



Sviluppo di carcinoma timico in un paziente affetto da *Chilblain Lupus* (CHLE): studio di un caso

Francesca Bertoldo, Beatrice Cattrini, Camilla Vassallo, Giovanni Borroni

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

Sviluppo di carcinoma timico in paziente affetta da Chilblain Lupus (CHLE): studio di un caso

Il *Chilblain Lupus* è una forma rara di *lupus* eritematoso cutaneo cronico. In letteratura sono riportati sia casi sporadici che familiari, in particolare sono state individuate due famiglie con ereditarietà autosomica dominante legate ad alterazione del gene TREX-1. Solitamente le lesioni si presentano con il primo freddo e nei periodi umidi e, a differenza dei geloni comuni, non vanno incontro a remissione totale nel periodo primaverile-estivo. Clinicamente si osservano papule e placche eritemato-violacee localizzate in sedi acrali più esposte al freddo, in particolare sul dorso e sulle dita delle mani, ma anche ai piedi, al naso, alle orecchie e, solo eccezionalmente, al tronco. Descriviamo il caso di una donna di 41 anni che ha sviluppato un CHLE per cui è stata trattata per tre anni con buoni risultati clinici con idrossiclorochina e steroidi sistemici durante il periodo invernale; a tre anni dalla diagnosi, tuttavia, in concomitanza con un peggioramento del quadro clinico, presenta segni sistemici di neoformazione mediastinica, poi diagnosticata come carcinoma timico. In conclusione si discute sulla possibile correlazione tra CHLE e carcinoma timico. Una revisione della letteratura evidenzia come questo sia il primo caso riportato di associazione tra CHLE e carcinoma timico.

Development of invasive and metastasizing thymoma in a patient affected by Chilblain Lupus (CHLE): a case report

Chilblain lupus erythematosus (CHLE) is a rare, chronic form of cutaneous *lupus* erythematosus. Sporadic cases and two families with autosomal dominant-inherited CHLE have been reported. Generally, lesions occur at first during cold or damp periods and clinically resemble idiopathic chilblain, however they do not remit completely during spring-summer-time. Intense red-violaceous papules and plaques develop on the backs of acral areas such as hands and fingers, but also on feet, nose, ears and very rarely on trunk. We describe a 41-year-old women who developed CHLE and was treated with hydroxychloroquine and systemic steroids. Three years later she presented an invasive and metastasizing thymoma. A discussion about the possible relationship between the two diseases is made. This is the first report of the association of the two conditions.

Introduzione

Il *Chilblain Lupus* (CHLE) è una forma rara di *lupus* eritematoso cutaneo cronico, descritto per la prima volta da Hutchinson nel 1888 [1]. Solitamente le lesioni si presentano con il primo freddo e nei periodi umidi e, differenza dei geloni comuni, non vanno incontro a remissione totale nel periodo primaverile-estivo. Clinicamente si osservano papule e placche eritemato-violacee localizzate in sedi acrali più esposte al freddo, in particolare sul dorso e sulle dita delle mani, ma anche al naso, alle orecchie e, solo eccezionalmente, al tronco [2]. Anche il piede può essere interessato; in tal caso le lesioni interessano la pianta e i talloni e tendono a evolvere più rapidamente verso la necrosi rispetto alle altre localizzazioni [3]. Talora queste lesioni possono ulcerarsi, evolvere in placche atrofiche o, meno frequentemente, in lesioni ipercheratosiche [4]. Il CHLE può accompagnare un *lupus* eritematoso discoide (LED) o altre forme di *lupus* cutaneo (CLE) e la progressione verso una forma sistemica (SLE) è stimata pari al 20% o maggiore se coesistono altre forme di CLE [4]. L'esame istologico presenta infiltrato linfocitario nel derma superficiale e in sede perivascolare con vasculite linfocitaria; sono inoltre presenti reperti tipici del *lupus* come un interessamento dell'interfaccia e deposito di IgM, IgA e C3 alla giunzione dermo-epidermica, e depositi perivascolari di C3 e fibrinogeno [5]. Mancano invece l'edema del derma papillare, la necrosi cheranocitaria e l'interessamento delle ghiandole eccrine, caratteristiche tipiche del gelone comune. Le anomalie immunologiche sono frequenti, ma non rappresentano un rischio per lo sviluppo del LES [2]. Un'ipergammaglobulinemia è stata osservata in oltre i due terzi dei pazienti, il FR è positivo in oltre il 50% dei casi; inoltre sono state riportate frequenti positività agli anticorpi anti-nucleo e anti-Ro/SSA [6]. In letteratura sono riportati casi di *Chilblain Lupus* sporadico e casi familiari con ereditarietà autosomica dominante. Nelle forme familiari si è riscontrata una mutazione missenso nel gene TREX1 sul cromosoma 3p, il quale gioca un ruolo importante nel processo apoptotico del ss-DNA danneggiato dalle granzyme prodotte dai linfociti citotossici e NK [7]. Verosimilmente la persistenza di ss-DNA potrebbe favorire la formazione di autoanticorpi anti-DNA. Fatta eccezione per la forma *lupus* autosomica recessiva legata al deficit del complemento, il *chilblain lupus* familiare rappresenta l'unica forma di *lupus* monogenetica [8].

