

ERITEMUL NODOS ŞI ERITEMUL INDURATIV: ASPECTE DE DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diana Calaraş¹ – dr. şt. med., asist. univ.,
Zinaida Luchian² – medic-ftiziopulmonolog,
Ion Haidarlî² – dr. hab. şt. med., prof. cercet.,
Victor Botnaru¹ – dr. hab. şt. med., prof. univ.,

¹ Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”,

² Institutul de Ftiziopulmonologie „Chiril Draganiuc”

Rezumat

Deşi au trăsături similare în aspectele clinice şi histologice, en şi ei sunt entităţi diferite cu diverse cauze. Tratamentul, atunci când etiologia nu este identificată, sau în cazurile cu evoluţie cronică, poate fi o adevărată provocare pentru clinician. Principiul de bază în conduita pacienţilor cu aceste patologii include tratamentul etiologic, iar la necesitate administrarea şi/sau celui patogenetic.

Cuvinte-cheie: eritemul nodos, eritemul indurativ, diagnostic

Summary. Erythema nodosum and erythema induratum: features of differential diagnosis

Although characterized by similar features in their clinical and histological aspect, en and ei are different entities, triggered by different causative agents. In cases with no identified cause, or in chronic forms, managing these patients can be very challenging. The treatment mainstay is obviating the direct cause, and when this is not possible, patients should benefit the anti-inflammatory treatment.

Key words: erythema nodosum, erythema induratum, diagnosis

Резюме. Узловатая эритема и индуративная эритема: принципы дифференциальной диагностики

Не смотря на то, что характеризуются сходными чертами в клиническом и гистологическом аспектах, узловатая эритема и индуративная эритема, в сущности, представляют собой разные болезни, вызванными различными возбудителями. В случаях, когда этиология не была выявлена или в хронических формах, лечение таких пациентов может представлять определенные клинические трудности.

Ключевые слова: узловатая эритема, индуративная эритема, диагностика

Introducere

Eritemul nodos (EN) și eritemul indurativ (EI) sunt formele comune de paniculită, ambele fiind exponentul clinic al varii procese patologice. Aceste două entități reprezintă în esență reacția țesutului adipos subcutanat la diverși stimuli inflamatori, astfel încât ele pot prezenta similitudini atât în manifestările clinice, cât și în cele histologice.

Eritemul nodos

Eritemul nodos este forma cea mai frecventă de paniculită, ce apare în rezultatul unei reacții de hipersensibilitate de tip întârziat, și se prezintă cu noduli sensibili la palpare, cu hiperemie locală, bilateral, de regulă pe suprafețele pretibiale ale membrilor inferioare.

Deși poate afecta atât bărbații, cât și femeile de orice vârstă, are o predilecție pentru femeile tinere, raportul bărbați femei fiind de 1:4-5, cu un maximum de incidență înregistrat în decada a doua – a patra de viață [1]. Într-un studiu efectuat pe 129 pacienți, vârsta medie constituia 31 ani, cu variații cuprinse între 9 și 70 ani [2].



Fig. 1. Eritem nodos

Ocazional, EN a fost raportat și cu alte localizări decât cele obișnuite, în special pe coapse și pe suprafețele extensorii ale antebrațelor. Mai rar, poate apărea și pe cap, în zona gâtului sau pe trunchi [2]. Ulcerarea sau supurarea leziunilor din EN sunt excepționale [3]. De regulă, nodulii involuează spontan în câteva săptămâni, fără a lăsa cicatrici, însă leziuni noi pot apărea pe o perioadă de circa 6 săptămâni. Uneori, dacă în zona afectată a apărut o hemoragie subcutanată, leziunea din EN se poate rezolva lăsând o hiperpigmentare asemănătoare cu cea din echimoze, fiind numită și *erythema contusiforme*. Deși EN este asociat cu o evoluție acută, există și forme cronice, care pot fi suspectate atunci, când leziunile sunt unilaterale și migratoare sau dacă au o răspândire centrifugă [4]. EN este deseori însoțit de simptome

sistemice ce includ febra, astenia generală, artrita sau artralgiile. Aceste semne clinice pot constitui un prodrom, ce debutează cu 1-3 săptămâni anterior apariției ei leziunilor cutanate [3].

