospettivo su 100 casi di EH contro 105 controlli con DA è stato dimostrato che l'EH può insorgere sia in corso di infezione erpetica primaria che di recidive e che inoltre febbre e linfopenia spesso accompagnano l'infezione. Sono più a rischio i soggetti con DA ad esordio precoce e con valori elevati di IgE. Contrariamente a quanto comunemente ritenuto, gli steroidi topici non hanno un ruolo favorente in quanto più spesso EH compare in soggetti non trattati. Gli autori, in base a studi effettuati sulla cute eczematosa, ipotizzano che nei soggetti con DA a rischio per EH vi sia un'assenza di cellule dendritiche plasmacitoidi che producono grandi quantità di INF-tipo 1 (Wollenberg et al., 2003).

Pitiriasi rosea di Gibert

Herpes virus 6 umano (HHV-6) e *herpes virus 7 umano* (HHV-7) sono

Fig. 2. Pitiriasi lichenoidale forma diffusa con lesioni al tronco ed agli arti. Si osservano numerose papule rosso-brunastre talora ricoperte da squama ed alcuni elementi papulo necrotici.

Fig. 3. Eczema herpeticum: lesioni vescicolo-crostose multiple non confluenti del volto.



due virus ubiquitari responsabili di un'infezione primaria in genere ad insorgenza precoce, nei primi 5 anni di vita, caratterizzata dalla comparsa di febbre alta accompagnata o meno da un esantema roseoliforme. Manca l'interessamento delle vie aeree superiori. Il rash in genere si manifesta il terzo giorno di iperpiressia, quando la febbre risolve ed è caratterizzato da macule o papule

del collo e del tronco. L'infezione primaria da HHV-7 ha più frequentemente un decorso asintomatico. Recentemente questi 2 virus si sono ipotizzati essere implicati nell'eziologia della pitiriasi rosea di Gibert. Questa dermatosi caratterizzata da un'eruzione papulo-squamosa tipicamente del tronco e della radice degli arti, frequente nei giovani adulti in buone condizioni generali, fu descritta nel 1860 da Gibert e resta a tutt'oggi ad eziologia sconosciuta. Numerosi studi sono stati pubblicati sull'argomento; dal 1997 si è supposto che i virus HHV-6, HHV-7 possano essere in causa, infatti il DNA dell'HHV-7 era stato isolato nei prelievi biotipici freschi eseguiti su pazienti affetti da pitiriasi

rosea e nelle cellule mononucleate di sangue periferico sui prelievi eseguiti negli stessi pazienti. Era inoltre stato osservato un aumento dei livelli sierici di Interferon alfa (IFN α) espressione di un'infezione virale acuta ed effetti citopatici nelle cellule mononucleate di sangue periferico in cultura.

Di recente (Chuh, 2003) vengono riportati i dati di studi eseguiti con PCR sul sangue di pazienti affetti da pitiriasi rosea per la ricerca del DNA di *Parvovirus B 19* e *virus Epstein Barr* (EBV) e la ricerca di anticorpi per gli stessi virus. La conclusione è che tali virus non siano in causa nel determinismo della malattia. A contrastare i dati, peraltro non universalmente accettati

dell'origine virale della malattia, di recente è stata riportata un buon controllo della dermatosi con l'uso di macrolidi.

Sindrome guanti e calzini e Parvovirus B19

Recentemente è stato descritto un caso familiare di sindrome guanti e calzini (Tab. III) nella madre e nel figlio, in cui si è dimostrata una sierconversione di anticorpi anti *Parvovirus B19* pochi giorni dopo l'esordio dell'esantema. (Alfadley et al., 2003).

Pseudoangiomatosi eruttiva

Questa patologia (Tab. IV, Fig. 4) descritta da Cherry nel 1969 in 4 bambine, è stata di recente oggetto di nuove pubblicazioni relative sia a pazienti in età pediatrica (Neri et al., 2000) che a pazienti adulti specie di sesso femminile. Sono stati segnalati anche casi familiari.

