



[COME SI FA]

Macchie bianche, macchie scure: come orientarsi?

Valutare e identificare le associazioni tra macchie della cute e disturbi non solo a carico dell'epidermide ma anche di altri organi significa poter distinguere tra lesioni benigne e maligne.

Mirella Milioto

UOC Dermatologia, Dipartimento di Medicina,
A.R.N.A.S. Ospedale Civico, Palermo

CASO CLINICO. Un bambina di 4 anni, fototipo 2, giunge alla nostra osservazione per la presenza di macchie diffuse su tronco e arti, presenti sin dal primo anno di vita. Le lesioni sono di due tipi: all'addome e sugli arti prevalentemente sul lato destro, sono presenti macchie marroni di colorito uniforme a limiti netti, asintomatiche con pattern demoscopico a rete (Figura 1). Sono inoltre presenti chiazze telangectasiche di diametro variabile su arti superiori e inferiori (Figura 2).

Le telangectasie scompaiono alla digitopressione e sono ben visibili dermoscopicamente. L'istologia della chiazza mostra capillari dilatati nel derma superficiale, mentre le macchie marroni mostrano aumento di melanina nell'epidermide. Si conclude per facomatosi pigmento-vascolare. La diagnosi differenziale si poneva soprattutto con la neurofibromatosi. Per escludere un eventuale

interessamento sistemico la piccola paziente è stata sottoposta ad indagini di laboratorio e strumentali fra cui esame del fundus oculare, RNM del cranio, torace ed addome, che sono risultati nella norma. Conclusioni: la facomatosi pigmento-vascolare è un amartoma cutaneo. Quando le lesioni sono benigne si richiede solo terapia Laser a causa del danno estetico che possono apportare.



Figura 1. Presenza di macchie marroni di colorito uniforme a limiti netti, asintomatiche con pattern demoscopico a rete.

Figura 2. Presenza di chiazze telangectasiche di diametro variabile.



Fisiologia della pigmentazione

IL COLORE DELLA CUTE IN CONDIZIONI NORMALI È dovuto fondamentalmente alla sovrapposizione cromatica di quattro pigmenti: la melanina che conferisce il colore scuro, il carotene che determina il colore giallo, l'ossiemoglobina che conferisce un colore rosso vivo e l'emoglobina ridotta il colore rosso/blu. La melanina è quella che svolge il ruolo principale nel condizionare il colore di base della cute e le sue variazioni. La melanina, sintetizzata a partire dalla tirosina, è prodotta dai melanociti dello strato basale dell'epidermide, è contenuta nei melanosomi che, una volta prodotti, vengono trasferiti ai cheratinociti e con questi dispersi nello spessore dell'epidermide. Mediamente ogni melanocita contrae rapporti con 36 cheratinociti e questo insieme costituisce l'unità funzionale del sistema pigmentario cutaneo.¹ I melanociti provengono embriologicamente dalla cresta neurale e durante la vita embrionale migrano non solo nella cute (strato basale, matrice del follicolo pilifero, derma), ma anche nelle mucose, nelle leptomeningi e nell'orecchio interno, nella retina e nel tratto uveale. Questo è il motivo per cui in alcune sindromi caratterizzate da alterazioni pigmen- →

Come si fa | Macchie bianche, macchie scure: come orientarsi?

→ tarie, dovute ad un difetto dei melanociti, si possono ritrovare alterazioni a carico di altri organi. I melanosomi possono essere chiari o scuri ad alto contenuto di melanina e questi ultimi sono quelli presenti in soggetti di pelle scura. Il colore della pelle umana è un fenomeno che dipende dall'interazione di diversi fattori come la forma e il numero dei melanosomi, lo stato dinamico della circolazione cutanea, che aumenta o diminuisce la quantità di ossiemoglobina, la presenza di sostanze biochimiche come emosiderina o carotenoidi, la formazione e la distribuzione dei granuli di melanina. La melanina si presenta in due forme: la feomelanina, che corrisponde ai colori dal giallo al rosso, e la eumelanina che va dal marrone scuro al nero. In un soggetto nero, i granuli di pigmento sono larghi e circondati individualmente da una membrana limitante, mentre nei caucasici i melanosomi sono più piccoli e impacchettati in unità multiple. La cute delle popolazioni orientali presenta invece caratteristiche intermedie. Il colore della pelle umana spesso si modifica anche in base al sesso. Infatti, sembra che le donne in generale presentino una colorazione più chiara rispetto agli uomini. La pelle chiara e quella scura presentano una diversa anatomia soprattutto nell'epidermide. In considerazione di questo complesso sistema, i siti dove è possibile si realizzi una disfunzione sono molteplici e può avere origine un disordine della pigmentazione.



