

A proposito di un caso di ittiosi epidermolitica e rachitismo.

Perosa A.*, Sardella L.***, Acquafredda A.***, Mazzotta F., Bonifazi E.

Unità di Dermatologia Pediatrica, Università di Bari, Bari

*Pediatria di Base, Bari, **Ospedale Di Venere, Bari

***Clinica Pediatrica "B. Trambusti", Università di Bari, Bari

Riassunto

Si descrive un caso di rachitismo da carenza di vitamina D in una bambina di 3 anni affetta da ittiosi epidermolitica, figlia di una donna anch'essa affetta dalla stessa malattia, seguita per oltre 25 anni da uno di noi. Al meglio delle nostre conoscenze si tratta del primo caso di rachitismo in corso di ittiosi epidermolitica.

Parole chiave

Rachitismo, ittiosi epidermolitica.

Il più frequente rachitismo del passato, quello carenziale, da carenza cioè di vitamina D*, è nato nel 19° secolo nei paesi industrializzati del Nord Europa e del Nord America, tanto da essere chiamato "male inglese", a causa dello smog e della concentrazione di uomini in grandi città con edifici alti e ravvicinati, che diminuivano drasticamente l'insolazione (2). Oggi il rachitismo è eccezionale nei paesi industrializzati, perché il bambino riceve precocemente un supplemento vitaminico, a differenza dei paesi in via di sviluppo, in cui tale rachitismo può essere legato ad un carente apporto di calcio e/o vitamina D (7, 12, 13).

Negli ultimi anni però si sono diffusi nei paesi industrializzati nuovi comportamenti che potrebbero favorire il riaffiorare del rachitismo: tra questi ricordiamo la diffusione della vera o pre-

sunta allergia alimentare, che nel bambino tira in ballo quasi sempre il latte e l'uovo, rendendosi responsabile del diminuito apporto con la dieta di calcio presente nel latte e di vitamina D presente nel tuorlo d'uovo, e la crescente fobia nei confronti degli effetti collaterali dell'esposizione solare, responsabile della diminuita fotosintesi cutanea di vitamina D₃. Per quanto riguarda il primo comportamento, esistono già segnalazioni in letteratura di rachitismo indotto da restrizioni dietetiche per vera o presunta allergia alimentare (4). Per quanto riguarda la fotoesposizione non bisogna dimenticare che prima ancora della rivoluzione industriale, quando l'abbronzatura era segno di volgarità, il rachitismo era solo appannaggio dei ricchi (2).

Una ridotta fotoesposizione legata al difetto estetico è stata poi ipotizzata per spiegare il

*La vitamina D₃ o colecalciferolo presente nell'organismo umano è solo in parte introdotta con la dieta, in particolare con il tuorlo d'uovo, in misura molto minore con vegetali, cereali e frutta. Per la massima parte il colecalciferolo viene sintetizzato nello strato basale e spinoso dell'epidermide mediante la fotoconversione del 7-deidrocolesterolo, ad opera dei raggi ultravioletti B (295-310 nanometri); successivamente il colecalciferolo, sia quello introdotto con la dieta, che quello prodotto dalla cute, viene idrossilato a livello epatico in posizione 25 (25-idrossi-colecalciferolo o 25-OHD₃ o calcidiolo), che è la forma di vitamina D₃ più rappresentata -25 ng/mL- nel plasma, ed a livello renale anche in posizione 1 (1-25-diidrossi-colecalciferolo o 1-25-(OH)₂D₃ o calcitriolo). Così attivata, la vit. D₃ agisce a livello intestinale ed a livello renale aumentando l'assorbimento di calcio e fosforo e favorendo pertanto un'adeguata calcificazione del tessuto osteoide ed una buona attività neuromuscolare.

rachitismo carenziale riscontrato in caso di ittiosi congenita lamellare (6, 12, 14). Un rachitismo carenziale è stato raramente descritto anche in altre varietà di ittiosi, come l'ittiosi eritrodermica congenita e l'ittiosi legata al cromosoma X (10).

Qui si descrive un caso di rachitismo da carenza di vitamina D in una bambina di 3 anni affetta da ittiosi epidermolitica, figlia di una donna anch'essa affetta dalla stessa malattia, seguita per oltre 25 anni da uno di noi (B). Al meglio delle nostre conoscenze si tratta del primo caso di rachitismo in corso di ittiosi epidermolitica.

