

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XI

Febbraio 2008

numero 2

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Panniculite lobulare in malattia di Crohn

Monica Lorusso, Elena Pozzi, Francesca Mangiantini,
Silvia Bevilacqua e Paolo Lionetti

Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze, Ospedale Meyer,
Firenze

Lobular panniculitis in Crohn's disease

Key words: Lobular panniculitis, Crohn's disease, Thalidomide

Abstract

The Authors present a case of a 17 year-old patient with a 7-year history of Crohn's disease which had been controlled with azathioprine. The patient was admitted to our Clinic because he presented painful nodules on the leg. At the time of admission abdominal pain was occasionally present. On examination he presented tender, indurate, erythematous nodules on the extensor aspects of the left leg. Skin biopsy of a representative nodule revealed lobular panniculitis. Colonoscopy showed active mucosal lesions and ileal substenosis. The patient was included in a randomized controlled double-blind multicentric study with thalidomide. The patient received thalidomide from the beginning and in six weeks the skin nodules responded well to the treatment

Indirizzo per corrispondenza: paolo.lionetti@unifi.it

SUMMARY

Riportiamo il caso di un ragazzo di 17 anni affetto dall'età di 10 anni da **malattia di Crohn**, trattata con azatioprina, che viene alla nostra attenzione per la comparsa di una lesione cutanea dolente alla gamba sinistra. Il ragazzo presentava, inoltre, dolori addominali con limitazione delle attività quotidiane. La valutazione endoscopica ha evidenziato attività di malattia e valvola ileocecale substenotica. La biopsia della lesione cutanea ha mostrato un quadro di **panniculite lobulare**. E' stata esclusa l'opportunità di una terapia con Infliximab per il possibile peggioramento della stenosi. E' stata decisa, quindi, una diversa opzione terapeutica con talidomide

inserendo il paziente in uno studio multicentrico controllato in doppio cieco tuttora in corso. Il paziente, per randomizzazione, ha ricevuto da subito il farmaco talidomide e dopo sei settimane di terapia ha presentato remissione clinica con scomparsa della lesione cutanea.

CASO CLINICO

Un paziente di 17 anni, affetto da **malattia di Crohn** (MC), viene alla nostra attenzione per la comparsa di una lesione cutanea rotondeggiante, infiltrata e dolente alla gamba sinistra. Il ragazzo presenta, dall'età di 10 anni, una storia di MC con localizzazione ileocolica, che è stata trattata con nutrizione enterale, cicli di steroidi, antibiotici e che ha necessitato di terapia immunosoppressiva con Azatioprina, introdotta dopo 6 mesi dalla diagnosi.

Al momento del **ricovero** il bambino lamentava dolori addominali con limitazione delle attività quotidiane, *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI): 27.5 (malattia in remissione <10). A livello della gamba sinistra, in regione tibiale anterolaterale, il ragazzo presentava una lesione cutanea infiltrata e dolente (Figura 1). Gli esami ematici hanno mostrato un modico aumento degli indici di flogosi, l'ecografia dell'addome con studio dello spessore delle anse intestinali ha documentato inspessimento delle pareti dell'ultima ansa ileale e del tratto prossimale dell'ascendente e il ceco con aumento della vascolarizzazione.

Al fine di una **rivalutazione endoscopica** dell'intestino tenue era stata decisa l'esecuzione di una endoscopia capsulare, che tuttavia non è stato possibile effettuare perché il ragazzo ha manifestato una sintomatologia subocclusiva dopo ingestione di capsula patency. E' stato deciso di eseguire una rivalutazione endoscopica per valutare l'attività di malattia. La gastroscopia è risultata nella norma fino al cieco dove è stata evidenziata una area adiacente alla valvola ileo-cecale con ulcerazioni lineari ed aspetto ad acciottolato. La valvola ileocecale è risultata substenotica e non penetrabile con lo strumento.



Figura 1. Panniculite lobulare in Malattia di Crohn attiva

Al fine di un chiarimento diagnostico viene effettuata una **biopsia cutanea della lesione sulla gamba**. I reperti microscopici dei prelievi bioptici hanno mostrato la presenza di un infiltrato prevalentemente lobulare costituito da istiociti schiumosi e da rari granulociti neutrofili, l'esame istologico ha mostrato un quadro di panniculite lobulare.

In considerazione del quadro endoscopico, dei dolori addominali e della panniculite associata è stato deciso di modificare il regime terapeutico in corso. E' stata valutata l'opportunità di una terapia con Infliximab che è stata tuttavia esclusa

per la presenza della stenosi. E' stato quindi deciso di inserire il paziente in uno studio multicentrico randomizzato controllato in doppio cieco con talidomide, tuttora in corso, che per randomizzazione il paziente ha effettuato da subito con il farmaco talidomide. Con il nuovo regime terapeutico il ragazzo, dopo sei settimane di trattamento alla dose di 100 mg/die, ha presentato un evidente miglioramento clinico con completa scomparsa della lesione cutanea (Figura 2) e riduzione degli indici di flogosi (PCDAI 0). L'esame endoscopico di controllo ha mostrato un miglioramento delle lesioni precedentemente osservate a livello della mucosa ileocecale.



Figura 2. Scomparsa della lesione dopo 6 settimane di terapia con talidomide

DISCUSSIONE

Manifestazioni extraintestinali sono spesso presenti in pazienti con **malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)**. L'associazione tra manifestazioni cutanee e MC è ben documentata in letteratura; l'incidenza di questa associazione varia dal 2 al 34%. Le più comuni alterazioni cutanee associate alle MICI sono il pioderma gangrenoso, l'eritema nodoso, e il Crohn metastatico^{1,2}.

