

Orticaria emorragica: eppur si muove

SARA DELLA PAOLERA¹, MARIA CHIARA PELLEGRIN², IRENE BERTI², EGIDIO BARBI^{1,2}

¹Università di Trieste; ²IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Trieste

La presenza di lesioni cutanee emorragiche non esclude la diagnosi di una orticaria acuta para- o post-infettiva. Ci sono determinati criteri per arrivare a una facile diagnosi rispetto ad altre condizioni che entrano in diagnosi differenziale. Vediamo quali.

CASO CLINICO

Silvia è una bambina di un anno a cui è stata posta diagnosi di otite media acuta (OMA) e prescritta amoxicillina, farmaco sino a ora mai assunto. Al settimo giorno di terapia antibiotica la bimba diventa febbrile e la mamma nota la comparsa di un rash orticarioide un po' pruriginoso localizzato alle estremità, che in meno di 24 ore si estende al tronco accompagnandosi a edema del dorso delle mani e dei piedi (Figura 1). Il suo accesso in Pronto Soccorso è preceduto dalla chiamata del Curante che vuole metterci in guardia perché "Silvia ha tutta l'aria di avere la malattia di Kawasaki". Al suo arrivo la bimba è febbrile da meno di 24 ore, non è particolarmente abbattuta, presenta un rash orticarioide, diffuso a tronco, arti e volto, senza interessamento dei padiglioni auricolari. Tra le numerose lesioni di aspetto anulare e policiclico, ne notiamo alcune che hanno aspetto emorragico al centro (Figura 2). Vi è anche un edema bilaterale delle mani e dei piedi con palmi e piante indenni. La restante obiettività è negativa salvo una lieve rinite.

Considerando le buone condizioni cliniche della bambina, di fronte a un rash orticarioide diffuso il nostro primo pensiero va all'orticaria post-infettiva ma l'aspetto emorragico di alcune lesioni non convince. Inoltre, secondo la madre, le lesioni sembrano fisse, soprattutto nelle loro componente ecchimotica. A quali altre diagnosi pensare?

HAEMORRHAGIC URTICARIA

Key words

Acute urticaria, Haemorrhage, Children

Summary

Acute urticaria is a frequent benign disease in children and is often secondary to infections. Usually it is a self-limited histamine-dependent cutaneous condition marked by transient, erythematous, and pruritic wheals and frequently by acral angioedema. A haemorrhagic pattern characterised by annular and polycyclic lesions with central ecchymosis is a possible presentation especially in young children and it can be so alarming as to cause hospital admission. Establishing the correct diagnosis of acute annular urticaria (a morphologic subtype of simple infectious urticaria recently referred as urticaria multiforme) is important to prevent an unnecessary diagnostic work up. In an otherwise well-appearing child erythema multiforme, serum sickness-like reaction and acute haemorrhagic oedema of infancy are the principal differential diagnoses. A direct history and physical examination can reliably distinguish all these conditions, avoiding laboratory investigations and allowing appropriate treatment. Reassurance and oral non-sedating antihistamine therapy are sufficient.



Figura 1. Aspetto delle estremità: da notare la sfumatura ecchimotica che assumono le lesioni nella porzione più centrale e l'associato edema non improntabile del dorso di mani e piedi.



Figura 2. Rash orticarioide con lesioni anulari policicliche confluenti, con aspetto emorragico centrale.

DIAGNOSI DIFFERENZIALI

Malattia di Kawasaki

L'avvertimento del pediatra di famiglia sull'arrivo di una possibile malattia di Kawasaki riecheggia in astanteria nonostante Silvia appaia complessivamente in buone condizioni generali e non soddisfatti i criteri per la diagnosi, di cui avrebbe una febbre solo di breve durata, il rash e l'edema acrale. Vista tuttavia la possibilità che si tratti di una forma incompleta, che tipicamente si manifesta sotto l'anno di vita, andiamo a ricercare i segni secondari di malattia¹. Ma Silvia non ha un'iperemia perineale, non appare particolarmente irritabile e il suo esame urine è negativo (assenza di piuria sterile). Visto lo stato generale non compromesso e forti delle evidenze in letteratura che posticipare la terapia con immunoglobuline non cambi la prognosi, purché sia fatta entro 10 giorni dall'esordio dei sintomi^{2,3}, decidiamo di prendere tempo e di accantonare momentaneamente questa ipotesi diagnostica.

