

Rumień guzowaty – kręta droga do rozpoznania przyczyny

Erythema nodosum – complicated way to get the cause

Magdalena Potempa-Jeziorowska¹, Katarzyna Sedlaczek², Paweł Jonczyk¹,
Aleksandra Potempa³, Marek Kucharzewski⁴

¹Stuchacze Studium Doktoranckiego Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, Katedra i Zakład Anatomii Opisowej i Topograficznej

²Studentka Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach,

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, kierunek: lekarski

³Studentka Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, kierunek: farmacja

⁴Kierownik Katedry i Zakładu Anatomii Opisowej i Topograficznej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie

Rumień guzowaty jest jednym z najczęstszych wariantów *panniculitis*. Objawia się w postaci małych guzków barwy początkowo czerwono-fioletowej i występuje głównie na przedniej powierzchni podudzi. Jego pojawienie się jest często objawem predykcijnym w kierunku rozpoznania wielu różnych chorób, najczęściej o podłożu infekcyjnym lub autoimmunologicznym. Do najczęstszych przyczyn występowania rumienia guzowatego należy infekcja wywołana przez paciorkowca grupy A, infekcje wirusowe (głównie cytomegalowirus, Ebstein-Barr, WZW B i C) oraz sarkoidoza. Występowanie rumienia guzowatego niejednokrotnie wiąże się z przyjmowaniem różnego rodzaju leków, nawet tych wydawanych bez recepty, lecz najczęściej rumień guzowaty dotyczy niektórych antybiotyków (z grupy penicylin) oraz doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednak w praktyce klinicznej występowanie rumienia guzowatego o etiologii idiopatycznej jest dość częstym zjawiskiem. Rumień guzowaty ze zdecydowaną częstością występuje u kobiet. U dzieci pojawia się z równą częstością u obu płci, choć znacznie rzadziej niż u dorosłych. Przeprowadzenie wnikliwej diagnostyki należy do obowiązkowych badań w przypadku pojawienia się rumienia guzowatego. Należą do nich przede wszystkim podstawowe badania laboratoryjne oraz obrazowe dostępne w gabinecie lekarza rodzinnego. W zależności od podejrzanego czynnika etiologicznego diagnostykę należy poszerzyć o inne badania dodatkowe. W terapii najważniejsze jest leczenie choroby podstawowej.

Słowa kluczowe: rumień guzowaty; zmiany skórne; sarkoidoza; infekcje; ciąża

Przedrukowano za zgodą z: Forum Medycyny Rodzinnej 2018; 12 (6): 234–241

Wstęp

Rumień guzowaty (RG, *Erythema nodosum*) jest najczęstszym klinicznym wariantem zapalenia tkanki podskórnej (*panniculitis*), który w praktyce klinicznej niejednokrotnie posiada wartość predykcijną w kierunku rozpoznania wielu różnych jednostek chorobowych. Termin „rumień

guzowaty” został wprowadzony przez brytyjskiego dermatologa Williana w 1798 roku [1]. Następnie około 100 lat później, w 1860 roku. Hebra precyzyjnie określił charakter opisywanych zmian skórnych oraz wprowadził pojęcie rumienia wielopostaciowego (*erythema multiforme*), a rumień guzowaty stanowił oddzielną sprecyzowaną grupę przypadków [2]. Morfologicznie RG przedstawia się jako

