

Erythema elevatum et diutinum

Erythema elevatum diutinum

SOMOGYI PATRÍCIA DR.^{1,2}, HETESI KINGA DR.^{1,3}, HÍDVÉGI BERNADETT DR.¹,
HÁRSING JUDIT DR.¹, SÁRDY MIKLÓS DR.¹
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai
Klinika, Budapest¹
Józsefvárosi Szent Kozma Egészségügyi Központ, Budapest²
Heim Pál Gyermekkórház, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest³

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 45 éves, bőrtünetei miatt munkaképtelenné vált nőbeteg esetét mutatják be, aki két éve jelentkező, shubokban progrediáló bőrelváltozásai miatt számos kivizsgáláson esett át. Bőrtünetei keratitisszel szövődtek.

A törzsön és a végtagokon, főleg az ízületek feszítő felszínén, számos livid, barnásvörös, anularis, infiltrált plakk és tömött tapintatú nodus volt látható.

Több alkalommal végzett szövettani vizsgálat neutrophil dermatosist véleményezett. A klinikai kép és a szövettani lelet együttesen vezetett az erythema elevatum et diutinum (EED) diagnózisához. A beállított orális dapson kezelés hatására a bőrtünetek gyorsan regrediáltak.

Az EED a neutrophil dermatosisek közé tartozó igen ritka, évtizedekig fennálló, krónikus dermatosis. Társulhat keratitisszel, infekciókkal, hematólogiai betegségekkel, autoimmun kórképekkel. Az elsőnek választandó kezelés a dapson terápia.

A szerzők ezen ritka kórkép differenciáldiagnosztikai nehézségeire és a lehetséges társbetegségekre hívják fel a figyelmet.

Kulcsszavak:
erythema elevatum et diutinum –
neutrophil dermatosis – keratitis – dapson

SUMMARY

The authors report a case of a 45-year-old female who became incapacitated by a progressive skin disease presenting with multiple exacerbations over 2 years.

The patient's skin disease was associated with keratitis. Several ring-shaped violaceous, reddish-brown infiltrated plaques and firm nodules were seen on the trunk and extensor joint surfaces over the extremities.

Histologic evaluations repeatedly showed neutrophilic dermatosis. Based on the clinical and histologic findings, the diagnosis of erythema elevatum diutinum (EED) was made. Initiation of treatment with oral dapsone has led to rapid regression of the skin lesions.

EED is a rare skin disease that belongs to the group of neutrophilic dermatoses. It may persist for years or even decades and may associate with keratitis, infections, hematologic as well as autoimmune disorders. Dapsone is the first line of treatment.

In this report, the authors aim to raise awareness of this rare disease and highlight the diagnostic difficulties and potential comorbidities associated with EED.

Key words:
erythema elevatum diutinum –
neutrophilic dermatosis – keratitis – dapsone

Esetismertetés

A 45 éves nőbeteg anamnézisében kiemelendő megbetegedés nem szerepel. Gyógyszert rendszeresen nem szedett. Két éve a lábszárakon és glutealisán kezdődtek tünetei, melyek fokozatosan, shubokban terjedtek. Panaszai kezdetben keratitisszel szövődtek. Ízületi érintettség, szisztémás tünetek, láz nem volt.

Az utóbbi 1,5 évben addig szubjektív panaszt nem okozó bőrtünetei fájdalomossá, viszketővé váltak, a talpokon is megjelentek, s a beteg munkaképtelenné vált. Szövettani mintavétel történt, mely superficialis perivascularis lymphocytás vasculitist véleményezett érdemi di-

agnózis nélkül, ami a klinikai képnek nem felelt meg. Emiatt ismételt szövettani vizsgálat történt, mely nem specifikus, subacut dermatitist írt le szintén érdemi diagnózis nélkül, a direkt immunfluoreszcens vizsgálat negatív volt. Góckutatás során tonsilla góc szerepe merült fel, de tonsillectomia nem javította tüneteit. Szemészeti szakvizsgálaton keratitiszt véleményeztek. Chloroquin és alacsony dóziszú glukokortikoid kezelés érdemi javulást nem eredményezett.