Recentemente si è riscontrata la stessa mutazione del gene TREX1 nella sindrome di Sjogren, nel *lupus* sistemico e nella sindrome di Aicardi-Goutieres (AGS) [9]. Inoltre, ultimamente, è stata individuata in una famiglia con *Chilblain Lupus* ereditario una mutazione a carico del gene SAMHD1 [10]. La patogenesi del CHLE sporadico non è del tutto nota. La vasocostrizione e l'insulto micro vascolare indotto dal freddo sembrano essere i fattori scatenanti; l'occlusione del letto capillare con scarsa circolazione e la presenza di aggregati cellulari nel sangue inducono all'iperviscosità e alla stasi [2, 3]. Gli studi di *imaging* condotti con angio-RM rivelano riduzione della perfusione in sede falangea, che torna normale dopo somministrazione di calcio-antagonisti. Questi problemi di microcircolazione possono essere aggravati da anomalie immunologiche come l'ipergammaglobulinemia, presenza del fattore reumatoide o di altri autoanticorpi [2]. Diversi studi hanno sottolineato la correlazione con l'anoressia e con le diete ipocaloriche, soprattutto quando integrate con simpatico-mimetici. Infatti quest'ultimi, inducendo vasocostrizione, favoriscono ipoperfusione e stasi [2, 11].

La diagnosi differenziale del CHLE include i geloni idiopatici, la vasculite acrale, le crioglobulinemie, le lesioni cutanee dopo embolizzazione da cristalli di colesterolo e il *lupus* pernio di Besnier [2-3, 5]. Su e colleghi hanno proposto due criteri diagnostici maggiori (lesioni cutanee in sede acrale indotte dal freddo o dall'umidità e evidenza di LE all'esame istologico o all'immunofluorescenza indiretta) e quattro criteri minori (coesistenza di SLE o DLE, risposta alla terapia anti-LE, assenza di crioglobuline o altre agglutinine a freddo). Per la diagnosi sono necessari entrambi i criteri maggiori e un criterio minore [5].

La maggior parte dei pazienti risponde bene alla terapia sintomatica. Il primo provvedimento terapeutico consiste nella protezione dal freddo con indumenti adeguati. I calcio antagonisti inducono buoni risultati sia nei pazienti con geloni idiopatici che in quelli con CHLE, poiché contrastano la vasocostrizione [2]. Sono inoltre stati utilizzati con successo gli steroidi sia topici che sistemici, il micofenolato mofetile, gli agenti immunosoppressivi locali come il tacrolimus o il pimecrolimus e la pentossifillina [2, 12]. L'uso degli antimalarici, molto efficaci sulle tipiche lesioni del LED, risulta più controverso [2].

Caso clinico

È giunta alla nostra osservazione nel mese di dicembre 2007 presso la Clinica Dermatologica dell'IRCCS San Matteo di Pavia una donna caucasica di 41 anni per la comparsa di chiazze e papule eritemato-violacee al dorso e alle dita delle mani accompagnate da prurito moderato. L'anamnesi remota era muta per patologie internistiche e dermatologiche di rilievo.

