

PŘEHLEDNÉ REFERÁTY

Diagnóza, diferenciální diagnóza a terapie erythema nodosum

Dejmková H.¹, Lacina L.², Šedová L.¹, Gatterová J.¹, Pavelka K.¹

¹Revmatologický ústav, Praha

²Dermatologická klinika VFN, Praha

Souhrn

Erythema nodosum představuje nejčastější formu panikulitidy. Může se vyskytovat izolovaně nebo může být součástí celé řady chorob. Klinický obraz spočívá v akutním výsevu bolestivých zarudlých uzlů, které jsou lokalizovány většinou na přední straně bérců a bývají symetricky rozloženy. Uzly postupně mění zbarvení v nažloutlé až nazelenalé. Výsev může být provázen febrilním stavem či jinými celkovými příznaky. K odlišení erythema nodosum od jiných panikulitid či kožních ekzantémů jiné etiologie pomáhá skutečnost, že erythema nodosum se vždy zhojí ad intergrum, nezanechává kožní atrofie, jizvy ani hyperpigmentace. Pokud není klinický obraz jednoznačný, přispěje k diagnóze kožní biopsie, kde lze histologickým vyšetřením prokázat septální panikulitidu bez účasti vaskulitidy. U lehčích případů izolovaného erythema nodosum jsou lékem volby nesteroidní antirevmatika. Systémové podání glukokortikoidů je indikováno zřídka a to jen u těžších forem. Před jejich aplikací je nutné vyloučit infekční příčinu výsevu. V případě, že je erythema nodosum součástí jiného onemocnění (probíhající nespecifická nebo specifická infekce, reaktivní artritida, sarkoidóza, idiopatický střevní zánět apod.) léčíme základní onemocnění.

Klíčová slova: erythema nodosum, diagnóza, diferenciální diagnóza, terapie

Summary

Dejmková H., Lacina L., Šedová L., Gatterová J., Pavelka K.: Diagnosis, differential diagnosis, and management of erythema nodosum

Erythema nodosum represents the most frequent form of panniculitis. It may occur separately or as a part of wide range of many diseases. The clinical manifestation consists of an acute onset of painful erythematous nodules, which are predominantly localized symmetrically on a foreside of lower extremities. The nodules subsequently change the color from merely yellow to green. Onset of the disease may be accompanied by febrile status or other systemic manifestations. To differentiate erythema nodosum from other panniculitis or skin lesions of other etiology, the fact that erythema nodosum restores completely and skin atrophy, scars, or hyperpigmentation do not persist is helpful. Skin biopsy and histological finding of septal panniculitis without vasculitis may be of benefit, when the clinical picture is inconclusive. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are used in mild cases of a self-limited erythema nodosum. Systemic administration of glucocorticoids is indicated rarely and obviously in the most severe course of the disease. It is necessary to eliminate infection cause of the onset prior to administration of glucocorticoids. If the erythema nodosum occurs in an association with other diseases (non-specific or specific infections, reactive arthritis, sarcoidosis, idiopathic bowel inflammation, etc.), we treat the underlying disease.

Key words: erythema nodosum, diagnosis, differential diagnosis, therapy

Čes. Revmatol., 14, 2006, No. 4, p. 154–158.

ÚVOD

Erythema nodosum (EN) představuje nejčastější panikulitidu a může vzniknout v důsledku nejrůznějších antigenních podnětů (1).

V referátu je podán přehled spouštějících mechanismů EN a přehled chorob, které jsou s ním nejčastěji asociovány. Vzhledem k tomu, že pacienti s touto diagnózou jsou často odesíláni na revmatologická pracoviště, považujeme za vhodné tuto problematiku oživit. Článek je zaměřen na racionální diagnostické postupy, diferenciální diagnózu a terapii.

EPIDEMIOLOGIE

EN může vzniknout kdykoliv v průběhu života. Nejčastěji se vyskytne mezi druhou a čtvrtou životní dekadou, převládají ženy (2).

ETIOLOGIE

EN probíhá zhruba ve 37–60 % izolovaně a ani podrobným vyšetřovacím programem není zjištěna vyvolávající příčina a není prokázána, ani jiná základní choroba, jejíž součástí by EN mohlo být.