Tabelul 1

Etiologia eritemului nodos

Cauze frecvente	Idiopatic (55%)	
	Infecții	Faringita streptococică (30-50%), <i>Yersinia</i> spp. (în Europa), Coccidioidomicoza, Mycoplasma, Chlamydia, Histoplasmoza, Micobacteria tuberculozei
	Sarcoidoza (10-25%)	Sindromul Löfgren
	Medicamentele (3-10%)	Antibioticele (sulfonamidele, amoxicilina), contraceptivele orale
	Sarcina (2-5%)	Trimestrul II
	Enteropatiile (1-4%)	Enteritele, colita ulceroasă
Cauze rare	Infecțiile	<i>Virale:</i> herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, virusurile hepatice B și C, HIV <i>Bacteriene:</i> Campylobacter spp., Rickettsia, Salmonella spp., psittacoza, Bartonella spp., sifilisul <i>Parazitozele:</i> amoebiaza, giardiaza
	Alte cauze	Limfomul, malignitățile

EN poate apărea secundar unui spectru larg de patologii (tab. 1). Cu toate acestea, în jumătate dintre acești pacienți, cauza rămâne neidentificată [1]. Astfel, într-un studiu spaniol, cauza EN nu a putut fi identificată în 37% cazuri [1], iar într-un studiu turc, etiologia a rămas neelucidată în cazul a 53% pacienți [4]. Dintre cauzele identificabile, infecțiile reprezintă factorul precipitant cel mai frecvent incriminat, dintre acestea, infecția streptococică fiind lider la acest capitol. EN mai poate apărea secundar administrării unor medicamente (ex. contraceptivele orale), sau în sarcoidoză – ce constituie cauza apariției acestor leziuni la fiecare al patrulea pacient cu EN.

Apariția EN în cadrul unor patologii sistemice poate oferi o informație cu valoare predictivă. Acesta are tendința de a precede sau de a însoți exacerbarea bolii inflamatorii intestinale, este corelată cu incidențe mai joase de diseminare a bolii în coccidiomicoză

și anunță o formă de sarcoidoză cu prognostic favorabil, numită și sindrom Löfgren [5-7].

Caracteristicile histologice ale EN cuprind paniculită septală ca regulă fără vasculită. Leziunile recente vor demonstra edem septal cu infiltrat preponderent neutrofilic și limfocitar modest [8]. O vasculită secundară poate fi observată atunci când infiltratul inflamator este neutrofilic dens [9]. Poate fi prezentă o tromboflebită concomitentă, în special în cazurile cu sindrom Behcet [8]. Granuloamele radiale Miescher sunt caracteristice pentru formele precoce de EN, constituite dintr-un grup de macrofage sau de neutrofile. Macrofagele se pot prezenta în manieră epitelioidă sau ca și celule gigante multinucleate, în special în leziunile mai vechi [9].

În majoritatea cazurilor diagnosticul de EN poate fi stabilit în baza anamnesticalui și examenului clinic. Biopsia cutanată va fi rezervată pentru cazurile ce se prezintă atipic. Nu există teste de laborator specifice pentru EN, însă pacienții ar putea prezenta tulburări caracteristice patologiei de bază. De altfel, majoritatea pacienților vor avea valori majorate ale VSH, ale proteinei C reactive și chiar o leucocitoză ușoară.

Investigarea pacientului pentru identificarea condiției ce a precipitat apariția EN va începe de obicei cu testele pentru evidențierea patologiilor din rândul celor mai frecvent incriminate, în special, infecția streptococică, sarcoidoza și tuberculoza. Este necesar și un anamneștic riguros pentru a depista un eventual EN asociat administrării de medicamente, sau infecțiilor din țările cu endemii. Evident, o atenție deosebită se va acorda examenului sistemului respirator, gastrointestinal precum și simptomelor generale, ce ar putea pune în evidență patologia de bază: durerea abdominală, odinofagia, diareea, scaunele cu sânge, pierderea ponderală involuntară, fatigabilitatea marcată, alte leziuni cutanate și durerile articulare.

