

MANIFESTĂRI CUTANATE LA COPII CU IMUNODEFICIENȚE PRIMARE

CUTANEOUS MANIFESTATIONS IN CHILDREN WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

¹Mircea Bețiu, ^{1,2}Cristina Tomacinschii, ^{1,2}Svetlana Șciuca

1. USMF „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Moldova
2. Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Moldova

Rezumat

Imunodeficiențele primare (IDP) sau erorile înnăscute ale imunității sunt un grup de tulburări moștenite caracterizat prin defecte ale componentelor imunității înnăscute și/sau adaptive, care se manifestă în mod clasic cu infecții recurente, severe sau neobișnuite. Aceste infecții pot implica adesea pielea. IDP se pot prezenta și cu complicații cutanate neinfecțioase, dintre care eczema este cea mai frecventă.

Summary

Primary immunodeficiencies (PIDs) or inborn errors of immunity are a group of inherited disorders characterized by defects in components of innate and/or adaptive immunity, classically manifesting with recurrent, severe, or unusual infections. These infections can often involve the skin. PID can also present with non-infectious skin complications, of which eczema is the most common.

Introducere

Imunodeficiențele primare (IDP), numite acum erori înnăscute ale imunității, reprezintă un grup heterogen de tulburări moștenite caracterizate prin defecte ale componentelor imunității înnăscute și/sau adaptive [1].

Manifestările cutanate sunt frecvente în imunodeficiențele primare, afectând între 40-70% dintre pacienții. Într-o serie de 130 de copii cu imunodeficiență primară, *Berron-Ruiz și colab.* au raportat prezența modificărilor cutanate la 69% dintre acești pacienți [4]. *Moin și colab.* a descris anomalii dermatologice la 40,5% dintr-o serie de 210 copii cu imunodeficiențe [2]. *Al-Herz și colab.* au identificat manifestări cutanate la 48 % din 128 de pacienți pediatrici cu IDP [3].

De ce ar fi pielea atât de des afectată în IDP, ar fi o întrebare cheie, dar își are răspuns datorită cunoștințelor despre faptul că pielea are un sistem imun complex care protejează gazda pe lângă faptul că este o barieră fizică împotriva mediului extern. Sistemul imun al pielii are elemente atât ale sistemului înăscut cât și adaptiv, localizate în epiderm și derm. Celulele imune cheie din epidermă sunt: celulele dendritice epidermice (celule Langerhans) și keratinocite, iar în derm: celulele dendritice dermice, limfocite: celule T, celule B, celule natural killer (NK) și mastocitele. În plus există un trafic continuu de celule imune între piele, ganglionii limfatici drenați și circulația sangvină [5].

Defectele sistemului imunitar îi fac pe pacienții cu IDP mai predispuși la infecții recurente, neobișnuite, prelungite sau severe care frecvent implică pielea. Pot manifesta, de asemenea, semne cutanate neinfecțioase (eczema, eritrodermie, granuloame cutanate, displazie a pielii, părului și unghiilor, afecțiuni autoimune, vasculită).

Eczema în IDP

Eczema este o constatare foarte frecventă în populația pediatrică generală, cu o prevalență estimată la aproximativ 11 %. Pare să fie și mai frecventă în populațiile pediatrice cu IDP, afectând între 13-22% din cohortele IDP studiate [1-3]. Eczema este o manifestare preponderent în sindromul hiper IgE, sindromul Wiskott Aldrich, IPEX (dereglare imună, enteropatie, poliendocrinopatie, X-linkat) și sindrom Netherton.

Sindromul Wiskott Aldrich reprezintă o imunodeficiență primară de tip combinat, cu transmitere X-linkată, cauzată de o mutație a proteinei WAS (WASp). Fenotipul clasic

al lui Wiskott-Aldrich include trombocitopenia cu trombocite mici, eczeme, infecții recurente și risc crescut de afecțiuni autoimune și malignități. Cea mai frecventă manifestare cutanată este eczema, care apare la 71% dintre pacienți. Complicațiile hemoragice, inclusiv epistaxis, echimoze, peteșii și hemoragie apar la mai mult de 80% [6].