Sindrome di Gianotti Crosti

La sindrome di Gianotti Crosti (SGC) può essere provocata da differenti agenti eziologici. Infatti a tutt'oggi numerosissimi virus oltre a batteri e protozoi sono stati riportati in letteratura associati a questo peculiare e raro esantema papuloso dell'infanzia. Mentre in passato l'agente più spesso in causa era il virus dell'epatite B, oggi, con le campagne vaccinali, l'EBV è quello di più frequente riscontro. Resta tuttavia da chiarire perché agenti eziologici così diversi possano causare lo stesso quadro clinico. Un dato certo è che la sindrome si realizza pressoché esclusivamente in bambini di età per lo più inferiore a cinque anni. Il nuovo dato che è emerso da uno studio recente su 29 bambini

Tab. III. Sindrome guanti e calzini.

Sindrome guanti e calzini

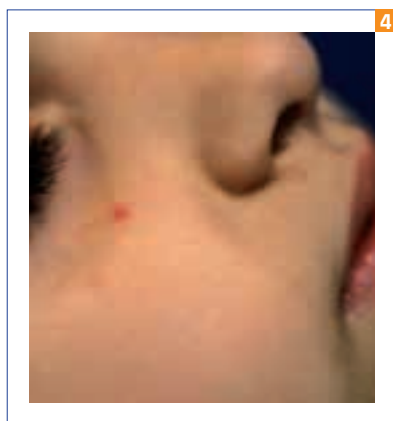
- 1) Denominazione: proposta per la prima volta da Harms nel 1990.
- 2) Clinica: papule purpuriche, petecchie, più di rado vescicolo-bolle localizzate alle mani e ai piedi. Talora associate a febbre, letargia e artralgie.
- 3) Eziologia: infettiva, per lo più da *Parvovirus B19*.
- 4) Prognosi: il decorso è benigno e rapidamente autorisolutivo.

Tab. IV. Pseudoangiomatosi eruttiva.

Pseudoangiomatosi eruttiva

- 1) Denominazione: proposta da Prose nel 1993 per l'aspetto angioma-like delle lesioni.
- 2) Clinica: Eruzione asintomatica ed improvvisa di papule angioma-like di 1-3 mm di diametro, localizzate soprattutto al volto, che sbiancano alla vitropressione.
- 3) Eziologia: Sconosciuta, anche se annoverata fra gli esantemi virali (echovirus ??).
- 4) Istologia: capillari dilatati con cellule endoteliali rigonfie, senza proliferazione vascolare, né infiltrato infiammatorio.
- 5) Prognosi: spontanea regressione in 1-3 settimane senza esiti.

Fig. 4. Papule angioma-like del volto.



con SGC è che la percentuale di soggetti atopici tra i bambini con la sindrome è più elevato che nei controlli per cui l'atopia potrebbe costituire il fattore favorente l'estrinsecarsi di questo particolare esantema papuloso di fronte ad agenti eziologici differenti (Ricci et al., 2003).

Miceti

Numerosissimi sono gli studi del triennio oggetto della nostra ricerca sulle micosi cutanee.

Abbiamo suddiviso le micosi, in base agli agenti eziologici coinvolti, in infezioni da dermatofiti, da lieviti, da muffe (Tab. V).

Infezioni da dermatofiti

Le dermatofitosi o dermatofizie o dermatomicosi cutanee, chiamate anche tinee, sono infezioni limitate agli strati più superficiali dell'epidermide, particolarmente lo strato corneo, che, per il suo alto contenuto in cheratina, rappresenta un buon pabulum per questi miceti, altro target sono le unghie ed i peli.