La lesione cutanea del nostro paziente non sembra ricordare un eritema nodoso, quanto piuttosto una manifestazione cutanea più superficiale e più estesa con probabile evoluzione verso il pioderma gangrenoso. All'esame obiettivo il ragazzo presentava una lesione caratterizzata da noduli rossi, caldi, del diametro inferiore ai 3 cm, comparsi all'improvviso sulla superficie tibiale della gamba sinistra. L'esame istologico ha inquadrato questa manifestazione come una **panniculite lobulare**. I reperti microscopici hanno rilevato un infiltrato prevalentemente lobulare costituito da istiociti schiumosi e

da rari granulociti neutrofili. La gravità della lesione cutanea non sembra essere correlata con le lesioni intestinali di questi pazienti³, inoltre le manifestazioni cutanee possono precedere, accompagnare o essere successive alla diagnosi di malattia di Crohn^{4,5}.

In **letteratura** le lesioni cutanee di pazienti con MICI sono trattate con corticosteroidi locali o sistemici, antibiotici per via topica o per via orale o con terapie immunosoppressive^{6,7}. In considerazione del fallimento delle precedenti terapie steroidee e immunosoppressive e in previsione di modificare il regime terapeutico in corso, è stata valutata l'opportunità di terapia con **Infliximab**. Questo trattamento, pur essendo molto efficace nell'indurre la remissione clinica, endoscopica e delle manifestazioni extraintestinali associate, può peggiorare la stenosi per una rapida guarigione⁸. Considerando che il paziente presenta una substenosi della valvola ileocecale, è stata decisa una diversa opzione terapeutica con l'utilizzo della talidomide alla dose di 100mg/die inserendo il paziente in uno studio multicentrico controllato in doppio cieco tuttora in corso.

La **talidomide** è un farmaco tristemente noto per il rischio di teratogenicità⁹ e la sua riscoperta come farmaco antinfiammatorio e immunomodulante è relativamente recente. Il suo impiego, prevalentemente sperimentale, riguarda patologie tumorali e malattie infiammatorie, in particolare a livello di cute e mucose^{10,11}.

L'uso di questo farmaco richiede un attento follow up del paziente per la possibile insorgenza di neuropatia¹². L'efficacia e la sicurezza della talidomide nelle MICI è stata valutata in recenti studi clinici a breve e a lungo termine, relativi a casistiche di adulti^{13,14} e bambini e adolescenti^{15,16}. L'uso di questo farmaco si è dimostrato efficace nell'indurre remissione clinica ed istologica nel 40-90% dei pazienti, e nel permettere la riduzione dello steroide nel 60-100% dei casi.

Nel nostro caso il paziente dopo 6 settimane di terapia ha presentato una remissione clinica con scomparsa della lesione cutanea.

Bibliografia

- Berkowitz EZ, Lebwohl M. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease J Eur Acad Dermatol Venereol 2000;14(5):349-50.
- Repiso A, Alcántara M, Muñoz-Rosas C, Rodríguez-Merlino R, Pérez-Grueso MJ, Carrobes JM, Martínez-Potenciano JL. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors. Rev Esp Enferm Dig 2006;98(7):510-7.
- Teixeira M, Machado S, Lago P, Sanches M, Selo-res M. Cutaneous Crohn's disease. Int J Dermatol 2006;45(9):1074-6.
- Yosipovitch G, Hodak E, Feinmesser M, David M. Acute Crohn's colitis with lobular panniculitis-metastatic Crohn's? J Eur Acad Dermatol Venereol 2000;14(5):405-6.
- Crowson AN, Nuovo GJ, Mihm MC Jr, Magro C. Cutaneous manifestations of Crohn's disease, its spectrum, and its pathogenesis: intracellular consensus bacterial 16S rRNA is associated with the gastrointestinal but not the cutaneous manifestations of Crohn's disease. Hum Pathol 2003;34(11):1185-92.
- Ephgrave K. Extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. Surg Clin North Am 2007;87(3):673-80.
- Dippel E, Rosenberger A, Zouboulis CC. Distant cutaneous manifestation of Crohn's disease presenting as a granulomatous erysipelas-like lesion. J Eur Acad Dermatol Venereol 1999;12(1):65-6.
- Yang DJ, Hsu S. Infliximab treatment failure in a case of cutaneous Crohn's disease. J Am Acad Dermatol. 2005;53(5):903-4.
- Annas GJ, Elias S. Thalidomide and the Titanic: reconstructing the technology tragedies of the twentieth century. Am J Public Health 1999;89(1):98-101.
- Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. Lancet 2004;363:1802-11.
- Laffitte E, Revuz J. Thalidomide: an old drug with new clinical applications. Expert Opin Drug Saf 2004;3(1):47-56
- Ahmed M, El-Hadi S, Jenkins HR. Thalidomide in Crohn disease and the risk of peripheral neuropathy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37(4):522
- Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, Cohen RD, Hanauer SB. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. Gastroenterology 1999;117:1271-7.
- Bariol C, Meagher AP, Vickers CR et al. Early studies on the safety and efficacy of thalidomide for symptomatic inflammatory bowel disease. J Gastroenterol Hepatol 2002;17:135-9.
- Facchini S, Candusso M, Martellosi S, Liubich M, Panfili E, Ventura A. Efficacy of long-term treatment with thalidomide in children and young adults with Crohn disease: preliminary results. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32(2):178-81
- Lazzerini M, Martellosi S, Marchetti F, Scabar A, Bradaschia F, Ronfani L, Ventura A. Efficacy and safety of thalidomide in children and young adults with intractable inflammatory bowel disease: long-term results. Aliment Pharmacol Ther 2007;25(4):419-27.