



Descrizione e studio di due pazienti con insolite ulcerazioni croniche agli arti inferiori

Federica Derlino, Camilla Vassallo, Giovanni Borroni

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

Descrizione e studio di due pazienti con insolite ulcerazioni croniche agli arti inferiori

La necrobiosi lipidica è una malattia granulomatosa degenerativa di origine ancora sconosciuta, caratterizzata da una frequente, ma non esclusiva, associazione con il diabete. La malattia, che si manifesta più frequentemente nei giovani adulti, con particolare predilezione per il sesso femminile, si caratterizza clinicamente per la comparsa soprattutto agli arti inferiori di una placca eritemato-giallastra, dai margini ben definiti, di aspetto lucido, atrofico, attraversata da numerose teleangectasie e che può talora andare incontro ad ulcerazione. L'evoluzione ulcerativa può essere una complicanza della necrobiosi lipidica e, solo eccezionalmente, manifestazione d'esordio. Descriviamo due casi di ulcerazione come manifestazione d'esordio di necrobiosi lipidica, analizzando, in riferimento alla letteratura, analogie e differenze e tracciando un possibile percorso diagnostico differenziale da seguire nell'inquadramento di tali lesioni.

Report of two cases of atypical chronic ulceration of lower legs

Necrobiosis lipoidica is a rare, degenerative, granulomatous disease of unknown origin mainly, but not exclusively, affecting diabetics. It appears mainly in young adults and it's more common in females than males. The lesion is characterized by a round or oval plaque that grows peripherally to become more and more atrophic, teleangectatic and yellowish in the center with an elevated, erythematous edge. The main complication of necrobiosis lipoidica is represented by ulceration which can be exceptionally the first manifestation of the disease. We describe two cases of ulceration as first manifestation of necrobiosis lipoidica, reviewing literature and focusing on the most relevant blood and instrumental tests in order to reach the correct diagnosis.

Introduzione

La necrobiosi lipidica (malattia di Oppenheim-Urbach) è una malattia granulomatosa degenerativa, di origine ancora sconosciuta, interessante il tessuto connettivo. La patologia si manifesta principalmente nei giovani adulti ed è tre volte più frequente nel sesso femminile. Molto frequentemente si associa a diabete: è stato infatti osservato che circa il 75-80% dei pazienti che presentano necrobiosi lipidica (so-

prattutto nella sua localizzazione a livello del piatto tibiale) è affetto da diabete mellito o lo svilupperà. Si tratta tuttavia di un'afezione relativamente rara in quanto colpisce solo lo 0.3% dei diabetici [1-2].

Clinicamente, nella forma di più comune riscontro, la necrobiosi lipoidica si manifesta con la comparsa di una placca dura, di aspetto lucido, atrofico, leggermente depressa rispetto alla cute circostante, di colore eritemato-giallastro, attraversata da numerose teleangectasie. I margini risultano ben delimitati, eritemato-violacei e rilevati. Le sedi maggiormente colpite sono la regione pretibiale, il tronco ed il glande, pur annoverandosi anche forme disseminate. Le placche sono generalmente asintomatiche anche se sono riportati casi associati a sintomatologia algica e presentano come complicanza più frequente l'ulcerazione, che risulta essere, eccezionalmente, anche manifestazione d'esordio.

L'aspetto istopatologico che la contraddistingue è rappresentato dai granulomi a palizzata localizzati eminentemente nel derma profondo. Si tratta di foci di elementi linfocitari che, talora anche in presenza di un discreto infiltrato infiammatorio plasmacellulare, vanno a delimitare delle centrali aree di maggiore eosinofilia corrispondenti a collagene degenerato e ialinizzato. Questo collagene sclerotico che costituisce il centro del granuloma rende ragione, insieme anche al possibile concomitante assottigliamento dell'epidermide, dell'aspetto clinico atrofico e lucido delle lesioni, mentre il caratteristico colore rosso-giallastro è attribuibile al processo infiammatorio ed alla degenerazione adiposa caratterizzata dalla presenza di istiociti schiumosi. Il processo infiammatorio, infatti, si localizza soprattutto nel derma profondo per poi estendersi parzialmente anche all'ipoderma (con interessamento prevalentemente settale) ed al derma superficiale. È infine documentabile anche un processo vasculitico nelle lesioni recenti [1-3]. Attualmente non sono ancora noti i meccanismi eziopatogenetici in grado d'innescare lo sviluppo della malattia. Le ipotesi maggiormente accreditate vedono coinvolti il fenomeno vasculitico al quale si sommerebbero eventuali anomalie del collagene e, per i diabetici, la microangiopatia. Risale inoltre al 2008 l'ipotesi infettiva suffragata dal ritrovamento di borrelie a livello intralesionale [4].