Leucodermia: una macchia bianca sulla pelle

LA PRESENZA DI UNA O PIÙ MACCHIE BIANCHE PUÒ essere caratteristica di affezioni dermatologiche tra loro diverse (Tabella 1). Innanzitutto bisogna distinguere le macchie bianche transitorie da altre che invece saranno permanenti. Si distinguono le ipomelanososi per riduzione del normale pigmento, le amelanososi come assenza totale di melanina e le depigmentazioni come una perdita di pigmento persistente.

Tabella 1. Classificazione delle leucodermie.

MELANOCITOPENICHE
Vitiligine
Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada
Piebaldismo
Sindrome di Waardenburg
Atassia-Teleangectasia
MELANOPENICHE
Sclerosi tuberosa
Nevo ipocromico
Ipomelanososi di Ito
Pitiriasi alba
Tineaversicolor
Dermatosi post infiammatoria (es. dermatite atopica)
Dermatosi post infiammatoria (es. dermatite atopica)

Tabella 2. Associazioni più comuni alla vitiligine generalizzata.

Morbo di Addison
Alopecia areata
Dermatite atopica
Psoriasi
Malattie della tiroide autoimmune
Diabete mellito
Orticaria
Halo nevi
Ipoacusia
Ipoparatiroidismo
Ittiosi
Morfea
Anemia perniciosa
Artrite reumatoide

L'approccio diagnostico alle macchie bianche deve prendere in considerazione:

1. pattern di distribuzione: lesioni bianche distinte, sparse e di taglia variabile, lesioni segmentali, lesioni dermatomeri;
2. quantità del pigmento: assenza totale come nella vitiligine, parziale come nella sclerosi tuberosa;
3. epoca di comparsa: congenite o acquisite;
4. associazione con altre alterazioni cutanee e non (sindromiche);
5. valutazione della forma delle dimensioni e dei margini (netti o sfumati, regolari o irregolari, a foglia d'acero, ecc.);
6. evoluzione delle lesioni.



Figura 3. Facomatosi pigmento-vascolare.

Figura 4. Piebaldismo.

VITILIGINE

È un disordine ipomelanotico acquisito piuttosto comune, presente nello 0,5–2% della popolazione, con incidenza simile nei due sessi e familiarità del 20–40%. Può insorgere in qualsiasi momento durante il corso della vita e il comportamento personale o stato d'animo può svolgere un ruolo importante nella gestione della malattia.³ Tende alla progressione nel 70% dei casi, mentre regredisce nell'1–3% dei casi. Ci sono diversi tipi di vitiligine che possono avere origini e cause varie:

- ereditarietà: il 20% delle persone con vitiligine ha un parente di primo grado che soffre di vitiligine;
- aplotipo HLA: può contribuire alla suscettibilità alla vitiligine generalizzata, vale a dire HLA-A2,-DR4, -DR7 e-DQB1 0303;
- NALP-1 gene (NACHT leucina rich-repeat proteina 1) è un gene che ha maggiore suscettibilità, epidemiologicamente collegato alla vitiligine generalizzata e altre malattie autoimmuni (cioè tiroidite autoimmune, anemia perniziosa, e lupus eritematoso)⁴ (Tabella 2).

La scelta di un trattamento per la vitiligine può essere difficile, la terapia di prima linea dovrebbe essere sicura, efficace, mini-invasiva, ed economicamente sostenibile:

1. corticosteroidi
2. inibitori delle calcineurine, soprattutto alle estremità e applicati in occlusione
3. fototerapia (NBUVB)
4. fototerapia con Laser ad Eccimeri monocromatico 308 nm.

Oggi “i trattamenti combinati” sono la scelta più razionale per il trattamento di ogni singolo caso.

