

# Erythema nodosum

MUDr. Andrea Hradiská

Kožná ambulancia, Uherskohradištská nemocnice, Uherské Hradiště

Erythema nodosum je najčastejšou septálnou panikulitídou. Môže sa vyskytovať izolovane alebo môže byť súčasťou celej rady ochorení ako sú infekcie, sarkoidóza, idiopatické zápaly čreva, malignity, autoimunitné ochorenia, lieky a tehotenstvo. Erythema nodosum je považované za oneskorenú hypersenzitívnu reakciu na rozličné antigénne stimuly. Incidencia erythema nodosum je 1–5 na 100 000 obyvateľov za rok. Ženy vo veku 15–40 rokov sú postihnuté častejšie. Prejavuje sa akútnym výsevom erytematóznych, bolestivých podkožných nodulov v pretibiálnej oblasti bilaterálne. Uzly sa postupne menia k žltému až zelenému sfarbeniu čo môže pripomínať hematóm tzv. erythema contusifforme. Výsev môže byť sprevádzaný horúčkou, slabosťou, malátnosťou, artralgiami, bolesťou hlavy či inými celkovými príznakmi. Výsev trvá 3–6 týždňov, bez tvorby ulcerácií. Lézie sa hoja bez tvorby atrofie či jazvenia. Erythema nodosum je histologickým príkladom septálnej panikulitídy, bez výskytu vaskulitídy. Liečba erythema nodosum závisí od vyvolávajúcej príčiny. Noduly regredujú spontánne počas niekoľkých týždňov, často postačuje pokoj na lôžku. Nesteroidné antireumatiká sú liekom voľby pri ľahších prípadoch izolovaného erythema nodosum. Systémové podávanie kortikoidov je indikované výnimočne, pred ich podávaním by mala byť vylúčená infekčná príčina a malignita. V prípade ak je erythema nodosum súčasťou iného ochorenia, liečime základné ochorenie.

**Kľúčové slová:** erythema nodosum, etiológia, Löfgrenov syndróm, diferenciálna diagnostika, liečba.

## Erythema nodosum

Erythema nodosum is the most common type of septal panniculitis. It may occur separately or as a part of wide range of many diseases such as infections, sarcoidosis, inflammatory bowel diseases, malignancies, autoimmune disorders, medications, pregnancy. Erythema nodosum is considered to be a delayed hypersensitivity response to a variety of antigenic stimuli. The incidence of erythema nodosum is 1–5 in 100 000 population per year, with women between the ages of 15 and 40 years being most commonly affected. It is typically presents as an acute eruption of erythematous, tender subcutaneous nodules over the pretibial areas bilaterally. The nodules subsequently change the color from merely yellow to green, which resembles a deep bruise, the so-called erythema contusifforme. Onset of the disease may be accompanied by fever, fatigue, malaise, arthralgia, headache or other systemic manifestations. The eruption generally lasts from 3 to 6 weeks, ulceration is never seen. The lesions heal without atrophy or scarring. Erythema nodosum is histologic example of a septal panniculitis with no vasculitis. Treatment of erythema nodosum is influenced by underlying condition. Nodules of erythema nodosum regress spontaneously within a few weeks, and bed rest is often sufficient treatment. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are used in mild cases of a self-limited erythema nodosum. Systemic corticosteroids are rarely indicated in erythema nodosum and before these drugs are administered an underlying infection and malignancy should be ruled out. If the erythema nodosum occurs in an association with other diseases, we treat the underlying disease.

**Key words:** erythema nodosum, aetiology, Löfgren syndrom, differential diagnosis, treatment.

Med. Pro Praxi 2009; 6(2): 85–89

## Úvod

Erythema nodosum (EN) alebo erythema contusifforme je pomerne časté ochorenie charakterizované náhlou tvorbou erytematóznych, bolestivých uzlov v podkoží so symetrickou distribúciou. Najčastejšie lokalizácie sú na extenzorových stranách predkolení, v oblasti kolien, menej často iné lokality. EN postihuje prevažne ženy (6 : 1) najčastejšie druhej až štvrtej dekády s vrcholom výskytu vo veku 20–30 rokov. V niektorých prípadoch časový faktor vzniku ochorenia teda veku pacienta závisí od etiológie ako aj geografických faktorov (1). Erythema nodosum je nešpecifickou kožnou reakciou. Patogenéza EN je nejasná.

