

Rumień wyniosły i długotrwały u młodego mężczyzny współistniejący z autoimmunologicznym zespołem wieloguczołowym typu 3 – opis przypadku

Erythema elevatum et diutinum in a young man coexisting with autoimmune polyglandular syndrome type 3 – case report

Małgorzata Tupikowska, Iwona Chlebicka, Joanna Maj

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Przeł Dermatol 2015, 102, 326–330
DOI: 10.5114/dr.2015.53421

SŁOWA KLUCZOWE:

rumień wyniosły i długotrwały, autoimmunologiczny zespół wieloguczołowy typu 3, APS typu 3, leczenie.

KEY WORDS:

erythema elevatum et diutinum, autoimmune polyglandular syndrome type 3, APS type 3, treatment.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Małgorzata Tupikowska
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu
ul. Chałubińskiego 1
50-368 Wrocław
tel.: +48 666 877 209
faks: +48 71 327 09 42
e-mail:
malgorzata.tupikowska@gmail.com

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Rumień wyniosły i długotrwały (*erythema elevatum et diutinum* – EED) to dermatoza zaliczana do grupy chorób związanych z leukocyto-klastycznym zapaleniem naczyń. Etiologia schorzenia nie jest znana. Opisywano współistnienie EED z wieloma zaburzeniami ogólnoustrojowymi, m.in. z chorobami hematologicznymi, chorobami reumatologicznymi, a także z cukrzycą typu 1, chorobami tarczycy i innymi endokrynopatiami. Autoimmunologiczne zespoły wieloguczołowe (ang. *autoimmune polyglandular syndromes* – APS) są rzadko diagnozowanymi schorzeniami charakteryzującymi się współistnieniem minimum dwóch endokrynopatii o podłożu autoimmunologicznym z innymi, nieendokrynologicznymi chorobami o podłożu autoimmunologicznym.

Cel pracy. Przedstawienie przypadku EED ze współistniejącym APS typu 3.

Opis przypadku. Mężczyzna, 23 lata, został przyjęty do kliniki z powodu utrzymujących się od 5 miesięcy zmian guzowatych zlokalizowanych na kończynach, które na podstawie obrazu klinicznego i histopatologicznego rozpoznano jako EED. U pacjenta występowała ponadto cukrzyca typu 1, nadczynność tarczycy, celiakia, miopatia oraz pokrzywka idiopatyczna, co pozwoliło na zdiagnozowanie APS typu 3. Znaczną poprawę kliniczną uzyskano po podaniu dapsonu oraz dołączeniu po kilku tygodniach antybiotyku z powodu zapalenia górnych dróg oddechowych.

Wnioski. Prezentowany przypadek jest niezwykle interesujący ze względu na rzadkość występowania EED, zwłaszcza u chorego z autoimmunologicznym zespołem wieloguczołowym. Zwraca uwagę poprawa zmian skórnych w trakcie leczenia dapsonem, szczególnie wyraźna po dołączeniu ogólnej antybiotykoterapii z powodu infekcji górnych dróg oddechowych.

ABSTRACT

Introduction. Erythema elevatum et diutinum (EED) is classified as a variant of leukocytoclastic vasculitis. The etiology of this disease is unknown. Erythema elevatum et diutinum may coexist with several

systemic disorders including hematologic and rheumatologic diseases as well as type 1 diabetes, thyroid diseases and other endocrinopathies. Autoimmune polyglandular syndromes (APS) are rarely diagnosed conditions characterized by the coexistence of at least two autoimmune endocrinopathies and non-endocrine autoimmunopathies.

Objective. Presentation of a patient with EED coexisting with APS type 3.

Case report. A 23-year-old male patient was admitted to our department due to nodular lesions lasting for 5 months, located on the extremities, which were diagnosed clinically and confirmed histopathologically as EED. In spite of skin lesions the patient suffered from diabetes mellitus type 1, hyperthyroidism, celiac disease, myopathy and idiopathic urticaria – abnormalities characteristic for APS type 3. Substantial clinical improvement was observed after systemic administration of dapsone and, due to upper respiratory tract infection, a few weeks of antibiotic therapy.

Conclusions. We present this case due to the rarity of EED, especially coexisting with APS, and the good effect of therapy with dapsone and oral antibiotics.