IPEX (dereglare imună, poliendocrinopatie, enteropatie, X-linkat) se manifestă în copilărie cu enteropatie, eczeme și manifestări autoimune severe (citopenii, diabet zaharat de tip 1, hepatită autoimună, nefropatie și miopatie). Triada tipică este eczema, diabetul de tip 1 și diareea intratabilă. Manifestările cutanate apar la 70% dintre sugari și pot varia de la eczeme cu plăci lichenificate la psoriazis, cheilită dureroasă și alopecie. Rezistența la tratamentele clasice și pruritul necontrolat sunt frecvente [7].

Sindromul hiper-IgE (anterior sub numele de sindrom Job), se caracterizează prin eczeme, abcese cutanate, pneumonie recurentă care duce la pneumatocele și anomalii ale scheletului și țesutului conjunctiv, cum ar fi fragilitatea oaselor, scolioza și retenția dinților deciduali. Alte manifestări raportate includ o incidență crescută a limfoamelor; anomalii vasculare cum ar fi aneurisme, dilatare și tortuozitate ale arterelor de dimensiuni medii, cum ar fi arterele coronare și cerebrale; boli gastrointestinale (reflux gastroesofagian și esofagită eozinofilă). Cea mai tipică constatare de laborator este un nivel seric crescut al IgE (adesea mai mare de 2000 UI/mL). Eozinofilia poate fi observată la hemoleucograma completă. Nivelurile de imunoglobuline sunt de obicei normale, dar răspunsurile anticorpilor specifici la bacteriile încapsulate pot fi afectate [6].

Întrucât eczema este o manifestare frecvent întâlnită la pacienții imunodeficienți cât și imunocompetenți, societățile de profil au venit cu o serie de semne de alarmă (red flags) care ar indica o posibilă imunodeficiență primară, cum ar fi $IgE > 2000$ kU/L, în special în primele 3 luni de viață, eritrodermia neonatală, ihtioza congenitală, infecții pulmonare și cutanate recurente în asocieră cu anomalii scheletale și retard neruropsihic, infecții severe condiționate de oportuniști și viruși herpetici, asocierea de maladii autoimune, citopenii sau endocrinopatii. Deja în funcție de asocierea unei eczeme care

nu cedează la tratamentul clasic cu careva din cele menționate mai sus există scheme și algoritmuri care ar ajuta la stabilirea unui posibil sindrom Wiskott Aldrich, Hiper IgE, IPEX sau altele [9].

Eritrodermia în imunodeficiențe primare

Eritrodermia este definită ca implicarea mai mult decât 90 % din suprafața totală a corpului cu eritem și/sau scalare. Conform unui studiu eritrodermia la sugar în 48 % din cazuri se datorează imunodeficienței primare, dar de fiecare dată este necesar de efectuat diagnosticul diferențial. Eritrodermia fiind o manifestare clinică a unor posibile infecții, erori înnăscute de metabolism, ihtioze și tulburări inflamatorii ale pielii, reacții de hipersensibilitate la medicamente și imunodeficiențe primare (sindromul Omenn, sindromul Netherton) [10].

Sindromul Omenn (OS), descris pentru prima dată în 1965, la sugari care prezentau eritrodermie generalizată, limfadenopatie, eozinofilie și imunodeficiență combinată, este o afecțiune inflamatorie exagerată care poate fi cauzată de o multitudine de modificări genetice care reduc semnificativ dezvoltarea celulelor T, rezultând o expansiune oligoclonală a celulelor T CD4+. De notat, deși manifestarea cutanată inițială a OS este cel mai frecvent descrisă ca eritrodermie (98%), acest sindrom se poate prezenta cu o erupție eczematoasă neonatală. Recunoașterea precoce a sindromului Omenn este fundamentală pentru a permite efectuarea cât mai rapidă a transplantului medular/celule stem, care este singurul tratament curativ pentru această boală, altfel fatală [11].