Il percorso diagnostico si basa fondamentalmente sulla clinica e sull'esame istopatologico, considerando come principali diagnosi differenziali i granulomi anulari disseminati e la sarcoidosi cutanea.

Decorso e prognosi della malattia sono molto positivi: si osserva infatti in un 20% dei casi una risoluzione spontanea del quadro ed in tutti gli altri una eccellente risposta ai corticosteroidi topici ad alta potenza o sistemici (da scegliere sulla base delle comorbidità del paziente), ad immunosoppressori quali ciclosporina A, tacrolimus ed anche modulatori del TNF α quali l'infliximab.

Descriviamo i casi di 2 pazienti afferiti presso la Clinica Dermatologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia per la comparsa di ulcerazioni croniche degli arti inferiori di difficile inquadramento diagnostico rivelatesi essere manifestazioni d'esordio di necrobiosi lipoidica. L'obiettivo è quello di inquadrare i due diversi casi in termini di analogie e diversità, documentando il preciso iter diagnostico multidisciplinare e sottolineando l'eccezionalità dell'esordio ulcerativo nella necrobiosi lipoidica.

Casi clinici

Il primo caso è rappresentato da una donna di 69 anni, ex fumatrice, ipertesa, con anamnesi patologica remota di IMA setto-apicale, afferita presso la Clinica Dermatologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, per la comparsa al terzo medio della gamba sinistra, in sede di pregresso traumatismo (verificatosi circa 2 mesi prima e guarito con restitutio ad integrum) di eritema, edema e focale ulcerazione (Figura 1). La lesione ulcerativa era di piccole dimensioni, forma ovalare e presentava margini netti, non eritematosi né rilevati. Il fondo dell'ulcera era inoltre ricoperto da un induito fibrinoso. La lesione non si associava a sintomatologia algica, ma anzi la cute perilesionale risultava sclerotica ed ipoestesica. L'ulcera, trattata in prima istanza con i farmaci topici di comune impiego per

le ulcere vascolari (sulfadiazina d'argento e collagenasi), mostrava una scarsa risposta alla terapia sviluppando anzi un progressivo peggioramento. Tale aspetto ha reso necessario intraprendere un iter diagnostico multidisciplinare al fine di indagare la natura delle lesioni. Si è quindi proceduto alla valutazione del quadro vascolare attraverso un ecocolor doppler artero-venoso che ha documentato una regolare pervietà dei vasi, assenza di TVP e di segni flebitici. È stato eseguito un tampone cutaneo, risultato positivo solo per *Candida* spp. trattate con successo con fluconazolo 100mg/die 16 giorni. Al termine della cura, un nuovo esame colturale da tampone cutaneo eseguito sull'ulcera, risultava negativo. Sono stati quindi svolti esami ematochimici generali, tra cui glicemia, curva glicemica, Hb glicata e più specifici, quali sierologia per HCV ed HBV ed un pannello per l'autoimmunità (comprendente ANA, ENA, crioglobulinemia, BP 180, BP 230), risultati tutti negativi o nella norma. Sono state infine svolte una visita neurologica che non ha documentato segni di neuropatia in atto ed una visita allergologica con patch tests, anch'essi ad esito negativo. Si è ritenuto pertanto opportuno effettuare una biopsia cutanea tipo punch per dirimere il quadro ancora poco chiaro. L'esame istopatologico ha evidenziato la presenza nel derma profondo dei caratteristici granulomi a palizzata delimitanti aree di collagene e tessuto adiposo degenerato, consentendo di porre diagnosi di necrobiosi lipidica (Figura 2). Si è ottenuta quindi una ottima risposta clinica con rapido miglioramento dopo trattamento con steroide sistemico, prednisone 25 mg/os/die; dopo circa 1 mese di trattamento si è ottenuta chiusura completa dell'ulcera per cui si è sospesa la terapia steroidea. Ad un controllo a tre mesi, la paziente non ha presentato recidive, pur persistendo un'area di ipoestesia e di sclerosi localizzata in sede dell'ulcera pregressa.