WPROWADZENIE

Rumień wyniosły i długotrwały (rumień wyniosły i przetrwały, *erythema elevatum et diutinum* – EED) to rzadko występująca dermatoza, zaliczana do grupy schorzeń związanych z leukocyto-klastycznym zapaleniem naczyń. Dokładna etiologia schorzenia dotąd nie została poznana. Patomechanizm choroby wiąże się z odkładaniem się w ścianach naczyń skóry krążących kompleksów immunologicznych. Powoduje to stan zapalny małych naczyń i w efekcie ich stopniowe włóknienie. Pojawienie się kompleksów immunologicznych w naczyniach jest prawdopodobnie odpowiedzią na działanie nieznanego antygeny bakteryjnego, wirusowego, chorobę autoimmunologiczną lub hematologiczną. Rumień wyniosły i długotrwały może wystąpić w każdym wieku, także w dzieciństwie. Najczęściej pierwsze zmiany są obserwowane między 20. a 60. rokiem życia. Według większości danych z piśmiennictwa choroba równie często dotyka obu płci lub częściej występuje u kobiet [1, 2]. Nazwa jednostki chorobowej zawiera w sobie opis zmian skórnych. Są to zmiany rumieniowe (*erythema*), dobrze odgraniczone od otoczenia, wyniosłe (*elevatum*) i utrzymujące się przewlekle, długotrwanie (*diutinum*). Wykwity początkowo są miękkie i mają różowy kolor. Występować mogą również pęcherze wypełnione treścią surowiczo-krwistą. Z czasem zmiany powiększają się, twardnieją i zmieniają kolor na czerwony lub brązowy. Znacznie rzadziej spotykane są nietypowe odmiany, takie jak pęcherzowa, krwotoczna czy wrzodziejąca [2–5]. Zmiany skórne

są często bezobjawowe, ustępują z pozostawieniem przebarwień [6]. U części pacjentów mogą występować dolegliwości, tj. ból, pieczenie, świąd i parestezje w obrębie wykwitów. Czasami wykwitom skórnym towarzyszy ból stawów [1, 2, 4]. Charakterystyczną cechą jest nasilenie się zmian w wyniku działania niskich temperatur, a poprawa przy wysokich. Lokalizacja ognisk chorobowych jest zazwyczaj symetryczna. Klasycznie zmiany występują na powierzchniach wyprostnych dystalnych części kończyn, na rękach, stopach (okolica kostki oraz ścięgna Achillesa) oraz nad stawami kolanowymi i łokciowymi [1, 2, 4]. Opisywano je także na twarzy, tułowiu, w dołach pachowych, w okolicy łędźwiowo-krzyżowej, na pośladkach, opuszkach palców rąk, w okolicy okołopaznokciowej [7, 8]. Przebieg choroby jest przewlekły, często trudny do przewidzenia. Zmiany mogą się utrzymywać latami, niekiedy ustępują samoistnie. Zdarzają się także nawroty w lokalizacjach wcześniej zajętych. Opisywano również nawroty choroby u pacjentów z zapaleniem oskrzeli czy zapaleniem gardła.

CEL PRACY

Przedstawienie przypadku młodego mężczyzny z EED, u którego oprócz zmian skórnych współistniało kilka schorzeń autoimmunologicznych. Prezentowany przypadek jest również interesujący ze względu na spektakularną poprawę miejscową po dołączeniu do terapii dapsonem antybiotyku z powodu zapalenia górnych dróg oddechowych.

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna 23-letni został przyjęty do Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w celu leczenia licznych wykwitów guzowatych barwy sinoczerwonej. Według wywiadu pierwsze zmiany wystąpiły 5 miesięcy przed hospitalizacją, nad stawami śródrečno-paliczkowymi (ryc. 1). W krótkim czasie od pojawienia się pierwszych zmian zaobserwowano kolejne – nad stawami łokciowymi, kolanowymi i w okolicy ścięgien Achillesa (ryc. 2). Wykwitom nie towarzyszyły dolegliwości subiektywne. Ponadto pacjent od 11. roku życia chorował na cukrzycę typu 1, a w wieku 22 lat zdiagnozowano u niego chorobę trzewną i subkliniczną nadczynność tarczycy. Od 19. roku życia u pacjenta występują epizody przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, w przeszłości przebył on toksoplazmatyczne zapalenie siatkówki oka prawego, a także odklejenie siatkówki tego oka. Od 5 lat u chorego obserwuje się postępujący zanik mięśni kończyn dolnych z przykurczami w stawach kolanowych. Pacjent jest obecnie pod opieką poradni neurologicznej ze względu na podejrzenie encefalopatii mitochondrialnej (nie miał niestety dokumentacji z poradni neurologicznej).