Kivizsgálása során más, a bőrtüneteket magyarázó eltérést nem találtak, bár mellékletként nikkelszulfát késői típusú túlérzékenységet észleltek. Kóros eltérés nélküliek voltak a következő vizsgálatok: hasi ultrahang, gastroscopia és duodenum biopszia, colonoscopia, mellkas



1.d

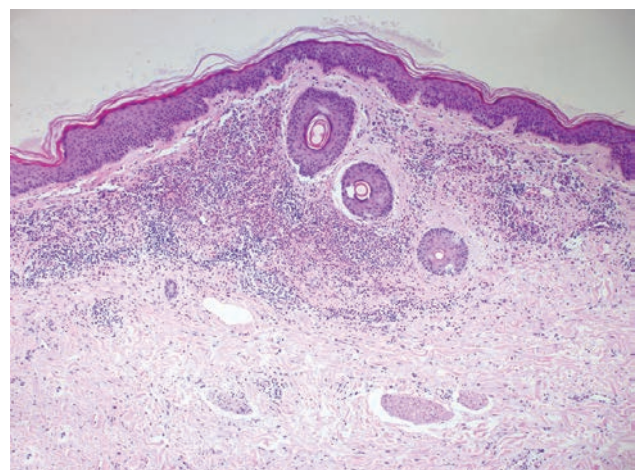
1.a, b, c, d ábra

A végtagok, főleg az ízületek feszítő felszínén livid- és barnásvörös, helyenként anularis rajzolatot mutató, beszűrt, helyenként erodált és véres pörkkel fedett plakkok és elevált csomók

RTG; minőségi vérkép, véralvadási paraméterek, CRP, AST, pajzsmirigyhormonok, transzglutamináz antitestek, ANA, RF, dsDNS, ANCA, szérumszint: -IgA, -IgE, -IgM és -IgG; szérumszint: fehérje elektroforézis; Borrelia, CMV, EBV, HSV1,2, HIV, HBV, HCV, Toxoplasma, syphilis, Yersinia szerológiák; tuberkulin bőrteszt.

Felvételi stáuszában a törzsön körkörös, a végtagokon a kis- és nagyízületek feszítő felszínén livid és barnásvörös, helyenként anularis rajzolatot mutató, beszűrt plakkok, tömött tapintatú nodusok voltak láthatók (1.a-d ábra). Fél évvel osztályos felvétele előtt ismételt szövettani vizsgálat történt, mely neutrophil dermatosist véleményezett és felvetette erythema elevatum et diutinum lehetőségét (2. ábra).

A klinikai kép és a szövettani vizsgálat alapján megerősítettük az erythema elevatum et diutinum diagnózisát. Per os 100 mg/nap dapson adását kezdtük meg, mely mellett a beteg két hét alatt tünetmentesedett. Laborkontroll során észlelt haemolyticus anaemia miatt néhány napig a gyógyszer adását szüneteltettük. Ez idő alatt bőrtünetei kiújultak. Csökkentett dózisú terápia (50mg/nap) szedése mellett a bőrtünetek ismételt regrediálni kezdtek (3.a-d ábra). Keratitise a dapson terápia mellett is perzisztált.