Il secondo caso è invece rappresentato da un uomo di 59 anni, diabetico (diabete mellito di tipo II in terapia con ipoglicemizzanti orali), iperteso e fumatore, affetto presso la Clinica Dermatologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, per la comparsa al terzo medio della gamba sinistra, su cute integra, in assenza di pregresso traumatismo di una ulcera. La lesione presentava margini netti, eritemato-violacei, aveva un fondo ricoperto da un induito fibrinoso e si associava ad una intensa sintomatologia dolorosa (Figura 3). Anche in questo caso, un primo approccio terapeutico con i farmaci topici di comune impiego nelle ulcere di origine vascolare non solo portava ad una scarsa risposta ma determinava anzi un peggioramento del quadro clinico, rendendo necessario intraprendere un percorso diagnostico multidisciplinare. Il paziente ha pertanto svolto una visita chirurgica vascolare con Ecocolor doppler artero-venoso, che hanno documentato l'assenza di segni di insufficienza venosa e TVP in atto e la validità dei polsi periferici. Sono stati eseguiti quindi un tampone cutaneo, risultato negativo, ed esami ematochimici generali, con particolare attenzione al profilo glicemico, che ha rivelato un buon controllo terapeutico della glicemia e più specifici quali sierologia per HCV ed HBV, ANA, ENA e crioglobulinemia, risultati negativi e nella norma. È stata pertanto svolta, come nel caso precedente, una biopsia cutanea che ha messo in evidenza anche in tale circostanza la presenza di granulomi a palizzata nel derma profondo, suggestivi di necrobiosi lipidica (Figura 4). A causa della condizione di diabete del paziente e comunque la localizzazione circoscritta della malattia, si impostava terapia con steroide topico di classe IV di potenza (clobetasolo propionato) in iniezioni intralesionali con triamcinolone acetone 40 mg (diluito 1:2) e pentossifillina per os (400mg/die), che ha portato ad un rapido miglioramento del quadro clinico.

Discussione

La necrobiosi lipidica è una malattia granulomatosa degenerativa di origine ancora sconosciuta, caratterizzata da una frequente ma non esclusiva associazione con il diabete. La sua manifestazione clinica più comune consiste in una placca eritemato-giallastra, dai margini ben definiti e rilevati, di a-

spetto lucido, atrofico, porcellanaceo, attraversata da numerose teleangectasie arboriformi. L'ulcerazione ne rappresenta la complicanza principale, pur essendo evenienza rara. Ancor più raramente l'ulcerazione stessa si presenta come isolata manifestazione di esordio della malattia, ostacolando il riconoscimento della patologia sottostante per la mancanza di aspetti clinici patognomici, come per la più tipica lesione in placca. In un lavoro di review sulle ulcere cutanee pubblicato nel 2006, Panuncialman e Falanga includono l'ulcera in corso di necrobiosi lipodica tra quelle di natura infiammatoria. Nell'articolo questi autori definiscono alcuni importanti criteri clinico-diagnostici dell'ulcera da causa infiammatoria, quali: la presenza di livedo reticolare o microlivedo, la sede inusuale di lesione, la presenza di margini eritemato-violacei, sottominati ed irregolari, l'assenza di segni di insufficienza venosa, di neuropatia, di traumatismi ripetuti e la presenza di polsi arteriosi validi [5]. Tuttavia non sempre tali criteri risultano essere efficaci o comunque esaustivi, poiché, come nei casi da noi descritti, possono essere assenti oppure possono non essere sufficienti ad individuare con immediatezza, nell'ambito delle cause infiammatorie, la diagnosi precisa. Appare dunque necessario procedere con un percorso diagnostico differenziale multidisciplinare che porti alla progressiva esclusione delle differenti cause infiammatorie di ulcerazione, confermando in ultimo la natura della lesione attraverso il dato istopatologico.

Nei due casi presentati il percorso diagnostico differenziale è partito dall'esame obiettivo che ha però rivelato solo nel secondo un aspetto suggestivo di ulcera infiammatoria non su base vascolare, rappresentato dai margini eritemato-violacei della lesione. In entrambi i casi sono risultate indicative sia l'assenza di risposta sia il peggioramento clinico dopo l'impiego dei comuni presidi terapeutici topici per le ulcere di natura vascolare. Si è poi ritenuto opportuno procedere nel percorso diagnostico differenziale escludendo le cause vascolari, essendo queste le più frequenti, attraverso una visita chirurgica vascolare e soprattutto un Ecocolor Doppler, che hanno rilevato l'assenza di segni di insufficienza venosa e la presenza di polsi periferici validi (aspetti peraltro che avvalorano indirettamente l'ipotesi di ulcera infiammatoria). L'esecuzione di un tampone cutaneo è da considerarsi aspetto diagnostico fondamentale al fine di escludere eventuali superinfezioni che ostacolano la guarigione della lesione.