W badaniu fizykalnym u pacjenta stwierdzono szmer skurczowy nad sercem. W badaniu echokardiograficznym uwidoczniło się w świetle komory lewej strunę rzekomą. Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych (OB, CRP, morfologia z rozmazem, czynniki układu krzepnięcia, aktywność aminotransferaz, stężenie kreatyniny, mocznika, elektrolitów, białka całkowitego, bilirubiny całkowitej, bilirubiny pośredniej i bilirubiny bezpośredniej, TSH, fT3, fT4, przeciwciała anti-TPO w surowicy, lipidogram) oraz innych badań dodatkowych (RTG klatki piersiowej, EKG, USG jamy brzusznej, USG Doppler



Rycina 1. Zmiany guzkowe barwy sinoczerwonej, miękkie, zlokalizowane symetrycznie nad stawami śródrečno-paliczkowymi

Figure 1. Nodular violet-red, soft lesions, located symmetrically on the metacarpophalangeal joints

tętnic dogłowych) były w granicach normy. Obserwowano zwiększone stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), fosfatazy alkalicznej oraz glikozurię. Pobrano wycinek ze zmiany skórnej w okolicy łokcia prawego do badania histopatologicznego, w którym potwierdzono podejrzewany klinicznie *erythema elevatum et diutinum*. W leczeniu zastosowano dapson w dawce 100 mg/dobę oraz zewnętrznie glikokortykosteroid – piwalan flumetazonu – wraz z kwasem salicylowym na noc, w okluzji. Po 3 miesiącach terapii obserwowano nieznaczny poprawę kliniczną. Miesiąc przed wyznaczoną ponowną hospitalizacją chory był leczony ambulatoryjnie amoksycyliną z powodu infekcji górnych dróg oddechowych. W wyniku kontynuowania stosowania dapsonu oraz dołączenia doustnego antybiotyku po kilkunastu dniach zaobserwowano spektakularną poprawę w zakresie zmian skórnych.

OMÓWIENIE

Rozpoznanie EED ustala się na podstawie obrazu klinicznego i wyniku badania histopatologicznego. W obrazie histopatologicznym wczesnych zmian skórnych przeważają nacieki neutrofilowe i eozynofilowe w ścianach naczyń krwionośnych oraz wokół



Rycina 2. Zlewne zmiany naciekowe barwy brunatnoczerwonej, spoiste, zlokalizowane symetrycznie w okolicy ścięgna Achillesa

Figure 2. Confluent, infiltrative, brown-red, cohesive changes located symmetrically around the Achilles tendon

nich. Zmiany późne mają charakter ziarniniakowy z tendencją do włóknienia. Bezpośrednia immunofluorescencja jest badaniem pomocniczym. Depozyty fibryny w naczyniach oraz wokół naczyń krwionośnych, obecność składowych dopełniacza i złogów IgG, IgA, IgM w skórze potwierdzają podłoże naczyniowe schorzenia [1, 2]. Klinicznie EED różnicuje się z ziarniniakiem obrączkowatym, sarkoidozą, chłoniakiem rzekomym, histiocytozą, kępkami żółtymi, zespołem Sweeta, zapaleniem skórno-mięśniowym, a histologicznie z ziarniniakiem obrączkowatym, ziarniniakiem twarzy, ziarniniakiem kwasochłonny, zespołem Sweeta, zespołem Behçeta, ziarniniakiem Churga-Strauss, piodermią zgorzelinową i włókniakami. Nierzadko po zgłoszeniu się pacjenta do lekarza z powodu zmian skórnych o charakterze EED wykrywano także inne schorzenia. Potwierdzono współwystępowanie EED z chorobami hematologicznymi (IgA paraproteinemią, szpiczakiem mnogim, mieszaną krioglobulinemią, czerwienicą prawdziwą, białaczką włochatokomórkową, przewlekłą białaczką limfatyczną, zespołem hipereozynofilowym, IgA gammapatią, chłoniakiem B-komórkowym, anemią autoimmunohemolityczną), reumatologicznymi (reumatoidalnym zapaleniem stawów, układowym toczniem rumieniowatym, ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń), endokrynologicznymi (cukrzycą typu 1, chorobami tarczycy), gastroenterologicznymi (celiaką, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), nowotworami i chorobami infekcyjnymi (zakażeniem HIV, HBV, HCV, przewlekłymi nawracającymi infekcjami, gorączką reumatyczną, gruźlicą) [2, 3, 9–16]. Z tego powodu w przypadku potwierdzenia rozpoznania EED należy wykonać badania dodatkowe w celu wykluczenia współwystępowania innych schorzeń.

