

Az erythema elevatum diutinum ritka, nodularis típusa – esetbemutató

Rare, nodular type of erythema elevatum diutinum – case report

NAGY-BLÁGA KINCŐ¹, KUROLI ENIKŐ^{1,2}, BÁNVÖLGYI ANDRÁS¹,
GERGELY LÁSZLÓ HUNOR¹, MEDVE CZ MÁRTA¹, HOLLÓ PÉTER¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

Az erythema elevatum diutinum a cutan vasculitisek egy ritka formája, amely autoimmun betegségekhez, infekciókhoz, haematológiai kórképekhez társulhat. A kórkép általában bilaterálisan, szimmetrikusan livid-vörös vagy vörösbarna papulák, plakkok formájában jelentkezik az extenzor felszíneken, amit a késői, krónikus, előre haladott állapotban nodusok kialakulása követ. A szerzők egy fiatal, korábban Crohn-betegséggel kezelt férfi esetét mutatják be, akinél a szokatlanul kiterjedt és változatos klinikai megjelenésű bőrtüneteinek szövettani vizsgálata során erythema elevatum diutinum igazolódott. Bár kezelésére első vonalbeli terápiás modalitásként dapson alkalmazható, nodularis formája továbbra is diagnosztikus és terápiás kihívást jelent.

Kulcsszavak:

erythema elevatum diutinum –
vasculitis – nodularis típus –
autoimmun – Crohn-betegség –
Dapson (diamino-difenil-szulfon)

SUMMARY

Erythema elevatum diutinum is a rare form of cutaneous vasculitis, which can be associated with autoimmune, infective and hematological diseases. The disease usually appears bilaterally, with symmetrical livid-reddish or red-brownish papules and plaques on the extensor surfaces, in the late, chronic, stage nodules also develop. The authors present the case of a young man, who previously has been treated for Crohn's disease, in whom erythema elevatum diutinum was confirmed during the histological examination of his skin symptoms with an unusually extensive and varied clinical appearance. Although dapson can be used as a first-line therapeutic modality for its treatment, its nodular form remains a diagnostic and therapeutic challenge.

Key words:

erythema elevatum diutinum –
vasculitis – nodular type –
autoimmune – Crohn's disease –
Dapsone (diamino-diphenyl-sulfone)

Az erythema elevatum diutinum (EED) a krónikus kisér vasculitisek igen ritka előfordulású klinikai formája, amely a neutrophil dermatosisok közé sorolható. A diagnózis felállítása a klinikai kép alapján és a bőrbioptizák bőrpáthológus által végzett szövettani elemzésén alapul, a leukocytoclasticus vasculitis kulcsfontosságú diagnosztikai jellemző.

Az EED klinikai képét a látványos bőrtünetek dominálják, amit ritkán ízületi fájdalom, láz, szemészeti eltérések (keratitis, nodularis scleritis, panuveitis) kísérhet. A kezelés első vonalbeli módja az oralisan adminisztrált dapson.

Esetismertetés

Első alkalommal 2019 szeptemberében vizsgáltuk a 31 éves férfi beteget a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika járóbeteg ambulanciáján. A páciens anamnéziseben 2006 óta ismert és kezelt Crohn-betegség, mely miatt 2009-ben vastagbél resectio, 2007-ben epileptiform roham közben elszendvedett, agyvérzéssel szövődött koponya trauma és szorongatív polyarthritisz szerepelt.



1. ábra
Arcon barnás-vörös nodusok



2. ábra
Vörösés-livid nodusok az alkaron

Első vizsgálatkor 10 éve kezdődő és az utóbbi 3 évben kifejezettebben progrediáló, főképp az acralis régiókra lokalizálódó, stigmatizáló bőrtünetekről számolt be. Dermatológiai statusában nem viszkető, elsősorban az arcon, a füleken és a felső végtagok fesztő felszínén jelentkező lividvörös, vörösesbarna nagyszámú papula, plakk és csomó volt látható, amelyek a kézháton, talpélen hyperkeratotikus, verrukosus felszínűek voltak (1., 2., 3. és 4. ábra). A léziókat dermatoszkóppal vizsgálva centralisan fehér, lateralis irányba haladva lividvörös színű, szélén barnás

annuláris nodusokat és fehéres felszínű, keratotikus, verrukosus barnásvörös plakkokat találtunk (5., 6. ábra). A látott klinikai kép alapján granuloma faciale, epidermodysplasia verruciformis (Lewandowsky-Lutz), granuloma annulare, Langerhans-sejtes histiocytosis lehetősége merült fel erythema elevatum diutinum (EED) mellett. A megalapozott diagnózisalkotás céljából két különböző lézióból, eltérő lokalizációban biopszia történt, amelyek az EED két stádiumú, korai és késői, noduláris típusának diagnózisát igazolták, a felmerülő egyéb dermatózisok kizárása mellett.