Uno studio retrospettivo, relativo al periodo gennaio 1995-Dicembre 1999, ha esaminato le caratteristiche cliniche e gli agenti più spesso responsabili di dermatofitosi dell'età pediatrica in Lorraine (Francia) (Reichert-Pénetrat et al., 2002). Questo studio, che divide i pazienti in 4 gruppi per fascia d'età: 0-2 anni, 2-10 anni, 10-13 anni e 13-15 anni, evidenzia nei primi 2 gruppi la tinea capitis come la dermatofitosi più frequente ed il *Microsporum canis* come il più comune agente isolato. Nel gruppo 10-13 anni la tinea corporis appare il quadro clinico più frequente e cominciano ad assumere un peso percentuale importante la tinea pedis e le onicomicosi da *Tricophyton rubrum* e *Tricophyton mentagrophytes*, che appaiono esse le patologie più frequenti anche nel gruppo 13-15 anni che si allinea con l'adulto. Viene sottolineata in

questo articolo la differenza tra i miceti isolati in questa regione, che sono gli stessi dell'Emilia Romagna, con quelli della regione di Parigi ove, per l'alto numero di bambini di origine africana, la maggior parte dei casi di tinea capitis sono dovuti a specie antropofile di dermatofiti quali *Microsporum audouinii* varietà *langeronii* e *Tricophyton soudanensis*.

Uno studio analogo condotto dal 1994 al 1999 in Brasile (Fernandes et al., 2001) su 137 bambini di età inferiore a 12 anni, sottolinea ancora come in questa fascia di età la dermatofitosi più frequente sia rappresentata dalla tinea capitis (78 casi) e come l'agente causale predominante sia il *Microsporum canis* (46 dei 78 casi), più raramente il *Tricophyton tonsurans* (19 casi). Gli autori, inoltre, evidenziano una prevalenza nel sesso maschile, in accordo con i dati della letteratura. Al secondo ed al terzo posto gli autori annoverano rispettivamente, la tinea corporis (43 casi), in cui l'agente eziologico isolato prevalentemente è il *Tricophyton rubrum*, più rari il *Microsporum canis* e il *Tricophyton tonsurans*, e la tinea cruris anch'essa più frequentemente causata dal *Tricophyton rubrum*. Eccezionali invece appaiono, in questa fascia d'età, la tinea pedis ed unguium osservabili solo in 3 casi della serie, determinate tutte da *Tricophyton rubrum*. Gli autori sottolineano inoltre come la tinea unguium in età pediatrica sia spesso accompagnata da tinea pedis e da una storia familiare di tinea unguium.

Tinea capitis neonatale

Un quadro particolare e raro di tinea capitis è la tinea capitis neonatale (Chang et al., 2002). Sembra che nel

Tab. V. Patogeni che più frequentemente causano infezioni fungine superficiali.

Dermatofiti	Lieviti	Muffe
Trichophyton	Candida	Scytalidium
Microsporum	Malassezia	Fusarium
Epidermophyton	Trichosporon	Scopulariopsis
	Hendersonula	Aspergillus
	Phaeoannelomyces	Cephalosporium

neonato, per l'immatùrità del sistema immunitario, questa dermatomiosi sia più contagiosa e si manifesti dopo brevi periodi di incubazione (un caso dopo 2 giorni). Anche a questa età l'agente eziologico più frequente è il *Microsporum canis*, sebbene recentemente siano stati riportati casi di tinea capitis del neonato da *Trichophyton rubrum*. Le forme da *Trichophyton rubrum* si osserverebbero nel neonato perché, in questa epoca di vita, spesso il cuoio capelluto non è ricoperto da peli e la tinea capitis mima una tinea corporis. In questi casi neonatali di tinea capitis determinati da *Trichophyton rubrum*, fungo antropofilo, i membri della famiglia dovrebbero essere visitati accuratamente per escludere una dermatomiosi in atto. Tuttavia, in alcuni casi riportati in letteratura, non si è individuata una fonte diretta di contagio per la possibile presenza di portatori sani. È opportuno quindi, per evitare le reinfezioni, eseguire un'accurata bonifica degli effetti lettereci scambiati tra i membri della famiglia (esempio lenzuola ed asciugamani).