symetryczne zmiany guzowate zlokalizowane przeważnie na przedniej powierzchni podudzi. Zmiany pojawiają się nagle w postaci początkowo tkliwych i ucieplonych guzków o średnicy od 1 do 20 cm. Nie są one wyraźnie odgraniczone od zdrowych tkanek. W miarę upływającego czasu ich barwa zmienia się począwszy od koloru żywoczerwonego, przez brunatno-zielone, a w końcowym okresie choroby żółte. Zanikają stopniowo w ciągu 2–6 tygodni bez pozostawiania blizn, uleganiu martwicy czy rozmiękaniu. Często przed pojawieniem się RG, choremu mogą towarzyszyć objawy prodromalne, grypopodobne [3]. Histologicznie RG jest wynikiem miejscowego odczynu zapalnego, spowodowanego martwicą tkanki tłuszczowej lub stanem zapalnym w obrębie jej przegród łącznotkankowych, lecz nie obejmująca naczyń krwionośnych. Charakterystyczną cechą jest występowanie w bioptacie tkankowym w ich centralnej części skupisk histiocytoz, tzw. ziarniaków Mieschera [4]. Częstość występowania RG jest dość charakterystyczna. Ponad sześciokrotnie częściej występuje on u kobiet będących w 2–4 dekadzie życia. Wśród osób starszych (powyżej 65. roku życia) RG prawie nie występuje. Czasem można także zaobserwować sezonowość występowania RG z przewagą dotyczącą okresu wiosenno-jesiennego. U dzieci RG występuje u obu płci z taką samą częstością, lecz znacznie rzadziej niż u dorosłych [5]. Etiologia rumienia guzowatego pozostaje wieloczynnikowa. Ponadto wydaje się, że lista jednostek chorobowych i/lub czynników go wywołujących stale się wydłuża. Niestety duża część rozpoznawalnego RG wciąż nie ma wyjaśnionej przyczyny. Mówi się nawet o około 50% przypadków RG, które mają przyczynę idiopatyczną. Wśród znanych przypadków powstania RG, w piśmiennictwie najczęściej podaje się długą listę zakażeń bakteryjnych, wirusowych, pierwotniakowych i grzybiczych towarzyszących zmianom skórny. Rumień guzowaty pojawić się również może jako konsekwencja stosowania niektórych leków, zwłaszcza antybiotyków i doustnej terapii hormonalnej [6]. Choroby o podłożu autoimmunologicznym, w tym choroby tkanki łącznej, również należą do relatywnie częstych przyczyn wystąpienia RG. Klasycznym przykładem jest pojawienie się RG jako objawu zwiastującego w niedalekiej przyszłości sarkoidozę. W tabeli 1 zestawiono spis badań przedstawiających najczęstsze przyczyny powstania RG [7–11].

W rozpoznaniu RG i poszukiwaniu jego przyczyny zdaniem autorów największe znaczenie ma lekarz pierwszego kontaktu. To on po całościowo zebranej anamnezie (z uwzględnieniem wywiadu rodzinnego, przyjmowanych leków, w tym tych wydawanych bez recepty) oraz dokładnym zbadaniu pacjenta, kieruje go na dalszą diagnostykę. Do podstawowych badań dodatkowych w diagnostyce RG należą badania laboratoryjne, tj. morfologia z rozmazem ręcznym, OB, CRP, Aspat, Alat, czynnik reumatoidalny oraz badania obrazowe (RTG klatki piersiowej). Ponadto USG jamy brzusznej oraz tarczycy, ze względu na swą nieinwazyjność

i stosunkowo łatwą dostępność, powinny także być wykonane już na początku procesu diagnostycznego.

Rumień guzowaty a zakażenia

U dzieci i młodych dorosłych istnieje bardzo silna korelacja pomiędzy zakażeniem przez paciorkowce β -hemolizujące z grupy A, a pojawieniem się w odstępie 2–3 tygodni zmian skórnych charakterystycznych dla RG. Związek potwierdzony zostaje przez obecność w anamnezie infekcję gardła oraz w badaniach laboratoryjnych wzrost odczynu antystreptolizynowego-O (ASO). Posiewy wymazu z gardła są już w tym czasie zazwyczaj ujemne. Infekcje wywołane przez *Streptococcus* stanowią od 44 do 48% przypadków chorych z RG. Gruźlica przez długi okres nierozzerwalnie kojarzona była z RG. Obecnie dotyczy głównie dzieci, towarzysząc płucnej infekcji pierwotnej bądź znacznie rzadziej jako konsekwencja szczepienia BCG [5]. Dodatkowo RG obserwuje się u pacjentów z nadmiernie dodatnią próbą Mantoux, bez cech zakażenia ustroju. Jednak ważne jest, by u każdego pacjenta z RG ocenione zostało ryzyko ekspozycji na *Mycobacterium tuberculosis* [12]. Opisane zostały również przypadki wystąpienia RG u osób zarażonych prątkami atypowymi [13].