EN vzniká poměrně často v průběhu 2. trimestru gravidity (3). Na druhou stranu může být tato kožní afekce součástí řady nemocí, nebo může vzniknout v důsledku prodělané infekce nebo v důsledku expozice lékům, nejčastěji se jedná o sulfonamidy a hormonální kontraceptiva (1, 4). V dětském věku vzniká EN většinou v návaznosti na gastrointestinální nebo streptokokovou infekci (5, 6). V této souvislosti může být přítomno izolovaně nebo může být součástí reaktivní artritidy. Nejčastěji provází EN yersiniovou reaktivní artritidu. EN může vzniknout nejen jako důsledek proběhlé infekční choroby, ale může představovat jeden ze symptomů infekce probíhající. Tato kožní léze může vznikat například v průběhu aktivní tuberkulózy (7, 8). Nejčastější příčinou EN v dospělosti je akutní sarkoidóza. EN s bilaterální hilovou lymfadenopatií, artritidou a horečkou tvoří příznakový komplex typický pro akutní sarkoidózu (tzv. Löfgrenův syndrom) (9). Nález EN ve spojení s hilovou lymfadenopatií nemusí však jednoznačně svědčit jen pro tuto diagnózu, neboť může být přítomen i v rámci probíhající specifické nebo nespecifické infekce a v průběhu neoplazií, zejména hematologických (4, 8). V případě, že EN recidivuje je třeba myslet hlavně na možnost latentně probíhajícího idiopatického střevního zánětu (10). EN může doprovázet také celiakii (11).

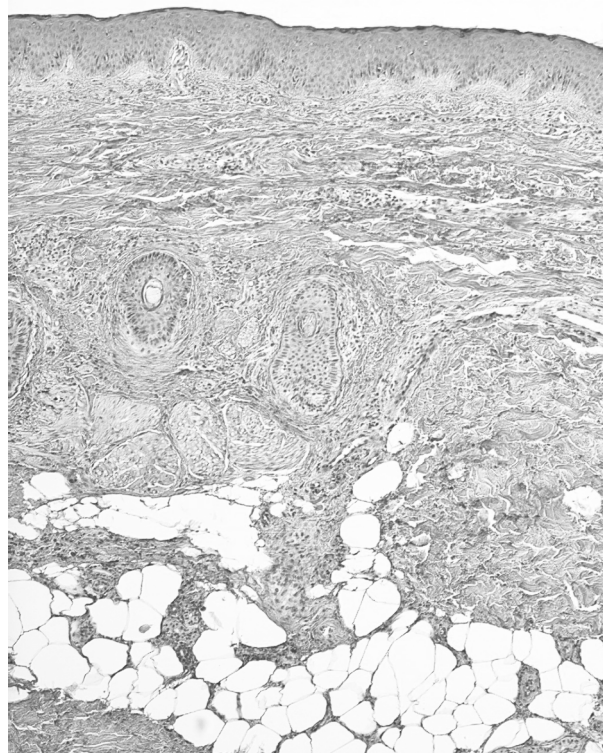
Patogeneza

EN vzniká v důsledku opožděné hypersenzitivní reakce na nejrůznější antigenní stimuly. Tato reakce vede pravděpodobně k vytváření imunitních komplexů a k jejich následné depozici do žilní stěny a do jejího okolí v septech podkožního tuku (3).

