

Orticaria cronica e infestazione da *Dientamoeba fragilis* Chronic Urticaria and infestation *Dientamoeba fragilis*

A. Marseglia, L. Artusio, P. Bulzomi, F. Cairello, G. Masa, P. Merli, E. Labò

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - Università di Pavia (PV)

Introduzione

Il fragilis di *Dientamoeba* è un protozoo intestinale, cosmopolita, descritto per la prima volta nel 1918 da Jepps e Dobell e considerato per lungo tempo appartenente al genere *Entamoeba*.

L'osservazione al microscopio elettronico e l'analisi genetica hanno dimostrato che *Dientamoeba fragilis* è correlato filogeneticamente con *Histomonas*.

Oggi *Dientamoeba fragilis* è classificato nella famiglia delle Trichomonadidae. La distribuzione mondiale e la prevalenza di *Dientamoeba* variano dal 0, 4% al 42%[1], diversamente dagli altri protozoi patogeni che presentano un'alta prevalenza nei paesi in via di sviluppo, *Dientamoeba* presenta una distribuzione maggiore nei paesi con alti livelli socio-economici: in Italia la prevalenza è del 4.5%[2], del 6.3% nel Belgio, del 9.4% negli Stati Uniti[3], del 11.7% in Svezia[4] e 16.9% nelle isole britanniche[5]. I dati sulla sua prevalenza e distribuzione geografica sono certamente sottostimati a causa della difficoltà di riconoscimento del parassita nell'esame diretto a fresco, o dopo concentrazione, o in campioni colorati con colorazioni estemporanee, in quanto in questo tipo di preparazioni i nuclei non sono visibili e non si colorano.

I trofozoiti di *Dientamoeba* sono inoltre estremamente eterogenei per forma e dimensioni (Figura 2) e possono passare del tutto inosservati oppure essere confusi con residui alimentari, globuli bianchi o cellule di sfaldamento intestinale; inoltre, data la sua natura fragile, *Dientamoeba* degenera rapidamente durante le fasi della fissazione[6].

Per tali motivi, si sono rese necessarie adeguate metodologie diagnostiche specifiche allo scopo di evidenziarlo[7] e sono state quindi messe a punto ed utilizzate nuove tecniche diagnostiche che vedono la RT-PCR come il metodo più sensibile per la diagnosi [8-11].

Seppure il ruolo di *Dientamoeba fragilis* come patogeno sia ancora controverso studi recenti hanno dimostrato che *Dientamoeba* è più comune rispetto a *Giardia intestinalis*.

Il parassita è stato identificato nelle feci di pazienti con quadri variabili di enterite risolte con trattamento antiparassitario.

Tuttavia è anche accertato che molti portatori di *Dientamoeba fragilis* siano del tutto asintomatici.

Recenti studi di genetica molecolare hanno dimostrato l'esistenza di due genotipi di parassita cui sarebbero riferibili differenti gradi di patogenicità in grado di spiegare quadri clinici così diversi.

Le modalità di trasmissione del parassita non sono ancora note a causa della mancanza di uno stadio cistico; *D. fragilis* è probabilmente trasmessa per via oro-fecale, ma è stata anche ipotizzata una trasmissione attraverso uova di elminti (*Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*). (Figura 1)

D. fragilis può essere responsabile di infestazioni intestinali acute e croniche in bambini e in adulti.

I sintomi clinici più comuni includono: dolore addominale, diarrea cronica, inappetenza, calo ponderale, meteorismo e talvolta eosinofilia periferica con prurito generalizzato o meno (oppure localizzato in sede perianale, orticaria ed infezioni o infestazioni asintomatiche [12, 13].

D. fragilis è stato anche annoverato fra i possibili agenti eziologici della sindrome dell'intestino irritabile (IBS) [14, 15].

Molti studi hanno dimostrato che l'eradicazione di *D. fragilis* allevia o risolve i sintomi [6, 16].

Il trattamento è pertanto raccomandato nei casi sintomatici. Si definisce orticaria un rash cutaneo caratterizzato da elementi eritematosi, rilevati e pruriginosi (pomfi) causati da vasodilatazione, incrementato afflusso sanguigno e aumentata permeabilità vascolare derivanti dall'attivazione dei mastociti nel derma.