Caso clinico

L.G., primogenita, nata con età gestazionale di 36 settimane e 4 giorni, peso 2.770 g, lunga 45 cm, da parto eutocico, è stata visitata alla nascita da uno di noi (B) per la presenza di una condizione eritrodermica e per la presenza di

bolle al dorso. La diagnosi di ittiosi epidermolitica è stata facilitata dal fatto che la madre (Fig. 1) era affetta dalla stessa malattia, complicatasi a 9 mesi con una eruzione erpetica primaria (Fig. 2). La bambina, allattata artificialmente, essendo la madre sieropositiva per HCV, ha sempre presentato un normale accrescimento staturò-ponderale (25° percentile), nonostante la sua malattia di base. Nel primo anno di vita ha presentato episodi ricorrenti di bronchite asmatica che talvolta hanno richiesto l'ospedalizzazione. A tre anni è giunta a visita per la comparsa serale e talora notturna di dolori agli arti inferiori. Al momento della visita presentava cute uniformemente arrossata, secca, con aree di cute assottigliata a livello della regione del pannolino per l'eliminazione degli strati superficiali dell'epidermide, un normale allineamento degli arti inferiori, assenza di segni di flogosi a livello delle articolazioni ed esame podoscopico normale.

Si è consigliato quindi di eseguire indagini ematologiche che hanno messo in evidenza un



Fig. 1



Fig. 2

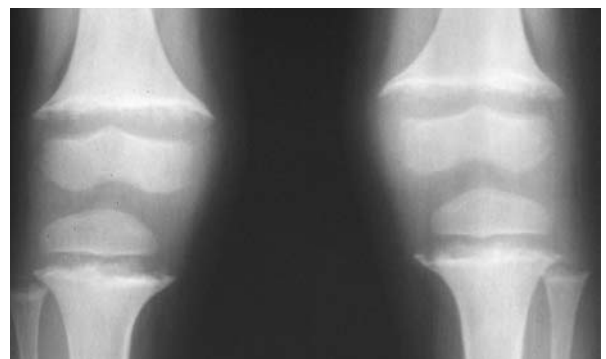


Fig. 3

Fig. 1, 2: Madre e figlia affette da ittiosi epidermolitica (Fig. 1). Nella Fig. 2 la madre all'età di 10 mesi con eruzione erpetica primaria, evidente sulla coscia destra. Nella Fig. 3 i segni radiologici del rachitismo nella figlia, a 3 anni a livello delle ginocchia.

aumento spiccato della fosfatasi alcalina (1.716 U/L, v.n. 270-850), calcio e fosforo ai limiti bassi dei valori normali, indici di flogosi e indici di funzionalità renale ed epatica nella norma.

Lo studio radiologico della mano sinistra, bacino ed arti inferiori (Fig. 3) ha confermato le alterazioni tipiche dell'osteodistrofia carenziale vitamina D dipendente, con uno svasamento a coppa degli estremi metafisari delle ossa lunghe, con irregolare ispessimento della linea della calcificazione provvisoria, aumento di spessore della cartilagine di accrescimento ed osteopenia. Per una diagnosi di certezza è stato eseguito uno studio approfondito del metabolismo calcio-fosforo: dopo un periodo di circa due settimane, in cui è stata consigliata un'esposizione quotidiana anche di pochi minuti ai raggi solari, è stato ripetuto il prelievo che ha evidenziato un aumento del paratormone (751,3 pg/ml, v.n. 10-65 pg/ml), una riduzione del 25-OH-vit.D3 (5,70 ng/ml, v.n. 10-68 ng/ml), una riduzione del calcio totale (7,6 mg/dl, v.n. 8-10,5 mg/dl) e ionizzato (3,5 mg/dl, v.n. 4,6-5,3 mg/dl), una riduzione del S-fosfato inorganico (2,90 mg/dl, v.n. 3,60-5,90 mg/dl), una calciuria di 2 mg/dl (v.n. 2-17,5 mg/dl) ed un aumento di escrezione renale di fosfati (74,9 mg/dl, v.n. 20-60 mg/dl) per cui è stata confermata la diagnosi di rachitismo. Si è deciso quindi di somministrare 600 U di 25-OH- vit.D3/die per un mese.