Tinea pedis bollosa

La tinea pedis è un'infezione dermatofitica del piede di cui si possono distinguere tre principali varianti cliniche: intertriginosa, ipercheratotica a mocassino e vescicolo-bollosa. Nell'infanzia la prevalenza della tinea pedis è risultata compresa tra l'1,3 e il 9,7% a seconda delle casistiche esaminate. Sono stati individuati diversi fattori predisponenti quali l'attività fisica, l'iperidrosi, la scarsa igiene personale, i lavaggi frequenti, l'uso di scarpe occlusive, anche se probabilmente il più importante è la presenza di una storia familiare positiva per tinea pedis o onicomiosi.

Non c'è accordo in letteratura né su quale sia il principale dermatofita responsabile di tinea pedis nell'infanzia, né quale quadro clinico sia prevalente. In particolare nell'infanzia il *Trichophyton rubrum* sembra essere frequentemente associato alla variante vescicolo-bollosa, contrariamente a quanto avviene nell'età adulta dove più spesso è in causa il *Trichophyton mentagrophytes*. La tinea pedis bollosa entra in diagnosi differenziale con diverse patologie infiammatorie quali la dermatite atopica, l'eczema disidrosico, la dermatite plantare giovanile, la dermatite allergica da contatto e la cellulite batterica. È opportuno dunque, ogni volta che ci si trova di fronte ad un'eruzione infiammatoria plantare con caratteri clinici di atipica, specie se unilaterale, eseguire una ricerca microscopica diretta ed un esame colturale per miceti (Sweeney et al., 2002).

Terapia delle infezioni da dermatofiti

La maggior parte degli articoli si sono occupati della terapia della tinea capitis con antimicotici diversi dalla

classica Griseofulvina, che, per essere efficace, va utilizzata alla dose di 20-25 mg/kg/die per almeno 6-8 settimane. Nella Tabella VI sono riportati i nuovi antimicotici studiati nell'infanzia con i relativi dosaggi. Fluconazolo: (Valari et al., 2002) 11 casi di tinea capitis da *Microsporum canis* sono stati trattati con 5-7,5 mg/kg/die per 6 settimane. Guarigione micologica si è ottenuta in 2/11 dopo 4 settimane, 4/11 dopo 8 settimane, 3/11 dopo 16 settimane. Un paziente, positivo a 8 settimane, è mancato al follow-up. Buona tolleranza.

Itraconazolo: (Gupta et al., 2003) l'itraconazolo è efficace sia nella tinea capitis ectotrix che in quella endotrix. Nelle forme da *Trichophyton tonsurans* e *violaceum* (endotrix) la terapia deve essere continuata per 2-4 settimane. Nelle forme da *Microsporum canis* (ectotrix) la durata della terapia deve essere maggiore. L'itraconazolo può essere impiegato in monoterapia o in associazione con shampoo a base di chetoconazolo o selenio sulfide. Sembra che questi topici riducano il rischio di con-

Tab. VI. Principali antimicotici orali e loro posologia nel trattamento delle infezioni da dermatofiti.

Principio attivo	Dosaggio	Durata
Fluconazolo	5-7,5 mg/kg/die	6 settimane
Itraconazolo	5-7 mg/kg/die	2-4 settimane (<i>Trichophyton</i>) 4-6 settimane (<i>Microsporum</i>)
Terbinafina	< 20 kg 62,5 mg/ die, da 20-40 kg 125 mg/die, > 40 kg 250 mg/die. Nelle forme da <i>Microsporum</i> , 7,5 mg/kg/die o più	2-4 settimane (<i>Trichophyton</i>) 4-6 settimane (<i>Microsporum</i>)

tagio nella famiglia o nelle comunità che il soggetto frequenta, ma non potenzino l'efficacia dell'itraconazolo impiegato in monoterapia nel trattamento della tinea capitis.

Nei 62 lavori presi in esame in cui si consideravano più di 1.650 pazienti, di cui 750 di età inferiore a 18 anni, l'itraconazolo ha dimostrato un'eccellente tollerabilità con una frequenza di eventi avversi variabile dall'1,9 al 3,5%. I più frequenti effetti collaterali si sono osservati a livello del tratto gastroenterico (nausea, vomito, dolori addominali), più raramente cefalea, rash, ed alterazioni della funzionalità epatica. Le manifestazioni sono state in genere lievi e transitorie.