Esclusa l'eziologia vascolare, sono stati ritenuti opportuni esami ematochimici mirati a valutare la presenza di fattori di rischio, stati autoimmunitari e/o infettivi in grado di alterare l'equilibrio rigenerativo cutaneo favorendo la formazione o il mantenimento dell'ulcera. Particolare rilevanza è stata attribuita soprattutto al profilo glicemico, la cui alterazione può costituire un indizio per sospettare la necrobiosi lipoidica, alla valutazione di ANA, ENA, crioglobuline e della sierologia per HBV ed HCV. Nel primo caso sono stati svolti anche un dosaggio degli auto-anticorpi per il pemfigoide bolloso ed una visita allergologica con patch tests per escludere rispettivamente un pemfigoide bolloso ed una DAC a seguito della comparsa di alcune lesioni vescico-bollose ai margini dell'ulcera. La visita neurologica, svolta sempre nell'iter diagnostico della prima paziente, era invece volta ad indagare la presenza di una eventuale neuropatia sottesa all'ulcera, vista l'ipoestesia perilesionale.

In entrambi i casi la scelta finale di eseguire una biopsia delle lesioni è risultata dirimente.

Mettendo a confronto le caratteristiche cliniche dei due pazienti, è possibile osservare come casi con contesto clinico di partenza differente, abbiano in realtà dimostrato analogie di presentazione, evoluzione clinica e di risposta terapeutica. In particolare si può concludere che l'ulcerazione come manifestazione d'esordio di necrobiosi lipoidica è un evento raro ma possibile, che rivela un'assenza di correlazione temporale tra il momento della diagnosi di necrobiosi lipoidica e l'insorgenza della complicanza (l'ulcerazione). In letteratura si sottolinea, invece, come sia presente un intervallo temporale medio di circa 8-9 mesi tra l'eventuale momento diagnostico di diabete e la comparsa della necrobiosi lipoidica [6]. La comparsa della complicanza ulcerativa non risulta dipendere da uno scarso controllo glicemico come abbiamo osservato anche nei nostri casi. dove la prima paziente era normoglicemica mentre il secondo paziente, pur essendo diabetico, aveva un ottimo controllo della glicemia. La pre-

senza di un pregresso traumatismo fungerebbe da fattore scatenante o, come per il primo caso descritto, smascherante, determinando la formazione ed il mantenimento dell'ulcera a causa di una acquisita maggiore fragilità epidermica che si somma al già presente fenomeno vasculitico-infiammatorio [6]. Tuttavia non sempre questo dato anamnestico è presente e il fattore scatenante l'ulcerazione risulta sconosciuto per cui l'ulcera, come osservato nel secondo paziente, avverrebbe in completa assenza di eventi traumatico-lesivi locali di qualsiasi natura, in una maniera che potrebbe essere definita idiopatica.

Tabelle e figure



Figura 1. Paziente 1: comparsa al terzo medio della gamba sinistra di edema, eritema, focale ulcerazione con margini netti e fondo fibrinoso.