3. ábra
Barnás verrukosus plakkok és vörösés-livid nodusok a kézháton

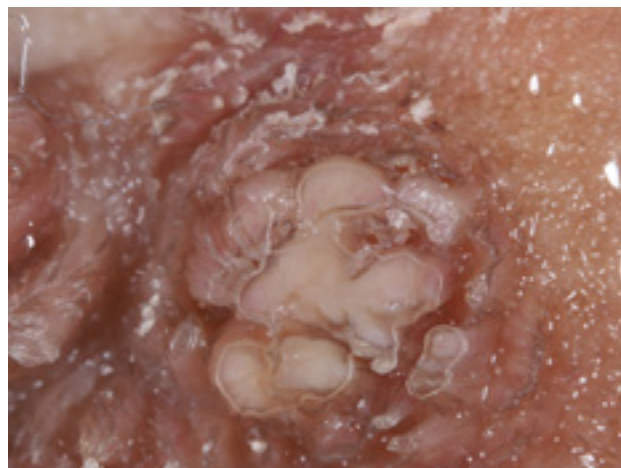


4. ábra
Hyperkeratotikus plakk a talpélen



5. ábra

Centralisan fehér, lateralis irányba haladva lividvörös színű, szélén barnás annuláris nodus dermatoszkópos képe



6. ábra

Fehéres felszínű, keratotikus, verrucosus barnásvörös plakkokat dermatoszkópos képe

HPV irányú molekuláris genetikai diagnosztikai vizsgálata a 16., 18. és 33. típusok jelenlétét kizárta, egyéb altípusok nem voltak meghatározhatók. A bőrmintából készült direkt immunfluoreszcens vizsgálat szintén negatív eredményt adott.

A páciens a szokatlanul kiterjedt klinikai kép miatt több alkalommal feküdt klinikánkon, melyek során komplex immunológiai, haematológiai és infektológiai kivizsgálást kezdtünk.

A laboratóriumi vizsgálatok során enyhén emelkedett gyulladáshoz kapcsolódó paramétereket, emelkedett antistreptolizin O titert, normál tartományban lévő TSH értéket észleltünk. 24 órás gyűjtött vizeletvizsgálat során enyhe proteinuriát találtunk.

Infektológiai kivizsgálás keretében *HIV*, *HCV*, *szifilisz* szerológia, Quantiferon teszt, mellkas rtg vizsgálat eredménye negatív volt. Az orrból, bőrről vett tenyésztés *Staphylococcus aureus* igazolt, a torokváladék tenyésztés negatív lett. A posztinfekciós szerológia *Helicobacter pylori* IgA, IgG és *Mycoplasma pneumoniae* IgG pozitivitást mutatott. Az urethrából történt STD szűrés keretében tenyésztés, illetve a *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* és *Mycoplasma genitalium* PCR teszt, melyek eredménye negatív lett.

Az immunfixációs elektroforézis során az alfa1, alfa2, gamma globulin, kappa könnyűlánc emelkedett értékeket mutatott. Az immunszerológiai vizsgálatokkal ASCA IgG, IgA emelkedett, a sima izom ellenes antitest gyengén emelkedett, a coeliakia panel negatív volt.

Az ismert gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegség és székletvér vizsgálat (Weber-teszt) pozitivitása miatt elsőként proktológiai vizsgálat történt, mely nodi haemorrhoidalest véleményezett. További részletes gasztroenterológiai vizsgálat keretében colonoscopiát és kismedencei MR vizsgálatot terveztünk, de a páciens ezekbe nem egyezett bele.

Szemészeti konzultáció történt szemészeti érintettség kizárására, ahol a szemfenéken vasculitisre utaló jelet nem láttak. A korábbi epileptiform roszszullét miatt neurológiai vizsgálatot is kértünk, mely fizikális vizsgálattal neurológiai betegségre utaló tünetet nem talált.