Testele de laborator și paraclinice uzuale recomandate pentru evaluarea unui pacient cu EN includ: hemoleucograma (screening pentru infecții și malignități), VSH și PCR (valorile majorate sunt semn de patologie sistemică și inflamație extinsă), ASLO, radiografia toracică (pentru a exclude o eventuală infecție pulmonară, tuberculoza, sarcoidoza sau limfomul).

Întotdeauna, atunci când leziunile cutanate se prezintă cu alte localizări decât cele pe membrele inferioare, simptomele persistă mai mult de 8 săptămâni sau asociază ulcerare este necesar de efectuat un diagnostic diferențial riguros. Primul pe lista de diagnostic diferențial într-o țară cu incidență înaltă prin

tuberculoză, care se prezintă similar atât clinic cât și histologic cu EN este eritemul indurativ.

Eritemul indurativ (EI) este o afecțiune inflamatorie relativ rară cu sediul în țesutul adipos subcutanat, deci este o formă de paniculită.

La fel ca și EN, EI afectează cu predilecție femeile. Cel mai mare studiu efectuat pe pacienți cu EI ce cuprindea 86 pacienți, a prezentat o vârstă medie a celor afectați de 56 ani [10]. Într-un alt studiu, pe 32 pacienți cu EI asociat tuberculozei, vârsta medie era de 37 ani [11].

Leziunile cutanate sunt caracterizate de noduli eritematoși, sensibili la palpare. EI se limitează tipic la membrele inferioare, pe suprafețele posterioare sau laterale și poate fi atât unilateral cât și bilateral. (fig. 2). În literatură sunt descrise și localizări mai puțin caracteristice cum ar fi: leziuni pe fese, pe membrele superioare, pe trunchi, pe față sau difuze [12]. O leziune poate persista pe o perioadă de 4-6 luni, ca apoi să involueze. Nodulii ocazional pot descuama tegumentul supraiacent. Aceștia pot ulceră, iar leziunile se vindecă lăsând cicatrici. Pacienții cu EI sunt lipsiți de simptome generale sau de vreun prodrom.

Deși anterior se considera că EI este o reacție de hipersensibilitate exclusiv la antigenii micobacterieni, actualmente a fost demonstrată posibilitatea altor etiologii. Reieșind din aceasta, EI poate fi subdivizat în 3 subtipuri, care deși diferă prin etiologie, sunt identice în aspectul lor clinic și histopatologic:

- Eritemul indurativ asociat tuberculozei (Eritem indurativ Bazin, după Ernest Bazin, autorul care pentru prima dată a făcut asocierea dintre vasculita nodoasă și etiologia tuberculoasă, deci este o tuberculidă)

- Eritemul indurativ asociat cu alte patologii sau medicamente (se mai numește vasculită nodoasă, sau Eritem indurativ Whitfield, după autorul care pentru prima dată a emis ipoteza conform căreia eritemul indurativ nu este exclusiv de geneză tuberculoasă)

- Eritemul indurativ idiopatic.

Totuși, dintre cauzele identificabile ale EI, tuberculoza (TB) activă sau latentă rămâne a fi una dintre cele mai frecvente [13].

Asocierea cu alte boli este mult mai rară, însă a fost documentată prin cazuri clinice: tromboflebita superficială, bolile autoimune (LES, artrita reumatoidă, hipotiroidia, boala Addison), boli virale (hepatita virală C, B), boala inflamatorie a intestinului (Boala Crohn, colita ulceroasă), patologii hematologice, micobacteriozele atipice, unele infecții bacteriene (*Nocardia*, *Pseudomonas*, *Fusarium*, *Chlamydomyces pneumoniae*).