PIEBALDISMO

Si tratta di un'afezione congenita rara, autosomica dominante, con macchie bianche stabili (tronco /arti) associate ad un ciuffo di capelli bianchi e macule iper-pigmentate localizzate sia sulla cute normale che su quella leucodermica. Talvolta può comparire improvvisamente nel corso dell'infanzia. L'esame con Luce di Wood dimostra totale assenza dei melanociti⁵ (figure 3, 4).

SCLEROSI TUBEROSA

È una sindrome ereditaria trasmessa in modo autosomico dominante e caratterizzata da amartomi che interessano diversi organi: cervello, cute, occhi, rene, fegato, cuore e polmoni. Alla triade adenoma sebaceo, epilessia e ritardo mentale, si sono aggiunti numerosi segni obiettivi. Poiché i segni sono variabili, così come l'età di comparsa la diagnosi è difficile e richiede un criterio primario due secondari. Tre dei criteri primari sono segni cutanei: angiofibromi cutanei, placche frontali e fibromi ungueali. →

L'approccio diagnostico alle macchie bianche deve tenere in considerazione pattern di distribuzione, quantità del pigmento, epoca di comparsa, associazione con altre alterazioni della cute, e poi anche forma, dimensioni e margini della macchia nonché evoluzione delle lesioni.

Come si fa | Macchie bianche, macchie scure: come orientarsi?

→ Le chiazze ipocromiche sono solo criteri terziari, nel 90% dei casi hanno una forma poligonale, lanceolata (a foglia d'acero) o a confetti e possono essere di numero variabile presenti su tronco e arti.

IPOMELANOSI DI ITO

Conosciuta anche come *incontinentia pigmenti acromians*, l'ipomelanosi di Ito è una forma di nevo ipocromico con forma a vortice con una disposizione delle strie lungo le linee di Blaschko. Può associarsi ad anomalie del sistema nervoso, muscolare e scheletrico.⁶ Frequentemente si possono associare ritardo psicomotorio e convulsioni.

NEVO IPOCROMICO/NEVO ANEMICO

In caso di macchia bianca presente sulla cute dalla nascita o dai primi mesi di vita si è di solito di fronte a un nevo ipocromico, difetto funzionale dei melanociti, che può essere più o meno esteso, talora segmentale e distribuito secondo le linee di Blaschko. Ma anche un nevo anemico si può presentare sin dai primi giorni di vita. Pertanto le manovre che sono in grado di indurre va-

sodilatazione renderanno il nevo anemico più evidente.

È necessario pertanto considerare gli elementi per la diagnosi differenziale per i due difetti (Tabella 3).

NEVO ACROMICO

Malformazione nevica, compare nei primi due anni di vita epoca in cui diventa molto evidente. Successivamente il Nevo può diventare meno evidente. L'assenza di ripigmentazione "follicolare" e delle ustioni solari lo fa differenziare dalla vitiligine.

DERMATITI IPOCROMIZZANTI

Qualsiasi flogosi che interessi l'epidermide e il derma superficiale può avere come conseguenza un esito ipocromico. La dermatite Atopica è la causa più frequente di lesioni ipocromiche soprattutto nel bambino, seguita dalla pitiriasi alba, pitiriasi versicolor, dalla psoriasi, dalla eczematide psoriasiforme e alcune malattie esantematiche. Queste leucodermie sono transitorie e scompaiono soprattutto nei mesi invernali.



Tabella 3. Diagnosi differenziale per nevo ipocromico e nevo anemico.

NEVO IPOCROMICO	NEVO ANEMICO
Difetto funzionale dei melanociti	Vasocostrizione persistente
Macchia bianca con margini indentati o lineari sulla linea mediana	In periferia aree bianche isolate, ravvicinate o parzialmente confluenti
Dopo sfregamento nessuna differenza fra cute sana e cute ipocromica	Dopo sfregamento il nevo anemico non si arrossa

Tabella 3. Diagnosi differenziale per nevo ipocromico e nevo anemico.

Epidermiche	Dermiche
MELANOTICHE	Incontinentia pigmenti
Macchie caffelatte	Eritema fisso da farmaci
Nevo ipercromico	
Melanosi di Becker	
Melanosi post-infiammatoria	
MELANOCITICHE	
Lentiggini	Macchia mongolica
Sindrome di Peutz-Jeghers	Nevo blu
Sindrome di Leopard	Nevo di Ota

Una macchia scura sulla pelle

LE MACCHIE SCURE POSSONO COMPARIRE PRECOCEMENTE (alla nascita o nei primi mesi), oppure tardivamente.