2019 október és 2020 július között ellátása során, szakirodalmi ajánlásnak megfelelően, klinikánkon elsőként dapson került beállításra, kezdetben 50 mg napi dózisban C-vitamin adása

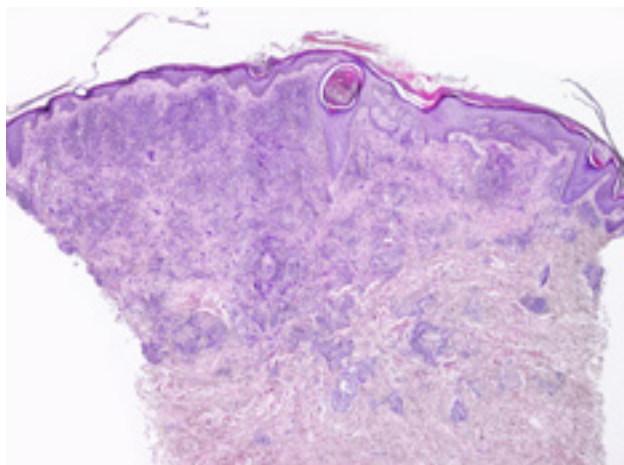
mellett, melyet a beteg jól tolerált, ezért a dózist 2x50 mg-ra emeltük. A lassú terápiás válasz miatt a szisztémás kezelést bőrszsebészeti ellátással egészítettük ki, mely során shave excisiót végeztünk CO2 laser kombinált alkalmazásával. Később az együttműködés nehezítettsége miatt terápiaváltás történt methotrexatra, amit a beteg nem folytatott.

Szövettani vizsgálat eredményei

Az erythema elevatum diutinum (EED) acut szövettani jellemzői ellentétben állnak a kórkép krónikus lefolyásával, mindazonáltal a szövettani megjelenés az elváltozás korától függően változik (4). Az EED korai léziói a leukocytoclasticus vasculitis típusos szövettani ismérveit mutatja. Az epidermis többnyire ép, esetenként acanthoticus, parakeratoticus lehet. A felszínes érforatban a többnyire tág erek falában fibrinoid necrosis és neutrophil granulocytás beszűrődés látszik (1). Az erek környezetében a dermis csaknem teljes vastagságában, nagy számban tartalmaz fibrin és neutrophil granulocytákat, alacsonyabb számban eosinophil granulocytákat, histiocytar sejteket és lymphocytákat (7. ábra). A neutrophil granulocyták szétesése (= leukocytoclasia) szembetűnő, az extravasált vörösvértestek jelenléte kevésbé (8. és 9. ábra). A késői fázisban jellemző a granulációs szövet és a hegesedés, de még itt is előfordulhatnak neutrophil vasculitis-es göcök. A teljesen „kiégett” léziókban nincs vasculitis és lobos beszűrődés is alig látható (10. ábra). A hegesedés sokszor angiocentrikus; az erek körül koncentrikus, hagymalevélszerű mintázatú (11., 12. ábra), a dermisben esetenként storiform mintázatot mutat (2). A granulációs szövet és a masszív hegesedés a korábbi acut gyulladás helyét jelzik (3). A korábban extracelluláris kolesterolizisként leírt intersticiális lipidlerakódás ritka. Szövettanilag az EED differenciál diagnosztikájába a Sweet szindróma és a granuloma faciale jönnek szóba.

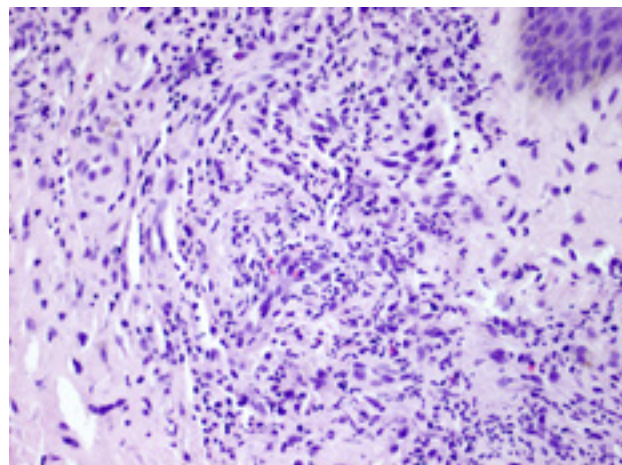
Megbeszélés

Az erythema elevatum diutinum egy ritka, krónikus, progresszív, kisereket érintő vasculitis, mely hisztológiai szempontból leukocytoclasticus vasculitisek közé



