

Eritema nodoso in gravidanza: contributo casistico

M. MAGARÒ - L. SOMMELLA - P. PAPARELLA* - C. GIORLANDINO*

Istituto di Patologia Speciale Medica

Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica*

Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

Introduzione

L'eritema nodoso (EN) è una dermoipodermite nodulare localizzata soprattutto sulla superficie estensoria delle gambe, ad eziologia multipla.

Tra i fattori eziologici sono ben conosciuti: micobatteri, funghi, virus e farmaci come sulfonamidici e contraccettivi orali (Posternak, 1976).

L'EN insorge anche in corso di malattie sistemiche come: sarcoidosi, colite ulcerosa, sindrome di Behçet, morbo di Crohn e morbo di Reiter; è considerato una reazione di ipersensibilità da complessi antigene-anticorpo.

Negli ultimi 15 anni le ricerche si sono concentrate principalmente sull'EN da contraccettivi orali, sebbene questi casi siano pochi se rapportati alla diffusione degli estro-progestinici.

La gravidanza è una causa di EN rara e di recente individuazione: solo 16 casi sono stati descritti in letteratura.

Per questo motivo riteniamo interessante riportare tre casi di EN in gravidanza giunti alla nostra osservazione.

Descrizione dei casi

CASO 1

D.B.R., di 28 anni, terzigravida nullipara, giunse alla nostra osservazione nel corso della terza gravidanza, alla 22ª settimana di gestazione. Al 3º mese,

in seguito alla somministrazione parenterale, ripetuta quattro volte, di 5 mg di 17 beta estradiolo e 250 mg di 17 alfa idrossiprogesterone in associazione, era comparso l'EN ad entrambi gli arti inferiori.

Le due precedenti gravidanze erano state accompagnate da EN. Nella prima gravidanza l'eruzione eritemato-nodulare fu presente dal 1º al 3º mese, epoca in cui la paziente andò incontro ad aborto spontaneo. Nella seconda gravidanza, l'EN comparso al 1º mese fu aggravato dalla somministrazione di 17 beta estradiolo e 17 alfa idrossiprogesterone in associazione, tanto da indurre i medici curanti a praticare aborto terapeutico nel corso del 3º mese di gestazione.

Durante la terza gravidanza i parametri emato-chimici (VES, TAS, PCR, Reuma-test, Waaler-Rose, crioglobuline, immunoelettroforesi etc.) furono nella norma.

Alla 33ª settimana l'EN appariva in netta regressione: da allora e fino all'espletamento del parto i dosaggi dell'estriolo urinario, l'ecografia e il monitoraggio cardiocografico diedero risultati ripetutamente normali.

Una settimana dopo il parto, la somministrazione per via parenterale di un preparato utilizzato per sopprimere la lattazione e contenente noretisterone acetato (20 mg.), testosterone enantato (180 mg.), estradiolo valerianato (8 mg.), estradiolo benzoato (5 mg.), fu seguita

dalla ricomparsa dell'EN, con regressione in 4-5 giorni.

A circa un anno dall'espletamento del parto la somministrazione di progesterone secondo lo schema:

- 25 mg. dal 16° al 18° giorno del ciclo mestruale
- 50 mg. dal 19° al 21° giorno del ciclo mestruale
- 100 mg. dal 22° al 24° giorno del ciclo mestruale

non determinò la comparsa dell'EN.

CASO 2

M.G., di 29 anni, secondigravida primipara, è al momento da noi seguita ambulatorialmente per un EN insorto alla 9° settimana di gravidanza; al compimento del 3° mese (12° settimana) i primi noduli comparsi appaiono già in regressione, ma altri sono in fase florida. Gli esami di laboratorio non fanno sospettare alcuna patologia sottostante.

Durante la precedente gravidanza, la paziente fu ricoverata per un EN insorto una settimana prima del capoparto. Al 2° mese di gravidanza era stata sottoposta ad un ciclo (1 fiala i.m. alla settimana per quattro settimane) di un preparato contenente 17 beta estradiolo e 17 alfa idrossiprogesterone, che determinò la comparsa di un EN regredito senza terapia in circa un mese. Le lesioni eritemato-nodose si ripresentarono tre mesi dopo l'espletamento del parto, pochi giorni prima della ripresa delle mestruazioni.

