

ERITEMA ELEVATUM ET DIUTINUM ȘI ROLUL FACTORILOR TRIGGERI ÎN PATOGENEZA AFECȚIUNII – EXEMPLIFICARE CLINICĂ-

MARIA ROTARU¹, MIHAELA STANCIU², FLORINA-LIGIA POPA³

^{1,2,3}Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu

Cuvinte cheie: eritema elevatum et diutinum, vasculită

Rezumat: Eritema elevatum et diutinum (EED) este o formă rară de vasculită leucocitoclastică, cu etiologie încă necunoscută, în apariția căreia ar putea fi implicați factorii infecțioși, bolile autoimune sau gammapatiile monoclonale. Relatăm cazul unei paciente, ce se prezintă pentru apariția relativ recentă a unei erupții eritemato-papulo-nodulare, dispuse simetric la nivelul articulațiilor interfalangiene și la nivelul emințelor tenare, însoțită de arsură locală, durere și artralgie la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor. Clinic leziunile au avut un aspect particular, cu caracter inflamator și tendință la abcedare care au orientat cazul spre diagnosticul de EED, dar au pus probleme de diagnostic diferențial cu alte vasculite. Examenul histopatologic a confirmat diagnosticul clinic de Eritema elevatum et diutinum. În cazul nostru s-au evidențiat mulți factori triggeri infecțioși, respectiv bacterian și fungic, virusul HC și hiperergia TBC.

Keywords: eritema elevatum et diutinum, vasculitis

Abstract: Eritema elevatum et diutinum (EED) is a rare form of leukocytoclastic vasculitis, with unknown etiology, whose onset could involve infections, autoimmune diseases or monoclonal gammopathy. We present the case of a female patient, who came with the recent onset of a rash that consisted of erythematous papules and nodules localized on the interphalangeal joints and thenar eminence, associated with local burn, pain and arthralgia in the small joints of the hands. Clinically, the lesions had a particular aspect, with inflammatory characteristics and abcedation tendency, which oriented the diagnosis towards EED. There were some differential diagnosis problems with other vasculitis. The histopathological exam confirmed the diagnosis of EED. In our case, there were multiple trigger factors such as bacterial and fungal infections, hepatitis with C virus and tuberculinic hyperergy.

INTRODUCERE

Eritema elevatum et diutinum (EED) este o vasculită caracterizată prin apariția de papule și noduli de consistență fermă cu distribuție simetrică pe zonele de extensie. Leziunile tipice au culoare roșie-violacee sau brun-roșietică și pot conflua în plăci.⁽¹³⁾

Afecțiunea a fost inițial descrisă de Hutchinson, în 1888 și ulterior de către Bury în 1889. Numele de elevatum et diutinum a fost folosit prima dată de către Radcliff-Crocker și Williams, care au separat afecțiunea în două grupuri, tipul Bury ce are tendința de apariție la femei tinere, cu antecedente de afecțiuni reumatologice și tipul Hutchinson cu tendință de apariție la persoanele în vârstă de sex masculin. Deși descrisă pentru prima dată în secolul XIX, cel mai mare studiu cu privire la această afecțiune a fost publicat abia în 1992 și a inclus 13 pacienți.^(5,11,28,29)

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm cazul unei paciente, în vârstă 61 ani, din mediul urban, care s-a internat în secția Clinică Dermatologie a Spitalului Clinic de Urgență Sibiu, pentru apariția recentă (săptămâni) a unor formațiuni nodulare inflamatorii, dureroase, localizate inițial la nivelul emințelor tenare și a articulațiilor interfalangiene, mâna dreaptă, cu extindere ulterioară la nivelul mâinii stângi, leziuni însoțite de artralgie ale articulațiilor mici ale mâinilor. Pentru această simptomatologie pacienta a urmat tratament sistemic în ambulator cu antibiotic, iar local cu dermatocorticoizi, fără ameliorare. Din APP reținem hepatita

cronică cu virus C pentru care a urmat tratament cu Interferon și Ribavirină, în 2008, cu răspuns complet susținut.

Examenul dermatologic a evidențiat: simetric, la nivelul emințelor tenare și articulațiilor interfalangiene (fața dorsală a mâinii), leziuni nodulare inflamatorii, de culoare roșie-violacee, cu noduli fermi, relativ bine delimitați, dureroși, cu tendință la fluctuență, suprafața netedă, cu scumă fină în periferie (figurile nr. 1, 2).