Il primo sospetto clinico, in considerazione del periodo invernale in cui ci trovavamo, fu quello che si trattasse di semplici geloni idiopatici; tuttavia le lesioni rimanevano fisse, cioè miglioravano ma non scomparivano mai completamente e persistevano nonostante l'arrivo della stagione primaverile. Queste caratteristiche cliniche depongono per la presenza di una condizione sistemica predisponente e per la diagnosi differenziale sono state considerati principalmente il *lupus* cutaneo variante geloni, la crioglobulinemia e la vasculite acrale. L'esame istologico ha mostrato la presenza di un infiltrato infiammatorio, costituito da linfociti, disposto nel derma superficiale e in sede perivascolare, con il coinvolgimento delle pareti vasali a costituire una vasculite linfocitaria, e un modesto coinvolgimento dell'interfaccia dermo-epidermica. L'assenza di edema del derma papillare, dei cheratinociti necrotici e dell'interessamento delle ghiandole eccrine, permettevano di porre diagnosi di *lupus*-gelone e di escludere quella di gelone idiopatico. Tale quadro istologico, anche in considerazione del quadro clinico, era fortemente suggestivo di *Chilblain lupus* e tale diagnosi veniva confermata dall'immunofluorescenza diretta. Gli esami ematochimici mostravano forte positività ANA (1:320) e modico rialzo della VES, mentre anticorpi anti ds-DNA, anti-ro-SSA, anti-La-SSB, anti-sm, anti-RNP anticardiolipina, antifosfolipidi, crioglobuline e criofibrinogeno erano negativi, così come il reuma-test. Sono stati consigliati mezzi fisici di protezione dal freddo e veniva impostata terapia sistemica con idrossiclorochina 200 mg/die e corticosteroidi per uso topico, tuttavia tali provvedimenti erano insufficienti a controllare il quadro clinico e la terapia orale era implementata con una bassa dose di prednisone. Negli anni seguenti la paziente andava incontro, durante la stagione invernale, ad esacerbazione delle lesioni cutanee che si erano estese anche a dorso, orecchie e piedi, ma la terapia (idrossiclorochina e prednisone) consentiva un buon controllo clinico della malattia. Nel 2008 la paziente sviluppava anche fotosensibilità, con comparsa di una chiazza alopecica al cuoio capelluto, suggestiva di *lupus*. Nel maggio 2009 si osservava comparsa di eruzione eritematosa a farfalla al volto e dita a bacchetta di tamburo; tra le indagini di controllo consigliate viene eseguito un RX del torace, che mostra una bozzatura del profilo cardio-aortico medio di sinistra. A successive indagini strumentali si evidenziava un processo espansivo mediastinico che, all'esame istologico, è risultato essere un carcinoma timico. Attualmente la paziente si trova in stadio di malattia avanzata, con estese metastasi cerebrali. Non ha più avuto manifestazioni dermatologiche, ed è stata sottoposta a cicli di polichemioterapia ancora in atto e terapia steroidea sistemica cronica.

Discussione

Il *lupus* eritematoso è un disordine immunitario caratterizzato dalla perdita di tolleranza verso gli antigeni *self* nucleari, citoplasmatici e della superficie cellulare e dalla conseguente produzione di autoanticorpi diretti verso questi antigeni [13]. Il timo occupa un ruolo centrale nella biologia dei linfociti T: i progenitori T migrano in questa sede alla nona settimana di gestazione e qui maturano attraverso il riarrangiamento del TCR, che genera la restrizione MHC e l'autotolleranza verso gli antigeni *self* [14]. Le associazioni tra anomalie morfologiche del timo e vari disordini autoimmuni sono ben documentate. Oltre al tradizionale legame con la Miastenia Gravis (MG), sono riportate numerose associazioni con casi di LES, tiroidite di Hashimoto e sindrome di Addison [15]. Il LES è associato sia a forme indolenti che a forme invasive e metastatizzanti di carcinoma timico [16]. La timectomia, che spesso rappresenta l'unica opzione terapeutica per i pazienti con timoma o carcinoma timico, può determinare effetti contrastanti e difficilmente interpretabili sul decorso del LES: nella maggior parte dei casi il *lupus* va incontro ad esacerbazione o rimane stabile, mentre in rarissimi casi è andato incontro a remissione [17]. Inoltre sono stati riportati alcuni casi in cui il LES si è sviluppato *ex novo* dopo timectomia per MG [18]. Il *Chilblain Lupus* è una rara forma di *lupus* cutaneo cronico che insorge più frequentemente in donne adulte ed è favorita dal freddo e dai climi umidi.