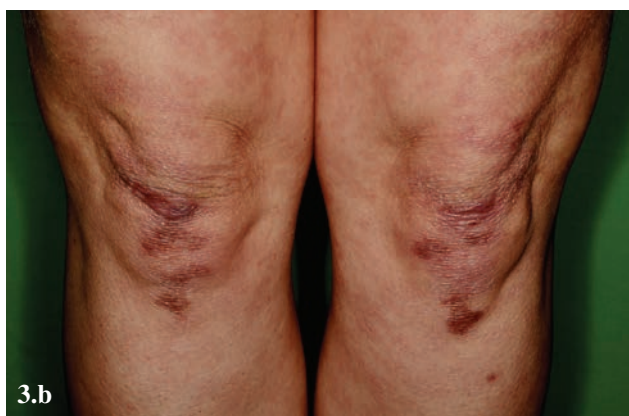
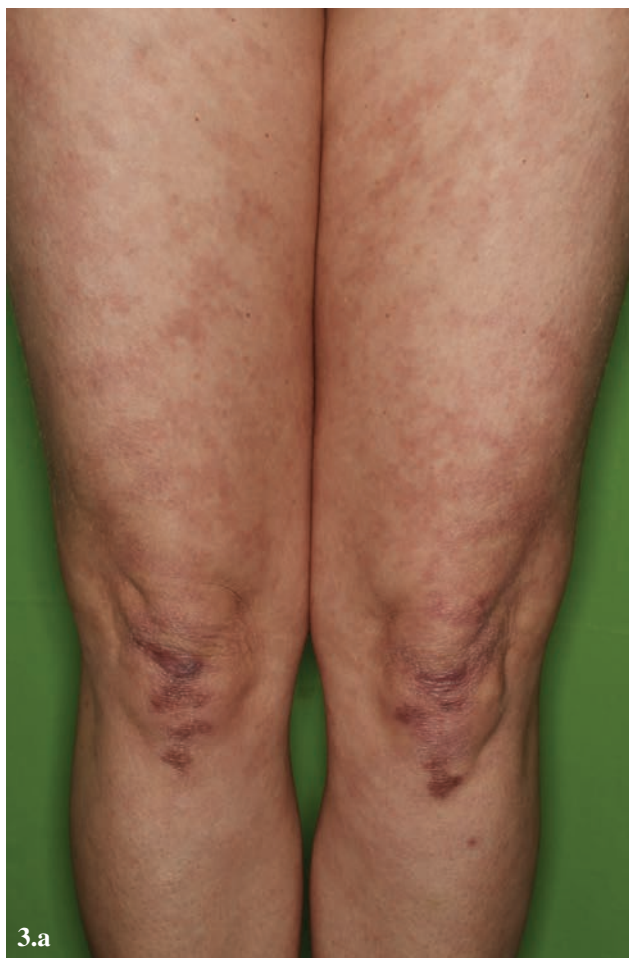


2. ábra

Szövettani kép (HE, 40-szeres nagyítás).

Ép hámmal fedett bőrrészlet.

A dermis felszínes erei körül kifejezett, döntően neutrophil granulocytákból álló beszűródés, kevés eosinophil granulocytta, mérsékelt leukocytoclasia



3.d

3.a, b, c, d ábra

Javult állapot 4 hét dapson kezelés után

Megbeszélés

Az erythema elevatum et diutinum jelentése előemelkedő és tartósan fennálló bőrvörösség, mely a neutrophil dermatosisok közé tartozó igen ritka, krónikus, akár évtizedekig fennálló betegség. Leggyakrabban a fiatal és középkorú felnőtteket érinti, általában 30-60 éves korban jelentkezik. Nemek közti és rasszonkénti gyakorisága megegyezik (1).

Először az 1880-as években Bury és Hutchinson írták le a betegséget (2), majd az elnevezés és a szövettani jellemzők 1894-ből, Radcliff-Crockertől és Williamstől származnak. 1929-ben Wiedman és Besançon definiálták a betegséget, mint a cutan vasculitisek egyik formáját (3, 4).

Az EED a neutrophil dermatosisok közé tartozik, mely a bőrbetegségek egy heterogén csoportja (1. táblázat). Patogenezisük nem teljesen tisztázott, fertőzések, bakteriális antigének, autoimmun mechanizmusok, immunkomplexek, T-sejt aktiváció, módosult neutrophil funkció szerepét vetik fel a betegségek kialakulásában. A bőrtüneteket kémiai ingerek, napfény expositio és trauma (pl. tűszúrás, bőrbioopszia, rovarcsípés) triggerelhetik (5, 6). A trauma provokáló szerepe esetünkben sem zárható ki, betegünk néptáncosként dolgozott, első tünete a csizma alatt jelentkezett.