Analizele de laborator au evidențiat: sindrom biologic inflamator moderat (VSH=13mm/h), exudat faringian – E. Coli, Candida ++; imunograma: ușoară creștere a IgA. Alte investigații pe linie hepatică, renală, coagulograma în limite normale, IDR la 2U PPD: Palmer III/15mm.

Figura nr. 1. Eritema elevatum et diutinum - aspectul leziunilor nodulare de la nivelul mâinilor înainte de tratament



¹Autor corespondent: Maria Rotaru, B-dul Mihai Viteazul, Nr. 25, Sibiu, România, E-mail: mrotaru07@gmail.com, Tel:+40269 235541
Articol intrat în redacție în 05.07.2013 și acceptat spre publicare în 24.10.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2013;2(4):107-110

Figura nr. 2. Eritema elevatum et diutinum - aspectul leziunilor nolare de la nivelul mâinilor înainte de tratament



Biopsia cutanată: epitelu pavimentos cheratinizat acantozic cu ușoară hipercheratoză; joncțiune dermo-epidermică bine conturată, exocitoză minimă. La nivelul dermului un infiltrat inflamator mixt predominant perivascular cu limfocite, polimorfonucleare (neutrofile și eozinofile) plasmocite și histiocite. Prezente zone de leucocitoclazie cu formare de “praf nuclear” cu resturi nucleare ale leucocitelor degenerate ce cuprind și hematii extravazate (aspect de vasculită leucocitoclastică). Vasele din dermul superficial hiperemiate iar câteva lumene cu infiltrarea și disocierea peretelui vascular cu polimorfonucleare neutrofile. Fibrina prezentă este în cantitate redusă. Colorația PAS evidențiază prezența necrozei fibrinoide.

Argumentele care susțin diagnosticul de Eritema elevatum et diutinum în acest caz sunt:

- aspectul clinic de leziuni nodulare inflamatorii, dispuse simetric la nivelul eminențelor tenare și la nivelul articulațiilor interfalangiene (fața dorsală a mâinii) însoțite de poliartralgii la nivelul articulațiilor mici ale mâinilor;
- aspectul, histopatologic, de proces vasculitic cu leucocitoclazie (infiltrat perivascular format din polimorfonucleare neutrofile, cu nuclei fragmentați prin leucocitoclazie, formând așa numitul “praf nuclear”).

Ar fi fost necesar să se efectueze și IF directă și indirectă pentru evidențierea depozitelor de imunoglobuline și complement.

S-a instituit tratament patogenetic cu metilprednisolon 32 mg/zi, iar pentru asanarea focarului infecțios mico-bacterian din cavitatea bucală și pentru reducerea tendinței de abcedare a leziunilor nodulare s-a instituit antibioterapie sistemică conform antibiogrammei, iar local comprese antiflogistice și dermatocorticoizi topici cu răspuns favorabil.

În evoluție, sub tratament, leziunile nodulare s-au remis parțial, dar cu tendință de recidivă și apariție a noi leziuni. După confirmarea histopatologică a EED s-a inițiat terapia cu Dapsona 100mg pe zi (Disulone®).

DISCUȚII

Eritema elevatum et diutinum (EED) este considerată o formă cronică, mai discretă de vascularită leucocitoclastică.

Etiopatogenia EED nu este pe deplin înțeleasă. Leziunile cutanate se produc prin depunerea complexelor imune circulante la nivelul vaselor mici ce activează cascada inflamatorie, cu afectarea vaselor. Deteriorarea repetitivă a vaselor mici din zonele afectate poate determina apariția fibrozei locale. La imunofluorescența directă se observă depuneri de complement, precum și IgG, IgM, IgA și fibrină în jurul vaselor afectate.(5,28)

EED se asociază frecvent cu boli autoimune, cum ar fi artrita reumatoidă, boala celiacă, boli inflamatorii intestinale și

diabet zaharat tip I.(2,4,8-11,20,22) Printre cauzele care pot avea un rol în apariția afecțiunii, trebuie avut în vedere următoarele:

- infecții recurente bacteriene (mai ales streptococice) (7), infecții virale (inclusiv hepatita B, C sau HIV).
- afecțiuni reumatologice, lupus eritematos, limfom cu celule B (26,29), gamapati monoclonale, în special cu IgA, tulburări hematologice.(28)

