

Erythema elevatum diutinum

Štítina M.¹, Pastyriková L.¹, Kolláriková L.², Szép Z.²

¹Dermatovenerologická klinika LFUK a Univerzitetnej Nemocnice Bratislava
prednostka prof. MUDr. Mária Šimaljaková, PhD.

²CYTOPATHOS, spol. s r.o., bioptické, cytologické a skriningové laboratórium, Bratislava
vedúci spoločnosti doc. MUDr. Dušan Daniš, CSc.

SÚHRN

Autori v kazuistike opisujú prípad 74-ročnej ženy s 1-ročnou anamnézou tvorby tuhých červeno-livídnych uzlovitých prejavov symetricky lokalizovaných na dorzách rúk – v oblasti drobných kĺbov, extenzorových plochách predkolení, v oblasti Achillovej šľachy. Zriedkavá kožná diagnóza erythema elevatum diutinum bola stanovená na základe klinických prejavov a histopatologického vyšetrenia. Orálne kortikosteroidy sa v liečbe našej pacientky osvedčili ako veľmi efektívne.

Kľúčové slová: erythema elevatum diutinum – sprievodné ochorenia – orálne kortikosteroidy

SUMMARY

Erythema Elevatum Diutinum

The case report presents a 74-year-old female with a 1-year history of red-purple nodules symmetrically localized on the dorsum of the hands near the joints, on the shins and over the Achilles tendon. A rare diagnosis of erythema elevatum diutinum was established on the base of clinical appearance and histopathological examination. Our patient was successfully treated with oral corticosteroids.

Key words: erythema elevatum diutinum – associated diseases – oral corticosteroids

ÚVOD

Erythema elevatum diutinum (EED) je zriedkavá chronická dermatóza neznámej etiológie. Prejavuje sa perzistujúcimi červeno-purpurovými papulami a nodulami symetricky lokalizovanými na extenzorových plochách končatín a nad kĺbami [3]. Histopatologicky sa jedná o variant chronickej leukocytoklastickej vaskulitídy [7]. Liekom prvej voľby je dapsón [5, 7, 9, 10]. Ďalšie terapeutické možnosti predstavujú sulfapyridín, kortikosteroidy (lokálne, intralezionálne, orálne), niacínamid, tetracyklíny, kolchicín, chlorochín [2, 4, 5, 7, 10] a plazmaferéza [4, 10].

POPIS PRÍPADU

Pacientkou bola 74-ročná žena odoslaná na hospitalizáciu na kožné oddelenie pre asi ročnú tvorbu páľivých livídno-červených tuhých uzlov na dorzách rúk, prstoch,

extenzorových plochách predkolení a v oblasti Achillovej šľachy. Rodinná anamnéza bola bezvýznamná. V osobnej anamnéze pacientka udávala bežné detské ochorenia, častejšie chorá nebývala, posledných 5 rokov bola sledovaná internistom pre arteriálnu hypertenziu. Z operácií jej bola v r. 2001 vykonaná cholecystektómia. V gynekologickej anamnéze udávala menopauzu v 50. rokoch, 5 spontánnych pôrodov, jeden spontánny potrat, toho času je bez gynekologických obtiaží. Z liekov pravidelne užívala Metoprolol tbl. a Hydrochlórothiazid tbl. Neudávala žiadnu alergiu. V minulosti pracovala ako dojička kráv, toho času je na dôchodku.

Prvé kožné zmeny sa objavili pred rokom vo forme páľivých papulózných až nodulózných ložísk na dorzách rúk, predovšetkým v oblasti drobných kĺbov. Pacientka po štyroch mesiacoch pretrvávania kožných zmien navštívila kožnú ambulanciu. Spočiatku bola liečená lokálne redukčnými externami, následne kortikosteroidnými krémami bez efektu. Pre neúspech lokálnej liečby bola u pacientky započatá celková kortikosteroidná liečba, po ktorej došlo k úplnej resorpcii prejavov. Asi jeden mesiac po vysadení došlo k exacerbácii prejavov na pôvodných miestach

s postupným rozševom na extenzorové plochy predkolení, oblasť Achillovej šľachy a dorzálnych strán chodidiel.

Status localis pri prijatí na naše pracovisko vykazoval mnohopočetné červeno-livídne noduly, veľkosti od 2 do 5 cm, okrúhleho tvaru, ostro ohraničené od okolitej kože, hladkého povrchu, na pohmat citlivé a tuhšej konzistencie. Ložiská boli symetricky lokalizované na dorzách rúk, dlaniach, extenzorových plochách predkolení, v oblasti Achillovej šľachy a dorzálnych strán chodidiel (obr. 1, 2). Subjektívne pacientka udávala artralgie rúk a pálenie prejavov, neudávala žiadne celkové ťažkosti.