L'orticaria è una delle dermatiti più comuni (si stima che il 20% della popolazione generale presenti almeno un episodio di orticaria acuta nella vita) ed è caratterizzata clinicamente dalla comparsa di pomfi di colore variabile, dal rosso al bianco, di forma, sede ed estensioni variabili, quasi sempre accompagnati da prurito e da angioedema.

Caratteristica dell'orticaria è di essere fugace e migrante.

Persiste in genere meno di 48 ore, ma può regredire completamente anche pochi minuti dopo la sua comparsa senza lasciare esiti.

Si definisce orticaria cronica quando i sintomi sono quotidiani e perdurano per più di 6 settimane.

E' difficile stabilire con certezza quali siano le principali cause di orticaria cronica in

età pediatrica.

La forma idiopatica è la più frequente e si presenta dal 29% [26] al 84%[27].

Di regola l'orticaria cronica si associa a quattro cause principali nei bambini: orticaria fisica, orticaria postinfettiva, orticaria allergica, orticaria su base autoimmune (Tabella1).

Tra le cause di orticaria cronica rivestono un ruolo importante le parassitosi. Viene presentato il caso di una bambina affetta da orticaria cronica ed infestazione da *Dientamoeba fragilis*.

Caso Clinico

Ottavia viene valutata per la prima volta presso il nostro ambulatorio di Allergologia per accertamenti in merito ad orticaria cronica presente da circa 4 mesi. Il primo episodio si era verificato durante il soggiorno marino interessando tronco e arti.

Gli episodi successivi (circa 1-2 al mese), di entità inferiore, mostravano scarsa risposta alla terapia con antistaminico (oxatomide).

Ottavia non presentava in tali occasioni altri sintomi associati, in particolare non lamentava dolore addominale o altra sintomatologia gastro-enterica. All'esame obiettivo la bambina non presentava segni clinici di patologia in atto, fatta eccezione per un rash orticarioide a piccoli elementi pomfoidi al tronco e alla radice degli arti.

Gli accertamenti di I livello per orticaria (emocromo, PCR, immunoglobuline, IgE specifiche e totali, screening per la celiachia, transaminasi, funzionalità tiroidea e autoimmunità specifica) risultavano nella norma, fatta eccezione per un modesto incremento degli enzimi epatici (AST: 71 mU/ml, ALT: 104 mU/ml) e una lieve eosinofilia (E: 700/mmc).

I Prick test per inalanti ed alimenti non mostravano segni di sensibilizzazione.

Le sierologie per EBV, CMV, *Toxoplasma gondii*, *Toxocara canis* e *cati*, HBV, HCV, HAV, eseguite in merito a ipertransaminasemia risultavano negative, come lo scotch test e la ricerca dell'antigene fecale per *Helicobacter pylori*.

Il valore di transaminasemia, per altro, ricontrollato dopo 2 settimane, era spontaneamente rientrato nei limiti di normalità.

L'esame coproparassitologico, eseguito su tre differenti determinazioni fissate su formalina (quindi ripetuto su altre tre a fresco) permetteva, invece, di identificare la presenza di *Dientamoeba fragilis*.

In considerazione della frequenza degli episodi di orticaria e del noto ruolo eziologico di alcune parassitosi quali trigger per l'insorgenza di orticaria, si è deciso di impostare una terapia eradicante per *D. fragilis* con Metronidazolo alla dose di 35mg/kg/die per 7 giorni.

Dopo la settimana di trattamento la piccola non ha più presentato orticaria e non ha più lamentato prurito.

Discussione

Dientamoeba fragilis è un protozoo intestinale classificato nella famiglia delle Trichomonadidae.

I dati sulla sua prevalenza e distribuzione geografica sono certamente sottostimati a causa della difficoltà di riconoscimento nell'esame diretto a fresco.

Per questo motivo la diagnosi di certezza è appannaggio di laboratori altamente specialistici.

Il ruolo di *Dientamoeba fragilis* come patogeno è ancora controverso.

Il parassita è stato identificato nelle feci di pazienti con quadri variabili di enterite acuta o cronica che si sono risolti con trattamento antiparassitario.

Tuttavia è accertato che molti portatori di *Dientamoeba fragilis* sono asintomatici.

Anche il ruolo di *Dientamoeba fragilis* nel determinismo dell'orticaria è discusso.