Studii clinice și histopatologice cu privire la EED, au evidențiat faptul că afecțiunea se asociază cu boli hematologice, respectiv gamapati monoclonală cu IgA, mielom multiplu, mielodisplazie. S-a constatat că eritema elevatum et diutinum poate fi precedată de tulburări mieloproliferative cu o medie de 7,8 ani.(27)

În literatura de specialitate, s-au raportat cazuri de EED apărute după administrarea de Eritropoietină (14) și cazuri asociate cu keratita ulcerativă periferică, care poate să apară concomitent, să precedă sau să succeadă apariției EED.(21,23,1) Keratita ulcerativă periferică este frecvent asociată cu boli autoimune sistemice.(12) În majoritatea cazurilor s-a observat un răspuns favorabil, atât a leziunilor cutanate, cât și a patologiei oftalmice, după administrarea de Dapsonă.(14,23)

Diagnosticul diferențial al leziunilor cutanate trebuie făcut cu celelalte vasculite leucocitoclastice:

- Vasculite postmedicamentoase – sunt superficiale și pot apărea după antibiotice cu nucleu beta-lactamic, sulfone, diuretice tiazidice, AINS, somnifere, tranchilizante.(19)
- Vasculite din infecții – sunt însoțite de fenomene generale: febră, frisoane, stare generală alterată și pot apărea în infecțiile streptococice, stafilococice, pneumonii, hepatite (HVB).(19) Apar prin CIC sau prin leziuni endoteliale produse de toxine microbiene.
- Vasculite asociate unor boli sistemice diverse – crioglobulinemii (frecvente în infecții cu virus hepatitic C), hipergamaglobulinemie, neoplazii limfoproliferative și mieloproliferative, deficite congenitale ale complementului.
- Vasculite din colagenoze – LES, dermatomiozită, sindrom Sjogren, poliartrita reumatoidă.(4,11,18) Poliarterita nodoasă prezintă leziuni tegumentare ca purpura palpabilă, livedo reticularis, infarcte și ulceratii ale pulpei degetelor, hemoragie subcutanată. Histopatologic, leziunea vasculară constă în inflamația necrozantă a arterelor medii și mici inițial cu infiltrat cu neutrofile, ulterior apare necroza fibrinoidă, urmată de țesut de granulație. O caracteristică HP este fragmentarea laminei elastice interne.(24)

Alte afecțiuni care trebuie excluse sunt următoarele:

- Eritemul pernio – leziuni eritemato-edematoase, nodulare, roșii-violacee, bine delimitate, cu temperatură locală scăzută, localizate la nivelul extremităților, după expunerea la frig a persoanelor predispuse la disfuncție vasculară periferică.
- Tuberculide nodulare - leziuni nodulare hipodermice, dureroase cianotice; IDR la PPD intens pozitiv, iar HP infiltrat nodular tuberculoid (plaje de celule epiteloido înconjurate de o coroană de limfocite, cuprinzând mari celule gigante), nu se întâlnește necroza cazeoasă și nu se găsesc niciodată bacili Koch în piesele histologice.
- Sarcoidoza cutanată – sarcoidele difuze localizate mai frecvent pe dosul mâinilor sau degetelor, ca plăci roșii-violacee, ușor proeminente, consistență vâscoasă sau dură, suprafață netedă, lucioasă, culoare galbenă la vitropresiune (sarcoido lupoido). Examenul HP folicul de celule epiteloido bine delimitat, în mijloc cu celule gigante și incluzii citoplasmice (corpui Schauman). Radiologic adenopatie mediastinală și IDR la PPD negativ.

ASPECTE CLINICE

- Granulomul inelar – erupție papuloasă grupată inelară sau arciformă localizată mai frecvent la extremități, caracterizată HP prin infiltrat subcutanat, cu zona de necroză centrală a colagenului (aspect eozinofilic) înconjurată de un infiltrat de histiocite așezate ”în palisadă”, iar la periferie un infiltrat inflamator.
- Noduli Heberden – apar în cadrul bolii artrozice și reprezintă de fapt osteofite marginale, la nivelul articulațiilor IFD, uneori debutul poate fi acut cu roșeață și durere în articulația afectată.
- Tofi gutoși - noduli periarticulari de consistență fermă, secundari acumulării de cristale de urați în țesuturile articulare și periarticulare.(4,11,18)

Evoluție și prognostic. Așa cum sugerează și denumirea bolii, afecțiunea evoluează cronic (diutinum = persistent) sau intermitent, luni sau ani. Leziunile pot evolua spre rezorbție spontană în 5-10 ani.(27)

Prognosticul afecțiunii *quo ad vitam* este bun și dependent de boala sistemică, *quo ad laborem* - cu posibilitatea reluării activității zilnice în săptămâni, *quo ad sanationem* - cu posibilitatea vindecării, dar și posibilitatea reparației nodulilor, *quo ad functionem* - cu posibilitatea compensării, iar *pv estetic* - unele leziuni pot dispărea complet, lăsând o discretă atrofie hiperpigmentată.