W zależności od położenia geograficznego etiologia grzybicza w przypadku RG jest mniej lub bardziej powszechna. W zachodniej i południowo-zachodniej części Stanów Zjednoczonych kokcidiomykoza zostaje potwierdzona u 5% chorych z RG [12].

Ciekawą jednostką chorobową jest tzw. choroba kociego pazura wywoływana przez bakterie z rodzaju *Bartonella spp.*, w szczególności przez *B. henselae*. Charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej jest pojawienie się w 90% pierwotnych wykwitów skórnych o charakterze grudek z niewielkim odczynem zapalnym wokół zmian. Jednak w 5% przypadków zmiany skórne mają inny charakter i mogą przyjmować postać m.in. właśnie RG. Ponadto najbliższe miejsca zakażenia spotyka się często lokalne powiększenie węzłów chłonnych i niejednokrotnie ich zapalenie. Zapalenie wsierdzia, kości i szpiku – choć rzadsze – to także następstwa zakażenia *Bartonella spp.* [14]. W piśmiennictwie opisywany jest przypadek piętnastoletniego chłopca, u którego pojawił się najpierw RG, a następnie po kilku dniach wystąpiło zapalenie węzłów chłonnych pachwinowych. W wywiadzie dowiedziano się o posiadaniu kota w domu. Serologicznie została potwierdzona infekcja *B. henselae*. Zmiany skórne ustąpiły po antybiotykoterapii, jednak w węzłach chłonnych wytworzył się ropień, który wymagał drenażu chirurgicznego [15]. Mając do czynienia z pacjentem z RG i podejrzewając zakażenie jako jego przyczynę, nie można pominąć także rozpatrzenia infekcji wirusowych jako ich potencjalnej przyczyny. Zależnie od wywiadu i objawów towarzyszących RG, należy podejrzewać głównie infekcje wywołane przez

Tabela 1. Badania przedstawiające najczęstsze przyczyny powstania RG

| Badanie | Liczebność grupy | Etiologia znana | Przyczyna idiopatyczna |
|----------------------------|----------------------|---|------------------------|
| Cribier i wsp. (1998) | 129 (K:M 5:1) | 28% inf. paciorkowcowa 11% sarkoidoza 1,5% choroby jelit 1,5% <i>Chlamydia spp.</i> 0,8% <i>Yersinia spp.</i> 0,8% <i>Mycoplasma spp.</i> 0,8% WZW B 0,8% gruźlica | 55% |
| Fernandes i wsp. (1994) | 32 (100% kobiet) | 26 przypadków – infekcje (w tym 12 przypadków infekcji paciorkowcowych) 13 przypadków – leki (kwas acetylosalicylowy, metamizol, doustne leki antykoncepcyjne) | 21,8% |
| Mert i wsp. (2004) | 50 (K:M 6:1) | 18% gruźlica 16% infekcja paciorkowcowa 12% sarkoidoza 4% choroby zapalne jelit 2% choroba Behceta 2% ciąża | 46% |
| More Monreal i wsp. (1983) | 68 (88% kobiet) | • pojedyncza etiologia: 16 przypadków – inf. paciorkowcowa 4 przypadków – doustne leki antykoncepcyjne 5 przypadków – gruźlica 5 przypadków – sarkoidoza 1 przypadek choroba Crohna 1 przypadek – Colitis ulcerosa 1 przypadek – <i>Yersinia spp.</i> 1 przypadek – <i>Salmonella spp.</i> 31 przypadków – więcej niż jeden czynnik etiologiczny | 9% |
| Atanes i wsp. (1991) | 160 (86% kobiety) | 20,6% sarkoidoza 18% leki 16,3% inf. paciorkowcowa 6,3% gruźlica 1,9% ciąża 1,3% choroba Behceta 0,6% chłoniak 0,6% toksoplazmoza | 32,5% |

cytomegalowirus, Ebstein-Barr oraz wirusowe zapalenie wątroby typu B i C [16–18]. Ponadto wśród dzieci opisywane są przypadki wystąpienia RG w przebiegu infekcji jelit wywołanej przez *Salmonella spp.* [19].

