

CASO CLINICO

Problemi di diagnosi differenziale fra malattia di Crohn e colite in Behçet: descrizione di un caso clinico

Problem of differential diagnosis between Crohn's disease and colitis in Behçet's disease: a case report

M.G. Portuesi, M Lancia, L. Ciuffreda

Ambulatorio di Reumatologia, Divisione di Medicina Generale, Ospedale E. Agnelli, Pinerolo (TO)

SUMMARY

Crohn's disease is a chronic intestinal inflammation which can involve all the gastrointestinal tract, but it prefers the terminal ileum and ascendant colon. It is often associated with autoimmunity systemic findings (oral ulcer, arthritis). Behçet's disease is a systemic vasculitis of the small vessels. Its intestinal involvement causes bleeding diarrhoea until possible perforation. It's not easy clinically to distinguish between Behçet's colitis and Crohn's disease. We describe a case report in which the problem of differential diagnosis is still open after two years from the first findings.

Reumatismo, 2010; 62(2):127-130

INTRODUZIONE

La malattia di Crohn è una patologia infiammatoria cronica che può interessare l'intero apparato digerente. L'infiammazione coinvolge tutta la parete del tratto interessato e spesso si estende al vicino mesentere ed ai linfonodi. Più frequentemente interessa il tratto terminale dell'ileo ed il colon. Spesso si associa a disturbi auto-immunitari a livello sistemico, come ulcere orali ed artrite. Sarebbe che la malattia di Crohn sia correlata alla presenza di un locus IBD1 sul cromosoma 16, con possibile associazione tra IBD e geni che codificano per HLA antigeni, TNF, Interleuchine (1, 2). Alcune ricerche fanno presupporre che la malattia sia legata ad un difettoso riassorbimento di materiale lipidico con reazione delle strutture linfatiche della parete intestinale.

Accreditata anche l'ipotesi infettiva, in associazione ad agenti infettivi quali: Mycobacterium paratuberculosis, Paramyxovirus ed Helicobacter species. La diagnosi si basa sulla storia clinica e

l'obiettività, avvalorata da dati endoscopici (infiltrazione di linfociti T e plasmacellule e di polimorfonucleati, perdita delle cellule secretrici e formazione di cripte) (3).

La sindrome di Behçet è una vasculite sistemica, prevalente nel sesso maschile, a decorso cronico e ad interessamento multiorgano.

Colpisce con maggiore frequenza i piccoli vasi (arteriole e venule) le cui pareti sono infiltrate da cellule infiammatorie con aree di necrosi fibrinoide e conseguenti trombosi venose e, meno frequentemente, arteriose.

Il coinvolgimento di vasi arteriosi di medio e grande calibro (aorta, carotidi, arterie renali e polmonari) si traduce nella formazione di aneurismi e trombosi ed è responsabile di fenomeni ischemico-emorragici dei tessuti interessati (4).

Interessa prevalentemente soggetti in giovane età (20-30 anni). L'eziologia rimane sconosciuta ma pare mediata da fattori esogeni (batterici o virali) che, attraverso meccanismi immunopatologici, innescano risposte di tipo umorale o cellulare (5). Frequente è l'associazione (circa 72%) con l'antigene di istocompatibilità HLA-B51, il che farebbe pensare che la malattia si manifesti in pazienti geneticamente predisposti.

Sono stati individuati, oltre all'HLA B51, altri geni di predisposizione.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Portuesi Maria Giovanna

Medicina Generale

Ospedale E. Agnelli

Via Brigata Cagliari - 10062 Pinerolo (TO)

E-mail: mgioport@gmail.com

La maggior parte dei casi è riportata in Giappone, nel Medio Oriente e nella zona Mediterranea (antica "via della seta").

Le principali manifestazioni cliniche sono rappresentate dalle ulcere orali o afte orali che spesso rappresentano il primo sintomo della malattia. Le afte sono localizzate nella membrana mucosa di labbra, gengive, mucosa del vestibolo orale e sulla lingua. Le ulcere genitali sono localizzate sullo scroto, sul pene e sull'area perianale nell'uomo; sulla vulva e sulla vagina nella donna. L'interessamento cutaneo è rappresentato da un quadro di pseudofollicolite e dall'eritema nodoso.

L'eritema nodoso, più frequente nelle donne, si manifesta specie agli arti, è caratterizzato da noduli dolenti, violacei, ecchimotici.