La nostra esperienza mostra comunque come, nel caso di un paziente con orticaria cronica e con esame coproparassitologico positivo per *Dientamoeba fragilis*, sia consigliabile eseguire un ciclo di terapia eradicante.

Tale approccio è già stato validato da studi su un'ampia casistica relativamente alla sintomatologia gastroenterologica associata a *Dientamoeba fragilis*[19, 20]. I più comuni antimicrobici utilizzati per l'eradicazione di *Dientamoeba* sono lo iodoquinolo[17, 18], il metronidazolo[19, 20], le tetracicline[21], la paramomicina[22], e i nuovi derivati del nitromidazolo come il secnidazolo e l'ornidazolo[23, 24].

Sono state utilizzate con successo anche terapie combinate di questi farmaci[25].

In conclusione nonostante la patogenesi dell'orticaria indotta da *Dientamoeba fragilis* non sia documentabile con i dati attualmente disponibili, il rapporto di causalità trova comunque riscontro nell'effetto positivo che si ottiene sulle manifestazioni cutanee in seguito ad eradicazione del parassita.

1. Idiopatica	INFETTIVA: Parassiti EBV HBV HCV Esantemi virali
2. Autoimmune	
3. Fisica	
4. Da farmaci	
5. Infettiva	
6. Allergica	
7. Deficit di C1inibitore	
8. Degranolazione mastocitaria non IgE mediata	
9. Vasculite	
10. Linfoproliferativa	
11. Da costituenti alimentari	

Tabella 1 - Cause di orticaria cronica

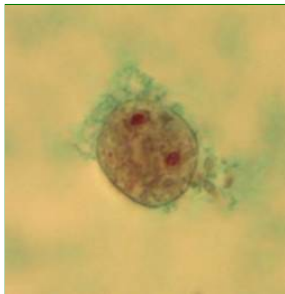


Figura 1

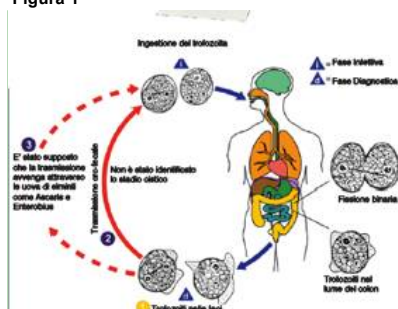


Figura 2 - Trofozoita di Dientamoeba fragilis

Bibliografia

- Johnson EH, Windsor JJ, Clark CG. Emerging from obscurity: biological, clinical, and diagnostic aspects of *Dientamoeba fragilis*. Clin Microbiol Rev. 2004;17:553-570.
- Crotti D, D'Annibale ML. Role of *Dientamoeba fragilis* in human bowel infections. Infez Med. 2007;15:30-39.
- Spencer MJ, Garcia LS, Chapin MR. *Dientamoeba fragilis*. An intestinal pathogen in children? Am J Dis Child. 1979;133:390-393.
- Stensvold CR, Arendrup MC, Molbak K, Nielsen HV. The prevalence of *Dientamoeba fragilis* in patients with suspected enteroparasitic disease in a metropolitan area in Denmark. Clin Microbiol Infect. 2007;13:839-842.
- Schuster H, Jackson BM. Prevalence of *Dientamoeba fragilis* among patients consulting complementary medicine practitioners in the British Isles. J Clin Pathol. 2008;62:182-184.
- Stark DJ, Beebe N, Marriott D, Ellis JT, Harkness J. Dientamoebiasis: clinical importance and recent advances. Trends Parasitol. 2006;22:92-96.
- Bernieri et al, 2001; Crotti e D'Annibale, 2001; Petithory et al., 1998
- Peek R, Reedecker FR, van Gool T. Direct amplification and genotyping of *Dientamoeba fragilis* from human stool specimens. J Clin Microbiol. 2004;42:631-635.
- Stark D, Beebe N, Marriott D, Ellis J, Harkness J. Detection of *Dientamoeba fragilis* in fresh stool specimens using PCR. Int J Parasitol. 2005;35:57-62.
- Stark D, Beebe N, Marriott D, Ellis J, Harkness J. Evaluation of three diagnostic methods, including real-time PCR, for detection of *Dientamoeba fragilis* in stool specimens. J Clin Microbiol. 2006;44:232-235.
- Verweij JJ, Mulder B, Poell B, van Middelkoop D, Bienen EA, van Lieshout L.