Reazione simile alla malattia da siero (serum sickness-like reaction)

E se ci trovassimo di fronte a una reazione da farmaci?

In effetti, la finestra temporale trascorsa tra l'esposizione all'amoxicillina e la comparsa dei sintomi rende il quadro compatibile con quello di una reazione simile alla malattia da siero, che generalmente si manifesta tra 7 e 21 giorni dall'assunzione del farmaco. Le lesioni cutanee sono anulari e policicliche con aspetto ecchimotico centrale, risultano fisse nei giorni e possono associarsi ad angioedema. Le reazioni siero-like storicamente sono associate all'assunzione di cefaclor ma anche gli antibiotici beta-lattamici e il cotrimossazolo possono esserne responsabili. I pazienti in questione sono febbrili e possono presentare manifestazioni extracutanee quali linfadenopatia, artriti o artralgie simmetriche o disturbi del tratto gastrointestinale che vanno dal dolore addominale al vomito e alla diarrea⁴, tutti assenti nel nostro caso a eccezione della febbre. La risposta alla sola terapia antistaminica in questi casi non è soddisfacente per cui è richiesto l'uso del cortisone per via sistemica.

Eritema multiforme

L'aspetto ecchimotico delle lesioni e la recente storia di infezione ci porta-

no a considerare anche l'ipotesi di un eritema multiforme, che tuttavia escludiamo per l'assenza di un coinvolgimento palmo-plantare e per l'assenza di lesioni con aspetto a bersaglio o "a coccarda". Anche l'eritema multiforme determina lesioni fisse, può coinvolgere solo la cute o, nella sua forma *major*, anche una singola mucosa, più spesso il cavo orale. Il *trigger* può essere infettivo o farmacologico, ma in almeno il 70% dei casi l'evento precipitante è una recente infezione da Herpes simplex virus, seguono *Mycoplasma pneumoniae* e alcune specie fungine⁵.

Eritema emorragico acuto del lattante

Considerando l'età e l'aspetto emorragico delle lesioni, ipotizziamo anche un edema emorragico acuto del lattante. Trattasi di una vasculite leucocitoclasica tipica dei bambini di età compresa tra i 4 e i 24 mesi di vita, che secondo alcuni Autori è la variante della porpora di Schönlein-Henoch che colpisce il lattante. Può seguire un'infezione virale ed è caratteristica la presenza di lesioni a bersaglio fisse e di aspetto emorragico che interessano il volto e le estremità, solo raramente il tronco. Il coinvolgimento del padiglione auricolare è patognomonico in questi casi così come molto suggestivo è l'edema acrale e del volto. I bambini possono essere febbrili e ciò che più colpisce in questi casi è la discrepanza tra l'aspetto delle lesioni e lo stato generale non compromesso del bambino^{4,6}.

QUAL È LA DIAGNOSI DEFINITIVA?

Nessuna delle ipotesi prese in considerazione ci convince del tutto. Torniamo quindi all'ipotesi iniziale, che si tratti della più comune causa di orticaria in età pediatrica, ovvero della forma para- o post-infettiva (OPI). Tale ipotesi viene confermata dal dermatologo, che valuta la bimba in astanteria. L'OPI infatti è nota in letteratura anche con il termine *orticaria anulare acuta* o *orticaria multiforme*, proprio per i suoi differenti *pattern* di presentazione. A tal proposito esiste una variante di tipo emorragico non così rara nei bambini

sotto i 2 anni di età (secondo alcuni Autori fino al 50% dei casi di OPI hanno un *pattern* emorragico)⁷.