Az EED immunkomplex-mediálta vasculitis formájában is jelentkezhet. A bőrtüneteket valószínűleg a kis bőrerekben lerakódó immunkomplexek okozzák, amelyek komplemet aktivációt, neutrophil infiltrációt és a destruktív enzim felszaporodását eredményezik. Ezt a teóriát támasztják alá a direkt immunfluoreszcens vizsgálatok során észlelt perivascularis komplement, IgG, IgM, IgA és fibrin depozitumok. Az anti-neutrophil citoplazmatikus antitestnek (ANCA) valószínűleg szintén szerepe van az EED patogenezisében (7).

Leggyakrabban az acralis és a periarticularis bőrt érinti szimmetrikus elrendeződésű, kerek, kiemelkedő, livid, sárgás- vagy barnásvörös színű, sima felszínű, gyakran behúzott közepű papulák, plakkok és nodusok formájában. Az EED korai bőrtünetei általában puha tapintatúak. A késői bőrtü-

Epidermalis	Dermalis	Subcutan	Epidermal/Dermal/subcutan
Subcornealis pustulosis (Sneddon-Wilkinson betegség)	Sweet-szindróma	Pyoderma gangraenosum	Overlap formák
Hajlatok amikrobiális pustulosisa	Erythema elevatum et diutinum	Hidradenitis suppurativa	PAPA/PASH/SAPHO szindróma
Fej/láb amikrobiális pustulosisa	Rheumatoid neutrophil dermatosis	Behçet-kór	Bowel-bypass szindróma
AGEP	EGFR gátlók indukálta pustulosus tünetek	Neutrophil panniculitis	
Pustulosus psoriasis		Aszeptikus tályog szindróma	
IgA pemphigus			

Marzano AV és mtsai.: Neutrophilic dermatoses and inflammatory bowel diseases; G Ital Dermatol Venereol. 2013 Apr;148(2):185-96.

1. táblázat

A neutrophil dermatosisok klasszifikációja

netek viszont gyakran kemény tapintatúak, fibrotikusak. Ulceráció és hólyagképződés ritkán fordul elő.

Ritkább lokalizáció az arc, retroauricularis terület, törzs, axillák és genitáliák (8). Leírtak tenyéri linearis plakkok (9), széli részen elevált anuláris plakkok, talpi verrucosus plakkok és vesicobullosus bőrtünetek formájában jelentkező EED-t is. A bőrtünetek lehetnek panaszmentesek, de égő, szűrő érzéssel, vagy pruritusszal is járhatnak és hiperpigmentációval gyógyulnak (4).

Az extracutan tünetek magukba foglalják az arthralgiát, lázat, belszervi tüneteket. Szemészeti eltéréseket pl. perifériás keratitist, noduláris scleritist, panuveitist és vakságot szintén leírtak EED-hez társultan. Esetünkben az extracutan tünetek közül keratitist észleltünk.

Az EED társulhat infekciókkal, hematológiai betegségekkel vagy autoimmun kórképekkel is, de közöltek gyógyszereszedés (antituberculosikumok, cisplatin és erythropoetin) után jelentkező eseteket is (9). A fertőző betegségek közül HIV-, béta-hemolizáló streptococcus-, hepatitis infekcióhoz és tuberculosishoz társuló eseteket írtak le.

A hematológiai betegségek közül plazmasejtes dyscrasiák (főként IgA monoklonális gammopathia), myelodysplasia, myeloproliferatív rendellenességek, B-sejtes lymphoma, és hajas sejtes leukémia társulhat alapbetegségként. Az EED a hematológiai betegség megjelenése után akár évekkal is jelentkezhet.

Számos autoimmun- és gyulladásos betegséghez is társulhat. Például gyulladásos bélbetegségekhez, rheumatoid arthritishez, coeliákiához, recidíváló polychondritishez, lupus erythematosushoz, granulomatosus polyangiitishez és dermatomyositishez. Leírtak már emlődagathoz és dermatitis herpetiformis Duhringhoz, illetve más neutrophil dermatosisokhoz: Sweet-szindrómához és pyoderma gangraenosumhoz társuló esetet is (10).

