

KOJDER, Dominika, PAWLAK, Weronika, SZYMAŃSKA, Julia, MUSIAŁ, Lena, MOŹDŻYŃSKA, Agnieszka, KAPŁON, Kamil, KAMIŃSKA, Izabela, RYMARZ, Anna, FRĄCZEK, Paulina & SOŁTYS, Mirosław. Erythema nodosum as a manifestation of many systemic diseases. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;35(1):23-29. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.35.01.002> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43766> <https://zenodo.org/record/7984484>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 28.04.2023. Revised: 10.05.2023. Accepted: 28.05.2023. Published: 30.05.2023.

Erythema nodosum as a manifestation of many systemic diseases

Dominika Kojder, Weronika Pawlak, Julia Szymańska, Lena Musiał, Agnieszka Możdżyńska, Kamil Kapłon, Izabela Kamińska, Anna Rymarz, Paulina Frączek, Mirosław Sołtys

Dominika Kojder

Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Przeworsku, ul. Szpitalna 16, 37-200 Przeworsk

ORCID: 0000-0002-8915-4959, <https://orcid.org/0000-0002-8915-4959>

E-mail: dominika.kojder9@gmail.com

Weronika Pawlak

Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Poznaniu im. prof. Ludwika Bierkowskiego, ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań

ORCID: 0000-0002-6016-1119, <https://orcid.org/0000-0002-6016-1119>

E-mail: weronika.pawlak@interia.eu

Julia Szymańska

Szpital Miejski im. Franciszka Raszei, ul. Mickiewicza 2, 60-834 Poznań

ORCID: 0000-0001-6113-5046, <https://orcid.org/0000-0001-6113-5046>

E-mail: julmagszy@gmail.com

Lena Musiał

Szpital Średzki Serca Jezusowego Sp. z o.o., ul. Żwirki i Wigury 10, 63-000 Środa Wielkopolska

ORCID: 0000-0002-1998-6477, <https://orcid.org/0000-0002-1998-6477>

E-mail: musialka96@gmail.com

Agnieszka Możdżyńska

Szpital Średzki Serca Jezusowego Sp. z o.o., ul. Żwirki i Wigury 10, 63-000 Środa Wielkopolska

ORCID: 0000-0001-8590-0486, <https://orcid.org/0000-0001-8590-0486>

E-mail: a.mozdzynska@icloud.com

Kamil Kapłon

Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

ORCID: 0000-0002-8110-9352, <https://orcid.org/0000-0002-8110-9352>

E-mail: kamel_01@vp.pl

Izabela Kamińska

Szpital Czerniakowski sp.z o. o., ul. Stępińska 19/25, 00-739 Warszawa

ORCID: 0000-0002- 5766-2262, <https://orcid.org/0000-0002-5766-2262>

E-mail: izakam303@gmail.com

Anna Rymarz

Szpital MSWiA w Lublinie, ul.Grenadierów 3, 20-331 Lublin

ORCID: 0000-0003-3387-1569, <https://orcid.org/0000-0003-3387-1569>

E-mail: ania_rymarz@onet.pl

Paulina Frączek

Zakład Immunologii Człowieka, Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski, al. Rejtana 16c, 35-959 Rzeszów

ORCID: 0000-0001-8791-3117, <https://orcid.org/0000-0001-8791-3117>

E-mail: pafraczek@ur.edu.pl

Mirosław Sołtys

Allmedica Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie, ul. Franciszka Klimczaka 17/80, 02-797 Warszawa

ORCID: 0009-0006-8462-6933, <https://orcid.org/0009-0006-8462-6933>

E-mail: m407soltys@icloud.com

ABSTRACT

Introduction and purpose: Erythema nodosum is a most frequent form of panniculitis and it appears as erythematous, painful rounded, nodules typically localized on the pretibial area. The purpose of our review is to present diseases that can be underlying causes of erythema nodosum and to draw attention to accompanying symptoms that can guide us to the appropriate diagnosis.

Brief description of the state of knowledge: Currently, erythema nodosum is thought to be a symptom associated with hypersensitivity reactions to various antigens. Although the majority of the causes are considered idiopathic, erythema nodosum may be caused by many etiological factors.

Summary: Erythema nodosum is usually an acute condition that resolves without treatment. However, it can sometimes be the first sign of a serious condition - autoimmune diseases, infections or malignancy. In such cases it is essential to observe it carefully and implement appropriate diagnostics that allow us to make a correct diagnosis.