Tutti sappiamo che l'OPI è scatenata dal rilascio di istamina da parte delle cellule mastocitarie cutanee, attivate da uno stimolo virale aspecifico. Si verifica più comunemente nei bambini "piccoli" (tra i 4 mesi e i 4 anni, ma può essere osservata a qualsiasi età), con recente o concomitante storia di infezione virale delle vie aeree superiori o del tratto gastrointestinale⁸. Classicamente il rilascio improvviso di istamina deter-

mina la formazione di pomfi pruriginosi di aspetto anulare e policiclico, che impallidiscono alla digitopressione, non permangono per più di 24 ore nella stessa sede e si accompagnano a marcato dermatografismo e possibile angioedema acrale e del volto^{4,7,9}. Nelle forme emorragiche si ipotizza che la violenta e rapida vasodilatazione sia responsabile dello stravasamento di emazie nel derma, conferendo un aspetto purpurico all'orticaria e facendola apparire "più fissa" e meno fugace (in realtà le singole lesioni pomfoidi tendono a regredire

nell'arco di 24 ore, mentre nuove ne compaiono in altra sede). In questi casi si pone un serio problema di diagnosi differenziale, al punto che alcuni Autori hanno appunto coniato il termine di *orticaria multiforme* per la facilità con cui la comune OPI può essere confusa con le altre entità nosologiche più infrequenti e precedentemente citate, prima tra tutte l'eritema multiforme^{4,9}.

ORTICARIA EMORRAGICA POST-INFETTIVA: COME LA RICONOSCO E COME LA TRATTO

Nella pratica clinica quotidiana la diagnosi di OPI è semplice e immediata, ma diventa certamente più complessa nel caso di lesioni ecchimotiche. Tra i criteri diagnostici di OPI (*Tabella I*), la risposta all'antistaminico risulta decisiva per distinguere una variante emorragica dalle altre cause di rash emorragico (*Tabella II*). Con l'avvio del-

CRITERI DIAGNOSTICI DELL'ORTICARIA INFETTIVA

1. Lesioni anulari, policicliche (+/- lesioni ecchimotiche)
2. Durata delle lesioni eritematopomfoidi nella stessa sede < 24 ore
3. Angioedema o edema acrale
4. Presenza di dermatografismo
5. Modesto rialzo degli indici di flogosi
6. Risposta positiva all'antistaminico

Tabella I. Da voce bibliografica 4, modificata.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'ORTICARIA INFETTIVA

	Orticaria infettiva	Eritema multiforme	Reazione simile alla malattia da siero	Edema emorragico acuto
Aspetto delle lesioni	Anulari policicliche con zona centrale più chiara o ecchimotica	Anulari a bersaglio, con zona centrale scura o violacea (possibili vescicole o bolle)	Anulari policicliche con centro più chiaro, talvolta purpurico	Anulari rosso-purpuriche, si espandono nei giorni assumendo aspetto a coccarda con centro più scuro, talvolta bolloso o necrotico
Sede delle lesioni	Tronco, estremità, volto	Diffuse, spesso coinvolgimento palmo-plantare	Tronco, estremità, volto, margine laterale di mani e piedi	Principalmente guance, padiglioni auricolari ed estremità
Durata delle singole lesioni	< 24 ore	Da giorni a settimane	Da giorni a settimane	Da giorni a settimane
Lesioni fisse	No	Sì	Sì	Sì
Durata complessiva del rash	2-12 giorni	2-3 settimane	1-6 settimane	Diverse settimane
Coinvolgimento mucosale	Limitato all'angioedema labiale	Singola sede mucosa coinvolta (lesioni bollose della mucosa orale)	Angioedema labiale, non lesioni bollose	Assente
Edema del volto o acrale	Comune	Raro	Comune	Comune
Dermografismo	Sì	No	No	No
Febbre	Possibile	Possibile	Prominente, elevata	Possibile
Sintomi associati	Prurito	Lieve prurito o dolore	Mialgia, artralgia, linfoadenopatia	Artralgie, artriti
Fattori scatenanti	Infettivi, infettivi + antibiotici, vaccinazioni	Infettivi (Herpes simplex, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>)	Antibiotici	Infettivi
Terapia	Antistaminico fino a risoluzione	Corticosteroidi	Antistaminico, eventualmente corticosteroidi	Non necessaria terapia specifica

Tabella II. Da voce bibliografica 9, modificata.