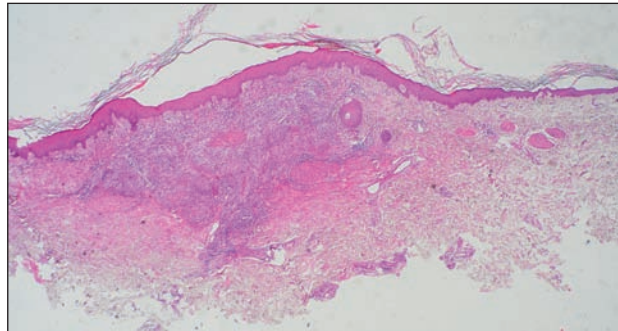
Obr. 1. Erythema elevatum diutinum – dorzálna strana rúk



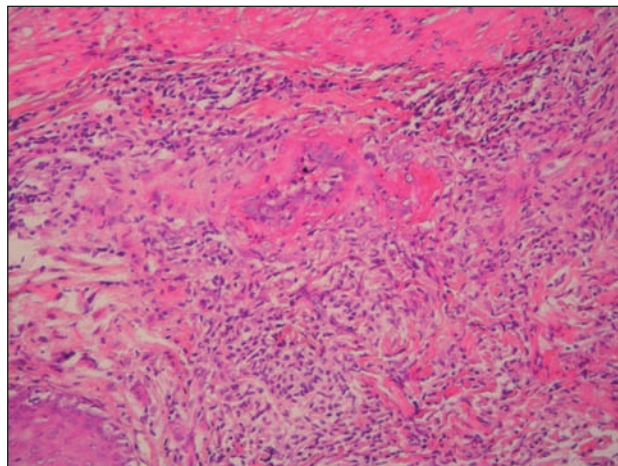
Obr. 2. Erythema elevatum diutinum – extenzorová plocha predkolení

Pre objasnenie diagnózy bola realizovaná probatórna excízia z ložiska na predkolení. V histologickom obraze povrch kryje zvýraznené a rozvláknené stratum corneum. Epiderma miestami vytvára náznaky akantotických čapov, celkovo je bez diagnosticky cenných patologických zmien. V hornej a strednej derme sú prítomné relatívne dobre ohraničené ložiská zápalových infiltrátov s prejavmi fibrotizácie dermy (obr. 3). Infiltráty sa skladajú prevažne z lymfocytov a histiocytov. Menšie cievy dermy (ktoré sa nachádzajú v opísaných infiltrátoch) vykazujú známky fibrinoidnej nekrózy stien, sú vystlané zdurenými endotéliami, miestami je lúmen obliterovaný (obr. 4). Inde sú prí-

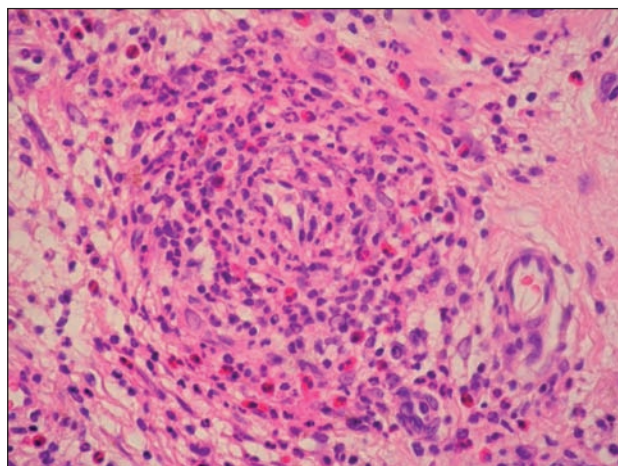
tomné známky aktívnejšej vaskulitídy s obliteráciou lúmenu, fibrinoidnou nekrózou steny a leukocytokláziou. Cievne steny a perivaskulárne priestory sú prestúpené hustým infiltrátom neutrofilov s prímiesou lymfocytov, histiocytov, eozinofilov a ojedinelých plazmocytov (obr. 5). Medzi ložiskami infiltrátov je prítomná fibrotizácia dermy vo forme zhrubnutia kolagénových zväzkov. Vzorka bola podrobená aj priamemu imunofluorescenčnému vyšetreniu.