Key words: erythema nodosum; streptococcal infection; tuberculosis; sarcoidosis; behçet's disease; inflammatory bowel disease

WPROWADZENIE I CEL PRACY

Rumieñ guzowaty to jedna z najczęstszych postaci przegrodowego zapalenia tłuszczowej tkanki podskórnej (*panniculitis*) związanego z reakcjami nadwrażliwości na antygeny [1]. Klinicznie objawia się jako ostry stan z występowaniem wyczuwalnych pod skórą i często bolesnych guzków o czerwonym lub fioletowym zabarwieniu. Najczęściej pojawiają się one w okolicy przedgoleniowej [1, 2]. Zmiany są obustronne, symetryczne, ich średnica waha się pomiędzy 1 cm a 5 cm. Guzki są samoograniczające, choroba wycofuje się w przeciągu 2 do 6 tygodni bez pozostawiania owrzodzeń, blizn lub atrofii. [3]. Przed pojawieniem się zmian skórnych mogą wystąpić objawy prodromalne takie jak: stan podgorączkowy lub gorączka, ogólne osłabienie, zmęczenie, utrata masy ciała, kaszel oraz bóle stawów [3, 4]. W badaniach laboratoryjnych krwi możemy zaobserwować podwyższony poziom leukocytów, wzrost stężenia białka C-reaktywnego oraz przyspieszony OB [6]. Rumieñ guzowaty jest stanem o bardzo zróżnicowanej etiologii - może być zarówno izolowanym objawem, jak i pierwszą oznaką występowania innych, poważnych schorzeń ogólnoustrojowych, autoimmunologicznych lub nowotworów [2], dlatego ważne jest aby przy jego rozpoznaniu zachować czujność diagnostyczną i wykonać odpowiednie dodatkowe badania. W niniejszej pracy omówiono stany, których manifestacją może być rumieñ guzowaty, ze szczególnym uwzględnieniem innych objawów, mogących naprowadzić na odpowiednie rozpoznanie. Skuteczna diagnostyka pozwala na wdrożenie terapii choroby podstawowej bez leczenia objawowego zmian w tkance podskórnej. Artykuł stanowi podsumowanie obecnego stanu wiedzy na powyższe tematy, w oparciu o dostępne źródła specjalistyczne.

EPIDEMIOLOGIA

Szacuje się, że na świecie rumieñ guzowaty występuje u 1-5/100000 osób, z czego 5 razy więcej przypadków obserwuje się u kobiet. Zmiany te mogą występować w każdym wieku, częściej między 18. a 34. rokiem życia. Opisywano również rodzinne występowanie rumienia guzowatego u krewnych z tym samym HLA [3, 5].

PATOGENEZA

Obecnie uważa się, że patogeneza rumienia guzowatego jest związana z reakcjami nadwrażliwości na antygeny różnego pochodzenia [8]. W wyniku aktywacji tych mechanizmów dochodzi do odkładania się kompleksów immunologicznych w drobnych naczyniach żylnych w przegrodach tkanki podskórnej. Dochodzi również do aktywacji

układu dopełniają przez krążące we krwi kompleksy immunologiczne. Dużą rolę w rozwoju tego schorzenia mogą mieć również procesy związane z typem IV reakcji nadwrażliwości (opóźnionym) [9].

ETIOLOGIA

Czynników wywołujących rumień guzowaty jest bardzo wiele. Mogą one różnić się w zależności od badanej populacji oraz miejsca zamieszkania. Mimo tej różnorodności literatura podaje, że nawet 55% przypadków rumienia guzowatego ma nieznaną etiologię [7]. Inne źródła mówią, że ta liczba może wahać się między 32-72% [8]. Według retrospektywnego badania z roku 2017 najczęstszymi przyczynami są infekcje (39,5%), schorzenia reumatologiczne (13,5%), sarkoidoza (7,4%) oraz choroby zapalne jelit (3,7%). U 30,9% chorych zmiany opisywane są jako idiopatyczne [4]. Nowotwory, ciąża oraz niektóre leki również mogą wywoływać zmiany guzowate [7].

INFEKCJE

Głównym czynnikiem infekcyjnym wywołującym rumień guzowaty są paciorkowce beta-hemolizujące z grupy A (PBHA) [1]. Zauważalne jest to głównie wśród dzieci - źródła podają udział PBHA w etiologii rumienia guzowatego u od 22% do 48% pacjentów pediatrycznych [2]. Zmiany skórne pojawiają się ok. 2-3 tygodnie po infekcji górnych dróg oddechowych (najczęściej gardła) [9]. W przypadku podejrzenia zakażenia PBHA należy wykonać posiew wymazu z gardła, szybki test antygenowy lub oznaczyć poziom antystreptolizyny O [10]. W morfologii krwi możemy zaobserwować podwyższony poziom leukocytów z neutrofiliami [8].

