



Proposta per un *iter* diagnostico nell'eritema nodoso in relazione alla sua definizione eziologica

Simona Sesana, Sara Grassi, Giovanni Borroni

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

Proposta per un iter diagnostico nell'eritema nodoso in relazione alla sua definizione eziologica

L'eritema nodoso rappresenta la forma di panniculite di più frequente riscontro. Colpisce prevalentemente il sesso femminile e si manifesta con la comparsa di noduli eritematosi caratterizzati da spiccata dolorosità e dolorabilità, soprattutto alla superficie estensoria delle gambe.

La patogenesi dell'eritema nodoso non è ancora del tutto chiarita, ma si è propensi a considerare tale panniculite come una reazione di sensibilità ritardata a svariati antigeni. È spesso difficile risalire con certezza ad un'eziologia certa, in quanto le possibili cause sono molteplici. Si annoverano cause infettive, neoplastiche, iatrogene e correlazioni con svariate patologie sistemiche. Un corretto inquadramento eziologico è di fondamentale importanza poiché l'eritema nodoso rappresenta sempre una reazione tissutale ad uno stimolo, la cui definizione eziologica pone fine al periodismo patologico e permette una terapia mirata. L'eritema nodoso può rappresentare, inoltre, l'unica manifestazione apprezzabile di una malattia sistemica. Per un corretto *iter* diagnostico un primario criterio epidemiologico detterà le linee di ricerca di laboratorio o cliniche generali, a seconda della maggiore frequenza di eziologie riscontrabili in quella parte del mondo, sempre associate ad un'indagine clinica e di laboratorio specificatamente suggerita dall'anamnesi di quel paziente.

Diagnostic problems in the etiology of erythema nodosum: how to resolve them

Erythema nodosum is the commonest form of panniculitis. It affects mainly the female gender and is characterized by the occurrence of painful and tender erythematous nodules, commonly localized on the extensor surfaces of lower legs. The pathogenesis of erythema nodosum is referred to a delayed sensitivity reaction to antigens. It is often difficult to find the etiology with certainty, since decades of possible causes have been reported. These include countless infectious agents, tumors, drugs and correlations with several systemic diseases. A proper etiological classification is of paramount importance because erythema nodosum always represents a tissue reaction to a stimulus and the cause should be always searched for with accuracy. Erythema nodosum may also be the only sign of a systemic disease.

Introduzione

Le infiammazioni del tessuto adiposo sottocutaneo sono denominate ipodermiti o panniculiti; tra questo vasto ed eterogeneo gruppo di malattie, la forma di più frequente riscontro è rappresentata dall'eritema nodoso. In particolare l'eritema nodoso rappresenta il prototipo delle panniculiti settali senza vasculite (Figura 1). Dal punto di vista istologico, infatti, si suole suddividere le forme morbose del tessuto adiposo sottocutaneo in base alla sede in cui ha primariamente luogo il processo flogistico, setti e lobuli, ed in base alla presenza o meno di interessamento vasculitico. L'eritema nodoso si manifesta con la comparsa di nodosità di colore da roseo a rosso bruno che, a volte, confluiscono in placche indurate. Prevalentemente le lesioni si localizzano a livello degli arti inferiori, in special modo a livello della superficie anteriore della gamba. Le nodosità evolvono per gettate successive e si sviluppano in un arco di tempo che va, generalmente, dalle 4 alle 8 settimane. Le lesioni evolvono in maniera caratteristica, subendo un viraggio cromatico in senso ecchimotico, fino alla scomparsa senza postumi (Figura 2). Se non si individua la causa, il processo moroso è recidivante, anche a distanza di anni. È molto più comune nelle donne che negli uomini ed ha un picco di incidenza attorno ai 40 anni.

La patogenesi dell'eritema nodoso non è ancora del tutto chiarita; la maggior parte degli Autori è concorde nel considerare tale panniculite come un processo flogistico a carico del tessuto adiposo sottocutaneo dovuto ad una reazione di ipersensibilità ritardata a svariati antigeni [1].