Obr. 3. Histopatologický obraz EED (farbenie HE, zväčšenie 20x)



Obr. 4. Histopatologický obraz EED (farbenie HE, zväčšenie 100x)



Obr. 5. Histopatologický obraz EED (HE, zväčšenie 200x)

niu na prítomnosť IgM, IgG, IgA, C3, C4, C1q depozit, ktoré bolo bez výrazných špecifických farbení. Apikálne bol nahromadený fibrín v papilách dermy. Histologický nález v korelácii s klinickým obrazom potvrdil diagnózu Erythema elevatum diutinum.

V laboratorných vyšetreniach bola zistená zvýšená sedimentácia FW 42/60, zvýšené CRP 42,80 g/l, zvýšený fibrinogén 4,56 g/l, trombocytóza 577,1 $10 \times 9/l$. Ostatné laboratorné výsledky: ASLO – titer, reumatoidný faktor, onkomarkery v norme, CIK a ANA – blok negatívne. V stere z nosa a krku bola prítomná bežná komenzálna flóra. Vzhľadom k trombocytóze a miernej elevácii hemokoagulačných parametrov bol konzultovaný hematológ, ktorý odporučil trepanobiopsiu kostnej drene za účelom cytologického, cytogenetického a histologického vyšetrenia. Týmito vyšetreniami bolo vylúčené supponované myeloproliferatívne ochorenie a nález bol hematológom uzatvorený ako reaktívne zmeny kostnodreňovej krvotvorby s ľahkou leukocytózou pri základnom kožnom ochorení. Pacientka zostáva dispenzarizovaná rajónnym hematológom.

Vzhľadom k progresii kožných prejavov sme pacientku, ešte pred obdržaním výsledku histologického vyšetrenia, začali liečiť celkovo perorálnymi kortikosteroidmi, keďže sa osvedčili v ambulantnej liečbe ako veľmi efektívne. V úvode sme začali dávkou Prednizón tbl. 30 mg/deň, súčasne Famotidín 20 mg tbl. 2-krát denne, lokálne sme aplikovali redukčné externá. Počas tejto liečby sa u pacientky nové prejavy netvorili a pôvodné zmenili svoju farbu na hnedastočervenú, zmenšili sa a palpačne boli mäkkšie. Toho času pacientka užíva Prednizón 5 mg tbl. 1-krát ráno, je bez prejavov EED a absolvuje pravidelné hematologické kontroly.

DISKUSIA

Erythema elevatum diutinum (EED) pôvodne opísal v r. 1888 Hutchinson [10, 13, 14] a v r. 1889 Bury [10, 14], avšak termín „erythema elevatum diutinum“ prvýkrát zaviedli Radcliff-Crocker a Williams v r. 1894 [3, 4, 6]. Opísali prípad 5-ročného dievčatka s elevovanými symetrickými léziami na dlaniach, laktoch a gluteách [3, 4]. Odvtedy bolo v literatúre opísaných ďalších 100 prípadov tohto ochorenia [3, 4, 8, 13].

Ochorenie môže vzniknúť v každom veku, vrchol výskytu bol pozorovaný u dospelých v 3.–6. dekáde života [8, 10, 13, 14] bez predilekcie pohlavia [4, 13, 14]. V literatúre sa nachádzajú zmienky len o niekoľkých prípadoch vzniku EED v detstve [14].

Etiológia EED zostáva naďalej nejasná [8, 9, 11, 13, 14, 15]. Niektorí autori zdieľajú názor, že ide o imuno-komplexmi sprostredkovanú vaskulitídu vyvolanú chronickou expozíciou antigénu [2, 5, 9, 15]. Grabbe et al. (2000) predpokladajú, že EED môže byť spustené bakteriálnymi peptidmi cestou aktivácie cytokínov (interleukí-