W krajach rozwijających się częstym czynnikiem wywołującym rumień guzowaty są zakażenia wywoływane przez *Mycobacterium tuberculosis*. Dotyczy to głównie miejsc, gdzie występowanie gruźlicy ma charakter endemiczny [11]. W badaniu z 2016 roku w trakcie miesięcznej obserwacji prawie 50% badanych ze zmianami guzowatymi otrzymało diagnozę gruźlicy [12]. Objawy takie jak gorączka, nocne poty, kaszel, utrata masy ciała oraz kontakt z osobą zakażoną *M. tuberculosis* w wywiadzie mogą nam sugerować infekcję prątkiem gruźlicy. W takich sytuacjach zalecane jest poszerzenie diagnostyki - wykonanie RTG klatki piersiowej, ocena rozmazu płwociny, pobranie materiałów na posiewy, badania genetyczne, odczyn tuberkulinowy oraz testy oparte na wydzielaniu interferonu gamma przez limfocyty T [8].

W literaturze można znaleźć wiele przykładów infekcji, w przebiegu których mogą wystąpić zmiany guzowate. Dotyczy to zarówno zakażeń bakteryjnych (*Streptococcus* spp., *Yersinia* spp., *Mycoplasma* spp., *Chlamydia pneumoniae*, *Mycobacterium leprae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Bartonella*, *Borrelia burgdorferi*), wirusowych (EBV, CMV, HBV, HCV, HSV, parwowirus B19, VZV, HIV), grzybiczych (*Aspergillus* spp., *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*) oraz pasożytniczych (*Ascaris lumbricoides*, *Blastocystis hominis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis*, *Taenia solium*, *saginata*) [1, 4, 7, 8].

SARKOIDOZA

Zmiany skórne dotyczą nawet 20-30% chorych na sarkoidozę. Rumień guzowaty jest najczęstszą manifestacją skórną tego schorzenia [13]. W dużej mierze dotyczy on pacjentów dotkniętych ostrą postacią tej choroby - zespołu Löfgrena, na który, oprócz rumienia guzowatego, składają się jeszcze objawy takie jak gorączka, wędrujące bóle stawów oraz powiększenie węzłów chłonnych wnek płuc [14]. Obraz kliniczny tej choroby może być bardzo zróżnicowany, dlatego powinien być on potwierdzony odpowiednimi badaniami oraz biopsją chorobowo zmienionej tkanki (obecność ziarniaków nieserowaciejących) [13].

CHOROBA BEHÇETA

Choroba Behçeta to przewlekłe, nawracające układowe schorzenie zajmujące głównie skórę oraz błony śluzowe. Zmiany chorobowe mogą dotyczyć też innych narządów (oczy, stawy, układ nerwowy, układ pokarmowy) [15]. Do bardzo częstych objawów skórnych tej choroby należy również rumień guzowaty - znajduje się on w kryteriach rozpoznania tej choroby (The International Criteria for Behçet's Disease) [16]. Literatura podaje, że zmiany guzowate mogą występować u 15-78% pacjentów dotkniętych chorobą Behçeta [17]. Diagnozę tego schorzenia powinna być rozważna w przypadkach występowania owrzodzeń w jamie ustnej i na narządach płciowych oraz towarzyszącym im zmianom ocznym, naczyniowym, stawowym, w układzie pokarmowym oraz w OUN. Dodatkowo może występować tzw. objaw patergii, czyli pojawianie się zmian chorobowych w miejscu nawet drobnych urazów [16].

NIESWOISTE ZAPALENIA JELIT (IBD)

Nieswoiste zapalenia jelit, do których zaliczamy wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna to schorzenia manifestujące się głównie objawami pochodzącymi z układu pokarmowego. Źródła podają, że 6-47% chorych prezentowało co najmniej jeden objaw pozajelitowy tych schorzeń [18]. Rumień guzowaty należy do jednych z najczęstszych manifestacji pozajelitowych tych zapaleń - dotyczy 5-15% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz 2-10% z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego [19]. Literatura podaje, że przed otrzymaniem diagnozy IBD rumień guzowaty występował u 14,3% chorych [19]. Rozpoznanie IBD opiera się na obrazie klinicznym choroby, badaniach laboratoryjnych, wykluczeniu czynników infekcyjnych oraz badaniu endoskopowym [8].