Le precoci possono essere dovute a cause ereditarie (neurofibromatosi, incontinenti pigmenti, ecc.) o essere di natura nevica (macchia mongolica, nevo ipercromico, ecc.).

Le macchie scure a comparsa tardiva sono prevalentemente secondarie ad altre malattie, tipo le malattie bollose, o possono essere dovute a farmaci (eritema fisso da medicamento). Le macchie scure inoltre possono essere caratterizzate dall'accumulo di pigmenti melanici (ipermelanos melanotiche), oppure da un aumento dei melanociti (ipermelanosimelanocitiche) o ad accumulo di cellule neviche (lentiggini).

In entrambe l'accumulo di pigmento può avere sede epidermica o dermica (Tabella 4). L'esame con la luce di Wood può aiutare a svelare questa localizzazione (solo nei soggetti di razza bianca): le iperpigmentazioni di origine epidermica risultano accentuate, mentre quelle di origine dermica non aumentano di intensità.

LE CHIAZZE CAFFELLATTE

Sono macchie di colorito marrone chiaro, omogeneo, di forma per lo più ovalare, margini netti, di dimensioni variabili da 0,5 a 15 cm. Possono essere presenti alla nascita o comparire nel corso dell'accrescimento. Sono caratterizzate da un aumento del pigmento melanico nello strato basale dell'epidermide e da un aumentato numero di melanosomi nei cheratinociti. In forma isolata non rivestono alcun significato patologico. Chiazze caffelatte multiple possono ritrovarsi in varie sindromi: neurofibromatosi, sclerosi tuberosa, sindrome di Albright, sindrome di Silver Russel, sindrome di Bloom.⁷ Una nuova sindrome detta di Legius (SL), a trasmissione dominante, si caratterizza per manifestazioni cutanee

simili alla NF1 (macchie caffelatte, talvolta associate a lentiggini ascellari e inguinali), non presenta le altre manifestazioni tipiche della malattia. L'analisi genetica ha confermato la presenza della mutazione a carico del gene SPRED1.

La SL non presenta le complicanze neoplastiche e ossee tipiche della NF1, né i noduli di Lisch, ma può presentare macrocefalia e disturbi neuro-comportamentali.



Figura 5. Nevo di Becker.

NEVO IPERCROMICO

è definito come un nevo per eccesso di pigmento melanico intraepidermico. Viene notato dai genitori nei primi 3 anni di vita e in qualsiasi sede (tronco, arti inferiori e superiori, volto e collo) come una macchia scura pianeggiante di dimensioni variabili da pochi centimetri fino ad alcuni decimetri, con contorni frastragliati e irregolari. Assume spesso una distribuzione

lineare, interessando un segmento corporeo da un solo lato. Quanto più è esteso, tanto più è precoce la sua comparsa. Il nevo ipercromico può subire delle variazioni di colorito in rapporto con l'esposizione al sole. La diagnosi differenziale più importante è con la chiazza caffelatte soprattutto per escludere la NF, con il nevo di Becker e con il nevo epidermico.

NEVO DI BECKER

Si presenta come una chiazza scura iperpigmentata, con contorni irregolari, soprattutto nella regione scapolare. Con l'accrescimento tende a ricoprirsi di peli ipertrofici di tipo terminale. L'istologia depone per un amartoma organoide epidermico e pilare, in cui l'ipermelanos costituisce un fenomeno secondario che rende visibile il nevo solo tardivamente. Colpisce i maschi con una frequenza 5 volte superiore a quella delle femmine. La causa etiopatogenetica è sconosciuta, ma la prevalenza nel sesso maschile, l'esordio alla pubertà e l'ipertricosi acquisita suggeriscono una iperplasia androgeno-mediata⁸ (Figura 5). →

Le macchie scure sono precoci o tardive: le prime possono avere cause ereditarie o essere di natura nevica; le seconde sono secondarie ad altre malattie (tipo quelle bollose) o possono dipendere dall'uso di farmaci.