È importante notare che a dieci giorni circa dall'inizio della terapia, la bambina ha riferito la scomparsa quasi totale dei dolori osteo-articolari e dopo un mese di trattamento, una normalizzazione quasi completa dei parametri bioumorali: in particolare vit. D3 79,50 ng/ml, S-ALP 428 u/L, S-calcio totale 9 mg/dl, S-fosfato inorganico 5,60 mg/dl, S-ormone parotideo 68,5 pg/ml, fosfaturia 24,4 mg/dl, calciuria 9,1 mg/dl.

Abbiamo quindi consigliato di continuare la terapia per altri tre mesi e di ripetere il controllo radiologico dopo sei mesi dall'inizio del trattamento.

Discussione

Per quanto riguarda la diagnosi differenziale da altre forme di rachitismo, sono state escluse

forme secondarie ad un difettoso assorbimento intestinale (celiachia, fibrosi cistica, assunzione continua di corticosteroidi, ecc.); la bambina non assumeva farmaci, come anticonvulsivanti, in grado di accelerare il metabolismo della vitamina D; si è esclusa la tetania rachitogena per la mancanza di convulsioni e tetania, il rachitismo vitamina D-dipendente è stato escluso per l'insorgenza tardiva a 3 anni delle manifestazioni cliniche; sono state infine escluse malattie renali o epatiche potenzialmente responsabili di mancata attivazione del colecalciferolo o di aumentato riassorbimento di fosfati a livello renale per l'assenza di segni clinici di tali malattie (varismo, disturbi dentali) e per la normalità degli indici di funzionalità renale ed epatica.

Non essendo stata trovata alcuna causa responsabile del rachitismo carenziale, si è rafforzato il sospetto che esso fosse in qualche modo legato alla condizione dermatologica. La prima ipotesi è stata quella di una mancata esposizione al sole, legata sia ad un peggioramento della malattia di base con il caldo e con il sole, sia al problema estetico che avrebbe potuto indurre la madre a non scoprire la bambina per non rendere più evidente la sua malattia. Questa ipotesi però non è stata suffragata da un miglioramento dei parametri umorali dopo che la bambina è stata esposta volontariamente al sole per circa due settimane. Inoltre il fatto che un rachitismo carenziale sia stato riportato anche in varietà di ittiosi, come l'ittiosi legata al cromosoma X (10, 12) che si avvantaggiano dell'esposizione al sole e in cui quindi tale esposizione viene consigliata, rende improbabile che una mancata fotoesposizione possa giustificare tale rachitismo. Né crediamo che l'esagerato uso di filtri solari possa rendere spiegazione di tale rachitismo, perché la maggior parte dei casi di ittiosi associata a rachitismo (6, 11, 12,) sono stati segnalati in paesi in cui è improbabile allo stato attuale un largo uso di filtri solari.

Bisogna quindi pensare ad altre condizioni associate allo stato ittiosico che potrebbero essere responsabili di una difettosa formazione della vitamina D a livello cutaneo. Il processo di abbronzatura naturale, che ha come fine di impedire l'arrivo delle radiazioni solari sulle cellule dell'epidermide, è un fenomeno oltremo-

do complesso, di cui però fanno parte due condizioni che sono presenti nei casi in esame: il primo fattore, cioè l'aumentato spessore del corneo, è presente in tutti i casi perché l'ipercheratosi ortocheratosica si ritrova in tutte le varietà di ittiosi; il secondo fattore, cioè l'aumentato contenuto di melanina nell'epidermide, è presente certamente nella maggior parte dei casi di rachitismo associato ad ittiosi, trattandosi di bambini nigeriani, sudafricani (12, 13), sudanesi (6) o indiani (5). Anche il fototipo della nostra bambina è scuro. Questi due fattori potrebbero essere responsabili, almeno in parte, di una ridotta fotosintesi cutanea di vitamina D.