NOWOTWORY

Rumień guzowaty jest rzadko spotykanym objawem w przebiegu chorób nowotworowych [3]. Najczęściej dotyczy on schorzeń hematologicznych takich jak białaczki i chłoniaki [1, 6, 8]. Opisywane są bardzo rzadkie przypadki występowania zmian guzowatych w przebiegu nowotworów płuca, jelita grubego, szyjki macicy, wątroby, trzustki, przytarczyc oraz rakowiaków. Należy rozważyć możliwość występowania nowotworu u pacjenta z rumieniem guzowatym w przypadku nawracania zmian oraz braku odpowiedzi na standardowe leczenie [8].

PODSUMOWANIE

Rumień guzowaty jest formą zapalenia tłuszczowej tkanki podskórnej najczęściej o nieznannej etiologii. W większości przypadków rokowanie jest dobre - stan ten ustępuje samoistnie, bez nawrotów [1]. W niniejszym artykule opisano schorzenia, które mogą manifestować się zmianami guzowatymi - w tych przypadkach ważne jest dokładne badanie przedmiotowe i podmiotowe pacjenta oraz wykonanie właściwych badań, które mogą naprowadzić nas na odpowiednią diagnozę - często ciężkiej - choroby podstawowej. Jest to szczególnie ważne w aspekcie chorób systemowych, w których dobrze dobrane leczenie przyczynowe spowoduje remisję zarówno schorzenia, jak i zmian guzowatych.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Leung AKC, Leong KF, Lam JM. Erythema nodosum. *World J Pediatr.* 2018 Dec;14(6):548-554.
- [2] Trapani S, Rubino C, Lodi L, Resti M, Indolfi G. Erythema Nodosum in Children: A Narrative Review and a Practical Approach. *Children (Basel).* 2022 Apr 4;9(4):511.
- [3] Blake T, Manahan M, Rodins K. Erythema nodosum - a review of an uncommon panniculitis. *Dermatol Online J.* 2014 Apr 16;20(4):22376.
- [4] Ozbacivan O, Akarsu S, Avci C, Inci BB, Fetil E. Examination of the Microbial Spectrum in the Etiology of Erythema Nodosum: A Retrospective Descriptive Study. *J Immunol Res.* 2017;2017:8139591.
- [5] Min MS, Fischer R, Fournier JB. Unilateral Erythema Nodosum following Norethindrone Acetate, Ethinyl Estradiol, and Ferrous Fumarate Combination Therapy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2016;2016:5726416.
- [6] Xu X, Liang G, Duan M, Zhang L. Acute myeloid leukemia presenting as erythema nodosum: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 Nov;96(47):e8666.
- [7] Potempa, Magdalena & Sedlaczek, Katarzyna & Jonczyk, Paweł. (2018). Erythema nodosum – one symptom, many causes?. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna.* 14. 381-385.
- [8] Pérez-Garza DM, Chavez-Alvarez S, Ocampo-Candiani J, Gomez-Flores M. Erythema Nodosum: A Practical Approach and Diagnostic Algorithm. *Am J Clin Dermatol.* 2021 May;22(3):367-378.
- [9] Requena L, Sánchez Yus E. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg.* 2007 Jun;26(2):114-25.
- [10] Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012 Nov 15;55(10):e86-102.
- [11] Rizvi Z, Iqbal T, Javed A, Rizvi A. Erythema Nodosum: A Consequence of Tuberculosis. *Cureus.* 2019 May 23;11(5):e4724.
- [12] Bjorn-Mortensen K, Ladefoged K, Simonsen J, Michelsen SW, Sørensen HC, Koch A, Lillebaek T, Andersen AB, Soborg B. Erythema nodosum and the risk of tuberculosis in a high incidence setting. *Int J Circumpolar Health.* 2016 Oct 25;75:32666.

- [13] Jain R, Yadav D, Puranik N, Guleria R, Jin JO. Sarcoidosis: Causes, Diagnosis, Clinical Features, and Treatments. *J Clin Med*. 2020 Apr 10;9(4):1081.
- [14] Caplan A, Rosenbach M, Imadojemu S. Cutaneous Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020 Oct;41(5):689-699.
- [15] Saadoun D, Wechsler B. Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Apr 12;7:20.
- [16] Esatoglu SN, Kutlubay Z, Ucar D, Hatemi I, Uygunoglu U, Siva A, Hatemi G. Behçet's syndrome: providing integrated care. *J Multidiscip Healthc*. 2017 Aug 14;10:309-319.
- [17] Bulur I, Onder M. Behçet disease: New aspects. *Clin Dermatol*. 2017 Sep-Oct;35(5):421-434.
- [18] Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;13(4):307-317.
- [19] Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021 Oct;161(4):1118-1132.