I fattori eziologici dell'eritema nodoso sono molteplici; la lista include infezioni, reazioni a farmaci, neoplasie e condizioni miscellanee. In Europa il più frequente fattore eziologico dell'eritema nodoso a presentazione infantile è l'infezione da Streptococco β emolitico di gruppo A, mentre nell'adulto le cause scatenanti sono maggiormente rappresentate da altri processi infettivi, da farmaci e dalla sarcoidosi. A dimostrazione di quanto la determinazione eziologica dell'eritema nodoso sia complessa, nel 2002 Requena *et al* [1] hanno riportato una lista di possibili fattori eziologici che comprende numerose cause. Gli autori spagnoli hanno classificato le eziologie in raggruppamenti eziologici infettivi, iatrogeni, in corso di neoplasie, di processi sistemici infiammatori come la sarcoidosi e la malattia di Crohn. Le tabelle 1-4 sono riportate sulla base dei dati riferiti da Requena *et al* [1]. Tuttavia, emerge la necessità di restringere le eziologie ad un numero di cause che siano state significativamente riportate in letteratura e che non abbiano un valore puramente aneddotico o associativo causale.

Scopo del lavoro

L'eziologia dell'eritema nodoso è un problema aperto. In più della metà dei casi non è possibile risalire con certezza ad una specifica eziologia nonostante un corretto *iter* diagnostico: si parlerà quindi di eritema nodoso "idiopatico". L'importanza di una definizione eziologica è duplice: in primo luogo, conoscendo la causa, è possibile instaurare precocemente un terapia specifica, evitando così le continue recidive che caratterizzano l'eritema nodoso; in secondo luogo il processo infiammatorio che si instaura a carico del tessuto adiposo sottocutaneo può rappresentare l'unica manifestazione apprezzabile di una patologia sistemica. Un corretto inquadramento porta, in questi casi, a diagnosticare patologie sistemiche in fase precoce. La finalità di questo lavoro è quella di sottolineare l'importanza di un *iter* diagnostico approfondito allo scopo di individuare l'eziologia nei casi di eritema nodoso e di proporre un *iter* diagnostico sufficientemente ampio e approfondito in relazione all'area geografica italiana.

Materiali e metodi

L'eritema nodoso è una patologia per la quale è di fatto impossibile indagare ogni possibile eziologia. Per porre un sospetto diagnostico è necessario, quindi, integrare un'approfondita anamnesi del paziente con i dati ricavati dalla letteratura riguardanti la frequenza delle varie cause o patologie correlate all'eritema nodoso nelle diverse aree geografiche. Da questo presupposto abbiamo cercato di individuare gli esami laboratoristici e strumentali da ritenersi requisiti minimi per un corretto inquadramento diagnostico di questa panniculite. Tali esami, che permettono di investigare quantomeno le più frequenti eziologie dell'eritema nodoso nella nostra area europea, sono:

- biopsia;
- VES;
- PCR;
- ACE;
- TAS;
- tampone faringeo;
- Rx torace;
- tubercolina intradermica;
- dosaggio Quantiferon;
- fattore reumatoide;
- ANA;
- ENA;
- ANCA;
- APS;
- Sierologia EBV, CMV, HBV, HCV, Yersina, *Mycoplasma Pneumoniae*;
- urocoltura;
- coprocoltura;
- ricerca di sangue occulto nelle feci;
- visita gastroenterologia.