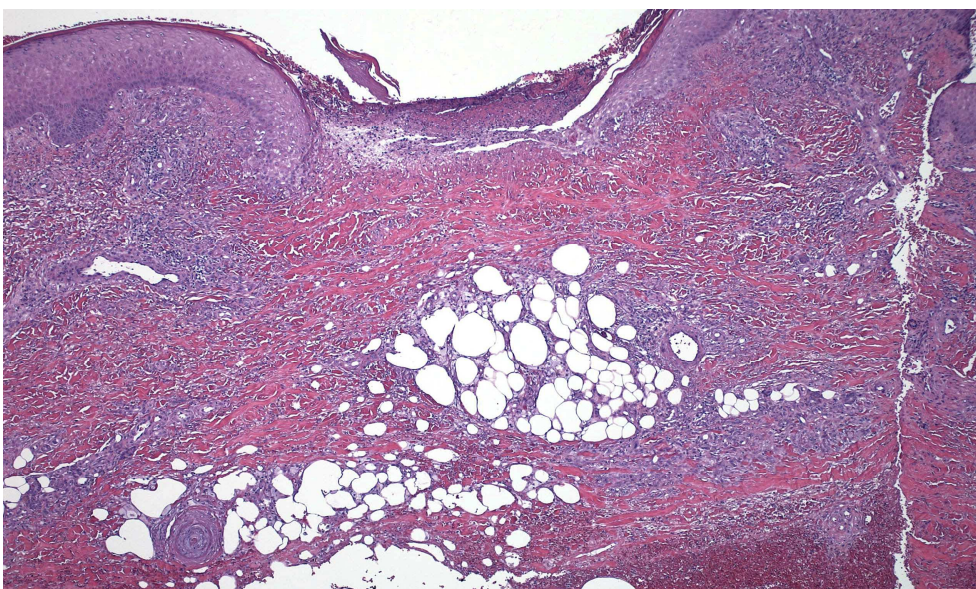


Figura 2. Paziente 1: presenza di ulcerazione e, a livello dermico ed ipodermico, di infiltrato granulomatoso costituito da elementi linfocitari, istiocitari, plasmacellulari e da cellule giganti che si dispongono a palizzata attorno a focolai di necrosi connettivale e di degenerazione adipocitaria pseudo-cistica (Ematossilina-eosina 4X).



Figura 3. Paziente 2: comparsa al terzo medio della gamba sinistra di ulcerazione dai margini netti, eritemato-violacei e dal fondo coperto da induito fibrinoso.

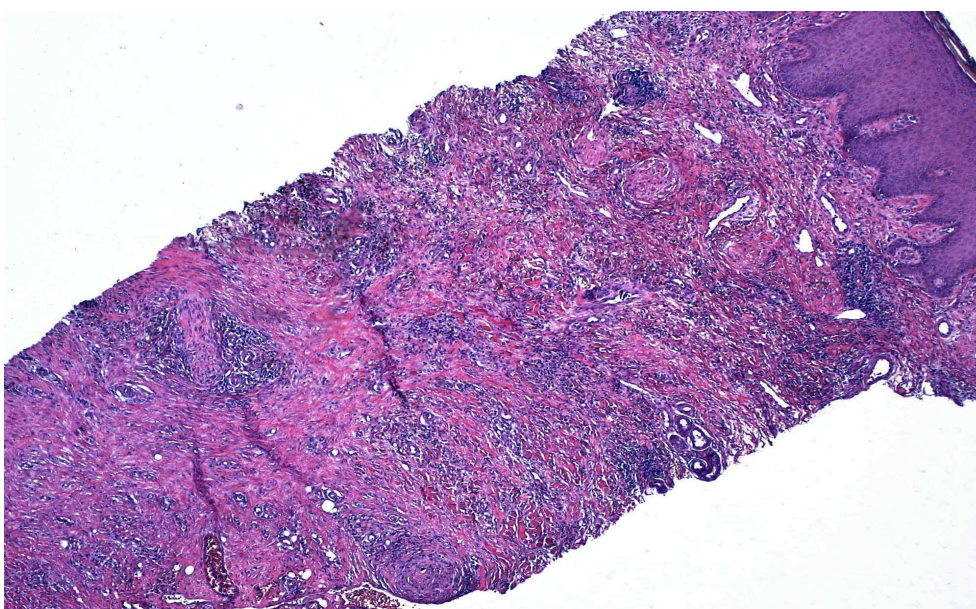


Figura 4. Paziente 2: presenza a livello dermico ed ipodermico di infiltrato granulomatoso disposto a palizzata attorno ad aree di focale degenerazione connettivale (Ematossilina-eosina 4X).

Bibliografia

1. Grosshans E. Necrobiosi lipidica (malattia di Oppenheim-Urbach). In: Dermatologia e malattie sessualmente trasmesse. Elsevier, Paris 2004.
2. Peyrì J, Moreno A, Marcoval J. Necrobiosis lipidica. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26:87-89.
3. Pei-Shan Y, Kuo-Hsien W, Wei-Yu C et al. The many faces of necrobiosis lipidica: a report of three cases with histologic variations. *Derm Sinica* 2011;29:67-71.
4. Eisendle K, Baltaci M, Kutzner I H et al. Detection of spirochaetal microorganisms by focus floating microscopy in necrobiosis lipidica in patients from central Europe. *Histopathology* 2008;52:877-884.
5. Panuncialman J, Falanga V. Basic approach to inflammatory ulcers. *Dermatologic Therapy* 2006;19:365-376.
6. Dwyer CM, Dick D. Ulceration in necrobiosis lipidica – a case report and study. *Clin Exp Derm* 1993;18:366-369.