Il caso clinico da noi presentato mostrava reperti clinici, istologici e di immunofluorescenza diretta compatibili con la diagnosi di *lupus* eritematoso cutaneo, variante geloni. Le papule e le placche eritemato-violacee, inizialmente localizzate solo al dorso e alle dita delle mani, hanno interessato progressivamente il piede, le orecchie e il dorso, ma i cicli di idrossiclorochina e prednisone consentivano un buon controllo del quadro clinico cutaneo. Negli anni successivi la diagnosi, la paziente ha sviluppato fotosensibilità con chiazze di alopecia successive all'esposizione solare e *rash* malare a farfalla, ma non sintomi a carico di organi interni [19]. Durante tutte le fasi della malattia la paziente ha mantenuto la sola positività ANA mentre ENA, anticorpi anti DNA-ds, anticardiolipina e altri autoanticorpi si sono sempre risultati negativi. Sebbene diversi studi correlino il CHLE a positività per gli anticorpi anti-ro/SSA, nel nostro caso sono rimasti negativi [6]. L'utilizzo dell'idrossiclorochina in monoterapia è risultata, anche nel nostro caso come in altri riportati in letteratura, inadeguata a controllare il quadro clinico, mentre l'aggiunta di prednisone ha indotto un miglioramento cutaneo e la riduzione del titolo anticorporeale ANA [2]. Dopo circa tre anni dalla diagnosi, durante indagini di controllo consigliate a seguito del peggioramento del quadro clinico, le viene diagnosticato un carcinoma timico. Al momento della diagnosi, la neoformazione timica era già estesa localmente a invadere le strutture adiacenti; non è noto da quanto tempo la paziente avesse questo tumore e si può solo supporre che si sia sviluppato contemporaneamente al CHLE e non successivamente.

In letteratura non sono mai stati riportati casi di *Chilblain Lupus* associati a neoplasia timica, tuttavia, è ben documentata l'associazione LES-timoma [15] e LES-carcinoma timico [16]. Il *Chilblain Lupus* è una rara forma di *lupus* cutaneo e la sua associazione con la neoplasia timica potrebbe rappresentare un'ulteriore conferma del rapporto disturbo timico/malattia autoimmune.

Tabelle e figure



Figura 1. Papule e placche eritemato-violacee sul dorso e sulle dita delle mani della paziente (A) e miglioramento del quadro clinico cutaneo dopo terapia con idrossiclorochina e prednisone (B).