Fig. 2. Eritem indurativ

A. Nodul cutanat de cca 5 cm în diametru, cu ulcerare centrală, localizat pe gamba stângă. **B.** Noduli cutanați multipli, violacei situați pe membrele inferioare, preponderent pe partea posterioară, pe gambă unii noduli se prezintă cu ulcerare centrală

Din punct de vedere fiziopatologic, EI în esență este o reacție de hipersensibilitate mediată imun. În EI, *pattern*-ul de reacție histologică este caracterizat de o inflamație granulomatoasă declanșată de *Mycobacterium tuberculosis* sau de către alte antigene care induc un tablou clinic similar. Spre deosebire de EN, unde, de regulă, nu se atestă semne de vasculită, în EI prezența vasculitei este o marcă histologică importantă în diferențierea acestor două entități (fig. 3).

La fel, prezența vasculitei susține supoziția că endoteliul vascular ar putea fi ținta reacțiilor citotoxice. Mai mult, EI a fost caracterizat patogenetic ca posedând caracteristicile atât ale reacției de tip IV de hipersensibilitate (de tip întârziat) cât și de tip III (vasculita prin complexe imune).

Paniculita din EI, reprezintă un infiltrat inflamator mixt, ce conține limfocite, plasmocite, histiocite, ce formează granuloame, neutrofile și eozinofile (fig. 3). Vasculita din EI poate afecta o varietate de tipuri de vase sanguine, inclusiv artere, arteriole, vene și venule din septurile sau lobulii subcutanați [10]. Deși considerată un element histologic obligatoriu prezent în EI, totuși studiile arată că în 10% dintre biopsiile efectuate, vasculita nu a fost identificată [10]. Infiltratul inflamator asociat poate fi neutrofilic sau limfocitar. Se consideră că stadiul inițial al vasculitei, aceasta va fi de caracter neutrofilic, care ulterior va fi de tip limfocitar, iar în stadiile tardive se va transforma în vasculită granulomatoasă, o marcă histologică a vasculitei nodoase (eritem indurativ). Ulcerarea din EI este atribuită necrozei ischemice secundare vasculitei

ocluzive, și nu corelează cu implicarea unui anumit tip de vas sanguin în procesul vasculitic [14].

Stabilirea diagnosticului de eritem indurativ se bazează pe o evaluare clinică amplă și biopsia cutanată. Examenul clinic va fi centrat pe extremitățile inferioare. Totodată depistarea leziunilor cutanate cu altă localizare nu exclude EI, dar impune efectuarea unui diagnostic diferențial. La capitoul biopsie cutanată, este recomandată prelevarea țesutului patologic prin incizie prin întreaga grosime a tegumentului. Ulterior se vor aplica colorații și metodele de cultivare din piesa biptică pentru indentificarea bacteriilor nespecifice, a micobacteriei și a fungilor. Prin definiție, culturile pentru diverși germeni trebuie să fie negative.

Este indicată investigarea pacientului în vederea depistării semnelor sugestive pentru tuberculoză latentă sau activă, ceea ce impune efectuarea testului intradermal (IDR), sau IGRA. Pacienții cu EI datorat infecției latente cu TB vor avea rezultate pozitive. Evident se vor lua în considerație specificitatea și sensibilitatea fiecărei metode în parte precum și eventualele condiții pentru reacții fals pozitive sau negative. Efectuarea unei radiografii toracice, eventual HRCT este necesară pentru identificarea unui focar TB cu localizare toracică, la fel ca și screening-ul afectării posibile a altor organe și sisteme [15,16]. Dacă este posibil, pot fi utilizate tehnicile molecular genetice (PCR) pentru identificarea ADN micobacterian din țesuturile prelevate [15], dată fiind asocierea puternică între rezultatele pozitive la IDR și PCR pozitiv [17].