La terapia con itraconazolo può essere continua o pulsata. La terapia pulsata prevede l'impiego di 5 mg/kg/die per 1 settimana seguito da un periodo off di tre settimane. Il paziente deve essere visitato dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento e, se presenta segni clinici o microbiologici di tinea capitis, si deve prescrivere un nuovo ciclo. In genere per le forme moderate di tinea capitis sono richiesti 2-3 cicli, nelle forme severe sempre 3 cicli. Fino ad ora rari sono stati gli studi comparativi fra itraconazolo vs altri antimicotici. Gupta, nella sua revisione, riporta uno studio in doppio cieco attuato confrontando l'efficacia della griseofulvina (500 mg/die per 6 settimane N = 17 pazienti) con itraconazolo (100 mg/die per 6 settimane; N = 18 pazienti) nel trattamento della tinea capitis da *Microsporum canis*. Non si sono osservate differenze statisticamente significative fra i due farmaci sia per quanto concerne la guarigione clinica che microbiologica.

In un altro degli studi valutati si confronta l'efficacia di itraconazolo

con terbinafina impiegati per 4 settimane. Nella casistica i pazienti erano affetti per lo più da tinea capitis causata da *Tricophyton tonsurans*. La guarigione clinica e microbiologica era riscontrata in percentuale maggiore nei pazienti trattati con itraconazolo, sebbene senza differenze statisticamente significative rispetto al gruppo di controllo.

Il trial comparativo più ampio è stato tuttavia quello condotto da Gupta stesso, dove sono stati confrontati griseofulvina, terbinafina, itraconazolo e fluconazolo nelle forme di tinea capitis causate da *Tricophyton* spp. La durata della terapia era maggiore per la griseofulvina (6 settimane vs 2-3 settimane). Non si sono osservate differenze significative nei 4 gruppi studiati ad un follow-up di 12 settimane. In questo studio si sono valutate anche le percentuali di guarigione a 12 settimane (griseofulvina 100%, terbinafina 97,9%, itraconazolo 93,5%, fluconazolo 89,1%). In tutti e 4 i gruppi non si sono verificati effetti collaterali indotti dalla terapia.

Terbinafina: (Gupta et al., 2003) la terbinafina è risultata efficace sia nelle forme di tinea capitis da *Trichophyton* spp sia in quelle da *Microsporum* spp.

Nelle forme da *Tricophyton* spp il dosaggio standard si è rivelato efficace se impiegato per 2-4 settimane con una percentuale di guarigione, dopo un follow-up di 12 settimane, variabile dal 65% al 100%.

Nelle forme da *Microsporum* spp l'impiego di dosi standard di terbinafina deve essere continuato per almeno 6-8 settimane; in questi casi si ottiene guarigione in una percentuale variabile dal 71,4% al 77,6%.

Alcuni autori suggeriscono, tuttavia, che nel trattamento della tinea

capitis da *Microsporum* spp siano necessarie dosi di terbinafina pari a 7,5 mg/kg/die per 6 settimane. Altri lavori hanno suggerito che siano necessarie dosi ancora più alte per ottenere la guarigione.

Un trattamento con terbinafina per 4 settimane nella tinea capitis da *Tricophyton* spp permette di ottenere una percentuale di guarigione clinica sovrapponibile alla griseofulvina utilizzata per 8 settimane; l'efficacia della terbinafina impiegata per 2-3 settimane è anche sovrapponibile all'itraconazolo e al fluconazolo utilizzati per lo stesso periodo.

In base agli studi della letteratura, circa 1.000 pazienti pediatrici sono entrati in trials clinici, dove sono stati monitorati gli effetti collaterali della terapia con terbinafina. Di questi, solo 8 studi riportano un regolare monitoraggio degli enzimi epatici e dell'emocromo e prendono in considerazione circa 500 bambini. Nel 10,6% di questi soggetti (106 pazienti) si sono osservati eventi avversi, ma solo lo 0,8% (8 pazienti) hanno sospeso il farmaco. Anche in questo caso gli effetti collaterali più frequenti hanno interessato il tratto gastrointestinale (2,8%), la cute (1,2%), il sistema nervoso centrale (0,9%). Anomalie nella funzionalità epatica e della crasi ematica si sono osservate nell'1,8% e 1,3% rispettivamente.