nu 8), ktorý indukuje chemotaxiu neutrofilov do tkaniva [5]. EED sa popisuje v súvislosti s početnými hematologickými ochoreniami, predovšetkým s IgA monoklonovou gamopatiou [2, 3, 9, 13, 14], myelodysplastickým syndrómom, mnohopočetným myelómom [8, 9, 10] a kryoglobulinémiou [5, 9]. V literatúre je hlásených viac ako 20 pacientov s EED asociovaných s IgA paraproteinémiou. Vzhľadom pre možnú progresiu pôvodne benígnej monoklonovej gamopatie do mnohopočetného myelómu, ako aj preto, že EED môže predchádzať vzniku mnohopočetného myelómu, je potrebné dlhodobé sledovanie pacienta. Je pozoruhodné, že lézie EED zostávajú pri rozvoji mnohopočetného myelómu nezmenené [12]. EED je asociované aj s početnými autoimunitnými ochoreniami (reumatoidná artritída, recidivujúca polychondritída, idiopatické zápalové ochorenia čreva, pyoderma gangraenosum), rekurentnými/chronickými bakteriálnymi infekciami (najmä streptokokovými), vírusovými infekciami (HIV, hepatitída typu B) [2, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 13, 14], dnou [4, 10], systémovým lupus erythematoses [5, 10], Sjögrenovým syndrómom [11]. Okrem toho, určité malignity, ako napr. glióm, skvamocelulárny karcinóm, chronická lymfatická leukémia, B-bunkový lymfóm, karcinóm prsníka [15], endometria [13], prostaty [9, 13] a testikulárny lymfóm bývajú taktiež asociované s EED [9].

Klinicky sa EED manifestuje perzistujúcimi tuhými červenými až červenkastohnedými prípadne livídnyimi papulami a nodulami, ktoré môžu splývať do väčších ložísk [3, 4]. Príležitostne sa opisujú netypické vezikulobulózne, hemoragické a ulcerózne prejavy [4, 13, 14]. Lézie sú symetricky lokalizované na extenzorových plochách končatín, najmä v oblasti kĺbov [2, 3, 7, 9, 10, 13]. Predovšetkým sú postihnuté kĺby prstov rúk, lakťov, kolien a oblasť Achillovej šľachy [4, 7, 8]. Zriedkavo sa nachádzajú prejavy v oblasti trupu, genitálií, tváre alebo retroaurikulárne [3, 7]. Sliznice nebývajú postihnuté [10]. Staršie lézie nadobúdajú žltkastohnedú farbu, čím pripomínajú xantómy [2, 3]. Častá je pozápalová hyperpigmentácia [1, 4, 7, 13] a mierna atrofia ložísk [1, 4, 7]. Prejavy môžu byť asymptomatické, alebo sprevádzané svrbením a pálením [3, 4, 8, 9, 10], hlavne po expozícii chladu [4, 8, 10]. Niektorí pacienti udávajú artralgie [1, 9, 10, 14].

Zatiaľčo **histopatologický obraz** včasných štádií je charakteristický prítomnosťou leukocytoklastickej vaskulitídy s infiltráciou polymorfonukleárných neutrofilov a fibrinoidného materiálu, v neskorších štádiách je infiltrát nahradený granulačným, neskôr fibrotickým tkanivom [4, 9]. Príležitostne sú detegované extracelulárne kryštály cholesterolu (preto bol používaný aj názov extracelulárna cholesteróza), čo vysvetľuje žltkasté sfarbenie starších lézií [1, 3, 4, 9]. Výsledky priameho imunofluorescenčného vyšetrenia sú rozporuplné. Často sú negatívne, inokedy sú prítomné depozity IgG, IgA, IgM a C3 zložky komplexu, jednotlivo alebo v kombinácii pozdĺž bazálnej membrány a perivaskulárne. Histopatologická diferenciálna diagnostika zahŕňa granuloma eosinophilicum (granuloma faciale), Sweetov syndróm, iné formy leukocyto-

klastickej vaskulitídy, reumatoidné neutrofilné dermatózy a dermatofibróm. Klinicky odlišujeme granuloma annulare, Sweetov syndróm, non-Langerhansové histiocytózy, extrafaciálne formy granuloma eosinophilicum (granuloma faciale), xantóm, lichen planus hypertrophicus, sarkoidózu a dermatomyozitídu [4].

Priebeh ochorenia je chronický a trvá niekoľko rokov. Prejavy môžu perzistovať, vymiznúť a opäť vznikajú [1, 2, 5, 12, 15]. Možné je aj spontánne vymiznutie po 5 až 10 rokoch trvania [1, 8, 12, 15].

Vzhľadom k chronickému priebehu ochorenia je liečba dlhodobá [7]. V prípade pacientov, u ktorých je EED asociovaný so systémovým ochorením, mala by byť liečba zameraná na toto základné ochorenie [2, 7, 8]. Liekom prvej voľby EED je dapsón [5, 7, 9, 10], ktorý inhibuje chemotaxiu a integrínmi sprostredkovanú adhéziu neutrofilov [5]. Ďalšie terapeutické možnosti predstavujú sulfa-pyridín, kortikosteroidy (aplikované lokálne, celkovo, intraleziózne), niacínamid, tetracyklíny, kolchicín, chlo-rochín [2, 4, 5, 7, 8, 10]. Niektorí pacienti dobre odpovedajú na plazmaferézu [4, 10]. Po vysadení úspešnej liečby môže dôjsť k exacerbácii prejavov na pôvodných miestach [4].