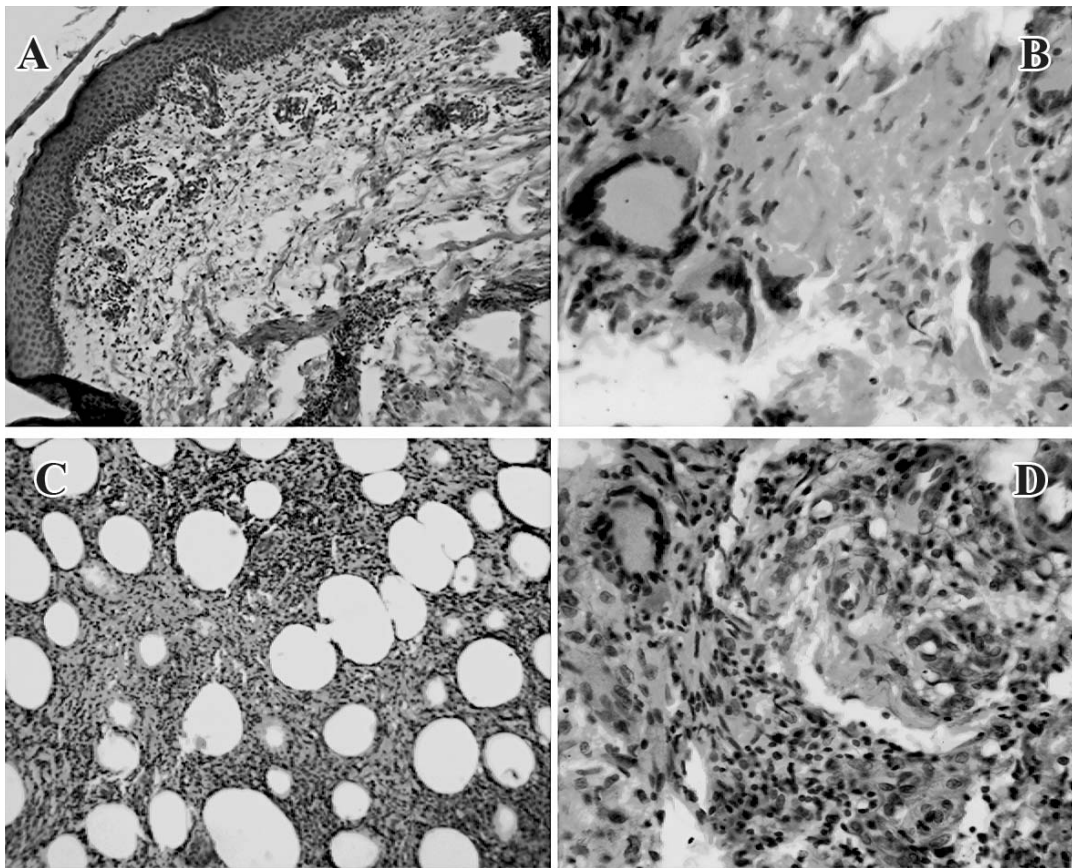


Fig. 3. Repere histologice ale eritemului indurativ

A. Epidermis normală cu vasculită infiltrativă subacută (săgeți). **B.** Granuloame epitelioidice gigantocelulare în traveurile fibroconjunctive ale hipodermei. **C.** Infiltrație inflamatorie nespecifică (limfocite, plasmocite) a țesutului celulo-adipos. **D.** Vasculită (capilarită) proliferativă (săgeată scurtă) și granulom epitelioid gigantocelular (săgeată lungă)

Pacienții, care nu demonstrează geneza tuberculoasă a EI, vor fi investigați prin hemoleucogramă, transaminaze hepatice și serologie la hepatitele virale.

Deși diferite ca și entități, dar similare în diverse aspect, principiul de bază în tratamentul EN, dar și a EI, este înlăturarea trigger-ului primar, altfel spus, tratamentul etiologic, care va include, după caz, antibioticoterapie (pentru infecțiile nespecifice) sau tratament antituberculos (timp de 6 luni), tratament antitumoral, sau tratament antiviral pentru hepatita virală C. De asemenea, se va sista administrarea de medicamente suspectate, după evaluarea riscului versus beneficii.

Pacienții cu EN, trebuie informați despre eventualele recidive într-un termen de cca 2 luni de la dispariția leziunilor, cu o probabilitate de 30-40%, în special în cazurile în care cauza nu a fost identificată [4]. O evoluție recidivantă este posibilă și pentru subiecții cu EI.

Opțiunile de tratament patogenetic sunt variate și valabile pentru ambele entități, atâta timp cât a fost exclusă o eventuală etiologie infecțioasă sau

malignă, și toate au scopul de a suprima inflamația.