Infine bisogna considerare il rapporto tra ittiosi e lipidi, essendo la vitamina D una vitamina liposolubile. Certamente noi sappiamo che la mancanza dell'enzima steroido-solfatasi nell'ittiosi legata al cromosoma X favorisce l'accumulo di colesterolo solfato nei lipidi intercellulari dell'epidermide, aumentando la coesione tra i singoli corneociti. Ma il metabolismo lipidico è interessato anche in altre condizioni ittiosiche, congenite (8) e acquisite: nella sindrome di Refsum il deficit della fitanol-coA idrossilasi impedisce la normale sintesi di ceramidi, nella sindrome di Sjögren-Larsson il deficit dell'aldeido-deidrogenasi diminuisce la sintesi di acidi

grassi, nell'ittiosi eritrodermica e lamellare il deficit di transglutaminasi 1 altera l'involucro lipidico dei corneociti: perciò è ipotizzabile che anche il metabolismo di una vitamina liposolubile come la vitamina D possa essere influenzato dalla condizione ittiosica. Queste considerazioni e la sintomatologia dolorosa agli arti inferiori che la madre della nostra paziente, anch'essa affetta da ittiosi epidermolitica, ricorda di aver avuto in età infantile, suggeriscono l'esecuzione di indagini atte a svelare un rachitismo subclinico nei piccoli pazienti affetti da ittiosi.

In conclusione abbiamo descritto un caso di rachitismo carenziale in una bambina affetta da ittiosi epidermolitica, in cui non siamo riusciti a svelare altri fattori responsabili, per cui, anche sulla base dei dati della letteratura, riteniamo che la condizione dermatologica possa aver influenzato la comparsa del rachitismo; si tratta della prima descrizione in letteratura, per quanto siamo riusciti a vedere, di un'associazione del genere.

Corrispondenza a:

Prof. Ernesto Bonifazi
Cattedra di Dermatologia Pediatrica
Università di Bari - Policlinico
Piazza G. Cesare, 11 - 70100 Bari

Bibliografia

- 1) Akiyama M. - Severe congenital ichthyosis of the neonate. *Int. J. Dermatol.* 37, 722-8, 1998.
- 2) Bishop N. - Rickets today - Children still need milk and sunshine. *NEJM* 341, 602-4, 1999.
- 3) Bonifazi E. - Dermatosis bollose neonatali. *Eur. J. Pediatr. Dermatol.* 7, T273-T288, 1997.
- 4) Costa A. - Danger of deficient diets in atopic dermatitis in infants (infant eczema). *Rev. Bras. Med.* 8, 470-4, 1951.
- 5) Dayal D., Kumar L., Singh M. - Non-bullous ichthyosiform erythroderma with rickets. *Indian Pediatr.* 39, 207-8, 2002.
- 6) El Hag A.I., Karrar Z.A. - Nutritional vitamin D deficiency rickets in Sudanese children. *Ann. Trop. Paediatr.* 15, 69-76, 1995.
- 7) Pettifor J.M., Ross P., Wang J., et Al. - Rickets in children of rural origin in South Africa: is low dietary calcium a factor? *Pediatrics* 92, 320-4, 1978.
- 8) Richard G., Moss C., Traupe H., et Al. - Ichthyosis and disorders of cornification. In: Schachner L.A., Hansen R.C. eds. - *Pediatric Dermatology*. Mosby 2003, 3rd edition, pp. 385-445.
- 9) Saggese G., Iglì Baroncelli G. - Nutritional aspects of calcium and vitamin D from infancy to adolescence. *Ann. Ist. Super. Sanita* 31, 461-79, 1995.
- 10) Scott C.I. - X-linked ichthyosis vulgaris. *Birth Defects Orig. Artic Ser.* 7, 243-4, 1971.
- 11) Taruscio D., Salerno P. - Rare diseases in paediatrics age group. 2003, iv, 95 p., rapporti ISTISAN 03/43., Taruscio D, Salerno P. ed, Roma, 20032
- 12) Thacher T.D., Fischer P.R., Pettifor J.M., et Al. - A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N. Engl. J. Med.* 341, 563-8, 1999.
- 13) Thacher T.D., Fischer P.R., Pettifor J.M., Darmstadt G.L. - Nutritional rickets in ichthyosis and response to calcipotriene. *Pediatrics* 114, e119-e123, 2004.
- 14) Torres C.F., Forbes G.B., Decanq G.H. - Muscle weakness in infants with rickets: distribution, course and recovery. *Pediatr. Neurol.* 2, 95-8, 1986.