Infezioni da lieviti

Alcuni quadri clinici di infezione da *Malassezia* spp o da *Candida* spp sono stati oggetto di recenti articoli in letteratura.

Pustolosi cefalica del neonato

Tale dermatosi, descritta per la prima volta nel 1996 e successivamente

Fig. 5. Pustole talora confluenti con alone eritematoso in assenza di comedoni della regione centro facciale.



te denominata di neonatal cephalic pustulosis, è stata riportata sia nella letteratura internazionale che nei più recenti trattati di dermatologia pediatrica e neonatale. La pustolosi cefalica è una dermatosi benigna che colpisce circa il 10% della popolazione neonatale, in parte simile all'acne del neonato da cui differisce per l'assenza dei comedoni sia aperti che chiusi.

Nella pustolosi cefalica si possono osservare diversi gradi di severità sulla base del numero di lesioni elementari osservate, rappresentate da papulo-pustole circondate da alone eritematoso rosso vivo di circa 1-2 mm di diametro; talora questi elementi possono confluire in laghetti pustolosi (Fig. 5). Le sedi elettive sono la fronte e le guance, più raramente è presente interessamento del mento talora può essere osservata un'estensione al cuoio capelluto ed al collo.

In genere esordisce fra il quinto giorno e la terza settimana di vita e risolve spontaneamente in alcune settimane. Efficaci per garantire una più rapida guarigione sono gli antimicotici imidazolici topici.

Negli ultimi anni (Bernier et al., 2002), come già sospettato dagli autori francesi nella prima pubblicazione relativa a questo quadro clinico, è stata confermata come agente eziologico la *Malassezia* spp il cui carico di colonizzazione condiziona la severità del quadro clinico.

Candidosi sistemica neonatale

L'infezione neonatale da *Candida* spp è divenuta un problema sempre più frequente nelle unità di terapia intensiva neonatale, specie nei neonati prematuri e di basso peso alla nascita. La mortalità della forma sistemica resta elevata attorno al 30%. A tale proposito si sta valutando

do il ruolo in una profilassi antifungina con fluconazolo in questi pazienti (McGuire et al., 2003).

Infezioni da muffe

Queste infezioni interessano quasi esclusivamente pazienti con deficit immunitari congeniti o acquisiti sia transitori che permanenti (neutropenia, stati carenziali, diabete scompensato etc.) (Tab. VII).

Le infezioni dovute alle Mucoraceae prendono il nome di mucomicosi, ma sono anche denominate zygomicosi o iphycomicosi.

Le mucomicosi cutanee sono suddivise in superficiali e gangrenose. Un caso pediatrico di mucomicosi gangrenosa è stato di recente riportato in letteratura, dando spunto ad un'ampia revisione sull'argomento (Boyd et al., 2003).

Tab. VII. Condizioni associate a mucomicosi.

- Ustioni
- Cirrosi epatica
- Somministrazione di corticosteroidi sistemici
- Infezioni da *Cytomegalovirus*
- Diabete mellito ed iperglicemia
- Infezione da HIV
- Terapie immunosoppressive
- Leucemie
- Linfomi
- Malnutrizioni
- Gravidanza
- Uremia
- Tossicodipendenza
- Trapianti

Box riassuntivo

Virus e cute

- Il ruolo del paziente e del suo assetto immunitario è fondamentale nello sviluppo di alcuni esantemi virali (sindrome di Gianotti Crosti e pseudoangiomatosi eruttiva) e di alcune infezioni da virus (herpes).
- Alcune patologie dermatologiche ad eziopatogenesi ancora sconosciuta sono forse virali (pitiriasi lichenoide, edema emorragico del neonato, pitiriasi rosea di Gibert).