Caratteristico è il pathergy test, che sottende la presenza di una iper-reattività aspecifica a seguito di iniezione intradermica eseguita con ago sterile. Per la sua alta sensibilità e positività, è considerato uno dei criteri internazionali di diagnosi del Behçet (6). L'uveite rappresenta il sintomo più frequente e viene classificata in: anteriore (irite, interessamento del corpo ciliare), posteriore (coroide e retina), intermedia (retina periferica e pars plana del corpo ciliare) e completa (panuveite).

L'interessamento articolare si ha nel 40%-60% dei casi. Solitamente l'artrite è periferica può essere poliarticolare non erosiva e non deformante. Le sedi maggiormente colpite sono ginocchia, polsi, anche e gomiti.

L'interessamento vascolare comprende trombosi arteriose e venose, aneurismi arteriosi con possibili emorragie da rottura, varici. L'interessamento del sistema nervoso centrale si verifica nel 3-10% dei casi e viene definito come Neuro-Behçet ed è raro come esordio di malattia; manifestazioni cliniche meno frequenti interessano il rene, il polmone, il cuore e l'apparato gastroenterico; in quest'ultimo caso si tratta di una vasculite intestinale con ulcerazioni, che possono manifestarsi in ogni tratto dell'intestino, con il rischio di melena, emorragie intestinali massive e di perforazioni intestinali, che spesso richiedono un intervento chirurgico d'urgenza (7). Può essere presente anche linfadenomegalia, accompagnata da segni sistemici quali astenia, malessere, febbre.

CASO CLINICO

Descriviamo un caso clinico pervenuto alla nostra osservazione e che ci ha posto di fronte a proble-

mi di diagnosi differenziale tuttora aperti. Si tratta di una donna di 40 anni di origine marocchina. In anamnesi patologica remota non emergono patologie di rilievo, se non un intervento per fistola peri anale in gioventù e varicella nell'aprile 2008. Per quanto riguarda l'anamnesi fisiologica non riferisce allergie, cicli mestruali regolari, 2 gravidanze a termine.

Da alcuni mesi riferisce la comparsa di diarrea con contemporanea comparsa di lesioni al cavo orale e lesioni papulo pustolose al tronco ed agli arti.

Nel giugno 2008 la paziente accede all'ambulatorio di Oculistica dell'Ospedale E. Agnelli di Pinerolo per deficit visivo, viene formulata diagnosi di iridociclite bilaterale, sinechie iridolenticolari. Non esplorabile la retina posteriore. Viene iniziata terapia con deltamidrina coll x 3 e richiesta la consulenza internistica per sospetto Behçet.

La paziente viene dimessa dall'ambulatorio di oculistica.

Nell'arco di 48 ore la paziente avverte un netto peggioramento del visus, pertanto viene ricoverata in Oculistica.

In urgenza viene chiesta consulenza reumatologica; all'esame obiettivo si rileva presenza di aftosi del cavo orale, di lesioni cutanee papulari, intertrigine ed ulcerazioni cutanee in regione sottomammaria bilaterale ed ai genitali esterni. Si concorda l'inizio di terapia steroidea infusione (1 mg/kg) associata ad antibiotici ed antifungini per via infusione.

Dai primi esami di laboratorio si rilevano le seguenti alterazioni: VES 120 mm/1^a h, PCR 18 mg/l, Hb 10.5 gr/dl, urocoltura negativa, all'esame urine presenza di leucocituria ed eritrocituria, nella norma la funzionalità renale, C-P ANCA assenti (prelevati prima della terapia steroidea), anticorpi anti cardiolipina e fosfolipidi assenti, negativi anche la beta 2 microglobulina, VDRL negativo, Toxo test negativo, sierologia per HIV negativo, coagulazione nella norma, Hb feci positivo, HLAB51 e 27 assenti, pathergy test dubbio (pz già in trattamento steroideo), RMN encefalo negativa per ischemie, ecocardiogramma, ecografia addominale nella norma.

Nonostante il miglioramento clinico generale, la paziente non ha un significativo recupero del visus, pertanto viene trasferita presso un reparto oculistico universitario specialistico dove viene eseguita una vitrectomia sinistra che esclude la presenza di raccolte purulente; successivamente la paziente viene rioperata per distacco di retina sinistra. Rientra presso il nostro Ospedale e viene dimessa il 18

luglio 2008 dal reparto di Oculistica con diagnosi di "Uveite bilaterale in possibile malattia di Behçet versus morbo di Crohn".