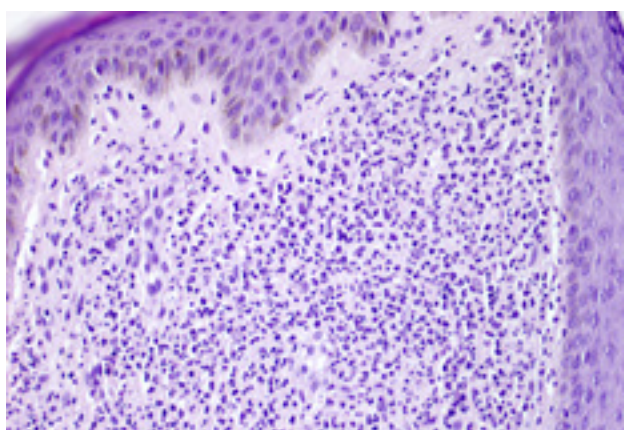
7. ábra

EED, korai lézió. A felszíni hám enyhén hyperkeratoticus, az epidermis megtartott szerkezetű. A dermis felső részében focalisan grenz-zóna alatt erek környezetében fibrosis és sűrű, neutrophil granulocytákból, eosinophil granulocytákból, histiocytákból, lymphocytákból álló gyulladásos beszűrődés látható (HE, 50x)



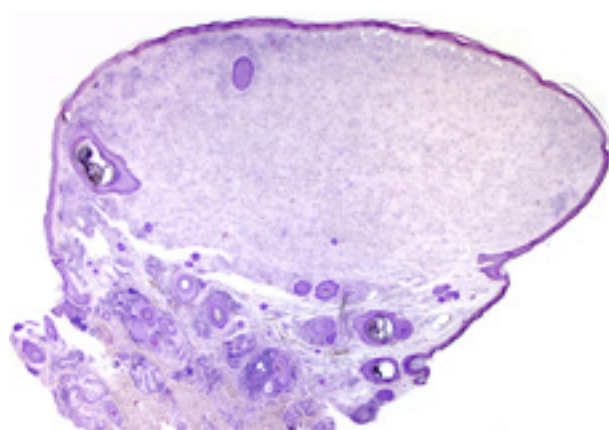
8. ábra

EED, korai lézió. Erek környezetében fibrosis és neutrophil granulocytákból, eosinophil granulocytákból, histiocytákból, lymphocytákból álló gyulladásos beszűrődés van (HE, 400x)



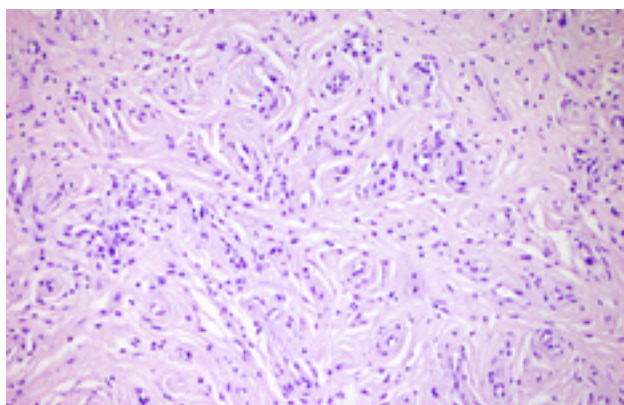
9. ábra

EED, korai lézió. Feltűnő a neutrophil granulocytákból, histiocytákból, lymphocytákból álló gyulladásos beszűrődés, valamint a neutrophil granulocyták szétesése (leukocytoclasia) (HE, 400x)



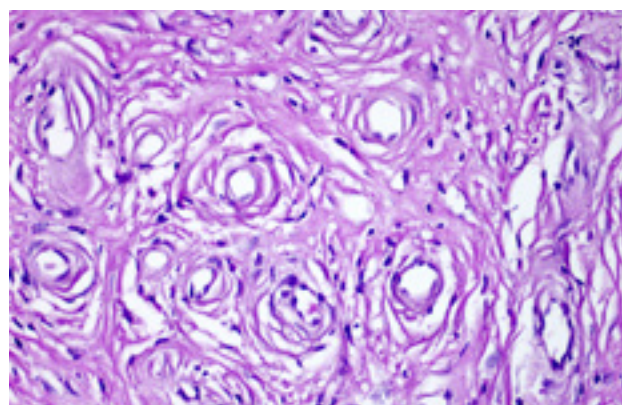
10. ábra

EED, késői lézió. A nodus felszínén a hám ellapult. A dermis felső részében focalisan grenz-zóna alatt végig tág erek mutatkoznak. A dermis állományában fibrosis, heges kötőszövet és gyulladásos beszűrődés látható (HE, 50x)