Batteri e cute

- Sono in aumento le resistenze batteriche, ma sono disponibili nuovi antibiotici sistemici (oxazolidinoni) e topici (la protegrina-1 e il pexiganan).
- Una rara patologia ad eziopatogenesi ancora sconosciuta è stata attribuita a tossine (varietà acuta di pitiriasi rubra pilare giovanile).
- Sono state riportate due entità peculiari: l'intertrigine streptococcica e l'ascesso perianale del lattante.

Miceti e cute

- Sono stati pubblicati studi sulla epidemiologia delle dermatomicosi nell'età pediatrica da cui emerge il ruolo prevalente della tinea capitis nell'infanzia. Essa può colpire anche il neonato.
- Sono uscite ampie revisioni sull'uso dei nuovi antimicotici (fluconazolo, terbinafina, itraconazolo) nell'infanzia. Essi appaiono più rapidamente efficaci della griseofulvina nelle infezioni da *Trichophyton* spp.
- Si è studiata la colonizzazione da *Malassezia* spp nel neonato e confermato il suo ruolo nella pustolosi cefalica neonatale.

Cosa si sapeva prima e cosa si sa adesso

- Riconoscere quadri clinici nuovi e rari (intertrigine streptococcica, ascesso perianale del lattante, sindrome guanti e calzini, pseudoangiomatosi eruttiva).
- Razionalizzare la scelta terapeutica antibiotica (oxazolidinoni per batteri gram positivi polichemioresistenti) ed antimicotica (griseofulvina, terbinafina, itraconazolo, fluconazolo).
- Allargare le indagini diagnostiche sulla base dei più recenti lavori della letteratura (virus e batteri in patologie note fino ad ora ad eziologia sconosciuta).

Bibliografia

Alfadley A, Aljbran A, Hainau B, Alhokail A. Papular-purpuric "gloves and socks" syndrome in a mother and daughter. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:941-4.

Barthés Anidjar I, Wolter M, Bodemer C, et al. *Abeès péréal du nourrisson*. *Ann Dermatol Vénéreol* 2003;130:357-9.

Bernier V, Weill FX, Hirigoyen V, et al. *Skin colonization by Malassezia species in neonates. A prospective study and relationship with neonatal cephalic pustulosis*. *Arch Dermatol* 2002;138:215-8.

* *Uno studio interessante sulla colonizzazione cutanea da Malassezia spp nel neonato e su un quadro clinico di recente descrizione*.

Betloch, I, Ramon R, Silvestre JF, et al. *Acute juvenile pityriasis rubra pilaris: a superantigen mediated disease?* *Pediatr Dermatol* 2001;18:411-4.

Boralevi F, Cotto E, Baysse L, et al. *Is varicella-zoster virus involved in the etiopathogeny of the pityriasis lichenoides?* *J Invest Dermatol* 2003;121:647-8.

Boyd AS, Wisner B, Sams HH, King LE Jr. *Gangrenous cutaneous mucormycosis in a child with a solid organ transplant: a case report and review of the literature*. *Pediatr Dermatol* 2003;20:411-5.

Chuh AA. *The association of pityriasis rosea with cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and parvovirus B 19 infection – a prospective case control study by polymerase chain reaction and serology*. *Eur J Dermatol* 2003;13:25-8.

Chang SE, Kang SK, Choi JH, et al. *Tinea capi-*

tis due to Trichophyton rubrum in a neonate. *Pediatr Dermatol* 2002;19:356-8.

Chiller K, Selkin BA, Murakawa GJ. *Skin microflora and bacterial infections of the skin*. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:170-4.

Fernandes NC, Akita T, Barreiros MC. *Dermatophytoses in children: study of 137 cases*. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2001;43:1-8.

Gupta KA, Cooper EA, Ginter G. *Efficacy and safety of itraconazole use in children*. *Dermatol Clin* 2003;21:521-35.

* *Una revisione completa dell'argomento*.

Gupta KA, Cooper EA, Lynde CW. *The efficacy and safety of terbinafine in children*. *Dermatol Clin* 2003;21:511-20.