EN predstavuje najčastejšiu septálnu panikulitídu a môže vzniknúť v dôsledku najrozličnejších antigénnych podnetov. Uplatňujú sa imunologické mechanizmy spúšťané prevaž-

ne infekčnými chorobami či inými patologickými procesmi. Predpokladá sa, že EN vzniká v dôsledku oneskorenej hypersenzitívnej reakcie na rôzne antigénne stimuly. Táto reakcia pravdepodobne vedie k tvorbe imunokomplexov (IK) a ich následnému ukladaniu do cievnej steny a jej okolia v septách podkožného tuku. Presný mechanizmus vzniku erythema nodosum, bez ohľadu na vyvolávajúcu príčinu zostáva však naďalej nejasný.

Základným patologickým procesom je septálna panikulitída, zápal podkožného tkaniva, postihujúci hlavne septá zo spojivového tkaniva. Na zápalovej reakcii dôležitú úlohu zohrávajú práve imunopatologické mechanizmy imunokomplexovej a oneskorenej bunkami sprostredkovanej precitlivenosti. Nedochádza však k nekrotickým zmenám v tukovom tkanive, taktiež sa nevyvíja leukocytoklastická vas-

kulitída. Erythema nodosum sa vždy zhojí ad integrum.

EN bolo prvý krát popísané už v roku 1798 anglickým dermatológom Willanom, ktorý už vo svojej monografii zdôraznil vyšší výskyt EN u ženského pohlavia a udával asociáciu EN s tuberkulózou.

Niektoré klinické varianty EN bývajú popisované pod iným označením ako erythema nodosum migrans, subakútna nodulárna migrujúca panikulitída alebo chronický EN, ale pravdepodobne sa jedná o klinické varianty EN. Tieto varianty EN predstavujú menšinu prípadov erythema nodosum.

## Etiológia

Erythema nodosum je reaktívny kožný proces, ktorý môže byť spúšťaný širokou škálou rôznych stimulov. Patria k nim infekcie, sarkoidóza,

reumatologické ochorenia, idiopatické črevné zápaly, lieky, autoimunitné ochorenia, malignity, ale aj tehotenstvo. Erythema nodosum približne v 37–60% môže prebiehať izolovane a ani podrobným vyšetrením nemusí byť odhalená jeho príčina.

EN môže vzniknúť nielen ako dôsledok prebehnutej infekčnej choroby, ale môže predstavovať jeden zo symptómov prebiehajúcej infekcie.

Na výskyte EN sa vo vysokom percente podieľajú **streptokokové infekcie** prevažne horných dýchacích ciest (HDC) alebo tonsilitída. Hlavný vyvolávateľ je beta- hemolytický streptokok. Menej často sa podieľajú kožné ochorenia ako impetigo či celulitída. Streptokokové infekcie sa na EN u dospelých podieľajú asi v 44% a u detí asi 48% (2). EN sa môže objaviť 2–3 týždne po streptokokovej angíne, kedy vzniká ako imunologická reakcia indukovaná streptokokmi. Niekedy môže byť sprevádzaný aj reumatickou horúčkou.

EN môže vzniknúť aj v priebehu **aktívnej tuberkulózy**, väčšinou sa vyvíja počas primárnej infekcie a ide o prejav tuberkulo alergickej reakcie. U nás je táto príčina EN zriedkavá. Tuberkulóza (TBC) sa dlho spájala s EN, hlavne na začiatku 20. storočia bola najčastejšou príčinou EN (3). Intrakutánna tuberkulínová reakcia je v priebehu ochorenia pozitívna alebo sa pozitívita vyskytuje už pred vznikom ochorenia tuberkulózy. Častejší výskyt je v Indii a Afrike.

Medzi pomerne časté príčiny EN patria **GIT infekcie**. Predpokladá sa dokonca ich stúpajúci trend. Najčastejšie sa jedná o yersínióvu infekciu. Pacienti v anamnéze uvádzajú hnačky približne 3 týždne pred začatím výsevu EN. Pozitívne je sérologické vyšetrenie, a to zvýšenie aglutinačných protilátok, taktiež môže byť pozitívne kultivačné vyšetrenie stolice. Vyvolávateľ je *Yersinia enterocolitica*, ktorá je častou príčinou EN vo Francúzsku, Fínsku a Holandsku. Z ďalších GIT infekcií sa môže na výskyte EN podieľať salmonela. EN bolo popísané aj pri asymptomatickej infekcii *Campylobacterom* (4).