Powyższy przypadek został zaprezentowany ze względu na rzadkość schorzenia, pojawienie się rumienia wyniosłego i długotrwałego u osoby, u której jednocześnie występuje kilka chorób układowych. Cukrzyca typu 1 i celiakia to schorzenia o podłożu autoimmunologicznym. Cukrzyca może być również jednym z objawów podejrzanego u opisywanego pacjenta encefalopatii mitochondrialnej. Pokrzywka idiopatyczna przewlekła może także mieć pochodzenie autoimmunologiczne. Współwystępowanie dwóch lub więcej chorób autoimmunologicznych swoistych narządowo klasyfikuje się do autoimmunologicznych zespołów wielogruzołowych (ang. *autoimmune polyendocrine syndrome* – APS). Według najczęściej stosowanej klasyfikacji Betterle [17] wyróżnia się 4 podstawowe typy APS. Wśród schorzeń, które są składowymi APS typu 3 (APS3), wymienia się: autoimmunologiczne choroby tarczycy współist-

niejące z innymi chorobami autoimmunologicznymi (ale innymi niż w APS 1). U prezentowanego pacjenta zdiagnozowano cukrzycę typu 1, a w 22. roku życia występowały hormonalne i immunologiczne przesłanki do rozpoznania subklinicznej nadczynności tarczycy. Podczas obecnej hospitalizacji nie stwierdzono u chorego odchyień w zakresie stężeń hormonów ani dotyczących przeciwciał anty-TPO, jednak ze względu na historię autoimmunologicznej choroby tarczycy autorzy uważają, że pacjent spełnia kryteria rozpoznania zespołu APS typu 3. Charakterystyczną cechą autoimmunologicznych zespołów wielogruzołowych jest towarzyszenie innych nieendokrynologicznych chorób o podłożu autoimmunologicznym. U opisywanego pacjenta występowały również schorzenia o bardzo prawdopodobnym autoimmunologicznym tle, tj. choroba trzewna, pokrzywka przewlekła, rumień wyniosły i przetrwały oraz miopatia.

Warto zwrócić uwagę na szybką u chorego progresję EED. Zaledwie w ciągu 2 tygodni od pojawienia się pierwszych zmian obserwowano znaczne ich powiększenie i zajęcie nowych obszarów skóry. Możliwe, że przyczyną zaostrzenia EED był antygen bakteryjny. Po zastosowaniu leczenia dapsonem w skojarzeniu z antybiotykiem ogólnym obserwowano u chorego znaczną poprawę.