Come si fa | Macchie bianche, macchie scure: come orientarsi?

→ INCONTINENTIA PIGMENTI

È una malattia che si manifesta in quattro fasi con lesioni infiammatorie (eritemato-vescicolari), verrucose e pigmentarie con caratteristica distribuzione lineare a mosaico. Si trasmette in maniera dominante legata al cromosoma X ed è letale nel maschio. La distribuzione delle lesioni segue le linee di Blaschko, che assumono un aspetto a V in sede vertebrale, ad S sulle regioni laterali e anteriori del tronco, lineari lungo gli arti. Le linee di Blaschko si evidenziano perché una striscia di cute interessata si alterna con una striscia di cute sana conferendo un aspetto a “mosaico”, dovuto ad un mosaicismo cellulare. Le lesioni cutanee



Figura 6. Incontinentia pigmenti.



Figura 7. Macchia mongolica.

si possono associare a lesioni del sistema nervoso (ritardo mentale, convulsioni, diplegia), difetti oculari, difetti dentali, anomalie scheletriche e distrofie ungueali. La diagnosi di Incontinentia pigmenti si basa sui risultati clinici e test di genetica molecolare del gene IKBKG (precedentemente NEMO),⁹ un gene che è responsabile della produzione di una proteina che aiuta a proteggere le cellule dall'apoptosi (Figura 6).

LENTIGGINI

Sono lesioni pigmentate molto comuni che possono essere presenti alla nascita o comparire nei primi anni di vita. Hanno un diametro di 1-2 millimetri e sono dovute ad un allungamento delle creste epidermiche e ad un aumento dei melanociti dello strato basale. Non sono influenzate dalla fotoesposizione (al contrario delle efelidi). Talora aumentano improvvisamente in modo eruttivo. Pazienti con numerose e diffuse lentiggini meritano un esame fisico completo e particolarmente del sistema cardiovascolare. Alcune malattie ereditarie si associano a lentiggini con caratteristica distribuzione (sindrome di Peutz-Jeghers, sindrome di Leopard).

MELANOCITOSI DERMICHE: MACCHIA MONGOLICA, NEVO DI OTA, NEVO BLU

La mancanza di una migrazione completa dei melanociti nell'epidermide prima della nascita, con conseguente formazione di teche melanocitiche e produzione di melanina, è responsabile dell'aspetto di queste nevi come chiazze blu.¹⁰ La macchia mongolica è presente quasi sempre nei neonati di razza nera o gialla (96%) e in circa il 10% dei neonati di razza bianca in posizione lombo-sacrale. Talvolta la macchia può ritrovarsi in sede extra-sacrale (spalle dorso, e braccia gambe sul lato dorsale) (Figura 7) ■

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. Boissy RE. Melanocyte: its structure and subpopulations in skin, eyes and hair. Pigmentation disorders. Philadelphia: Saunders & Co.: 1988, 161-173.
2. Kelly AP, Taylor SC. Dermatology for skin of color. New York: McGraw-Hill, 2009.
3. Silverberg JI, Silverberg NB. Vitiligo disease triggers: psychological stressors preceding the onset of disease. *Cutis* 2015;95:255-62.
4. Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo. *Current Dir Autoimmun* 2008;10:244-57.
5. Thomas I, Kihiczak GG, Fox MD, Janniger CK, Schwartz RA. Piebaldism: an update. *Int J Dermatol* 2004;43:716-9.
6. Inoue M, Fukuda M, Ishii E, Sayama K. Linear leukoplakia and central nervous system lesions: a clinical cue to the diagnosis of hypomelanosis of Ito. *J Pediatr* 2015;167:771.
7. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type I revisited. *Pediatrics* 2009;123:124-33.
8. Alfaro A, Torreló A, Hernández A, Zambrano A, Happle R. Becker nevus syndrome. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98:702-4.
9. Conte MI, Pescatore A, Paciolla M, Esposito E, Miano MG, Lioi MB, et al. Insight into IKBKG/NEMO locus: report of new mutations and complex genomic rearrangements leading to incontinentia pigmenti disease. *HumMutat* 2014;35:165-77.
10. Alshami M, Bawazir MA, Atwan AA. Nevus of Ota: morphological patterns and distribution in 47 Yemeni cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1360-3.