Terapia patogenetică de primă intenție în EN sunt AINS. Medicația de alternativă include kaliul iodid, colchicina, hidroxiclorochina, ciclosporina și steroizii sistemici. Deși cu efect clinic foarte bun, administrarea de steroizi sistemici este asociată cu recidivarea erupțiilor cutanate [3]. De aceste opțiuni terapeutice pot beneficia și pacienții cu EI [18].

Concluzie

Deși le caracterizează trăsături similare în aspectele clinice și histologice, EN și EI sunt entități diferite cu diverse cauze. Tratamentul, atunci când etiologia nu este identificată, sau în cazurile cu evoluție cronică, poate fi o adevărată provocare pentru clinician. Principiul de bază în conduita pacienților cu aceste patologii include tratamentul etiologic, iar la necesitate administrarea și/sau a celui patogenetic.

Bibliografie

1. Garcia-Porrua C, González-Gay MA, Vázquez-Carruncho M, et al., *Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in a defined population*. Arthritis Rheum, 2000. 43: p. 584-592.

2. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E., *Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases*. Int J Dermatol, 1998. 37: p. 667-672.
3. Requena L, Sanchez Yus E., *Erythema nodosum*. Semin Cutan Med Surg 2007. 26: p. 114-125.
4. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Pekmezci S, Demirkesen C, Ozturk R., *Erythema nodosum: an experience of 10 years*. Scand J Infect Dis, 2004. 36: p. 424-427.
5. Braverman IM, *Protective effects of erythema nodosum in coccidioidomycosis*. Lancet, 1999. 353: p. 168.
6. Hanauer SB, *How do I treat erythema nodosum, aphthous ulcerations, and pyoderma gangrenosum?* Inflamm Bowel Dis, 1998. 4(70): p. discussion 73.
7. Mana J., Gomez-Vaquero C., Montero A., et al., *Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients*. Am J Med, 1999. 107: p. 240-245.
8. Sentürk T, Aydintuğ O, Kuzu I, et al., *Adhesion molecule expression in erythema nodosum-like lesions in Behçet's disease. A histopathological and immunohistochemical study*. Rheumatol Int, 1998. 18: p. 51.
9. Patterson JW, ed. *Panniculitis*. 3rd ed. Dermatology, ed. J.J. Bologna JL, Schaffer JV. 2012, Elsevier Saunders: Philadelphia.
10. Segura S, Pujol RM, Trindade F, Requena L, *Vasculitis in erythema induratum of Bazin: a histopathologic study of 101 biopsy specimens from 86 patients*. J Am Acad Dermatol, 2008. 59: p. 839.
11. Cho KH, Lee DY, Kim CW, *Erythema induratum of Bazin*. Int J Dermatol, 1996. 35: p. 802.
12. Teramura K, Fujimoto N, Nakanishi G, et al, *Disseminated erythema induratum of Bazin*. Eur J Dermatol, 2014. 24: p. 697.
13. Baselga E, Margall N, Barnadas MA, et al., *Detection of Mycobacterium tuberculosis DNA in lobular granulomatous panniculitis (erythema induratum/nodular vasculitis)*. Arch Dermatol, 1997. 133: p. 457.
14. Jordaan HF, Schneider JW, Abdulla EA, *Nodular tuberculid: a report of four patients*. Pediatr Dermatol 2000. 17: p. 183.
15. Sharon V, Goodarzi H, Chambers CJ, et al., *Erythema induratum of Bazin*. Dermatol Online J, 2010. 16: p. 1.
16. Sim JH, Whang KU, *Application of the QuantiFERON®-TB Gold test in erythema induratum*. J Dermatolog Treat, 2014. 25: p. 260.
17. Baselga E, M.N., Barnadas MA, et al., *Detection of Mycobacterium tuberculosis DNA in lobular granulomatous panniculitis (erythema induratum - nodular vasculitis)*. Arch Dermatol, 1997. 133: p. 457.
18. Hoti H, Imamura S, Danno K, et al., *Potassium iodide in the treatment of erythema nodosum and nodular vasculitis*. Arch Dermatol, 1981. 117: p. 29-31.