Rumień guzowaty a sarkoidoza

Sarkoidoza jest zapalną chorobą, która może dotyczyć niemal każdego narządu. Cechą charakterystyczną jest

powstawanie w organizmie ziarniników nie ulegających martwicy. Etiologia tej choroby nadal pozostaje wieloraka i nie jest do końca wyjaśniona. Na pierwszym miejscu stawia się nieprawidłową aktywację układu immunologicznego, głównie limfocytów T CD4+, a co za tym idzie – nadmierne wydzielanie cytokin prozapalnych prowadzące do destrukcji narządów. Zażęty chorobowo może być praktycznie każdy narząd, jednak najczęściej pierwsze objawy pochodzą z układu oddechowego (głównie zajęte są

płuca), układu chłonnego (węzły chłonne) oraz skóry [20]. Jedną z częstszych manifestacji skórnych sarkoidozy jest właśnie rumień guzowaty. Odsetek chorych z RG i potwierdzoną sarkoidozą jest wysoki i waha się od 10–25% [3, 20]. RG występuje głównie u kobiet wraz z towarzyszącym zapaleniem stawów wokół kostki. U mężczyzn natomiast zapalenie stawów najczęściej występuje bez manifestacji RG [21]. W niektórych krajach, zwłaszcza w rejonie północnej Europy, obserwuje się triadę objawów, na którą składa się obustronna wnękowa adenopatia, zapalenie stawów i zmiany skórne odpowiadające rumieniowi guzowatemu, zaklasyfikowane jako zespół Löfgrena [5]. Występuje on z częstością 9–34% chorych [22]. Udowodniono, że zmiany skórne mogą stanowić dobrą wartość prognostyczną dla chorych [12]. Ze względu na częste i charakterystyczne występowanie RG w sarkoidozie, zasadą powinno być, iż u każdego chorego z rozpoznaniem RG należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku tej właśnie choroby układowej [5].

Rumień guzowaty a choroby nowotworowe

Rumień guzowaty może często stanowić pierwszą składową zespołu paraneoplastycznego [3]. W piśmiennictwie określany on jest niekiedy nawet jako marker choroby nowotworowej i dotyczy głównie chłoniaków i białaczek, lecz pojawia się także przy guzach litych, na przykład dotyczących trzustki, żołądka, nerek, płuc, szyjki macicy oraz wątroby [5, 23–26]. Mechanizm współwystępowania RG z nowotworami złośliwymi nie został do końca poznany. Uważa się, że zmiany skórne pojawiają się wtórnie do zapoczątkowanych przez nowotwór zmian w procesach immunologicznych pacjenta [3]. Początek ich pojawienia określa się najczęściej na krótko (zwykle kilka miesięcy) przed postawieniem diagnozy choroby nowotworowej lub pojawieniem się objawów klinicznych choroby podstawowej. Ponadto zmiany skórne, które pojawiają się uporczywie co jakiś czas bądź występują stale w połączeniu z objawami alarmowymi (wiek powyżej 50. roku życia, utrata masy ciała, gorączka z niewiadomej przyczyny, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych) powinny być zawsze wskazaniem do przeprowadzenia diagnostyki w kierunku wykluczenia choroby nowotworowej. Chłoniak Hodgkina jest głównym nowotworem, w którym tego typu zmiany skórne „lubią” wyprzedzać pojawienie się objawów choroby podstawowej [24]. Wiadomo także, że ponowne pojawienie się rumienia guzowatego może też oznaczać progresję procesu złośliwego, bądź jego nawrót (w przypadku zakończenia leczenia). Dzieje się tak szczególnie w przypadku chłoniaka Hodgkina. W piśmiennictwie opisywany jest przypadek dwóch chorych z długą remisją chłoniaka Hodgkina, u których pojawiły się zmiany skórne o typie RG na odpowiednio 7 i 6 miesięcy przed pojawieniem się klinicznych objawów nawrotu tego nowotworu. Po zastosowaniu odpowiedniej chemioterapii zmiany skórne

stopniowo ustąpiły. Choć powyżej opisywane zmiany skórne mają tendencję do zanikania podczas zastosowania właściwego leczenia choroby nowotworowej, to rokowanie w tym przypadku dla chorego onkologicznie z towarzyszącym RG jest wskaźnikiem niepomyślnej prognozy [27].