Real-time PCR for the detection of *Dientamoeba fragilis* in fecal samples. Mol Cell Probes. 2007;21:400-404.

- De Cameri, 1992: Cancrini, 1996
- Windsor JJ, Johnson EH; Department of Microbiology and Immunology, College of Medicine, Sultan Qaboos University, Muscat, Sultanate of Oman. PMID: 10795375
- Hussein EM, Al-Mohammed HI, Hussein AM. Genetic diversity of *Dientamoeba fragilis* isolates of irritable bowel syndrome patients by high-resolution melting-curve (HRM) analysis. Parasitol Res. 2009;105:1053-1060.
- Windsor JJ, Macfarlane L. Irritable bowel syndrome: the need to exclude *Dientamoeba fragilis*. Am J Trop Med Hyg. 2005;72:501.
- Windsor JJ, Johnson EH. *Dientamoeba fragilis*: the unflagellated human flagellate. Br J Biomed Sci. 1999;56:293-306.
- Butler WP. *Dientamoeba fragilis*. An unusual intestinal pathogen. Dig Dis Sci. 1996;41:1811-1813.
- Shein R, Gelb A. Colitis due to *Dientamoeba fragilis*. Am J Gastroenterol. 1983;78:634-636.
- Norberg A, Nord CE, Evengard B. *Dientamoeba fragilis*-a protozoal infection which may cause severe bowel distress. Clin Microbiol Infect. 2003;9:65-68.
- Preiss U, Ockert G, Bromme S, Otto A. *Dientamoeba fragilis* infection, a cause of gastrointestinal symptoms in childhood. Klin Padiatr. 1990;202:120-123.
- Dardick KR. Tetracycline treatment of *Dientamoeba fragilis*. Conn Med. 1983;47:69-70.
- Vandenbergh O, Souayah H, Mouchet F, Dediste A, van Gool T. Treatment of *Dientamoeba fragilis* infection with paromomycin. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:88-90.
- Girginkardesler N, Coskun S, Cuneit Balcioglu I, Ertan P, Ok UZ. *Dientamoeba fragilis*, a neglected cause of diarrhea, successfully treated with secnidazole. Clin Microbiol Infect. 2003;9:110-113.
- Kurt O, Girginkardesler N, Balcioglu IC, Ozbilgin A, Ok UZ. A comparison of metronidazole and single-dose ornidazole for the treatment of dientamoebiasis. Clin Microbiol Infect. 2008;14:601-604.
- Oxner RB, Paltridge GP, Chapman BA, Cook HB, Sheppard PF. *Dientamoeba fragilis*: a bowel pathogen? N Z Med J. 1987;100:64-65.
- Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, Platzer MH, Rizzi D, Lospalluti ML, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:922-7.
- Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. Annals of Allergy. 1983;51:161-5.
- Sackesen C, Sekerel BE, Orhan FO, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. Pediatric Dermatology. 2004;21:102-8.
- Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. Pediatr Allergy Immunol. 2011 Feb;22
- Jirapongsananuruk O, Pongpreuksa S. Identification of the etiologies of chronic urticaria in children: a prospective study of 94 patients. Pediatr Allergy Immunol. 2010 May;21 (3) :508-14.
- Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, J Weinberg EG, et al. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96:341-44.
- Thomas P, Perkin MR, Fox AT, Leech S, et al. The investigation of chronic urticaria in childhood: which investigations are being performed and which are recommended? Clin Exp Allergy. 2008;38:1061-2.
- Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. Annals of Allergy. 1992;69:61-5.
- Doğruman AI, F, Adışen E, Kuştımur S, Gürer MA. The role of protozoan parasites in etiology of urticaria. Türkiye Parazitoloj Derg. 2009;33 (2) :136-9.
- Gavignet B, Piarroux R, Aubin F, Humbert P. J Cutaneous manifestations of human toxocarasis. Acad Dermatol. 2008 Dec;59 (6) :1031-42. Epub 2008 Sep 14. Review.
- Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Walker SM, Huber PA, Nasser SM. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). Clin Exp Allergy. 2007 May;37 (5) :631-50. PMID: 17456211