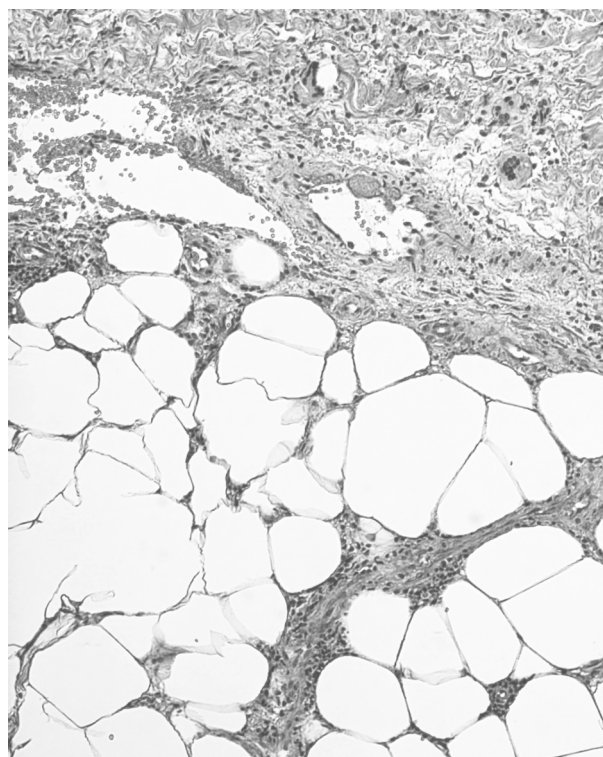
Histologický obraz

Typický je nález septální panikulitidy, vaskulitida není přítomna. Právě absence vaskulitidy a změny v oblasti sept podkožního tuku pomáhají odlišit EN od podobných změn, které provázejí jiné panikulitidy nebo vaskulitidu (kožní formu polyarteritis nodóza). Septa podkožního tuku jsou zesílena zprvu edémem a infiltrátem zánětlivých buněk, postupně jsou zesílena granulární tkání a fibrózou. Infiltráty se mohou rozšiřovat do periseptálních oblastí a do tukových lalůček. V časném stadiu jsou za ztlustění sept odpovědné zejména neutrofilní infiltráty, edém a hemoragie, v pozdním stadiu je přítomna granulární tkáň s lymfocyty, histiocyty a s mnohojadernými obrovskými buňkami. Postupně je přítomna zejména fibrotizace (obr. 1–4) (12).

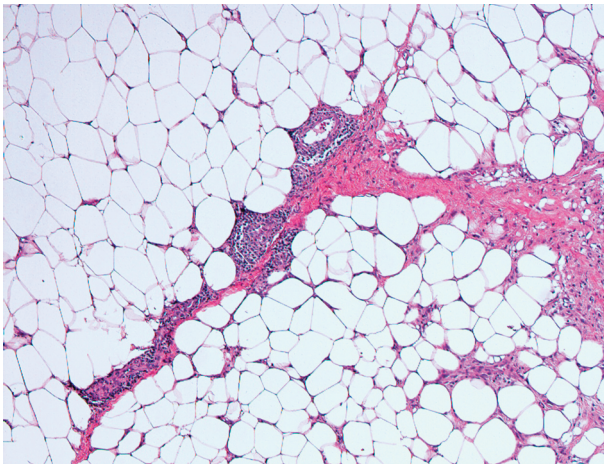
Typický je tzv. Miescherův radiální granulom, který je tvořen uzlíkovitými shluky malých histiocyty rozložených radiálně kolem centrální prohlubně (13).



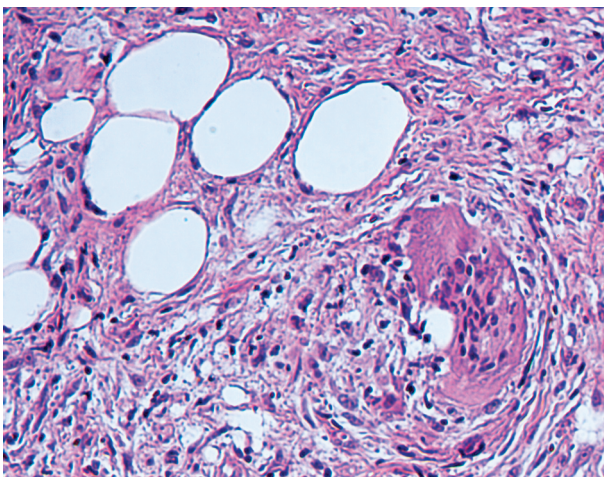
Obr. 1. Histologický obraz venulitidy postihující malé vény v septech pojivové tkáně. Septa jsou v akutní fázi edematózně prosáklá a rozšířená, později dochází k jejich fibróze.



Obr. 2. Histologický obraz hemoragie – tento znak je zodpovědný za klinický obraz podobný vývoji hematomu.



Obr. 3. Histologický obraz panikulitidy v rámci EN s markantní septální komponentou.



Obr. 4. Histologický obraz periadnexálního a perivaskulárního kulatobuněčného infiltrátu v dermis při EN.



Obr. 5a, 5b. Typické rozsáhlé EN na bérkách a v oblasti kotníků provázené artritidou hlezén.

Klinický obraz

Typické EN se projeví náhlým výsevem bolestivých, proteplených a zarudlých uzlů s predilekcí na bérkách dolních končetin. Někdy může být přítomno i v jiných lokalitách. Uzly postupně procházejí barevnými změnami od červené, lividní přes žlutavou až k nazelenalé (obr. 5a, 5b). Charakteristickým znakem EN je kompletní zhojení bez jizvení či jiných reziduálních změn (14).