Z **ostatných infekcií** sa na EN môžu podieľať mykoplazmy (*Mycoplasma pneumoniae*), toxoplazmóza, ktorú treba zvažovať pri súčasnom výskyte horúčky a lymfadenopatie, tularémia, lepra, EBV – pôvodca infekčnej mononukleózy, vírus hepatitídy B a C, vírus herpes simplex, mumps – choroba z mačacieho uškrabnutia, lymfogranuloma venereum, syfilis. Zriedkavejšie sú prípady EN pri hĺbkových mykózach a dermatofytózach. Z vyvolávateľov systémových mykóz môžu byť vyvolávateľia EN *Histoplasma*

*capsulatum*, *Blastomyces*, *Coccidioides immitis*. Preto je nutné u pacientov zvažovať geografickú lokalizáciu a cestovateľskú anamnézu.

EN môže vzniknúť aj v priebehu **2. trimestra gravidity** (5). Podiel gravidity na EN je 2–5%. Výskyt EN v priebehu gravidity môže byť výsledkom estrogénnej produkcie alebo hladiny pomeru estrogénu a progesterónu (6). Estrogény sa tiež považujú za možnú príčinu výskytu EN častejšie u žien v spomínanom pomere 6: 1.

Okrem týchto príčin môže byť EN vyvolané **v dôsledku expozície liekov**. Podiel liekov na EN je 3–10%. Pravdepodobne sa taktiež jedná o hypersenzitívnu reakciu. U pacientov, u ktorých sa vyvinulo EN po užívaní antibiotík pre infekčné ochorenie je zložitá rozpoznáť či kožná reakcia je v rámci pôsobenia antibiotika alebo infekčného agens. Najčastejšie sa jedná o estrogény, kontraktiva, antibiotiká ako je amoxicilín, penicilín, sulfonamidy, sulfonyleura. Po vysadení liekov EN zvyčajne ustupuje.

Od zavedenia nízkodávkových orálnych kontraceptív sa počet výskytu EN súvisiaci s podielom užívania orálnych kontraceptív znížil. Menej často to môžu byť lieky ako je kyselina salicylová, bromidy, leukotrieny a soli zlata. Popísaný bol aj výsev po inhibítoroch protónovej pumpy omeprazole (7).

Častou príčinou EN v dospelosti je **akútna sarkoidóza**. U detí je zriedkavá. Na výskyte u dospelých EN sa podieľa v 25%. EN s bilaterálnou hĺbovou lymfadenopatiou, artritídou a horúčkou tvorí príznakový komplex, ktorý je typický pre akútnu sarkoidózu. Je to tzv. Löfgrenov syndróm. Tuberkulínová reakcia pri sarkoidóze je spravidla negatívna. Nález EN v spojení s hĺbovou lymfadenopatiou nemusí však vždy jednoznačne svedčiť len pre túto diagnózu, pretože môže byť prítomný i v rámci prebiehajúcej špecifickej alebo nešpecifickej infekcie. Prognóza Löfgrenovho syndrómu je priaznivá. Sarkoidóza je hlavnou príčinou EN hlavne v Škandinávii.

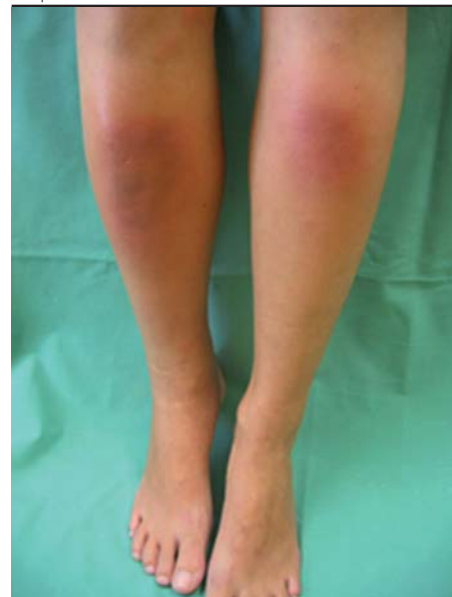
EN môže byť kožným ukazovateľom aj **niektorých neoplazií** a to hlavne hematologických (8).

Medzi najčastejšie patria morbus Hodgkin a leukémie.

Výnimočne môže EN byť asociované s karcinómom, kolorektálnym karcinómom, či karcinómom pankreasu. EN môže v niektorých prípadoch byť ukazovateľom progresie ochorenia.