Rumień guzowaty a choroby zapalne jelit

Skórne manifestacje chorób zapalnych jelit (*inflammatory bowel disease*, IBD) u dorosłych znajdują się na trzecim miejscu pod względem częstości występowania, ustępując zapaleniom stawów i zmianom zapalnym jamy ustnej. Rumień guzowaty jest jedną z najczęściej występujących skórnych manifestacji IBD i dotyczy około 4–15% pacjentów cierpiących na chorobę Leśniewskiego-Crohna oraz 3–10% chorych z *colitis ulcerosa*. Ciekawym jest, iż pojawienie się RG często pozytywnie koreluje z nasileniem się toczącego stanu zapalnego w jelitach [3, 28]. Czasem może również wyprzedzać diagnozę enteropatii, pojawiając się znacznie wcześniej od typowych objawów pochodzących z przewodu pokarmowego [29]. Wśród populacji pediatrycznej kojarzenie RG z nieswoistymi chorobami jelit jest jak najbardziej właściwym postępowaniem. Opisywany jest przypadek jedenastoletniej dziewczynki, u której od trzech tygodni występowały zmiany skórne na kończynach dolnych o typie rumienia guzowatego (bolesne, zaczerwienione guzki) wraz z niewielkim obrzękiem prawej stopy. Z objawów ogólnych wystąpił wzrost temperatury w dzień pojawienia się RG. Inne objawy (zmęczenie, utrata masy ciała, nocne poty) oraz wcześniejszą historię chorobową (gruźlica, infekcje górnych dróg oddechowych, ból brzucha, biegunka, krwiste stolce, uraz) dziewczynka negowała. W badaniu fizykalnym poza zmianami skórnymi o typie RG na kończynach dolnych oraz obrzękiem wokół prawej kostki stwierdzono owrzodzenia jamy ustnej oraz nieznaczny stopień niedowagę. W badaniach laboratoryjnych wykryto anemię, trombocytozę oraz podwyższony wskaźnik OB. Wykonana biopsja zmienionej skóry potwierdziła wystąpienie RG. Celem poszukiwania etiologii RG wykonano badanie kolonoskopowe, w którym wykazano nasilenie zmian zapalnych w błonie śluzowej, owrzodzenia oraz wystąpienie pseudopolipów. Badanie mikroskopowe potwierdziło diagnozę choroby Leśniewskiego-Crohna. Rozpoczęcie doustnej sterydoterapii poskutkowało szybką regresją zmian endoskopowych oraz skórnych. Ponadto dziewczynka przybrała na wadze trzy kg [30]. Przyczyny pojawienia się RG w nieswoistych zapaleniach jelit nie są dobrze poznane. Mówi się o pewnych predyspozycjach genetycznych i skłonności do pojawienia się zmian skórnych. Ważna jest także rola samego procesu zapalnego toczącego się niejako w całym organizmie i aktywacji wielu mediatorów zapalnych, które przyczyniają się do powstawania nietypowych objawów IBD. Nie można również pominąć znaczenia procesu autoimmunologicznego.

Rumień guzowaty a choroba Behçeta

Choroba Behçeta jest układowym zapaleniem naczyń zarówno tętniczych, jak i żylnych dużego, średniego oraz małego kalibru. Do jej charakterystycznych i podstawowych objawów zalicza się zmiany na błonach śluzowych i skórze w formie bolesnych owrzodzeń pojawiających się minimum kilka razy w ciągu roku. Ponadto do narządów zmienionych chorobowo wlicza się genitalia, oczy oraz skórę. Rumień guzowaty pojawia się u około 50% chorych z zespołem Behçeta, zmiany skórne nigdy nie wrzodzieją, mogą po wyleczeniu przyjąć charakter hiperpigmentacji [3].

