



## **Eritema multiforme persistente: descrizione di un caso e revisione della letteratura**

Chiara Giorgini, Vincenzo Grasso, Camilla Vassallo

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia,  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***Eritema multiforme persistente: descrizione di un caso e revisione della letteratura***

L'eritema multiforme (EM) è una rara malattia infiammatoria immunomediata che si presenta clinicamente con lesioni cutanee e/o mucose. Tale patologia appartiene ad un ampio spettro clinico di malattia, che comprende oltre alle forme minor e major di eritema multiforme, anche la malattia di Steven Johnson e la necrolisi epidermica tossica (o sindrome di Lyell), esistono inoltre forme overlap in cui caratteri della Steven Johnson si sovrappongono ad altri dell'eritema multiforme major. In base all'andamento clinico sono state identificate tre varianti cliniche di eritema multiforme: l'eritema multiforme classico, l'eritema multiforme ricorrente e l'eritema multiforme persistente [1]. Per definizione quest'ultima variante è caratterizzata dalla persistenza più o meno estesa di lesioni papulo-bollose, senza una remissione completa. Riportiamo in questo lavoro il caso di una donna di 72 anni affetta da eritema multiforme persistente idiopatico.

### ***Persistent Erythema multiforme: report of a new case and review from literature***

Erythema multiforme (EM) is an uncommon, immune-mediated inflammatory disease that presents with cutaneous and/or mucosal lesions. This disease presents a wide spectrum of clinical presentation that includes Steven Johnson Disease, Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell Syndrome) and overlap syndromes that presents with both features of Erythema multiforme major and Steven Johnson Disease. During the last years three clinical subgroups of erythema multiforme have been identified: classical erythema multiforme, recurrent erythema multiforme and persistent erythema multiforme [1]. By definition, persistent erythema multiforme is characterized by the occurrence of continuous papulo-necrotic or bullous lesions, without complete remission. We report a case of a 72 years old woman who develops a persistent erythema multiforme of unknown etiology.

---

## **Introduzione**

L'eritema multiforme è una rara patologia infiammatoria acuta immunomediata, con un'incidenza stimata nella popolazione generale dello 0.1-1% [1]. A seconda del coinvolgimento o meno delle mu-

cose si distinguono due differenti tipi di eritema multiforme, rispettivamente major e minor. L'eritema multiforme minor è clinicamente caratterizzato dalla comparsa di lesioni tipiche, dal caratteristico aspetto a bersaglio, simmetricamente distribuite a livello del volto e delle estremità distali degli arti. Talvolta, soprattutto nelle forme major e overlap, sono altresì osservabili lesioni atipiche quali macule, papule o vescicolo-bolle, con variabile estensione cutanea, occasionalmente distribuite in modo asimmetrico. La patogenesi di tale patologia rimane ad oggi parzialmente sconosciuta, si tratta verosimilmente di una reazione di ipersensibilità cellulo-mediata (tipo IV) a diversi stimoli ambientali, probabilmente sulla base di una predisposizione genetica [1-2]. In letteratura sono stati identificati diversi trigger correlati alla comparsa di eritema multiforme: infezioni, farmaci, malattie autoimmuni, radiazioni e malattie infiammatorie croniche intestinali [1-3]. I trigger infettivi, in particolare HSV, rappresentano da soli, quando identificati, circa il 90% dei fattori correlati alla comparsa dell'EM [2-3]. Il 25% circa dei casi di EM rimane comunque senza una causa certa identificata. Istologicamente l'eritema multiforme rappresenta una tipica dermatite dell'interfaccia, caratterizzata da degenerazione vacuolare a livello della giunzione dermo-epidermica (GDE), in presenza di infiltrato infiammatorio prevalentemente linfocitario a livello della GDE e del derma. Nell'epidermide si evidenzia la presenza di necrosi cellulare dei singoli cheratinociti, mentre il corneo appare inalterato, con la tipica struttura a canestro conservata, indice della patogenesi acuta del processo.