ZÁVER

Erythema elevatum diutinum je vzácne kožné ochorenie ľudí stredného veku. U pacientov s týmto ochorením treba myslieť na možnú asociáciu s vyššie uvedenými hematologickými, imunologickými ochoreniami, rekurentnými bakteriálnymi infekciami, HIV, dnou, malignitami. U našej pacientky sa suspektné myeloproliferatívne ochorenie nepotvrdilo, avšak naďalej zostáva v dispenzári hematológa. Liečba tejto dermatózy je dlhodobá. Po vysadení účinnej liečby často dochádza k relapsu ochorenia, ku ktorému došlo aj u našej pacientky. Liečba celkovými glukokortikoidmi sa ukázala u našej pacientky ako veľmi úspešná.

LITERATÚRA

1. BRAUN-FALCO, O., PLEWIG, G. WOLFF, H. H. *Dermatológia a venerológia*. 1. vyd. Martin: Osveta, 2001, s. 478–479, ISBN 80-8063-080-1.
2. BURNETT, P. E., BURGİN, S. Erythema elevatum diutinum. *Dermatol. Online J.*, 2003, 9 (4), p. 37.
3. DI GIACOMO, T. B., MARINHO, R. T., NICO, M. M.

4. GERBIG, A. W., ZALA, L., HUNZIKER, T. Erythema elevatum diutinum. Eine seltene Dermatose mit einem breiten Spektrum assoziierter Erkrankungen. *Hautarzt*, 1997, 48 (2), p. 113–117.
5. CHAN, Y., MOK, C. C., TANG, W. Y. M. Erythema elevatum diutinum in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.*, 2010, p. 259–262.
6. JÍLEK, M., NEUMANN, E. Příklad erythema elevatum diutinum. *Československá dermatologie*, 1962, 37 (3), s. 160–163.
7. LY, H., BLACK, M. M. Atypical presentation of erythema elevatum diutinum. *Australas J. Dermatol.*, 2005, 46, p. 44–46.
8. MIŇOVSKÁ, V. *Erythema elevatum diutinum – neobvyklý typ vaskulitídy*. In Benáková N. *Dermatologie v kazuistikách*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2008, s. 86–91, ISBN 978-80-204-1875-3.
9. ROVER, P. A., BITTENCOURT, C., DISCACCIATI, M. P. et al. Erythema elevatum diutinum as a first clinical manifestation for diagnosing HIV infection: case history. *Sao Paulo Med. J.*, 2005, 123 (4), p. 201–203.
10. SACHDEV, D. S., KHARKAR, V. D., MAHAJAN, S. A. et al. Erythema elevatum diutinum. *J. Postgrad. Med.*, 2002, 48 (4), p. 310–311.
11. SHIMIZU, S., NAKAMURA, Y., TOGAWA, Y. et al. Erythema elevatum diutinum with primary Sjögren syndrome associated with IgA antineutrophil cytoplasmic antibody. *Br. J. Dermatol.*, 2008, 159, p. 733–735.
12. SOUBEIRAN, E., WACKER, J., HAUSSER, I. et al. Erythema elevatum diutinum with unusual clinical appearance. *JDDG*, 2008, 6 (4), p. 303–305.
13. ŠTORK, J., ČERMÁKOVÁ, M., ŠLAJSOVÁ, M. Erythema elevatum diutinum. *Čes-slov Derm*, 2004, 79 (5), s. 169–172.
14. TOMASINI, C., SEIA, Z., DAPAVO, P. et al. Infantile erythema elevatum diutinum: report of a vesiculo-bullous case. *Eur. J. Dermatol.*, 2006, 16 (6), p. 683–686.
15. YILMAZ, F. et al. A case of erythema elevatum diutinum associated with breast carcinoma. *Int. J. Dermatol.*, 2004, 44, p. 948–950.

Do redakce došlo dne 27. 6. 2011.

Kontaktní adresa:
MUDr. Monika Štítná
Dermatovenerologická klinika LFUK a UNB
Mickiewiczova 13
813 69 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: stisimo@gmail.com