Rumień guzowaty a ciąża

Szacuje się, że rumień guzowaty dotyczy około 4,6% zdrowych kobiet w okresie ciąży i występuje głównie w I trymestrze. Jest samoograniczający się, a leczenie pozostaje objawowe. Ponadto nie zostały zaobserwowane negatywne następstwa jego pojawienia się w późniejszym okresie ciąży zarówno dla matki, jak i dla płodu [12, 31]. Badanie autorstwa Bombardieri i wsp. opisuje przypadek trzydziestotrzyletniej kobiety, u której RG pojawiał się każdorazowo podczas czterech przebytych ciąży oraz w momencie rozpoczęcia terapii doustnymi lekami antykoncepcyjnymi. Zmiany skórne pojawiały się około drugiego i ustępowały samoistnie w piątym miesiącu każdej ciąży. Po odstawieniu tabletek antykoncepcyjnych zmiany skórne także ustępowały. Autorzy tego badania dość jednoznacznie wskazują na podwyższone stężenie żeńskich hormonów płciowych w patogenezie powstania

RG i wywoływanie reakcji nadwrażliwości skóry na tego rodzaju substancje. Szczególnie, iż – jak wiadomo – RG występuje ze znacznie większą częstością wśród młodych kobiet w ogóle, nawet bez jednoznacznie zdefiniowanej przyczyny powstania RG. Dodatkowo współczesne doustne środki hormonalne są zaliczane do farmaceutyków najczęściej wywołujących RG [32]. Rola estrogenów w tym aspekcie polega na pobudzaniu limfocytów T i makrofagów do produkcji cytokin w tym IL-10 i IL-6 [33]. Jednak badania przeprowadzone w latach osiemdziesiątych XX wieku wykazały, że przyjmowanie tabletek antykoncepcyjnych ze zmniejszoną dawką estrogenów było przyczyną niższego odsetka występowania RG wśród kobiet. To skłoniło niektórych badaczy do wysunięcia wniosku, iż powstanie RG nie zależy od bezpośredniego stężenia estrogenów we krwi, lecz od wzajemnego stosunku stężenia estrogenów do progesteronu [34]. Ponadto zwraca się również uwagę na rolę układu immunologicznego w powstawaniu RG w ciąży jako na wyraz odpowiedzi immunologicznej matki na antygeny płodu [32].

Podsumowanie

Rumień guzowaty jest ciekawym objawem mogącym sugerować wiele przyczyn chorobowych. Choć nieczęsto spotykany jest w praktyce klinicznej, to wymaga od lekarza pierwszego kontaktu właściwego postępowania diagnostycznego. Niniejsza praca ma za zadanie przybliżyć Czytelnikowi podstawowe informacje na temat RG, które okażą się przydatne w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym z chorym.

Abstract

Erythema nodosum is the most frequent form of panniculitis. It appears as small and purplish red nodules at first, located most often on anterior surfaces of lower extremities. The skin lesions can be predictive sign for the diagnosis of many different disorders, especially of an infectious or autoimmune background. Group A streptococcal infections, viruses infections (mainly Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, Hepatitis B and C Virus) and sarcoidosis are the most common causes of cutaneous reaction. Drug - induced erythema nodosum is very common and it may be an effect of using certain medications, such as antibiotics (from the penicillin group), oral contraceptive pills, even non-prescription medicines. However, in clinical practice in many cases it is impossible to determine the etiologic factor. Erythema nodosum applies to women in the vast majority, the sex incidence before puberty is equal, but occurs less often than in the adult age group. It is necessary to performed thorough diagnostics in every case of erythema nodosum, involving basic blood test, laboratory test and imaging examinations available in the family doctor's office. The diagnosis should be extended to additional laboratory researches depending on the suspected etiological factor. The most important approach in erythema nodosum therapy is treatment of underlying disease.