## Caso clinico

Nel maggio 2010 giungeva alla nostra attenzione la Signora NR, donna caucasica di 72 anni, per l'iniziale comparsa di lesioni vescicolose e ulcerate, molto dolenti, al cavo orale, seguite successivamente dall'eruzione di chiazze eritematose, di cui alcune ad evoluzione bollosa, al volto e ad altre parti del presentavacorporo, in assenza di rialzo termico. In anamnesi, una storia di atopia, ipertensione, ateromasia carotidea bilaterale e un'epatopatia cronica steatosica non correlata a virus epatotropi. Il quadro clinico depondeva per una malattia bollosa in fase iniziale o per un eritema multiforme major. Si decideva quindi di procedere alla biopsia cutanea per esame istologico e IFD (immunofluorescenza diretta), la quale evidenziava un quadro istologico compatibile con eritema multiforme. Tale esito veniva ulteriormente avvalorato dal fatto che l'IFD risultasse negativa, così come la ricerca di anticorpi anti-BP 180 e BP-230, specifici per pemfigoide. Altre indagini strumentali (Rx torace, ecografia addominale) e di laboratorio (dosaggio ANA, ENA), risultavano negative. In attesa degli esiti di tali indagini veniva impostata una terapia con Betametasona 4 mg IM/die per una settimana seguita da terapia per os con daltacortene 25 mg, con miglioramento del quadro cutaneo (Figura 1), ma non completa risoluzione delle lesioni al cavo orale (Figura 2). Dopo questo primo episodio la paziente presentava nei mesi seguenti nuove riacutizzazioni di malattia per cui venivano effettuate ulteriori indagini sia laboratoristiche che strumentali. Venivano indagate più volte numerose sierologie virali e batteriche (HSV, VZV, CMV, HCV, HBV, Parvovirus B19, Mycoplasma pneumoniae, Chlamidia Pneumoniae) le quali rilevavano come unico dato saliente una persistente elevazione delle IgG anti-VZV: 1,583 mUI/ml, 1,841 mUI/ml (v.n.<150 mUI/ml) in controlli eseguiti a distanza di un anno. In questo senso veniva effettuata la ricerca del DNA di VZV su sangue periferico, risultata negativa. Gli esami ematochimici evidenziavano regolarmente un'alterazione delle transaminasi, occasionalmente reperti di leucocitopenia di grado lieve e un lieve deficit di  $\alpha$ 1 anti-tripsina. La signora veniva inoltre sottoposta ad una seconda biopsia nel maggio 2011, la quale evidenziava nuovamente un quadro di eritema multiforme. Dopo le prime riacutizzazioni di malattia la paziente veniva sottoposta a diversi trattamenti nel tentativo sia di risolvere il quadro clinico in modo definitivo sia di ridurre il più possibile la terapia

steroidica. Come terapia adiuvante sono stati utilizzati sia immunosoppressori/immunomodulatori (dapstone da giugno a luglio 2010, ciclosporina da ottobre a dicembre 2010, idrossiclorochina da marzo ad aprile 2011, colchicina da luglio a settembre 2012), sia antivirali a scopo profilattico (Valacyclovir, Acyclovir, Famcyclovir), senza successo o solo con parziale risoluzione del quadro. La patologia riusciva ad essere controllata unicamente dall'uso di cortisonici sistemici, con riacutizzazioni di malattia alla diminuzione del dosaggio o alla sospensione del farmaco. Nel novembre 2012 la paziente presentava una nuova riacutizzazione di malattia con comparsa di lesioni agli arti e al dorso ed iniziale recidiva di malattia al cavo orale. Visto il peggioramento del quadro clinico, l'iniziale sviluppo di diabete iatrogeno e il peggioramento della steatosi epatica, veniva quindi presa in considerazione la terapia con talidomide che la paziente iniziava nel dicembre 2012 alla dose di 50 mg/die. All'ultimo controllo nel gennaio 2013 la paziente presentava dopo un mese di assunzione un iniziale miglioramento del quadro clinico, con assenza di nuove lesioni e parziale risoluzione di quelle già presenti.