Dapson jest lekiem pierwszego rzutu w terapii EED. Ma on właściwości przeciwzapalne i immunomodulujące. Hamuje syntezowane przez makrofagi cytokiny prozapalne, takie jak IL-1, IL-6 czy TNF- α . Powszechnie stosuje się go w dawce 50 mg raz dziennie. W opornych przypadkach dawkę zwiększano do 150 mg podawanych raz na dobę [2, 17]. U niektórych chorych już po 2 tygodniach obserwuje się znaczną poprawę stanu miejscowego. Terapia dapsonem jest szczególnie zalecana u pacjentów zakażonych HIV, u których przeciwwskazanych jest większość leków. W przypadku stwierdzenia przeciwwskazań do leczenia sulfonami lub nieskuteczności tej terapii można zlecić m.in.: niacynamid z tetracykliną, kolchicynę, glikokortykosteroidy (doustne, doogniskowe i w okluzji), sulfapirydynę, hydroksymocznik, mykofenolan mofetylu, metotreksat, klofazyminę i cyklofosfamid [1, 2, 16]. Przy przewlekłych, bolesnych i zwłókniałych zmianach w niektórych przypadkach preferuje się wycięcie chirurgiczne [18, 19]. W prezentowanym przypadku leczenie dapsonem połączone z antybiotykiem doustnym oraz miejscową glikokortykoterapią przyniosło bardzo dobry efekt terapeutyczny.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. **Mrowietz U.:** Choroby grudkowo-złuszczające. [w:] Braun-Falco Dermatologia. W.H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H. Wolff, M. Landthaler (red.), Wydawnictwo Czelej, Lublin 2010, 514-515.
2. **Momen S.E., Jorizzo J., Al-Niaimi F.:** Erythema elevatum diutinum: a review of presentation and treatment. *J EADV* 2014, 28, 1594-1602.
3. **Takahashi H., Fukami Y., Honma M., Ishida-Yamamoto A., Lizuka H.:** Successful combination therapy with dapson and cyclosporine for erythema elevatum diutinum with unusual appearance. *J Dermatol* 2012, 39, 486-487.
4. **Wasik A., Plomer-Niezgoda E., Maj J., Czarna A.:** Erythema elevatum diutinum with bullous lesions. Dapsone and cyclosporin as a new way of treatment. *Dermatol Klin Zabieg* 2000, 2, 37-40.
5. **Ly H., Black M.M.:** Atypical presentation of erythema elevatum diutinum. *Australas J Dermatol* 2005, 6, 44-46.
6. **Soubeyran E., Wacker J., Hausser I., Hartschuh W.:** Erythema elevatum diutinum with unusual clinical appearance. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008, 6, 303-305.
7. **Hatzitolios A., Tzellos T.G., Savopoulos C., Tzalokostas V., Kaiafa G., Psomas E.:** Erythema elevatum diutinum with rare distribution as a first clinical sign of non-Hodgkin's lymphoma: a novel association? *J Dermatol* 2008, 35, 297-300.
8. **Kharkar V., Gutte R., Mahajan S., Khopkar U.:** Isolated unilateral erythema elevatum diutinum: a case report. *Dermatol Online J* 2012, 7, 8.
9. **Maruthappu T., Tharakaram S., Calonje E., Shirlaw P.J., Setterfield J.:** Erythema elevatum diutinum with oral ulceration. *Br J Dermatol* 2012, 167, 222-224.
10. **Nair S.R., Viswanath V., Sonavane A.D., Doshi A.C., Parab M.G., Torsekar R.G.:** Erythema elevatum diutinum with verrucous carcinoma: a rare association. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010, 76, 420-422.
11. **Caucanas M., Heylen A., Rolland F., Müller G., Olemans C., Sass U. i inni:** Associated pyoderma gangrenosum, erythema elevatum diutinum and Sweet's syndrome: the concept of neutrophilic disease. *Int J Dermatol* 2013, 52, 1185-1188.
12. **Chandrasekaran S.S., Rai R., Vedachalam S., Dorairaj L., Palaniraman A.:** Erythema elevatum diutinum in association with dermatitis herpetiformin. *Indian Dermatol J Online* 2014, 5, 48-50.
13. **Rover P.A., Bittencourt C., Discacciati M.P., Zaniboni M.C., Arruda L.H., Cintra M.L.:** Erythema elevatum diutinum as a first clinical manifestation for diagnosing HIV infection: case history. *Sao Paulo Med J* 2005, 123, 201-203.
14. **Yilmaz F., Artaç M., Ciftçioğlu M.A., Yilmaz E.:** A case of erythema elevatum diutinum associated with breast carcinoma. *Int J Dermatol* 2005, 44, 948-950.
15. **Chan Y., Mok C.C., Tang W.Y.:** Erythema elevatum diutinum in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2011, 31, 259-262.
16. **Wilkinson S.M., English J.S.C., Smith N.P., Wilson-Jones E., Winkelmann R.K.:** Erythema elevatum diutinum: a clinicopathological study. *Clin Exp Dermatol* 1992, 17, 87-93.
17. **Betterle C., Greggio N.A., Volpato M.:** Autoimmune polyglandular syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83, 1049-1055.
18. **Zacaron L.H., Gonçalves J.C., Curty V.M., D'Acri A.M., Lima R.B., Martins C.J.:** Clinical and surgical therapeutic approach in erythema elevatum diutinum – case report. *An Bras Dermatol* 2013, 88 (suppl. 1), 15-18.
19. **Yiannias J.A., el-Azhary R.A., Gibson L.E.:** Erythema elevatum diutinum: a clinical and histopathologic study of 13 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992, 26, 38-44.

Otrzymano: 2 II 2015 r.

Zaakceptowano: 20 V 2015 r.