* *Una revisione completa dell'argomento*.

Honig PJ, Frieden IJ, Kim HJ, Yan AC. *Strepto-*

coccal intertrigo: an underrecognized condition in children. Pediatrics 2003;112:1427-9.

Kuroda K, Yabunami H, Hisanaga Y. *Acute haemorrhagic oedema of infancy associated with cytomegalovirus infection.* Br J Dermatol 2002;147:1254-7.

Marchini G, Lindow S, Brismar H, et al. *The newborn infant is protected by an innate antimicrobial barrier: peptide antibiotics are present in the skin and vernix caseosa.* Br J Dermatol 2002;147:1127-34.

**** Uno studio importante sulle difese antimicrobiche della cute neonatale.**

McGuire W, Clerihew L, Austin N. *Prophylactic intravenous antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low weight infants.* Cochrane Database Syst Rev 2003;1:CD003850.

Morillon I. *Séminaire de dermatologie pédiatrique de Necker.* Real Thé Dermatovénéreol 2003;129:25.

Morros TJ, Gonzalez-Cuevas A, Ortega JA, et al. *Colonizzazione cutanea neonatale per Malassezia spp.* An Esp Pediatr 2002;57:452-6.

Neri I, Patrizi A, Guerrini V, et al. *Eruptive pseudoan-giomatosis.* Br J Dermatol 2000; 143:435-8.

Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. *Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis.* N Eng J Med 2002;347:1151-60.

**** Un lavoro fondamentale per comprendere la suscettibilità alle infezioni cutanee dei pazienti con DA.**

Paladino JA. *Linezolid: an oxazolidinone antimicrobial agent.* Am J Health Syst Pharm 2002;59:2413-25.

*** Un articolo particolarmente utile per chi si occupa di infezioni nosocomiali.**

Pelletier F, Leblanc L, Estavoyer JM, et al. *Ul-cère de Lipschutz au cours d'une primo-infection à virus Epstein-Barr.* Ann Dermatol Venereol 2002;129:905-7.

Reichert-Pénétrat S, Content-Audonnet N, Barbaud A, et al. *Epidemiology of dermatophytoses in children living in northeast France: a 5-year study.* Pediatr Dermatol 2002;19:103-5.

Ricci G, Patrizi A, Neri I, et al. *Gianotti-Crosti syndrome and allergic background.* Acta Derm Venereol 2003;83:202-5.

Scott LA, Stone MS. *Viral exanthems.* Dermatol Online J 2003;9:4.

**** Un'ottima revisione sugli esantemi virali dell'età pediatrica.**

Spann CT, Taylor SC, Weinberg JM. *Topical antimicrobial agents in dermatology.* Clin Dermatol 2003;21:70-7.

*** Dati recenti su nuovi antibiotici topici.**

Sung-Eun C, Sook-Kyoung K, Jee-Ho C, et al. *Tinea capitis due to trichophyton rubrum in a neonate.* Pediatr Dermatol 2002;19:356-8.

Sweeney SM, Wiss K, Mallory SB. *Inflammatory tinea pedis/manuum masquerading as bacterial cellulitis.* Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:1149-52.

Valari M, Iordanidou A, Raftopoulou A, Pangali A. *Fluconazole in the treatment of pediatric tinea capitis caused by Microsporum canis.* Drugs Exp Clin Res 2002;28:161-4.

Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, et al. *Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases.* J Am Acad Dermatol 2003;49:198-205.

**** L'articolo presenta una vasta casistica di eczema herpeticum sottolineandone gli aspetti clinici ed i fattori di rischio.**

Corrispondenza

dott.ssa Annalisa Patrizi
Clinica Dermatologica
dell'Università
via Massarenti 1
40138 Bologna
Phone: +39 051 6363475
Fax: +39 051 347847
E-mail: annalisa.patrizi@unibo.it

Per comunicare con l'autore, commentare e/o fare domande sull'articolo, visita la web di Prospettive in pediatria (<http://www.prospettiveinpediatria.it>)