Výsev může být provázen systémovými příznaky, episkleritidou, artralgiemi až artritidou (obr. 5a, 5b). Kloubní příznaky se vyskytují přibližně u 50 % nemocných a mohou výsev kožních změn předcházet. Častá je artritida hlezén a kolenní, může být přítomna i polyartritida (15). EN může být doprovázeno bilaterální hilovou lymfadenopatií (obr. 6). Komplex příznaků nodózního erytému, artritidy, bilaterální hilové lymfadenopatie a horečky byl popsán v roce 1946 Löfgrenem (9). Výsev v průběhu týdnů



Obr. 6. Bilaterální hilová lymfadenopatie u nemocného s Löfgrenovým syndromem při akutní sarkoidóze.

nebo měsíců u většiny pacientů pozvolna ustupuje a jen zřídka dochází k recidivám, k reziduálním kožním změnám nedochází (16).

Laboratorní a další nálezy

Z laboratorních nálezů jsou obvykle zvýšeny reaktanty akutní fáze, přítomnost dalších laboratorních abnormalit závisí od vyvolávající příčiny. U infekční příčiny může být zvýšen titer anti-streptolysinu, mohou být přítomny protilátky proti střevním patogenům. Kultivační vyšetření bývá většinou v době EN již nepřínosné. Pokud je příčinou EN specifická infekce bývá pozitivní kožní tuberkulinový test. Pokud je EN součástí sarkoidózy může být zvýšena hladina enzymu konvertujícího angiotenzin a může být zvýšena kalciurie (9). V případě nejasností je nutno program rozšířit o vyšetření kolonoskopické k vyloučení idiopatického střevního zánětu (10). Není-li stav jasný z provedených vyšetření je nutné program doplnit za účelem vyloučení malignity a to zejména hematologické a provést histologické vyšetření z kožní léze zejména k odlišení kožních B buněčných lymfomů (14, 17).

Diagnóza

Diagnóza EN se opírá o charakteristický klinický obraz a v nejednoznačných případech o histologický obraz septální panikulitidy. Nejdůležitější je stanovit, zda je EN izolované či zda je součástí jiného onemocnění.

Diferenciální diagnóza

V diferenciální diagnóze připadá v úvahu záměna s erythema induratum Bazin. Tato kožní afekce může na rozdíl od EN ulcerovat a hojí se atrofickými jizvami. Histologicky se jedná převážně o lobulární panikulitidu (18). V revmatologické praxi se můžeme dále setkat s uzly podobnými EN v průběhu systémových chorob např. u kožní formy polyarteritis nodosa. Tyto uzly mají na rozdíl od EN tendenci k rozpadu a histologicky je v septech podkožního tuku přítomna vaskulitida středních arterií a arteriol (14). Existuje celá řada dalších panikulitid, které se projevují podkožními uzly. V těchto případech se jedná většinou o lobulární a nikoliv septální panikulitidu, vaskulitická složka může nebo nemusí být přítomna.

Existuje celá řada příčin lobulární panikulitidy, např. Bechcetova nemoc, panikulitida v rámci lupus profundus, infekční panikulitida a další (19). V nejednoznačných případech je proto vhodné provést histologické vyšetření ložiska (20).

Terapie

Samostatné EN nevyžaduje žádnou radikální terapii vzhledem k tendenci ke spontánnímu

ústupu během 3–6 týdnů. Ve většině případů stačí léčba nesteroidními antirevmatiky a klidová opatření (14, 15). Pokud je EN spojeno s výraznými systémovými příznaky a jeví pomalou tendenci k ústupu lze použít krátkodobě systémové glukokortikoidy s iniciální dávkou kolem 40 mg denně. Tuto léčbu je možné zahájit až po vyloučení infekční příčiny choroby (14). Z dalších symptomatických možností připadá v úvahu léčba jodidem draselným v dávce 400–900 mg/den rozděleně v několika denních dávkách, zkouší se léčba kolchicinem v dávce 0,6–1,2 mg ve dvou denních dávkách (14, 15). Symptomatická lokální léčba heparoidem přináší rovněž úlevu (14). V případě, že je EN součástí akutní či subakutní sarkoidózy jedná se většinou o typ sarkoidózy s dobrou prognózou, která spontánně ustoupí a proto podávání systémových glukokortikoidů nebývá opodstatněno (9, 21). Pokud je EN jedním ze symptomů jiných chorob je nutné léčit základní chorobu.