Durante il ricovero i dati di laboratorio significativamente alterati furono: VES = 35 mm. alla 1° ora; PCR = +++; complessi immuni circolanti = 7,5% di IgG; intradermoreazione di Mantoux = intensamente positiva; linfociti = 40%.

Dopo 45 giorni dall'insorgenza i noduli apparivano in netta regressione.

CASO 3

C.M.P., di anni 28, secondigravida primipara, dal 3° mese di gravidanza lamentò la comparsa di noduli confluenti, rossi, dolenti sulla superficie pretibiale della gamba destra e sulla superficie laterale del terzo superiore della gamba sinistra.

L'EN era in evidente regressione alla 24° settimana e pressoché scomparso alla 30°. Nell'anamnesi familiare è rilevante l'EN sofferto dalla madre in giovane età. Nell'anamnesi ostetrico-ginecologica risultano trattamenti con clomifene per oligomenorrea, HCG ed HMG per sterilità e con 17 beta estradiolo e 17 alfa idrossiprogesterone per un sospetto di minaccia di aborto nel primo trimestre della prima gravidanza: nessuno di questi preparati ormonali determinò la comparsa dell'EN.

Durante la nostra osservazione tutti i parametri ematologici e biochimici furono nella norma o negativi (cell. LE; anticorpi antinucleo ed anti DNA; Mantoux; tampone faringeo ed esame colturale delle feci per i batteri imputabili per l'EN).

Nessuna terapia fu attuata; una ecografia alla 30° settimana risultò normale e la nostra paziente partorì alla 38° settimana.

Discussione

L'EN può occasionalmente accompagnare il decorso della gravidanza. Dal 1971, anno della prima segnalazione (Hannuksela), sono stati descritti 16 casi (Daw, 1971; Wetherhill, 1971; Bombardieri et al., 1977; Langer et al., 1979) di cui solo 5 ricorrenti in successive gravidanze. Nella maggior parte dei casi l'epoca di comparsa è il secondo trimestre di gravidanza, tra il 3° e il 5° mese.

L'osservazione che l'EN è comune in corso di trattamento con contraccettivi orali (Holcomb, 1965; Baden & Holcomb, 1968; Matz, 1967; Kirby, 1972; Darlington, 1973; Taaffe, 1977) induce a considerare gli ormoni femminili responsabili dell'EN in gravidanza.

Inoltre un preparato estro-progestinico di associazione somministrato ripetutamente a due delle nostre pazienti gravide (casi 1 e 2) è stato in grado di scatenare l'eruzione eritematodosa.

Questo andamento, insieme con la ricorrenza dell'EN in successive gravidanze (Daw, Wetherhill, Bombardieri, casi 1 e 3 di Langer, i nostri casi 1 e 2) fa pensare ad un processo di sensibilizzazione agli ormoni: la presenza

del componente estrogenico è necessaria perché la sindrome si manifesti e il progesterone da solo non sarebbe in grado di scatenare l'EN (v. nostro caso 1), che invece conseguirebbe all'associazione dell'estrogeno (es. 17 beta estradiolo) con un progestinico (es. 17 alfa idrossiprogesterone) od un androgeno dalla struttura chimica molto simile (testosterone nel caso 1) a quella del progestativo.

Abbiamo inoltre sospettato un rapporto quantitativo critico tra estrogeni e progestinici, ma le curve dell'escrezione urinaria dei due metaboliti, estriolo e pregnandiolo, dosati ogni quindici giorni (casi 1 e 3) erano sovrapponibili a quelle di una normale gravidanza.

È anche rilevante come la comparsa dell'EN può coincidere con la ripresa dell'attività ormono-sintetica dell'ovaio dopo il parto (caso 2).

In tutte le nostre pazienti è stata condotta un'indagine clinica, strumentale e laboratoristica volta ad accertare eventuali altre cause di EN, in primo luogo la infezione streptococcica, la sarcoidosi, la tbc. In effetti nel caso 2 stata evidenziata una ipersensibilità alla tubercolina.