Discussione

Cenni storici

L'eritema nodoso fu descritto per la prima volta da un dermatologo inglese, Robert Willan (1757-1812). Nel 1860 Hebra studiò e definì le caratteristiche cliniche dell'eritema nodoso; descrisse i cambiamenti cromatici dell'evoluzione delle lesioni e propose il termine di eritema contusiforme per descrivere questo disordine [1]. In passato alcuni Autori propendevano a considerare l'eritema nodoso una patologia dovuta alla formazione di immunocomplessi ed alla loro deposizione attorno alle venule dei setti del tessuto adiposo sottocutaneo [2]. Recenti studi hanno confutato tale teoria, non avendo dimostrato la presenza di immunocomplessi circolanti. La tesi oggi più accreditata considera l'eritema nodoso come una reazione di ipersensibilità ritardata a svariati antigeni [1]. Studi recenti hanno dimostrato che i pazienti affetti da eritema nodoso hanno percentuali elevate di intermedi reattivi dell'ossigeno, che potrebbero provocare un danno tissutale ossidativo e promuoverebbero la flogosi.

Eziopatogenesi dell'eritema nodoso

I fattori eziologici dell'eritema nodoso sono molteplici. È dimostrata una variabilità geografica correlata alla prevalenza di infezioni endemiche in particolari aree. In Italia le cause più frequenti nei soggetti adulti sono rappresentate da infezioni, dalla sarcoidosi e dalle forme secondarie all'assunzione di farmaci. Analizzeremo brevemente le principali cause associate alle manifestazioni dell'eritema nodoso in Italia: la sarcoidosi, la tubercolosi, l'infezione da Streptococco β -emolitico di gruppo A, le neoplasie maligne e le malattie infiammatorie croniche intestinali.

La sarcoidosi costituisce uno dei più comuni fattori associati ad eritema nodoso. Lesioni cutanee si presentano in circa un quarto dei pazienti affetti da sarcoidosi. Le lesioni sottocutanee in corso di sarcoidosi sono clinicamente e istologicamente indistinguibili dai casi di eritema nodoso dovuti ad altre cause: non si riscontra mai un interessamento diretto del pannicolo adiposo da parte del processo sarcoideo, per cui non si ritrovano le caratteristiche istologiche tipiche come la formazione di granulomi nudi istiocitari a livello dei lobuli adiposi come accade nella panniculite da sarcoidosi. Per quanto concerne la patogenesi dell'eritema nodoso associato a sarcoidosi, recenti studi hanno dimostrato la presenza di un TNF- α II peculiare. Questi pazienti presentano uno scambio nucleotidico (G-A) in posizione -308 nel gene codificante il TNF- α , mentre pazienti con eritema nodoso non sarcoideo non presentano tale alterazione. Questi dati suggeriscono che l'eritema nodoso associato a sarcoidosi potrebbe essere patogeneticamente correlato ad un'alterata produzione di TNF α , dovuta ad un polimorfismo del gene promotore [1].

L'infezione tubercolare può provocare eritema nodoso per reazione di ipersensibilità verso antigeni del bacillo tubercolare. Si tratta di una risposta immunologica patogeneticamente correlata alla presenza di un'infezione da *Mycobacterium Tuberculosis*, ma senza localizzazione diretta dei bacilli a livello del tessuto sottocutaneo e senza formazione delle caratteristiche specifiche del granuloma tubercolare. La terapia antibiotica per la cura della tubercolosi permette la remissione dell'obiettività panniculitica.

L'eritema nodoso può essere correlato ad una pregressa infezione delle alte vie aeree sostenuta da Streptococco β -emolitico di gruppo A. Generalmente le lesioni nodulari sottocutanee compaiono circa due-tre settimane dopo l'infezione faringea e sono accompagnate da un innalzamento del titolo antistreptolisinico. Col progredire nel tempo delle lesioni cutanee si avrà una negativizzazione dei tamponi faringei per la ricerca dei microrganismi [1].

L'eritema nodoso può essere un *marker* cutaneo di patologia neoplastica maligna. La comparsa di lesioni nodulari sottocutanee può anche indicare la progressione o la recidiva di tumore, sottolineando in tal caso il significato di manifestazione paraneoplastica.

In pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali, la comparsa di eritema nodoso è spesso concomitante alle riacutizzazioni delle patologie intestinali; più raramente precedono le manifestazioni cliniche tipiche di una patologia cronica infiammatoria intestinale. Il controllo dell'attività di tali patologie può prevenire nuovi episodi di eritema nodoso [3].