Tratament. Tratamentul sistemic de primă linie constă în administrarea de sulfone, respectiv Dapsona (diaminofenil-sulfona) sau Disulone®, în doza de atac 150 mg/zi, urmată de doza de întreținere 50-100 mg/zi timp de mai multe săptămâni. Reacțiile adverse sunt în principal hematologice (methemoglobinemie; anemie hemolitică, apar practic la doze de 200-300 mg/zi; agranulocitoza), tulburări gastrointestinale (anorexie, greață, vărsături), neuropatii motorii periferice, toxicitate hepato-renală. Corticoizii sistemici duc la resorbția leziunilor cutanate, dar cu tendință de recidivă.(4,5,11,18)

Complicații posibile: ulcerarea și suprainfecția nodulilor; necroza nodulilor secundară eliberării enzimelor proteolitice asupra peretelui vascular; complicații legate de tratamentul cu Dapsonă, în special cele hematologice methemoglobinemii, anemie hemolitică, agranulocitoză; complicații neurologice (polineuropatia motorie periferică).(4,11,18)

Prin faptul că leziunile cutanate au prezentat inițial un caracter inflamator marcat cu tendință de fluctuență, cu prezența infecției faringiene cu E. Coli și Candida, s-a luat în considerare rolul trigger al infecției și s-a impus administrarea antibioterapiei și corticoterapiei sistemice de primă linie. Răspunsul terapeutic favorabil inițial pledează pentru rolul jucat de prezența infecției cu E. Coli în declanșarea și agravarea erupției de EED.

În cazul prezentat, alt factor trigger în patogeneza bolii este hepatita cronică cu virusul C, chiar dacă în prezent pacienta are un răspuns complet susținut după tratamentul specific cu Interferon și Ribavirină.

IDR la PPD modificat (Palmer III/15mm) evidențiază hiperergia tuberculinică, dar exclude prin aspectul HP diagnosticul de tuberculide nodulare. În plus, trebuie avut în vedere rolul subclinic al infecției TBC ca declanșant al unui proces de vasculită leucocitoclastică cutanată, știut fiind faptul că infecția TBC poate să aibă rol determinant în apariția acestor forme de vasculite.(6,15)

CONCLUZII

Eritema elevatum et diutinum este o formă distinctă și rară de vasculită leucocitoclastică cutanată, ce poate pune uneori probleme de diagnostic diferențial și de aceea examenul histopatologic este esențial, necesitând uneori a doua sau a treia

opinie. Etiopatogenia afecțiunii nu este complet elucidată, dar este posibil ca stimularea antigenică repetată sau o infecție să joace un rol-cheie trigger în patogeneza bolii.

Particularitatea cazului prezentat constă în aspectul leziunilor nodulare cutanate cu tendința la abcedare și prin identificarea factorilor triggeri infecțioși asociați, cu răspuns favorabil la antibioterapie și corticoterapie, dar și cu necesitatea asocierii tratamentului cu Dapsonă datorită recidivei erupției cutanate.