ZÁVĚR

Článek obsahuje souhrn současných poznatků o EN, vyzdvihuje přínos histologického vyšetření u nejednoznačného klinického obrazu. Upozorňuje na nutnost širší diferenciální diagnózy v případě EN se současnou hilovou lymfadenopatií, neboť tento příznakový komplex může mít i jinou příčinu než sarkoidózu. Upozorňuje na neoprávněnost příliš rychlého nasazení systémové kortikoterapie a to zejména tehdy, není-li důkladně vyloučena infekční příčina stavu.

*Podporováno výzkumnými záměry
MZO 000 23728*

LITERATURA

1. **Atzeni F, Carrabba M, Davin JC, et al.** Skin manifestations in vasculitis and erythema nodosum. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(Suppl 40): S60–S66.
2. **Söderstrom RM, Krull EA.** Erythema nodosum. A review. *Cutis* 1978; 21: 806–10.
3. **Garcia-Porrúa C, Gonzales-Gay MA, Vazquez-Carruncho M, et al.** Erythema nodosum. Etiologic and predictive factors in defined population. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 584–92.
4. **Rubenstein M, Duvic M.** Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. *Int J Dermatol* 2006; 45: 251–6.
5. **Bottone EJ.** Yersinia enterocolitica: the charisma continues. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 257–76.
6. **Sota Busselo I, Onate Vergara E, Perez Yarza EG, et al.** Erythema nodosum: etiological changes in the last two decades. *An Pediatr* 2004; 61: 403–7.
7. **Loukeris D, Zormpala A, Chatzikonstantinou K, et al.** Primary unilateral tuberculous inguinal lymphadenitis. *Eur J Intern Med* 2005; 16: 531–3.
8. **Kumar B, Sandhu K.** Erythema nodosum and antitu-

- bercular therapy. *J Dermatol Treat* 2004; 15: 218–221.
9. **Kolek V, et al.** Sarkoidóza známé a neznámé. Praha: Grada, 1998; 19, 51, 81, 102, 139.
 10. **Freeman HJ.** Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patient's with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 603–6.
 11. **Abenavoli L, Proietti I, Leggio L, et al.** Cutaneous manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 843–52.
 12. **Förstrom L, Winkelmann RK.** Acute panniculitis: a clinical and histological study of 34 cases. *Arch Dermatol* 1977; 183: 909–17.
 13. **Miescher G.** Zur Histologie des Erythema nodosum. *Acta Derm Venereol* 1947; 27: 447–68.
 14. **Requena L, Requena C.** Erythema nodosum. *Dermatol Online J*; 8; 1: 1–37.
 15. **Lukáč J, Rovenský J.** Panikulitidy, in: Pavelka K, Rovenský J, et al. *Klinická revmatologie*. Praha: Galén, 2003; 325–326.
 16. **Psychos DN, Voulgari PV, Skopouli FN, Drosos AA, Moutsopoulos HM.** Erythema nodosum: the underlying conditions. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 212–6.
 17. **Sullivan R, Clowers-Webb H, Davis MD.** Erythema nodosum: a presenting sign of acute myelogenous leukemia. *Curie* 2005; 76: 114–6.
 18. **Requena L, Sánchez Yus E.** Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 325–61.
 19. **Requena L, Sánchez Yus E.** Panniculitis. Part I Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 163–83.
 20. **James DG, Williams WJ.** Sarcoidosis and other granulomatous disorders W.B. Saunders Co, Philadelphia 1985.
 21. **Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al.** Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. Finish pulmonary sarcoidosis study group. *Chest* 1999; 118: 567.

*MUDr. Helena Dejmková
Rheumatologický ústav
Na Slupi 4
128 50 Praha 2
dej@revma.cz*

Nabídka práce ve Švédsku

Hledáme lékařské specialisty v oboru revmatologie pro práci ve švédském veřejném zdravotnictví.

Nabízíme: Smlouvu na dobu neurčitou, intenzivní kurz jazyka hrazený a honorovaný zaměstnavatelem, kurz také pro partnera/ku, zorganizujeme a zaplatíme přestěhování, pomoc při shánění ubytování a škol pro děti.

Pro více informací se obračejte na e-mail info@medicarrera.com nebo volejte na +34 933173715