Si può comunque concludere che la gravidanza da sola può rappresentare un fattore eziologico per l'EN. Un fattore predisponente individuale potrebbe essere responsabile dell'ipersensibilità agli ormoni sessuali o interferire genericamente con la risposta immune, che può essere modificata in gravidanza dall'HCG (Adcock, 1973) e dall'HMG.

L'EN in gravidanza non ha, ad ogni modo, una influenza negativa sulla gestazione o sul parto. Generalmente non è richiesto un trattamento, tranne una blanda terapia sintomatica per il dolore artro-mialgico che è spesso presente alla comparsa della sindrome.

Finalmente, vorremmo porre l'accento sulla necessità di una indagine com-

pleta (tranne gli esami radiografici) per escludere una causa diversa dalla gravidanza, al fine di prevenire ogni possibile complicanza.

Riassunto

La gravidanza è una causa di EN rara e di recente individuazione.

Gli Autori descrivono tre casi di EN in corso di gravidanza ed in assenza di altre condizioni capaci di dare un EN. In due casi l'EN è ricorrente in successive gravidanze.

La patogenesi di questa condizione è incerta: gli ormoni sessuali giocano un ruolo, sebbene un fattore individuale predisponente può causare la reazione di ipersensibilità agli ormoni o interferire con il sistema immunologico.

L'EN non modifica il corso della gestazione o del parto, non richiede trattamento specifico ma la sua presenza giustifica un'indagine volta ad escludere una causa diversa dalla gravidanza.

Summary

It has recently been stated that pregnancy is a rare ethiological factor of EN.

The Authors describe three cases of EN associated with pregnancy, in the lack of other conditions which may cause EN.

Two cases were recurrent and one was in a primiparous woman.

The pathogenesis of this condition is uncertain: sex hormones play a role, although an individual underlying factor may cause the hypersensitivity reaction or interfere with the immune system.

EN does not influence gestation or the foetal outcome; no specific treatment is required but these women must be investigated to exclude underlying causes of EN other than pregnancy.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ADCOCK E. W.: Human Chorionic Gonadotropin: possible role in maternal lymphocyte suppression. - *Science*, 1973; 181: 545.
- 2) BADEN H. P., HOLCOMB E. D.: Erythema Nodosum from oral contraceptives. *Arch. Derm.*, 1968; 98: 634-635.

- 3) BOMBARDIERI S., DI MUNNO O., DI PUNZIO C., PASERO G.: Erythema Nodosum associated with pregnancy and oral contraceptives. - Brit. Med. J., 1977; 1: 1509-1510.
- 4) DARLINGTON L. G.: Erythema Nodosum and oral contraceptives. - Brit. J. Derm., 1974; 90: 209-212.
- 5) DAW E.: Recurrent Erythema Nodosum of pregnancy. - Brit. Med. J., 1971; 1: 44.
- 6) HANNUKSELA M.: Erythema Nodosum: a clinical study of 343 Finnish adult patients. - Ann. Clin. Res. 1971; 3: suppl. 7.
- 7) HOLCOMB F. D.: Erythema Nodosum associated with the use of an oral contraceptive: report of a case. Obstet. Gynec., 1965; 25: 156-157.
- 8) KIRBY J. F., KRAFT J. H.: Oral contraceptives and Erythema Nodosum. - Obstet. Gynec., 1972; 40: 409-410.
- 9) LANGER R., BUKOWSKY I., LIPSHITZ I., ARIELY S., CASPI E.: Erythema Nodosum associated with pregnancy. Case reports. - Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol., 1979; 9: 399-401.
- 10) MATZ M. H.: Erythema Nodosum and contraceptive medication. - New Engl. J. Med., 1957; 276: 351.
- 11) POSTERNAK F.: Etiologies de l'Erytheme Noux. - Rev. Med. Sul. Rom., 1976; 96: 375-381.
- 12) TAAFFE A., FINLAY A. Y., MARKS R.: Erythema Nodosum and oral contraceptives. - Brit. Med. J., 1977; 2: 1353.
- 13) WETHERHILL J. H.: Recurrent Erythema Nodosum of pregnancy. - Brit. Med. J., 1971; 2: 535.