## **Discussione**

Nel corso degli anni sono state identificate, in base all'andamento clinico, tre varianti cliniche di eritema multiforme: classica, ricorrente e persistente [1]. La variante classica è in genere la forma a prognosi migliore, autolimitantesi, legata nel 90% circa dei casi ad una infezione, HSV e *Mycoplasma pneumoniae* rappresentano i due agenti maggiormente coinvolti. La forma ricorrente si caratterizza invece per la comparsa di episodi ricorrenti nel tempo, almeno 6 episodi all'anno, nel 40% dei casi concomitanti con una riattivazione di HSV [3]. L'eritema multiforme persistente è invece una variante estremamente rara, caratterizzata dalla comparsa continua di lesioni cutanee e/o mucose, in assenza di una remissione completa della patologia [4-6]. Le varianti classica e ricorrente dell'eritema multiforme sono entità cliniche rare ma non infrequenti, con una incidenza stimata nella popolazione generale di 0.01-1% [1]. La variante persistente di eritema multiforme, descritta per la prima volta nel 1985 [4], conta ad oggi circa 20 casi documentati. Dopo quasi tre anni di follow-up possiamo porre nel nostro caso diagnosi di eritema multiforme persistente. Da una revisione della letteratura si individuano 3 possibili subset di questa variante: EM persistente associato ad infezioni virali, EM persistente scatenato da altri trigger ambientali (neoplasie, malattie infiammatorie croniche, malattie autoimmuni), ed infine un terzo tipo di EM persistente idiopatico, senza una causa riconosciuta [6]. I primi due sottotipi di EM persistente possono essere considerati come il risultato di una stimolazione cronica da parte di antigeni virali o neoplastici, mentre il terzo tipo rimane ad eziologia sconosciuta, forse sostenuto da antigeni che ancora non possono essere identificati in base alle conoscenze attuali [6]. Nel nostro caso si tratta verosimilmente di una forma idiopatica, malgrado la persistenza di elevati livelli di IgG anti-VZV. Tale considerazione è sostenuta dal fatto che la paziente non ha mai sviluppato riattivazione di malattia virale durante il follow-up, nonostante il trattamento prolungato con cortisonici, inoltre non ha risposto in alcun modo alla profilassi antivirale attuata a più riprese.

Diversi farmaci sono stati riportati come efficaci nella terapia dell'eritema multiforme persistente, ma in letteratura sono riportati solo pochi casi, quindi non sono disponibili linee guida condivise; la scelta della terapia dovrebbe comunque essere basata sull'eziologia sottostante quando identificata [5-6]. In caso di eritema multiforme idiopatico possibili terapie riportate come efficaci sono il dapstone, la talidomide, l'azatioprina, le gammaglobuline umane e la ciclosporina [1, 5-7]. Il dapstone è stato indicato da recenti reports come il trattamento di scelta negli EMP idiopatici o negli EMP in cui la terapia antivirale ha fallito. Nel nostro caso, tale trattamento non è comunque risultato efficace nella risoluzione della patologia, così come la ciclosporina. La Talidomide è stata introdotta di recente (2003) nel trat-

tamento di quattro pazienti affetti da EMP con risultati promettenti, tuttavia l'esiguità dei casi trattati non permette conclusioni definitive [5-7]. Anche nel nostro caso il trattamento iniziato con talidomide ha dato per ora buoni risultati ma solo il proseguimento dell'osservazione della paziente potrà confermare o meno l'efficacia a lungo termine di questo farmaco.

## Tabelle e figure



**Figura 1.** Presenza di lesioni eritematose, in parte di aspetto figurato, distribuite in modo asimmetrico al dorso della paziente. Alcune lesioni sono in risoluzione dopo una settimana di terapia.



**Figura 2.** Al cavo orale si evidenzia ulcerazione del margine laterale della lingua. Aree eritematose e ulcerate sono presenti sui vermiglioni.

---

## Bibliografia

1. Olayemi S, Wetter D. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *International Journal of Dermatology* 2012;51:889-902.
2. Weston WL. Herpes associated erythema multiforme. *J invest Dermatol* 2005;124:15-16.
3. Wetter DA, Davis MD. Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic 2000-2007. *J Acad Dermatol* 2010;62:45-53.
4. Leigh IM, Mowbray JF, Levene GM et al. Recurrent and continuous erythema multiforme: a clinical and immunological study. *Clin Exp Dermatol* 1985;10:58-67.
5. Drago F. Persistent erythema multiforme: report of two new cases and review of literature. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:366-369.
6. Pavlović MD, Karadaglić DM, Kandolf LO et al. Persistent erythema multiforme: a report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2001;15:54-58.
7. Wei C, Tsen-Fang T, Yu-Fu C et al. Persistent Erythema Multiforme treated with Thalidomide *American Journal of Clinical Dermatology* 2008;9:123-127.