A diagnózis felállítása a klinikai kép és szövettani vizsgálat alapján történik. A szövettani kép a betegség progressiója során változik. A korai EED szöveti képe leukocytoclasticus vasculitis neutrophil infiltrációval a dermis felső és középső részén, továbbá fibrin depozitumokkal a kis

erekben vagy perivascularisan. Lymphocyták, histiocyták, és alkalmanként néhány eosinophil sejt is látható. Progresszió során histiocyták és granulációs szövet válnak dominánssá. A késői stádiumra jellemző a dermalis fibrosis orsósejtekkel és a kis erek falának fibrinoid necrosis vagy fibrosis. A leukocytoclasticus vasculitis melletti fibrin exsudatio látható egyéb neutrophil dermatosisok, pl. a kézhátak neutrophil dermatosisa esetén is (6).

Az EED-t korai stádiumban extrafacialis granuloma eosinophilicum faciei-től, Sweet-szindrómától, rheumatoid neutrophil dermatitistől vagy granuloma anularétól, késői stádiumban xanthoma tuberosumtól, leprától, rheumás csomóktól és multicentrikus reticulohistocytosistól kell elkülöníteni. Az EED izolált fibrotikus papulái, plakkjai és csomói dermatofibromához, dermatofibrosarcoma protuberanshoz vagy keloidhoz hasonlíthatnak. A kifejezett vascularis komponenssel rendelkező EED alkalmanként, főleg HIV pozitív betegek esetén Kaposi sarcomával vagy bacillaris angiomatosisal téveszthető össze.

A betegség alacsony incidenciája miatt a kezeléssel kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre, ezért magas evidenciaszintű terápiás ajánlásokkal nem rendelkezünk. Empirikusan az első vonalbeli kezelés a dapson terápia, melynek eredményességéről számos esetet közöltek. Amennyiben igazolható alapbetegség, annak kezelése is szükséges.

Az irodalomban 1977 és 2012 között, 66 dapsonnal kezelt esetet írtak le, ebből 59 esetben dapson monoterápiát alkalmaztak. Az 59 esetből a kezelés hatására 47 esetben (80%) a léziók méretének csökkenését, vagy akár teljes gyógyulást észleltek (11).

Megfigyelték, hogy a dapson a bőrtünetek mellett javíthatja az extracutan tüneteket is, esetenként az ízületi és szemészeti tünetek javulását észlelték. A kezelés a betegség korai szakaszában a leghatékonyabb, míg gyakran ineffektív a fibrotikus nodularis fázisban.

EED esetén a dapson ajánlott napi dózisa 50-200 mg/nap (általában 100 mg) a glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD) aktivitás és a javulás függvényében (a hatás dózisfüggő). A kezelés kezdetén alacsony dózis, 25-50 mg/nap adása java-

solt, majd a kezelés hatékonyságától és a mellékhatásoktól függően a dózis emelhető. A bőrtünetek már az első néhány kezelési héten javulnak.

A kezelésnek számos lehetséges mellékhatása van, beleértve a haemolysist, agranulocytosist, methaemoglobinaemiát, dapson-szindrómát és polyneuropathiát. Habár haemolysis bizonyos mértékben minden betegnél jelentkezik, a G6PD hiányban szenvedő betegek fokozott rizikónak vannak kitéve súlyos hemolyticus anaemia szempontjából. Ezért dapson kezelés beállítása előtt a G6PD deficienciát lehetőleg ki kell zárni. Rendszeres laborkontroll (az első 3 hónapban hetente-kéthetente, később 3 havonta minőségi vérvkép és májfunkció) elengedhetetlen a kezelés ideje alatt. Egy esetben a lokális dapson kezelés lehetséges előnyére hívták fel a figyelmet, a léziókat 5%-os dapson géllal kezelték egy héten át. Azt tapasztalták, hogy az erythema csökkent, a léziók ellapultak (12).