EN býva prejavom nešpecifických zápalov čreva (NZČ) ako je **morbus Crohn (MC) a colitis ulcerosa (UC)**. Podiel enteropatií na výskyte EN niektorí autori udávajú 1–4%. Častejšie sa EN vyskytuje pri UC. Kožné postihnutie môže klinické-

**Obrázek 1.** Symetrická distribúcia nodulov na predkoleniach



**Obrázek 2.** Erythema nodosum-noduly v oblasti predkolenia a kolena



**Obrázek 3.** Erythema nodosum-detail



mu ochoreniu čriev predchádzať. Preto v prípade, že EN recidivuje, je treba myslieť na možnosť latentne prebiehajúceho črevného zápalu ako je Crohnova choroba a colitis ulcerosa (9). EN často súvisí so vzplanutím enteropatií, pričom kožný

výsev EN môže predchádzať klinický výskyt idiopatického črevného zápalu.

Z **autoimunitných ochorení** EN, môže sprevádzať Behcetov syndróm a Sjögrenov syndróm.

Veľmi zriedkavý výskyt EN je pri Sweetovom syndróme (akútnej febrilnej neutrofilnej dermatóze).

### Klinický obraz

Erythema nodosum je najčastejšou klinicko-patologickou variantou septálnej panikulitídy. Prodomálne príznaky môžu byť nepatrné alebo môžu úplne chýbať, hlavne u dospelých jedincov. Prodrómy sú nešpecifické a môžu byť vyjadrené len málo (slabosť, malátnosť, subfebrílie až febrílie, bolesti hlavy, hnačky, zdurení lymfatických uzlín, reumatoidné potiaže, zriedkavo chudnutie).

Prevažne sa vyskytujú 1–3 týždne pred nástupom EN bez ohľadu na jeho etiológiu.

Pri streptogénne indukovanom EN predchádza kožné príznaky zvyčajne infekcia v HCD a reumatoidné ťažkosti, kožné prejavy sa môžu objaviť až o 2–3 týždne neskôr. Pri tuberkulogénom EN sa u detí či mladých dospelých môže dokázať tuberkulogénny primárny komplex.

Výsev EN vzniká náhlým vznikom červených neostro ohraničených, kutánno-subkutánnych zápalových uzlov, vyvýšených mierne nad úroveň kože s cestovitou tuhú konzistenciou. Nodozity sú veľkosti 1–5 cm, v celkovom počte 2–50 niekedy aj viac. Bývajú rozložené symetricky. Ložiská postupne pribúdajú. Všetky nodozity sa objavujú zvyčajne v priebehu 2–3 dní. Predilekčne bývajú postihnuté symetricky extenzorové plochy končatín, hlavne predkolenia, kolená, členky, menej často stehná, gluteálna oblasť, predlaktia, chrbty rúk, nôh a lakte.

Staršie ložiská EN postupne podliehajú farebným zmenám. Uzly sa stavajú lividnočervené niekedy až hemoragické. Rozpadom hemoglobínu vznikajú žltkasté alebo zelenkasté farebné odtiene podobné ako pri resorpcii hematómov, pričom uzly nadobúdajú tzv. kontuziformný vzhľad, z čoho pochádza aj označenie erythema contusifforme. Niektoré prejavy ustupujú a nové sa zároveň tvoria. Uzly EN nikdy nekolikujú a nikdy sa nevytvárajú abscesy. Po prekonaní vrcholu ochorenia dochádza k ústupu bez tvorby jaziev a atrofie. Asi po 4–6 týždňoch sa uzly pozvoľne strácajú bez následkov a nikdy neexulcerujú. Recidívy sa môžu vyskytovať, hlavne pokým pretrváva vyvolávajúca príčina.

Nejaký čas môže trvať ešte postinflamačná hyperpigmentácia alebo mierne olupovanie. Prognóza ochorenia je priaznivá.

### Diagnóza

V diagnóze hrá dôležitú úlohu hlavne dôkladná anamnéza. Paraklinické vyšetrenia sú indikované s ohľadom na možné etiologické faktory. V anamnéze zisťujeme predchádzajúce ochorenia, užívanie liekov, taktiež netreba zabudnúť na domáce zvieratá, aktivity vo voľnom čase, ako aj cestovateľskú anamnézu.