11. ábra

EED, késői lézió. Tág erek körül fibroticus-heges kötőszövet látszik hagymalevél-szerű mintázattal. Gyulladásos sejtek alacsony számban láthatók, elvétve 1-1 eosinophil granulocytá megfigyelhető, de a vasculitis szövettani jellemzői már nem láthatók (HE, 400x)



12. ábra

EED, késői lézió. A hagymalevél-szerű mintázatú, erek körüli fibrosis PAS-pozitív reakciót mutat (PAS, 600x)

tartozik (5). Többnyire 40 és 60 éves kor között fordul elő, nőket és férfiakat egyforma arányban érint. A tünetek általában az extenzor felszíneken, bilaterálisan, acralisan, periarticularisan jelentkeznek lividvörös vagy barnásvörös színű, annularis, vagy verrukosus plakkok formájában (6). Korai stádiumban a nodusok puha tapintatúak, később a folyamat progressziójával fibrotikussá válnak. A csomók és a plakkok égő, szúró érzést vagy esetleg viszketést okozhatnak. A folyamat előre haladtával extracutan tünetek is jelentkezhetnek arthralgia, láz, keratitis, nodularis scleritis, panuveitis és ritkán vakság formájában (7). Differenciál diagnosztikai szempontból a granuloma faciale-tól, granuloma annulare-tól, acut lázas neutrophil dermatosistól, epidermodysplasia verruciformis-tól (Lewandowsky-Lutz szindróma), rheumas csomótól, multicentrikus reticulohistiocytosis-tól, dermatofibroma-tól és a xanthoma-tól kell elkülöníteni (6). Infektológiai, autoimmun- és haematológiai kórképekhez társulhat. Kezelése nehéz, egységes protokoll nem áll rendelkezésre. Terápiájában fontos az alapbetegség adekvát kezelése is. Próbálkozhatunk lokális készítményekkel, sebészi módszerekkel vagy szisztémás kezeléssel is. Helyileg potens kortikoszteroid tartalmú externákat adhatunk, de a szakirodalom megemlíti az intralesionalis szteroid vagy 5%-os dapson gél alkalmazásának lehetőségét (8). Az első vonalbeli szisztémás kezelése a dapson terápia beállítása. Bizonyos esetekben szulfonamid antibiotikumok, NSAID-ok, tetracyclin, niacinamid, colchicin, chloroquin, methotexat megpróbálható. A szakirodalom szerint hosszú évek alatt spontán javulás is bekövetkezhet (6). Esetünket a szokatlan klinikai kép és a bőrpatólógia szolgáltatatta „megoldókulcs” miatt tartottuk bemutatásra érdemesnek.

IRODALOM

1. *Wahl C.E., Bouldin M.B., Gibson L.E.*: Erythema Elevatum Diutinum Clinical, Histopathologic, and Immunohistochemical Characteristics of Six Patients. *Am J Dermatopathol* (2005) 27(5), 397-400
2. *Frantz R., Chukwuma O., Olayemi Sokumbi O. és mtsai.*: Identifying histopathologic features of erythema elevatum diutinum and granuloma faciale. *J Cutan Pathol* (2022) 49(3), 323-326
3. *Doktor V., Hadi A., Hadi A. és mtsai.*: Erythema elevatum diutinum: a case report and review of literature. *Int J Dermatol* (2019) 58(4), 408-415
4. *Momen S.E., J. Jorizzo J., Al-Niimi F.*: Erythema elevatum diutinum: a review of presentation and treatment. *J EADV* (2014) 28(12), 1594-1602
5. *Wollina U., Krönert C., Koch A. és mtsai.*: Erythema Elevatum Diutinum – Two Case Reports, Two Different Clinical Presentations, and a Short Literature Review (2019 Aug 30) 7(18), 3039-3042.
6. *Newburger J., Scmieder G.J.*: Erythema elevatum diutinum Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Sep 4.
7. *Kumar N.A., Dhanaraj M., Srinivasan S. és mtsai.*: Erythema elevatum diutinum with lower limb neuropathy: A rare presentation, *J Family Med Prim Care* (2023.Aug) 12(8), 1713-1715. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_378_23. Epub 2023 Aug 29.
8. *Frieling G.W., Williams N.L., Lim S.J.M. és mtsai.*: Novel use of topical dapsone 5% gel for erythema elevatum diutinum: safer and effective, *J Drugs Dermatol.* (2013 Apr) 12(4), 481-4.

Érkezett: 2024.09.03.

Közlésre elfogadva: 2024.09.09.