Essendo l'eritema nodoso una patologia in cui le possibili cause scatenanti sono molteplici, è di fatto impossibile indagare ogni possibile eziologia. Per porre un sospetto diagnostico è necessario, quindi, integrare un'approfondita anamnesi del paziente con i dati ricavati dalla letteratura, riguardanti la frequenza delle varie patologie correlate all'eritema nodoso nelle diverse aree geografiche.

Conclusioni

L'eziologia dell'eritema nodoso è di difficile inquadramento data l'ampia varietà delle cause potenzialmente scatenanti.

Il prelievo biotico per l'esecuzione dell'esame istologico è imprescindibile in quanto permette di discriminare l'eritema nodoso dalle altre forme di panniculite con presentazione simile.

Il titolo TAS e il tampone faringeo dovrebbero essere sempre valutati al momento dell'esaminazione del paziente, in quanto identificano l'eziologia streptococcica; In caso di positività si dovrà iniziare una terapia antibiotica per la cura dell'infezione con conseguente remissione della sintomatologia cutanea.

L'Rx torace è un esame strumentale di fondamentale importanza in quanto permette di indagare più di una causa di eritema nodoso. L'eritema nodoso è frequentemente associato alla presenza di sarcoidosi. Un aumento del livello serico dell'enzima ACE, un aumento della calcemia serica, un'alterazione del normale rapporto CD4/CD8 e livelli aumentati di citochine Th1 come l'IL-2 e l'INF γ , sono suggestivi per la diagnosi di sarcoidosi; l'esecuzione dell'Rx torace che evidenzi un'accentuazione delle ombre ilari bilateralmente rinforza l'ipotesi diagnostica di sarcoidosi.

L'Rx torace permette inoltre di investigare su una possibile eziologia tubercolare o neoplastica.

La tubercolina intradermica associata a dosaggio Quantiferon permettono di indagare su una possibile eziologia tubercolare. La tubercolosi è una patologia che negli ultimi anni ha mostrato un importante aumento di incidenza in Europa, probabilmente correlata ai flussi migratori. È pertanto necessario considerare questa ipotesi nei casi di eritema nodoso. Il test Quantiferon valuta la presenza della risposta immunitaria agli antigeni ESAT-6 e/o CFP-10 e/o TB7.7 di *M. Tuberculosis*. Questo test è di fondamentale importanza per porre diagnosi di eritema nodoso associato a tubercolosi, soprattutto nei casi di infezione tubercolare senza segni di malattia all'Rx del torace. Nei casi di confermata eziologia tubercolare si potrà instaurare la terapia antibiotica specifica.

Patologie quali il LES, l'artrite reumatoide, la celiachia o la sindrome di Sjögren sono di frequente riscontro in Italia; l'esecuzione di test immunologici permette di indagare preliminarmente una correlazione con patologia autoimmune. La positività dei test immunologici dovrà essere seguita da indagini specifiche.

Per quanto concerne l'eziologia infettiva è di fatto impossibile investigare tutte le possibili cause. Preliminarmente si dovrà quindi ricercare l'associazione alle infezioni di più frequente riscontro in Italia, ricercando una possibile infezione da HBV, HCV, *Mycoplasma Pneumoniae*, CMV ed EBV. Rispetto ad altri stati europei, come Belgio, Francia e Svezia, in Italia non è frequente l'infezione da *Yersinia enterocolitica*; è comunque consigliabile indagare anche questa ipotesi eziologica alla luce dell'elevata correlazione dell'eritema nodoso con questa infezione in altri stati della nostra area europea. La differente incidenza di infezione da *Yersinia enterocolitica* è probabilmente correlata alle diverse abitudini alimentari. In Italia si registra, infatti, un minor consumo di carne suina cruda non trattata. In caso di infezione batterica in trattamento con antibiotici può risultare arduo discriminare se la causa sia da far risalire alla patologia infettiva o alla terapia antibiotica per la cura della stessa.