Diagnóza EN sa opiera o charakteristický klinický obraz a v sporných prípadoch o histologický obraz septálnej panikulitídy. Najdôležitejšie je stanoviť či EN je izolované alebo je súčasťou iného ochorenia. Hoci EN bežne nemusí mať špecificky dokázanú príčinu, je nevyhnutné vyšetriť možné provokačné faktory. Z laboratórnych nálezov sú časté zvýšené reaktanty akútnej fázy ako je zvýšená CRP a neutrofilná leukocytóza. Sedimentácia býva často vysoká a pokles k normálnym hodnotám je až pri blednutí lézii EN. V ELFO môže byť zvýšený alfa 2-globulín. V krvnom obraze zvyčajne nebývajú patologické zmeny. Reumatoidný faktor je prevažne negatívny.

Prítomnosť ďalších laboratórnych abnormalít závisí od vyvolávajúcej príčiny. Dôležité je vylúčenie fokusov (kultivačné vyšetrenie tampónu z tonzil, ORL vyšetrenie, prípadne zubné vyšetrenie). Pri infekčnej príčine môže byť zvýšený titer antistreptolysínu (ASLO). Taktiež môžu byť prítomné protilátky proti črevným patogénom, vykonáva sa sérologické vyšetrenie (Yersinia enterocolitica, Chlamydia, vírusové ochorenia), ktoré je vhodné ešte po 2–3 týždňoch zopakovať. Ak je príčinou EN špecifická infekcia, býva pozitívny kožný tuberkulínový test a môže byť prítomný nález na rtg pľúc.

Rtg hrudníka je dôležitý pri pľúcnych ochoreniach ako je sarkoidóza a tuberkulóza. Pokým je EN súčasťou sarkoidózy tuberkulínová reakcia je spravidla negatívna. Na rtg vyšetrení pľúc možný nález bilaterálnej hĺbovej lymfadenopatie v rámci tzv. Löfgrenova syndrómu, ktorý je včasným príznakom sarkoidózy. V prípade nejasnosti je nutné diagnostiku rozšíriť o kolonoskopické vyšetrenie k vylúčeniu idiopatického črevného zápalu ako je morbus Crohn či ulceróznej kolitídy.

Pokým nie je klinický nález jednoznačný, príspeje k diagnóze kožná biopsia. V niektorých prípadoch sú nutné vyšetrenia k vylúčeniu hematologickej malignity a vykonať histologické vyšetrenie z kožnej lézie k odlíšieniu kožných B bunkových lymfómov.

Histologické vyšetrenie EN odhalí nález edému väzivových sept, infiltráty viazané na cievy, nález polynukleárov, lymfocytov, eozinofilov,

histiocyty a obrovské bunky. Nie je prítomná kazeifikácia. Vo väzivových septách môžu byť prítomné radiálne Miescherove uzlíky okolo štrbinových lymfatických ciiev.

### Diferenciálna diagnostika

EN je najčastejšou formou panikulitídy. Preto diferenciálne diagnosticky prichádzajú do úvahy aj iné formy panikulitídy ako je cytofagická histiocytárna panikulitída, lupus erythematosus profundus (lupus panniculitis), alfa 1-antitrypsín deficiencia, superficiálna migrujúca tromboflebitis. Z ostatných prichádza do úvahy erythema induratum Bazin, polyarteriitis nodosa cutanea, Sweetov syndróm, superficiálna migrujúca tromboflebitída a syfilitické gummy.

### Terapia

Samotné EN nevyžaduje žiadnu radikálnu terapiu vzhľadom k tendencii spontánneho ústupu počas 3–6 týždňov. Potrebná je liečba základného ochorenia, defokizácia ako aj vynechanie vyvolávajúceho lieku. Pokým je EN jedným zo symptómov iných chorôb je nutné liečiť základnú chorobu. Dôležité je obmedzenie fyzickej aktivity, vhodný je pokoj na lôžku. Celková liečba pri streptokokovej etiológii zahŕňa ciele antibiotiká. Pri tbc etiológii antituberkulotiká. Antituberkulóza liečba by mala byť zahájená u pacientov s EN a silne pozitívnym tuberkulínovým testom, či už s identifikovateľným fokusom infekcie či bez neho (10). Všeobecne sa odporúčajú salicyláty, hlavne pri idiopatickej forme EN (Natrium salicylicum 3–5 g denne). Pri ťažších recidivujúcich formách a pri známej etiológii fenylbutazónové preparáty Ketazon 750–1 500 mg denne s kontrolou leukocytov (11). Nesteroidné antireumatiká by nemali byť používané pri liečbe EN následkom Crohnovej choroby, pretože môžu spôsobovať vzplanutie alebo zhoršenie tohto ochorenia.