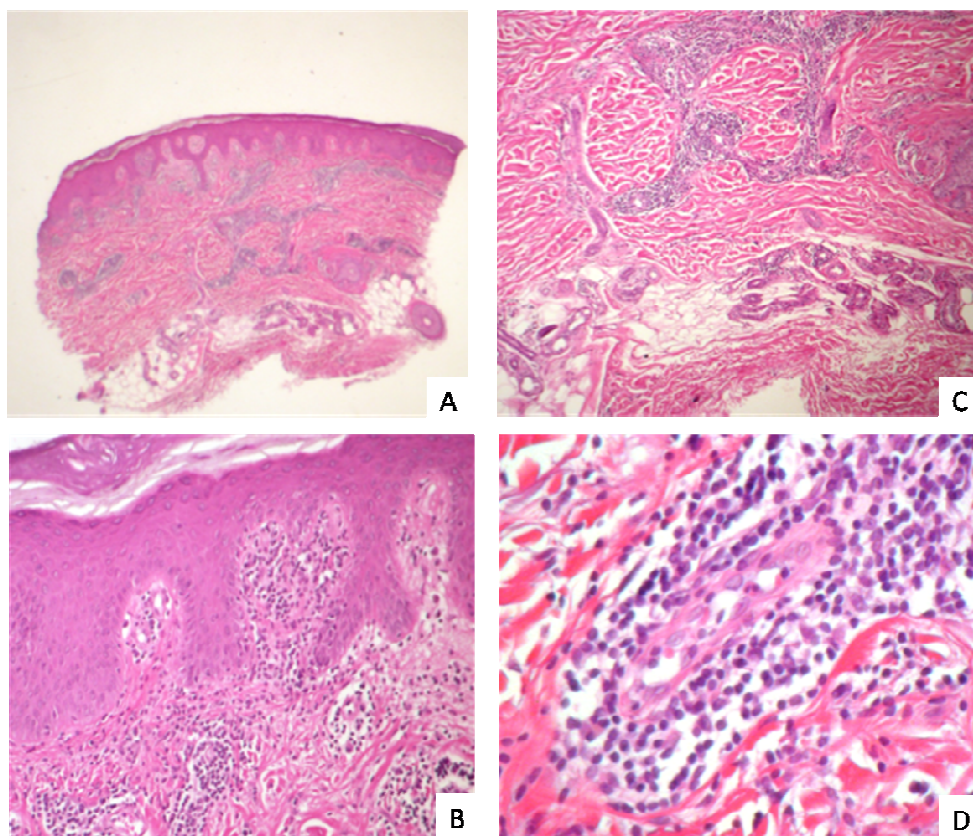


Figura 2. Dermatite perivascolare nel derma superficiale, medio e profondo (A, Ematossilina-Eosina 4x). Nel derma profondo si osserva lo scarso interessamento della ghiandola eccrina (B, Ematossilina-Eosina 40x). Nel derma sub-papillare è presente infiltrato infiammatorio senza tuttavia edema (C, Ematossilina-Eosina 40x). Attorno ed entro le pareti dei vasi si osserva infiltrato linfocitario (vasculite linfocitaria) (D, Ematossilina-Eosina 80x).

Bibliografia

1. Hutchinson J. Harveian lectures on lupus: the varieties of common lupus. *Br Med J*;1:58-63.
2. Hedrich CM, Fiebig B, Hauck FH et al. Chilblain lupus erytematosus. *Clin Rheumatol* 2008;27:949-954.
3. Doutre MS, Beylot C, Beylot J. Chilblain lupus erytematosus:report of 15 cases. *Dermatology* 1992;184:26-28.
4. Obermoser G, sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erytematosus and histopathological correlates. *Lupus* 2010;19:1050-1070.
5. Su WPD, Perniciario C, Rogers RS et al. Chilblain lupus erytematosus: clinical review of the Mayo Clinic experience and proposal of diagnostic criteria. *Cutis* 1994;54:58-63.
6. Franceschini F, Calvara Pinton C, Quinzazini M. chilblain lupue erytematosus associated with antibodies to SSA/Ro. *Lupus* 2010;8:215-207.
7. Lee-Kirsch MA, Chowdhury D, Harwey S. A mutation in TREX1 that impairs susceptibility to granzyme A-mediated cell death underlies familial chilblain lupus. *J Mol Med* 2010; 85:531-537.
8. Lee-Kirsch MA, Gong M, Schulz H et al. Familian Chilblain Lupus, a monogenetic form of cutaneous Lupus Erytematosus, Maps on Chromosome 3p. *Am J of Human Gen* 2010;79:731-737.
9. Rice G, Newman WG. Heterozygous mutations in TREX1 cause familial chilblain lupus and dominant Aicardi-Goutieres syndrome. *Am J Hum Genet* 2010;80:811-815.
10. Ravenscroft JC, Suri M, Rice GI et al. Autosomal dominant inheritance of a heterozygous mutation in SAMHD1 causing familial chilblain lupus. *Am J Med Genet* 2011;155:235-237.
11. White KP, Rothe MJ et al. Perniosis in association with anorexia nervosa. *Pediatr Dermatol* 1994;11:1-5.
12. Boehm I. Chilblain lupus erytematosus: successful treatmentwith mycophenolate mofetil. *Arc Dermatol* 2001;137:235-236.
13. Horwitz DA. Regulatory T cells in Systemic lupus erytematosus: past, present and future. *Art Res & therapy* 2008;10:227-232.
14. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. Cellule e organi del sistema immunitario. In: Immunologia. *UTET*, Torino 2001.
15. Irvine WJ. The tymus in autoimmune disease. *Proc roy Soc Med* 1970;63:63.
16. Steven MM, Westedt ML et al. Systemic lupus erytematosus and invasive tymoma: report of two cases. *Annals Reumatic Diseases* 1984;43:825-828.
17. Boonen A, Rennenberg S. Thymoma-associated sistemic lupus erytematosus exacerbating after tymectomy. A case report and a review of the literature. *Reumatology* 2000;39:1044-1046.
18. Park MJ, Kim YA. Apparance of SLE in patients with Myastenia Gravis following Thymectomy: two cases. *J Korean Med Sci* 2004;19:134-136.