MESSAGGI PRATICI

L'esperienza del caso

- ✓ La presenza di lesioni cutanee emorragiche non esclude la diagnosi di orticaria acuta para- o post-infettiva (OPI).
- ✓ Anche in presenza di lesioni emorragiche, le buone condizioni cliniche del bambino orientano la diagnosi verso forme benigne, senza necessità di eseguire approfondimenti diagnostici urgenti.
- ✓ La diagnosi di OPI è suggerita dalla scarsa fissità delle lesioni, dalla compresenza di dermatografismo e di prurito. L'ecchimosi sparisce gradualmente in giorni.
- ✓ La risposta all'antistaminico conferma la variante emorragica di OPI (diagnosi *ex juvantibus*).

L'insegnamento del caso

- ✓ Esiste una variante emorragica di OPI (lesioni anulari e policicliche con ecchimosi centrale), secondaria a una violenta vasodilatazione, che provoca uno stravasamento di emazie nel derma. Questo fatto rende le lesioni meno fugaci rispetto all'atteso e di aspetto abbastanza allarmante, tali da determinare l'accesso in ospedale.
- ✓ Di fronte a un bambino con rash di aspetto emorragico ma in buone condizioni generali, la diagnosi differenziale si pone tra OPI e altre entità cliniche, tutte a prognosi favorevole.
- ✓ Con le sole informazioni raccolte da anamnesi ed esame obiettivo si può riuscire a risalire al tipo di rash emorragico, evitando indagini di laboratorio e consentendo un trattamento appropriato; in caso contrario non si sbaglia a pensare all'ipotesi più frequente (variante emorragica di OPI) e a somministrare l'antistaminico *ex juvantibus*.

l'antistaminico si osserva un rapido miglioramento dei sintomi e una risoluzione completa delle lesioni entro massimo due settimane dall'esordio.

Tornando al caso di Silvia, abbiamo subito avviato terapia con cetirizina osservando una pronta risposta clinica con una riduzione delle manifestazioni cutanee in meno di 24 ore e risoluzione completa nell'arco di una settimana. La diagnosi finale è stata di orticaria emorragica post-infettiva.

In conclusione, di fronte a un bambino che si presenta con un rash ortica-

rioide di aspetto emorragico, dobbiamo prima di tutto valutare le condizioni generali. Se queste sono buone, la diagnosi differenziale ricade tra poche condizioni ad andamento autolimitante e con prognosi benigna: possiamo quindi ragionevolmente attendere prima di scatenare il nostro *furor* diagnostico. Spesso con le sole informazioni raccolte da anamnesi ed esame obiettivo è possibile fare diagnosi (*Tabella II*), in caso contrario vale la pena tentare l'approccio *ex juvantibus*, prescrivendo l'antistaminico.

Indirizzo per corrispondenza:

Sara Della Paolera

e-mail: saradellapaolera@gmail.com

Bibliografia

1. Benelli E, Carbogno S, Carucci NS, et al. Kawasaki facile e difficile. *Medico e Bambino* 2017;36(3):155-1.
2. Muta H, Ishii M, Egami K, et al. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 2004;144(4):496-9.
3. Tajima M, Shiozawa Y, Kagawa J. Early appearance of principal symptoms of Kawasaki disease is a risk factor for intravenous immunoglobulin resistance. *Pediatr Cardiol* 2015;36(6):1159-65.
4. Mathur AN, Mathes EF. Urticaria mimickers in children. *Dermatol Ther* 2013;26(6):467-75.
5. Bruno I, Bua J. Un caso di eritema multiforme severo ricorrente. *Medico e Bambino* 2010;29(9):599-600.
6. Rabach I, Badina L, Lazzarini M, Longo G. Edema e rash. *Medico e Bambino* 2008;27(5):325-326.
7. Mortureux P, Léauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann V, Lamireau T, Sarlangue J, Taïeb A. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. *Arch Dermatol* 1998;134(3):319-23.
8. Pilia MP, Meneghetti R, Longo G. Orticaria acuta post-infettiva. *Medico e Bambino* 2007;26(10):647-51.
9. Shah KN, Honig PJ, Yan AC. "Urticaria multiforme": a case series and review of acute annular urticarial hypersensitivity syndromes in children. *Pediatrics* 2007;119(5):e1177-83.