Key words: erythema nodosum; skin lesions; sarcoidosis; infections; pregnancy

Piśmiennictwo

1. Vesey CMR, Wilkinson DS. Erythema nodosum: a study of seventy cases. *Br J Dermatol.* 1959; 71(4): 139–155, doi: [10.1111/j.1365-2133.1959.tb13399.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1959.tb13399.x).
2. I. The Etiology of Erythema Nodosum. *Acta Med Scand.* 2009; 124(S174): 11–29, doi: [10.1111/j.0954-6820.1946.tb10833.x](https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1946.tb10833.x).
3. Chowaniec M, Starba A, Wiland P. Erythema nodosum – review of the literature. *Reumatologia.* 2016; 54(2): 79–82, doi: [10.5114/reum.2016.60217](https://doi.org/10.5114/reum.2016.60217), indexed in Pubmed: [27407284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27407284/).
4. Sánchez Yus E, Sanz Vico MD, de Diego V. Miescher's radial granuloma. A characteristic marker of erythema nodosum. *Am J Dermatopathol.* 1989; 11(5): 434–442, indexed in Pubmed: [2679196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2679196/).
5. Requena L, Requena C. Erythema nodosum. *Dermatol Online J.* 2002; 8: 1–4.
6. Brodell RT, Mehrabi D. Underlying causes of erythema nodosum. Lesions may provide clue to systemic disease. *Postgrad Med.* 2000; 108(6): 147–149, doi: [10.3810/pgm.2000.11.1303](https://doi.org/10.3810/pgm.2000.11.1303), indexed in Pubmed: [11098265](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11098265/).
7. Cribier B, Caille A, Heid E, et al. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol.* 1998; 37(9): 667–672, doi: [10.1046/j.1365-4362.1998.00316.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1998.00316.x), indexed in Pubmed: [9762816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9762816/).
8. Fernandes NC, Maceira J, Muniz Md. Erythema nodosum: prospective study of 32 cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1994; 36(6): 507–513, doi: [10.1590/s0036-46651994000600006](https://doi.org/10.1590/s0036-46651994000600006), indexed in Pubmed: [7569624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7569624/).
9. Mert A, Ozaras R, Tabak F, et al. Erythema nodosum: an experience of 10 years. *Scand J Infect Dis.* 2004; 36(6–7): 424–427, doi: [10.1080/00365540410027184](https://doi.org/10.1080/00365540410027184), indexed in Pubmed: [15307561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15307561/).
10. Monreal JM, de la Serna RA. Erythema nodosum. Review of 68 cases. *Rev Clin Esp.* 1983; 171(6): 405–408, indexed in Pubmed: [6672875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6672875/).
11. Atanes A, Gómez N, Aspe B, et al. Erythema nodosum: a study of 160 cases. *Med Clin (Barc).* 1991; 96(5): 169–172, indexed in Pubmed: [2033986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2033986/).
12. Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Fam Physician.* 2007; 75(5): 695–700, indexed in Pubmed: [17375516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17375516/).
13. Budden H, Ulloa-Gutierrez R, Dobson S, et al. Erythema nodosum, Mycobacterium avium lymphadenitis, and a 15-mm Mantoux test. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26(8): 764–765, doi: [10.1097/INF.0b013e31807a2fe1](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31807a2fe1), indexed in Pubmed: [17848899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17848899/).
14. Landau M, Kletter Y, Avidor B, et al. Unusual eruption as a presenting symptom of cat scratch disease. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41(5 Pt 2): 833–836, indexed in Pubmed: [10534662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10534662/).
15. Sarret C, Barbier C, Faucher R, et al. Erythema nodosum and adenopathy in a 15-year-old boy: uncommon signs of cat scratch disease. *Arch Pediatr.* 2005; 12(3): 295–297, doi: [10.1016/j.archped.2004.11.020](https://doi.org/10.1016/j.archped.2004.11.020), indexed in Pubmed: [15734128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15734128/).
16. Maggiore G, Grifeo S, Marzani MD. Erythema nodosum and hepatitis B virus (HBV) infection. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 9(4): 602–603, doi: [10.1016/s0190-9622\(83\)80256-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(83)80256-4), indexed in Pubmed: [6630624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6630624/).
17. Skare T, Bonan R. Erythema nodosum and infection by hepatitis C virus. *An Bras Dermatol.* 2004; 79(1): 107–109, doi: [10.1590/S0365-05962004000100014](https://doi.org/10.1590/S0365-05962004000100014).
18. Olson D, Huntington MK. Co-infection with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in mononucleosis: case report and review of literature. *S D Med.* 2009; 62(9): 349, 351–349, 353, indexed in Pubmed: [19791523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19791523/).