Oltre alla sierologia, per indagare una possibile eziologia infettiva, è necessario effettuare anche coproculture e uroculture.

La ricerca del sangue occulto nelle feci può rappresentare un esame preliminare per indagare la possibilità di una sottostante malattia cronica infiammatoria intestinale e la presenza neoplasia maligna a livello colo-rettale. La ricerca del sangue occulto nelle feci è, tuttavia, un esame poco sensibile e specifico; per tale motivo è consigliabile un approccio interdisciplinare con visita dello specialista gastroenterologo per la ricerca di una possibile causa gastroenterica.

L'iter diagnostico proposto comprende esami laboratoristici e strumentali di facile esecuzione, economici, ben tollerati dal paziente in quanto poco invasivi, ed è quindi applicabile a tutti i pazienti affetti da eritema nodoso.

Tabelle e Figure

Tabella 1. Fattori eziologici dell'eritema nodoso: farmaci [1].

FARMACI		
<ul style="list-style-type: none"> • Acetaminofene • Acido all-trans retinoico • Actinomicina-D • Aminopirina • Amiodarone • Amoxicillina • Ampicillina • Antimonio • Azatioprina • Bromidi • Busulfano • Carbamazepina • Carbenicillina • Cefdinir • Ciprofloxacina • Clomifene • Clordiazepossido • Clorpropamide • Clortriansene • Codeina • Contraccettivi orali • Cotrimossazolo • D-penicillamina • Dapsone • Diclofenac • Dicloxacillina • Disopiramide 	<ul style="list-style-type: none"> • Echinacea • Enoxacina • Eritromicina • Estrogeni • Fattori stimolanti i granulociti • Fenilbutazone • Fenitoina • Fluoxetina • Furosemide • Glucagone • Ibuprofene • Idralazina • Indometacina • Interleuchina-2 • Iodio • Isotretinoina • Levofloxacina • Meclofenamato • Medrossiprogesterone • Meprobamato • Mesalamina • Meticillina • Metildopa • Metimazolo • Mezlocillina • Minociclina 	<ul style="list-style-type: none"> • Naprossene • Nifedipina • Nitrofurantoina • Ofloxacina • Omeprazolo • Oxacillina • Paroxetina • Penicillina • Piperacillina • Progestinici • Propiltiouracile • Sali d'oro • Sparfloxacina • Streptomicina • Sulfametossazolo • Sulfonamidi • Sulfosalazina • Talidomide • Ticarcillina • Trimetoprim • Vaccino anti-epatite B • Vaccino anti-tifo • Verapamil • Zileuton

Tabella 2. Fattori eziologici dell'eritema nodoso: infezioni [1].

INFEZIONI	
<i>Batteriche</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Infezioni micobatteriche atipiche • <i>Borrelia burgdorferi</i> • Brucellosi • <i>Campylobacter</i> • <i>Chlamydia psittaci</i> • <i>Corynebacterium diphtheriae</i> • Febbre bottonosa • Febbre Q • <i>Escherichia Coli</i> • <i>Gonorrhoea</i> • Leptosirosi • Linfogranuloma venereo • Meningococcemia • <i>Moraxella catarrhalis</i> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>Pasteurella pseudotuberculosis</i> • <i>Propionibacterium acnes</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • Salmonella • Shigella • Sifilide • Streptococco • Tubercolosi • Tularemia • Yersinia
<i>Virali</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Cytomegalovirus • Epstein Barr Virus • Epatite B • Epatite C • <i>Herpes simplex</i> • HIV • Noduli di milker • Orf • Parvovirus B19 • Varicella
<i>Fungine</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Aspergillosi • Blastomicosi • Coccidioidomicosi • Dermatofitosi • Istoplamosi • Sporotricosi
<i>Protozoarie</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Anchilostomiasi • Ascariasi • Giardiasi • Idatidosi • Toxoplasmosi • Tricomoniassi

Tabella 3. Fattori eziologici dell'eritema nodoso: neoplasie maligne [1].