Szisztémás kezelések néhány esetben sikeresek voltak antimikrobiális, gyulladáscsökkentő, vagy neutrophileket gátló immunszuppresszív szerekekkel (sulfapyridine, sulfamethoxypyridazine, tetracyclinnel kombinált niacinamid, colchicin, methotrexat, chloroquin, phenformin és cyclosporin). Antibiotikumok (pl. clarithromycin, erythromycin és penicillin) sebészi excízióval vagy dapson adásával kombinálva változó terápiás eredményeket mutattak. Oralis kortikoszteroidok adása is javíthatja a tüneteket monoterápiában, dapsonnal vagy egyéb kezeléssel kiegészítve, de tartós adásuk a iatrogén Cushing-szindrómára való tekintettel relatíve kontra-indikált. Lokális potens és intralaesionalis glukokortikoid változó eredményességgel alkalmazható.

A fibrotikus nodusok gyakran elégtelenül reagálnak a szisztémás dapson kezelésre, lokalizált esetekben a sebészi excízió előnyös megoldás lehet (13).

Az EED általában jóindulatú, krónikus, hullámzó lefolyású betegség, melyben exacerbációk és stabil periódusok váltakoznak. 5-10 év után spontán gyógyulás is előfordulhat, de a betegség akár 40 éven át is perzisztálhat. Sosem megy át szisztémás vasculitisbe.

Esetbemutatásunkkal szerettük volna felhívni a figyelmet a neutrophil dermatosisok ezen ritka, differenciáldiagnosztikai nehézséget okozó klinikai variánsára.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők szeretnének köszönetet mondani Dr. Kinyó Ágnesnek (Pécsi Tudományegyetem Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika) a cikkben szereplő táblázat rendelkezésre bocsátásáért.

IRODALOM

1. High W. A., Hoang M. P., Stevens K., Cockerell C. J.: Late-stage nodular erythema elevatum diutinum. *J Am Acad Dermatol.* (2003) 49, 764.
2. Hutchinson J.: On two remarkable cases of symmetrical purple congestion of the skin in patches, with induration. *Br J Dermatol.* (1880) 1, 10-15.
3. Bologna J. L., Jorizzo J. L., Schaffer J. V.: *Dermatology* 3rd ed. Elsevier (2012) 355-357.
4. Burgdorf W., Plewig G., Wolff H. H., Landthaler M.: *Braun-Falco's Dermatology* 3rd ed. Springer (2009) 494-495.
5. Aydin F., Senturk N., Yildiz L. és mtsai.: Neutrophilic dermatosis of the dorsal hands in a farmer. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2004) 18 (6), 716-17.
6. Sziray Á., Vizi M., Mórocz I., Károlyi Zs.: Kézhaték neutrophil dermatosisa, BVSZ (2007) 83, 163-166.
7. Ayoub N., Charuel J. L., Diemert M. C. és mtsai.: Antineutrophil cytoplasmic antibodies of IgA class in neutrophilic dermatoses with emphasis on erythema elevatum diutinum. *Arch Dermatol.* (2004) 140, 931.
8. Ben-Zvi G. T., Bardsley V., Burrows N. P.: An atypical distribution of erythema elevatum diutinum. *Clinical and Experimental Dermatology.* (2014) 39, 269-270.
9. Garcia-Meléndez M. E., Martínez-Cabriales S. A., Eichelmann K., Gómez-Flores M., and Ocampo-Candiani J.: Erythema Elevatum Diutinum: An Atypical Presentation. *Am J Med Sci.* (2015) 349 (4), 374-375.
10. Caucanas M., Heylen A., Rolland F. és mtsai.: Associated pyoderma gangraenosum, erythema elevatum diutinum, and Sweet's syndrome: the concept of neutrophilic disease. *International Journal of Dermatology.* (2013) 52, 1185-1188.
11. Momen S. E., Jorizzo J., Al-Niaimi F.: Erythema elevatum diutinum: a review of presentation and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2014) 28, 1594.
12. Frieling G. W., Williams N. L., Lim S. J., Rosenthal S. I.: Novel use of topical dapsone 5% gel for erythema elevatum diutinum: safer and effective. *J Drugs Dermatol.* (2013) 12, 481.
13. Zacaron L. H., Gonçalves J. C., Curty V. M. és mtsai.: Clinical and surgical therapeutic approach in erythema elevatum diutinum-case report. *An Bras Dermatol.* (2013) 88, 15.

Érkezett: 2018. 04. 19.

Közlésre elfogadva: 2018. 04. 23.