Sindromul Netherton sau Comel-Netherton este o tulburare autozomal recesivă provocată de mutația genei SPINK5 care codifică o proteină implicată în funcția de barieră a pielii. Acești bolnavi prezintă încă din copilăria timpurie eritrodermie și diferite niveluri de descuamări. După vârsta de 1 an se dezvoltă anomalii ale firului de păr (păr de bambus-tricorexis invaginata). Unii pacienți prezintă și ihtioză congenitală. În sindromul Netherton, erupția cutanată clasică numită „ihtioză liniară circumflexă” (ILC) se dezvoltă dintr-o eritrodermie inițială care crește pentru a avea margini circulare

cu descumare. ILC, deși se găsește la până la 80% dintre pacienții cu Netherton, nu este permanentă și tinde să fie migratoare. Alte caracteristici tipice ale acestui sindrom includ infecții recurente, niveluri crescute de IgE, eozinofilie periferică și atopie, inclusiv eczeme [12].

Displazia fanerelor pielii în IDP

O altă categorie de manifestări cutanate neinfecțioase este displazia fanerelor, aceasta poate fi întâlnită într-o serie de imunodeficiențe ca displazia ectodermală, diskeratoza congenitală, sindromul Papillon-Lefevre ș.a.

Caracteristici dermatologice prezente în 77 % din cazurile de displazie ectodermală includ: dermatită atopică sau seboreică recalcitrantă, hipohidroză, anomalii dentare (de exemplu, erupție dentară întârziată, hipodontie, incisivi conici) și alopecie sau hipotricoză. Pielea acestor pacienți tinde să fie palidă, uscată și încrețită. Imunologic, aceștia au defecte imune variabile, fiind predispuși la infecții piogene cu microorganisme încapsulate [13].

În cazul pacienților cu diskeratoză congenitală, din anifestările cutanate predomină pigmentare anormală a pielii care se agravează odată cu vârsta, leucoplazie a mucoasei bucale și distrofie a unghiilor de la mâini și de la picioare. Aceștea pot avea căderea prematură a părului, albire sau gene rare. În cazurile de diskeratoză congenitală, în literatura de specialitate au fost raportate eczeme faciale și ale mâini, insuficiență medulară, fibroză pulmonară și leucemie [14].

Granuloame

Granuloamele cutanate pot fi observate preponderant în boala granulomatoasă cronică, acestea includ dermatita eczematoïda sau seboreica care implica fata si leziuni pustuloase in pliurile pielii. Granuloamele necrozante pot fi cutanate sau interne, acestea din urmă fiind mai frecvente.

Un alt PIDD care se prezintă cu granuloame în 8-22% dintre pacienții săi este imunodeficiența variabilă comună (CVID). Granuloamele apar cel mai frecvent în

plămâni, ganglioni limfatici și splină, deși pielea poate fi, de asemenea, implicată, la fel ca și alte organe precum ficatul, măduva osoasă, rinichii, tractul gastrointestinal și creierul. În CVID, având granuloame, este mai probabil ca acești pacienți să aibă, de asemenea, citopenii autoimune și alte complicații, precum și limfocite B cu memorie scăzută [15].

Infecțiile bacteriene ale pielii

Infecțiile piogene sunt desemnate ca una dintre cele mai frecvente manifestări cutanate în imunodeficiențe. *Al-Herz și colab.* a constatat că infecțiile bacteriene ale pielii sunt semnificativ mai răspândite la pacienții cu defecte congenitale ale fagocitelor, sindromul hiper-IgE și sindromul Wiskott-Aldrich (WAS).

Boala cronică granulomatoasă rezultă din mutația uneia dintre mai multe componente a complexului NADPH oxidază care are ca rezultat fagocite incapabil să distrugă microbii pe care i-au ingerat. În acest tip de imunodeficiență, infecțiile bacteriene recurente sunt frecvente, cu adenită (53%) și abcesul subcutanat de etiologie *S. aureus*, inclusiv *Serratia*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Chromobacterium*, *Enterobacter*, *Nocardia* și *Salmonella* [16].