Ďalej sa odporúča káliumjodid v dávke 300–900 mg/deň rozdelených v niekoľkých denných dávkach po dobu 3–5 týždňov. Káliumjodid je účinný hlavne v prípade exacerbácii EN. Mechanizmus vplyvu káliumjodidu na EN je neznámy. Podávanie káliumjodidu je kontraindikované počas tehotenstva. Taktiež boli popísané prípady porúch funkcií štítnej žľazy, následkom zvýšeného exogénneho prívodu jódu u pacientov s EN liečených káliumjodidom.

V ťažkých prípadoch, pokým je EN spojené s výraznými systémovými príznakmi a javí pomalú tendenciu k ústupu, je možné použiť krátkodobo systémové glukokortikoidy v stredných dávkach, iniciálne 40–60 mg/deň. Túto

liečbu je možné zahájiť až po vylúčení infekčnej príčiny choroby či malignity. Kortikoidy sa taktiež môžu používať v kombinácii s hydroxychloroqui- nom (Plaquenil), cyclosporínom A (Sandimmun) či thalidomidom (Thalidomid) hlavne pri liečbe NZČ so súčasným výsevom erythema nodosum. Intraleziálna aplikácia triamcinolon ace- tonide v dávke 5mg/ml do centra nodulov vedie k ich vyhojeniu.

Ďalej sa skúša aj liečba kolchicínom. Kol- chicín môže byť zvažovaný v prípade EN pri Behcetovom syndróme.

Lokálne pri zápalovej a bolestivej forme sa môžu aplikovať antiflogistické obklady (Plumbin) 2–3 dni. Po ústupe akútnych prejavov sa aplikuje 10% ichtyol (Ichtoxyl ung.), antiflogistické exter- ná (Ketazon ung.). Symptomatická lokálna liečba heparoidom taktiež prináša úľavu.

Pri silnom zápale s napnutou a bolestivou kožou kortikosteroidné externá vo forme krému pod okluzívnym obvazom až 12 hodín (1).

Vhodné je balenie končatín do tepla a kom- presívna terapia, ktorá redukuje edém a spôso- buje symptomatickú úľavu.

### Literatúra

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH. Dermatológia a vene- roológia, 1. slovenské a české vydanie. Martin: Osveta, 2001: 483–485.
2. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Pekmezci S, Demirkesen C, Oz- turk P. Erythema nodosum: an experience of 10 years. Scand J Infect Dis 2004; 36: 424–427.
3. Štokr J, Arenberger P, Pizinger K, Semrádová V, Vosmík F. Der- matovenerologie, první vydání. Praha: Galén, 2008: 245 s.
4. Sanders CJ, Hulsmans RF. Persistent erythema nodosum and asymptomatic *Campylobacter* infection. J Am Acad Der- matol 1991; 24: 285–286.
5. Garcia PC, Gonzalez-Gay MA, Vazquez CM. Erythema no- dosum. Etiologie and predictive factors in defined popula- tion. Art critic Rheum 2000; 43: 584–592.
6. Yang SG, Han KH, Cho KH, Lee AY. Development of EN in the source of oestrogen replacement therapy. Br J Der- matol 1997; 137: 319–320.
7. Ricci RM, Deering KC. Erythema nodosum caused by ome- prazol. Cutis 1996; 57(6): 434.

8. Rubenstein M, Duvic M. Cutaneous manifestations of Hodgkins disease. Int J Dermatol, 2006; 45: 251–256.

9. Freeman HJ. Erythema nodosum and pyoderma gangre- nosum in 50 patients with Crohns disease. Can J Gastroen- terol 2005; 19: 603–606.

10. Kumar B, Sandhu K. Erythema nodosum and antituber- cular therapy. J Dermatol Treat 2004; 15: 218–221.

11. Kolibášová K, Hegyi V, Hegyi E. Ošetrovanie a liečenie kožných a pohlavných chorôb, Prvé vydanie. Bratislava: Heg- prof, 1994: 211 s.

---

### MUDr. Andrea Hradiská

Kožná ambulancia, Uherskohradištská nemocnice  
J. E. Purkyně 365, 686 68 Uherské Hradiště  
hradiska.andrea@post.sk

---