19. Hozyasz K, Mazurczak T. Erythema nodosum in a child with salmonellosis. 2006; 59(5–6): 416–418.
20. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2007; 357(21): 2153–2165, doi: [10.1056/NEJMra071714](https://doi.org/10.1056/NEJMra071714), indexed in Pubmed: [18032765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18032765/).
21. Idali F, Wikén M, Wahlström J, et al. Reduced Th1 response in the lungs of HLA-DRB1*0301 patients with pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2006; 27(3): 451–459, doi: [10.1183/09031936.06.00067105](https://doi.org/10.1183/09031936.06.00067105), indexed in Pubmed: [16507843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16507843/).
22. Siltzbach LE, James DG, Neville E, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med.* 1974; 57(6): 847–852, indexed in Pubmed: [4432869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4432869/).
23. Sullivan R, Clowers-Webb H, Davis MDP. Erythema nodosum: a presenting sign of acute myelogenous leukemia. *Cutis.* 2005; 76(2): 114–116, indexed in Pubmed: [16209157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16209157/).
24. Bonci A, Di Lerna V, Merli F, et al. Erythema nodosum and Hodgkin's disease. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26(5): 408–411, doi: [10.1046/j.1365-2230.2001.00847.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2001.00847.x), indexed in Pubmed: [11488828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11488828/).
25. Lin JT, Chen PM, Huang DF, et al. Erythema nodosum associated with carcinoid tumour. *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29(4): 426–427, doi: [10.1111/j.1365-2230.2004.01544.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01544.x), indexed in Pubmed: [15245549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15245549/).
26. Durden FM, Variyam E, Chren MM. Fat necrosis with features of erythema nodosum in a patient with metastatic pancreatic carcinoma. *Int J Dermatol.* 1996; 35(1): 39–41, doi: [10.1111/j.1365-4362.1996.tb01614.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1996.tb01614.x), indexed in Pubmed: [8838928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8838928/).
27. Simon S, Azevedo SJ, Byrnes JJ. Erythema nodosum heralding recurrent Hodgkin's disease. *Cancer.* 1985; 56(6): 1470–1472, indexed in Pubmed: [4027882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4027882/).
28. Huang BL, Chandra S, Shih DQ. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Front Physiol.* 2012; 3: 13, doi: [10.3389/fphys.2012.00013](https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00013), indexed in Pubmed: [22347192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22347192/).
29. van der Velden JJ, van Marion AMW, Kremer B, et al. Erythema nodosum as an early sign of Crohn's disease. *Int J Dermatol.* 2007; 46 Suppl 3: 27–29, doi: [10.1111/j.1365-4632.2007.03507.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03507.x), indexed in Pubmed: [17973885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17973885/).
30. Weinstein M, Turner D, Avitzur Y. Erythema nodosum as a presentation of inflammatory bowel disease. *CMAJ.* 2005; 173(2): 145–146, doi: [10.1503/cmaj.050201](https://doi.org/10.1503/cmaj.050201), indexed in Pubmed: [16027427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16027427/).
31. Langer R, Bukovsky I, Lipshitz I, et al. Erythema nodosum associated with pregnancy. Case reports. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1979; 9(6): 399–401, doi: [10.1016/0028-2243\(79\)90134-5](https://doi.org/10.1016/0028-2243(79)90134-5), indexed in Pubmed: [264104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264104/).
32. Bombardieri S, Munno OD, Di Punzio C, et al. Erythema nodosum associated with pregnancy and oral contraceptives. *Br Med J.* 1977; 1(6075): 1509–1510, doi: [10.1136/bmj.1.6075.1509](https://doi.org/10.1136/bmj.1.6075.1509), indexed in Pubmed: [871635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/871635/).
33. Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *Int Immunopharmacol.* 2001; 1(6): 983–993, doi: [10.1016/s1567-5769\(01\)00044-3](https://doi.org/10.1016/s1567-5769(01)00044-3), indexed in Pubmed: [11407317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11407317/).
34. Acosta KA, Haver MC, Kelly B. Etiology and therapeutic management of erythema nodosum during pregnancy: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2013; 14(3): 215–222, doi: [10.1007/s40257-013-0024-x](https://doi.org/10.1007/s40257-013-0024-x), indexed in Pubmed: [23625180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23625180/).