A domicilio la paziente continua terapia steroidea (prednisone 50 mg, antibiotici, supplemento di calcio, antimicotici, tobramicina/desametasone collirio e tropicamide).

Prosegue il follow up diagnostico e terapeutico presso il nostro Day Hospital di Medicina. In data 23 luglio 2008 esegue la prima colonscopia il cui esame istologico cita: "Flogosi ulcerativa e focali aspetti di distorsione ghiandolare, reperto non del tutto esplicito ma compatibile con malattia di Crohn". Alla terapia in atto si associa mesalazina 800 mg x 4/die, metronidazolo 250 mg x 3/die x 10 giorni. Intanto si osserva un progressivo miglioramento clinico in accordo con la riduzione degli indici di flogosi, pertanto si riduce il dosaggio della terapia steroidea.

Una seconda colonscopia eseguita nel settembre 2008 parla di parziale remissione endoscopica di Crohn. Un terzo controllo al dicembre 2008 mostra un quadro endoscopico nella norma. Tuttavia, sempre nel dicembre 2008 persistono le afte del cavo orale e ricompaiono le lesioni pustolose al tronco. Gli indici di flogosi appaiono alterati: VES 74 mm/1^a h, PCR 1.6 mg/dl, non presenza di alterazioni dell'alvo. La paziente viene sottoposta a scintigrafia globale corporea (PET CT) che documenta la persistenza di malattia a livello di alcune anse ileali ed in sede perineale.

Si inizia terapia con azatioprina al dosaggio di 50 mg/die la prima settimana e poi 100 mg/die. Prosegue follow-up mensile. Nel settembre 2009 compare un eritema nodoso agli arti inferiori, permane incremento di VES (76 mm/1 h) e PCR (1.8 mg/dl); la ricerca del sangue occulto fecale è risultata negativa. Si concorda con i colleghi gastroenterologi l'inizio della terapia con Infliximab al dosaggio di 5 mg/kg die. La diagnosi rimane ancora quella di "Uveite bilaterale in malattia di Crohn versus malattia di Behçet".

Attualmente le condizioni cliniche della paziente sono buone, la rivalutazione endoscopica intestinale non evidenzia più lesioni che segnalino attività della malattia di Crohn, tuttavia gli indici di flogosi aspecifici rimangono significativamente elevati. Sono state escluse altre possibili infezioni e la paziente è asintomatica. Si programma RMN dell'addome e di comune accordo con i colleghi della gastroenterologia si decide di aumentare il dosaggio dell'Infliximab come nei casi di Crohn resistente alla terapia.

DISCUSSIONE

Il caso clinico descritto ci ha messo dinanzi a dubbi diagnostici fra un quadro di colite in Behçet e una malattia di Crohn.

La diagnosi differenziale della malattia di Behçet in generale si pone con l'aftosi del cavo orale ricorrente, l'herpes simplex, la sindrome di Sweet e le spondiloartriti correlate alla presenza dell'aplotipo HLA-B 27, in particolare la spondilite anchilosante.

La malattia di Behçet, non si avvale di elementi diagnostici "specifici" (tranne l'HLA B 51) tali da escludere tutte le altre alternative possibili, tuttavia può aiutare il comportamento della malattia, inteso come frequenza delle recidive e l'interessamento multiorgano.

Il quadro intestinale poi pone problemi di diagnosi differenziale prevalentemente con il morbo di Crohn e con la rettocolite ulcerosa, anche in considerazione del fatto che in queste patologie è possibile la coesistenza di manifestazioni extraintestinali quali ulcerazioni del cavo orale, uveiti, artrite, eritema nodoso.

Clinicamente è spesso difficile distinguere la colite del Behçet dalle malattie infiammatorie croniche intestinali, anche se l'interessamento intestinale non è frequente come manifestazione di esordio del Behçet.

È stato supposto anche che si possa trattare di due patologie correlate o parte di uno stesso spettro di malattie piuttosto che di due entità distinte. (8). In questi casi talora nemmeno l'anatomopatologo può fornire una diagnosi precisa.

L'esame istologico nel Behçet evidenzia ulcere crateriformi, spesso perforanti la mucosa che si alternano a tratti di mucosa indenne. Questo aspetto tuttavia, anche se esclude la possibilità di una retto colite ulcerosa, non esclude un possibile Crohn o un quadro di colite iatrogena.