În categoria defectelor fagocitare este inclusă și adeziunea întârziată a leucocitelor (LAD). Există cel puțin trei sindroame LAD definite, cu o listă în creștere, care rezultă din alte defecte ale proteinei de adeziune. LAD de tip 1, din cauza unei subunități de $\beta 2$ -integrină defectuoasă, este cea mai comună formă. Pacienții au infecții bacteriene recurente, severe, ale pielii și mucoasei, începând din copilărie, istoricul prototip este cel al separării întârziate a cordonului ombilical. O altă caracteristică distinctă este absența puroiului la locul rănilor. Acești pacienți au o vindecare slabă a rănilor și rate ridicate de mortalitate [17].

Concluzie

Multe imunodeficiențe primare prezintă manifestări cutanate. Pielea poate servi adesea ca o „fereastră”, oferind medicului o privire asupra stării bolii de bază. Conștientizarea asociațiilor între manifestările cutanate și imunodeficiențe poate duce la detectarea precoce și tratamentul defectelor imunologice grave.

Bibliografie

1. Picard C et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol* 2018;38:96-128.
2. Moin A, Farhoudi A, Moin M, Pourpak Z, Bazargan N. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency diseases in children. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006;5:121-6.
3. Al-Herz W, Nanda A. Skin manifestations in primary immunodeficient children. *Pediatr Dermatol* 2011;28:494-501.
4. Berron-Ruiz A, Berron-Perez R, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous markers of primary immunodeficiency diseases in children. *Pediatr Dermatol* 2000;17:91-6.
5. Matejuk A. Skin immunity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017 Jun 16.
6. Albert, M. H., & Freeman, A. F. (2019). Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS) and dedicator of cytokinesis 8-(DOCK8) deficiency. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 451.
- Castagnoli et al. *World Allergy Organization Journal* (2021) 14:100513
7. Wildin, R. S., Smyk-Pearson, S., & Filipovich, A. (2002). Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *Journal of medical genetics*, 39(8), 537-545.
8. Minegishi, Y. (2009). Hyper-IgE syndrome. *Current opinion in immunology*, 21(5), 487-492

9. Castagnoli, Riccardo, et al. "Inborn errors of immunity with atopic phenotypes: A practical guide for allergists." *World Allergy Organization Journal* 14.2 (2021): 100513.
10. Ott, Hagen. "Guidance for assessment of erythroderma in neonates and infants for the pediatric immunologist." *Pediatric Allergy and Immunology* 30.3(2019):259-268.
11. Aleman, K., Noordzij, J. G., de Groot, R., van Dongen, J. J., & Hartwig, N.. (2001). Reviewing Omenn syndrome. *European journal of pediatrics*, 160(12), 718-725.
12. Saleem, H. M. K., Shahid, M. F., Shahbaz, A., Sohail, A., Shahid, M. A., & Sachmechi, I. (2018). Netherton syndrome: a case report and review of literature. *Cureus*, 10(7).
13. Itthagarun, A., & King, N. M. (1997). Ectodermal dysplasia: a review and case report. *Quintessence International*, 28(9)
14. Auluck, A. (2007). Dyskeratosis congenita: Report of a case with literature review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*, 12(5), 369-373.
15. Kaplan, H. J. (2021). Common Variable Immunodeficiency with Granulomatous Panuveitis. In *Clinical Cases in Uveitis* (pp. 124-127). Elsevier.
16. Rajani, P. S., & Slack, M. A. (2019). Papulopustular Dermatitis in X-Linked Chronic Granulomatous Disease. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 429
17. Novoa, E. A., Kasbekar, S., Thrasher, A. J., Kohn, D. B., Sevilla, J., Nguyen, T., & Bueren, J. A. (2018). Leukocyte adhesion deficiency-I: a comprehensive review of all published cases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(4), 1418-1420.