NEOPLASIE MALIGNI
<ul style="list-style-type: none">• Adenocarcinoma del colon• Carcinoma della cervice uterina• Carcinoma del pancreas• Carcinoma del rene• Carcinoma dello stomaco• Carcinoma pelvico post-radioterapia• Leucemia• Linfoma di Hodgkin• Linfoma non Hodgkin• Sarcoma

Tabella 4. Fattori eziologici dell'eritema nodoso: condizioni miscellanee [1].

CONDIZIONI MISCELLANEE
<ul style="list-style-type: none">• Acne fulminante• Arterite di Takayasu• Artrite reumatoide• Celiachia• Colite ulcerosa• Diverticolite• Diverticolosi del colon• Epatite cronica in fase attiva• Granulomatosi di Wegener• Gravidanza• Inalazione di fumo d'incendio domestico• LES• Malattia di Berger• Malattia di Still dell'adulto• Malattia di Vogt Koynagi• Mastite granulomatosa• Morbo di Crohn• Policodrite ricorrente• Puntura di medusa• Radioterapia• Sarcoidosi• Sindrome da anticorpi antifosfolipidi• Sindrome LES-like da deficienza C4• Sindrome di Behçet• Sindrome di Reiter• Sindrome di Sjögren• Sindrome di Sweet• Spondilite anchilosante

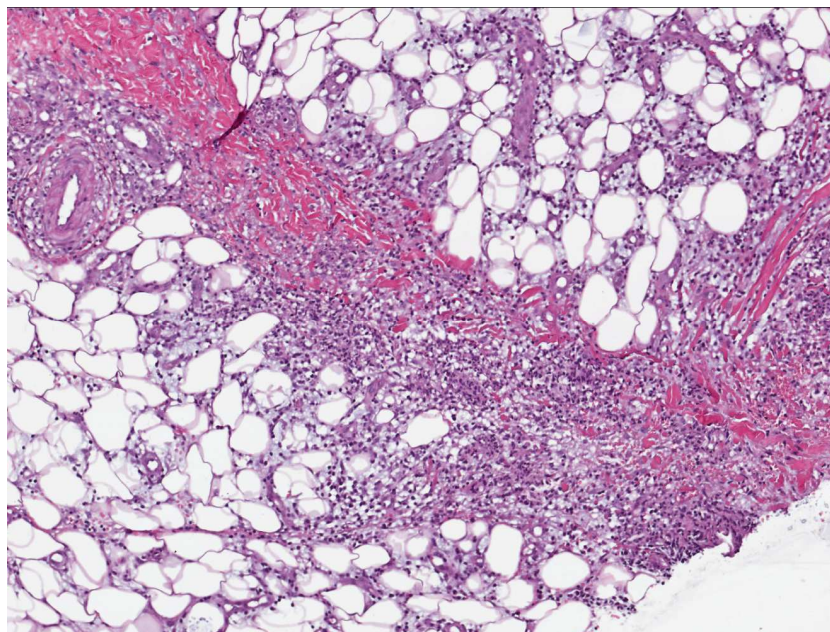


Figura 1. Panniculite settale senza vasculite.



Figura 2. Noduli eritematosi bilaterali, ma non perfettamente simmetrici, in diverse fasi evolutive. I noduli subiscono nel tempo un viraggio cromatico al rosa spento in fase subacuta e quindi al bluastro in fase di risoluzione (eritema contusifforme).

Bibliografia

1. Requena L, Requena C. Erythema nodosum. *Dermatol Online J* 2002;8(1):4.
2. Jones JV, Cumming RH, Asplin CM. Evidence for circulating immune complexes in erythema nodosum and early sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1974;278:212-219.
3. Weinstein M, Turner D, Avitzur Y. Erythema nodosum as a presentation of inflammatory bowel disease. *CMAJ* 2005;173:2.