Le fissurazioni ulcerose, gli aggregati linfoidi murali ed i granulomi presenti nella colite di Behçet, sono presenti anche nel Crohn. Un ulteriore elemento di aiuto nella diagnostica differenziale, può essere dato dal tratto di intestino interessato, colon ascendente e piccolo intestino nel Crohn, intestino cieco nel Behçet. In letteratura, inoltre, è descritto un caso in cui, eccezionalmente, le due patologie coesistevano (9).

Nel nostro caso, a tutt'oggi, siamo incerti sulla diagnosi differenziale fra colite in Behçet e malattia di Crohn, pur trattandola come un Crohn, confortati per quanto possibile in questi casi, dall'esame

istologico. Quello che abbiamo potuto osservare è stata la tendenza al peggioramento clinico sistemico (ricomparsa dell'eritema nodoso, della diarrea e della flogosi aspecifica), non appena si è tentata la riduzione del dosaggio della terapia steroidea, ma anche dopo la terapia con biologico, il quadro clinico appare apparentemente in remissione pur

persistendo i segni bioumorali di flogosi, indice comunque di persistenza di flogosi sistemica. Potrebbe forse essere un elemento a favore della diagnosi di morbo di Behçet il miglioramento del quadro intestinale a dispetto del quadro cutaneo e della flogosi scarsamente controllati dal farmaco biologico, ma restano dei dubbi a riguardo.

RIASSUNTO

La malattia di Crohn è una patologia infiammatoria cronica intestinale che può coinvolgere tutto l'apparato digerente ma che predilige il tratto terminale dell'ileo ed il colon ascendente. Spesso si associa a manifestazioni autoimmunitarie sistemiche (ulcere orali, artrite). La malattia è più comune nei paesi industrializzati. Si registra un primo picco fra i 15-25 anni ed un secondo picco fra i 60-70 anni. Calo ponderale, dolore addominale, diarrea, alvo alternante, febbre sono le manifestazioni cliniche più frequenti. L'infiammazione transmurale, può interessare qualsiasi tratto del tubo digerente, dalla bocca all'ano ma predilige il tenue distale ed il colon prossimale. Nel 50% dei pazienti vi è contemporaneamente l'interessamento di ileo e colon. La malattia di Behçet è una vasculite sistemica dei piccoli vasi. L'eziologia è sconosciuta. Ulcere mucocutanee della mucosa buccale e genitale, ipopion sono manifestazioni caratteristiche del Behçet. L'interessamento intestinale (non frequente come sintomo di esordio della malattia) provoca diarrea sanguinolenta fino a perforazione. Può interessare ogni tratto dell'intestino ma predilige il cieco. Non è facile, clinicamente, distinguere l'interessamento intestinale in corso di Behçet da una malattia di Crohn. Noi descriviamo un caso clinico che ci pone di fronte a problemi di diagnosi differenziale ancora aperti a due anni dalla comparsa dei primi sintomi.

Parole chiave - Crohn, Behçet, colite.

Key words - Crohn, Behçet, colitis.

BIBLIOGRAFIA

1. Brant SR, Shugart YY. Inflammatory bowel disease gene hunting by linkage analysis: rationale, methodology and present status of the field. *Inflam Bowel Dis* 2004; 10: 300-11.
2. Barnich N, Darfeuille-Michaud A. Role of bacteria in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5571-6.
3. Pineton de Chambrun G, Colombel JF, Poulain D, Darfeuille-Michaud A. Pathogenic agentis inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 440-7.
4. Ketari Jamoussi S, Chaaba H, et al. Arterial involvement in Behçet's disease: a series of 7 cases. *Tunis Med* 2009; 87: 583-8.
5. Yurdakul S, Yzaci H. Behçet's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 793-809.
6. Alpsy E, Zouboulis CC, Yonsei GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2007; 48: 573-85.
7. Leonard N, Palazzo J, Jameson J, Denman AM, Talbot IC, Price AB. Behçet's colitis has distinctive pathological features. *Intern J Surg Pathol* 1998; 6: 1-4.
8. Kim ES, Chung WC, Lee KM, et al. A case of intestinal Behçet's disease similar to Crohn's colitis. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 918-22.
9. Hourman H, Bendahmen F, Ghorbel B. Behçet's disease associated with Crohn's disease. *Ann Med Intern* 2001; 152: 480-2.