REFERINȚE

1. Aldave AJ, Shih JL, Jovkar S, MsLeod SD. Peripheral keratitis associated with erythema elevatum diutinum. Am J Ophthalmol 2003;135:389-390.
2. Bernard P, Bedane C, Delrous JL, et al. Erythema elevatum diutinum in a patient with relapsing polycondritis. J Am Acad Dermatol 1992;26:312-5.
3. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. Cutaneous small vessel vasculitis, 2nd ed. Spain:Elsevier; 2008.
4. Buahene K, Hudson M, Mowat A, et al. Erythema elevatum diutinum: an unusual association with ulcerative colitis. Clin Exp Dermatol 1991;16:204-6.
5. Bucur Gheorghe; Boli dermatovenerice, enciclopedie; Editia aII-a; Editura Medicală Națională; 2002.
6. Carvalho M, Dominoni RL, Senchechen D, Fernandes AF, Burigo IP, Doubrawa E. Federal University of Paraná Hospital de Clínicas, Curitiba, Brazil. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis accompanied by pulmonary tuberculosis. J Bras Pneumol 2008;34(9):745-8.
7. Chalkias S, Samson SN, Tiniakou E, Sofair AN Yale University/Bridgeport Hospital Program, USA. Poststreptococcal cutaneous leukocytoclastic vasculitis: a case report. Conn Med 2010;74(7):399-402.
8. Collier PM, Neill SM, Branfoot AC, et al. Erythema elevatum diutinum: a solitary lesion in a patient with rheumatoid arthritis. Clin Exp Dermatol 1990;15: 394-5.
9. Cordier JF, Faure M, Hermier C, et al. Pleural effusions in an overlap syndrome of idiopathic hypereosinophilic syndrome and erythema elevatum diutinum. Eur Respir J 1990;3:115-8.
10. Creus L, Salleras M, Sola MA, et al. Erythema elevatum diutinum associated with pulmonary infiltrate. Br J Dermatol 1997;137:652-3.
11. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th Edition; 2008. p. 1617.
12. Galor A, Thorne JE. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis. Rheum Dis Clin North Am 2007;33:835-854.vii.
13. Gibson LE, el-Azhary RA. Erythema elevatum diutinum. Clin. Dermatol 2000;18:295-299.
14. Gubinelli E, Cocuroccia B, Fazio M, Annessi G, Girolomoni G. Papular neutrophilic dermatosis and erythema elevatum diutinum following erythropoietin therapy in a patient with myelodysplastic syndrome.Acta Derm Venereol. 2003;83(5):358-61. [Medline].
15. Kim HM, Park YB, Maeng HY, Lee SK Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-ku, Seoul 120-752, Republic of Korea. sookonlee@yumc.yonsei.ac.kr Cutaneous leukocytoclastic vasculitis with cervical tuberculous lymphadenitis: a case report and literature review. Rheumatol Int. 2006;26(12):1154-7.
16. Orteu C, McGregor JM, Whittaker SJ, et al. Erythema elevatum diutinum and Crohn disease: a common pathogenic role for measles virus? Arch Dermatol 1996;132:1523-5.

17. Planagumá M, Puig L, Alomar A, et al. Pyoderma gangrenosum in association with erythema elevatum diutinum: report of two cases. *Cutis* 1992;49:201-6.
18. Rook's Textbook of Dermatology, 7th ed., Vol I-IV, Blackwell Publishing, Oxford, 2004, Cap 49,49.14,79.15.
19. Tai YJ, Chong AH, Williams RA, Cumming S, Kelly RI Department of Dermatology, St. Vincent's Hospital, Melbourne, Victoria, Australia. yeejentai@yahoo.com Retrospective analysis of adult patients with cutaneous leukocytoclastic vasculitis., *Australas J Dermatol.* 2006;47(2):92-6.
20. Tasanen K, Raudasoja R, Kallioinen M, et al. Erythema elevatum diutinum in association with coeliac disease. *Br J Dermatol* 1997;136:624-7.
21. Takiwaki H, Kubo Y, Arase S, Shiota H. Peripheral ulcerative keratitis associated with erythema elevatum diutinum and a positive rheumatoid factor: a report of three cases. *Br J Dermatol* 1998;138:893-897.
22. Sanguenza OP, Pilcher B, Sanguenza JM. Erythema elevatum diutinum: a clinicopathological study of eight cases. *Am J Dermatopathol* 1997;19:214-2.
23. Vaiyavatjamai P, Wattanakrai P, Erythema elevatum diutinum associated with peripheral ulcerative keratitis. *JEADV* 2011;25:741-742.
24. Serban V, Mogosan C. Reumatologie clinică. *LITO* 2004;115-118.
25. Walker KD, Badame AJ. Erythema elevatum diutinum in a patient with Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:948-52.
26. Weidman FD, Bensacçon JH. Erythema elevatum diutinum: role of streptococci and relationship to other rheumatic dermatoses. *Arch Derm Syph* 1929;20:593-620.
27. Wilkinson SM, English JS, Smith NP, Wilson-Jones E, Winkelmann RK. Erythema elevatum diutinum: a clinicopathological study. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:87-93.
28. Yiannias JA, el-Azhary RA, Gibson LE. Erythema elevatum diutinum: a clinical and histopathologic study of 13 patients. *J Am Acad Dermatol.* Jan 1992;26(1):38-44. [Medline].
29. <http://emedicine.medscape.com>.