

Eritema nodozum: 33 hastanın klinik ve demografik özellikleri

Erythema nodosum: The clinical and demographic characteristics of 33 patients

Bilal Sula, Mustafa Arıca

ÖZET

Giriş: Kliniğimizde eritema nodozum tanısıyla takip ve tedavileri yapılan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi, etiyolojik faktörlerin araştırılması, laboratuvar bulguları ve tedavi rejimlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Üniversitemiz Dermatoloji Kliniği'nde 2008-2014 yılları arasında yatırılıp takip edilen, klinik ve histopatolojik olarak eritema nodozum tanısı almış 33 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaşları 11 ile 69 yıl arasında olup ortalama yaş $40,57 \pm 13,98$ yıl olarak bulundu. Hastalar en çok 30-39 yaş aralığında (%33,3) saptandı. Hastaların 29'u (%87,9) kadın, 4'ü (%12,1) erkek idi. Lezyonların en sık yerleşim yeri %54,5 ile alt ekstremitelerde bulundu. Etiyolojide en sık %30,3 ile enfeksiyonlar (Üst solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonları) görülürken bunu ilaçlar (%12,1), gebelik (%6,1), Behçet hastalığı (%6,1) ve Sarkoidoz (%3,1) takip ediyordu. Ortalama hastalık süresi 12,60 gün olarak bulundu. Hastaların %72,7'si ilk atak şeklinde başvurmuştu. Ortalama hastanede yatış süresi 8,93 gün olarak bulundu.

Sonuç: Eritema nodozumda etiyoloji ülkeden ülkeye farklılık göstermekte olup çalışmamızda en sık idiopatik (%42,4) olarak bulundu. Ancak tüm çalışmalarda etiyolojik faktörler benzer olup sadece sıralamada farklılık gösteriyordu. Klinik, laboratuvar, histopatolojik bulgular ve tedavi uygulamaları arasında belirgin bir farklılık görülmedi.

Anahtar kelimeler: Eritema nodozum, etiyoloji, klinik, demografi, tedavi

GİRİŞ

Eritema nodozum (EN) en sık görülen ve en iyi bilinen pannikülit formudur. Tipik olarak akut, yuvarlak veya oval, ağrılı, ülsere olmayan, 1-6 cm çaplarında, pretibial alan üzerinde bilateral olarak yerleşmiş, eritemli subkutan nodüllerle karakterizedir. Lezyonlar 3-6 hafta içinde atrofi veya skar bırakmaksızın çürük benzeri bir hiperpigmentasyon

ABSTRACT

Objective: In this study our aim was to determine demographic and clinical features, etiological factors, laboratory findings and treatment regimens of patients who were diagnosed and treated with erythema nodosum.

Methods: Thirty-three patients who were clinical and histopathological diagnosed as erythema nodosum in dermatology clinic of our university, dated between 2008 and 2014, were evaluated retrospectively.

Results: The study population consisted of 29 (87.9%) female and 4 (12.1%) male, with a mean age of 40.57 ± 13.98 years (range, 11-69 years). Most patients were found in the 30-39 age range. The most frequent localization of lesions was found in the lower extremities (54.5%). Infections (30.3%) were the most common identified etiologic factors followed by drugs (12.1%), pregnancy (6.1%), Behçet's disease (6.1%) and sarcoidosis (3.1%). The mean duration of disease was 12.60 days. 72.7% of patients were admitted as the first episode. The mean hospitalization time was 8.93 days.

Conclusion: The etiology of erythema nodosum varies from country to country. The most common etiological factor was found idiopathic (42.4%) in our study. However, etiologic factors are similar in all studies, only showed differences in the rankings. No showed significant difference between clinical, laboratory, histopathological findings and treatment.

Key words: Erythema nodosum, etiology, clinic, demographic, treatment

bırakarak iyileşirler. Eski lezyonlar ve yeni lezyonlar bir arada görülebilir [1,2]. Herhangi bir yaşta görülebilse de en sık 2.- 4. dekadlarda görülür. Yapılan çalışmalarda kadınlarda erkeklerden 3-6 kat daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Bütün ırklarda görülebilir [1,3]. Bakteri, virüs ve kimyasal maddeler gibi antijenik uyarılara karşı gecikmiş bir hipersensitivite reaksiyonu olduğu kabul edilmektedir [1]. Etiyolojide enfeksiyonlar, ilaçlar, maligniteler, sis-

temik inflamatuvar hastalıklar ve gebeliğin olduğu oldukça geniş bir spektrum vardır. Bununla beraber genellikle idiopatik görülmektedir [1,2]. Histopatolojik olarak subkutan doku ve derin dermiste vaskülitiz septal pannikülit görülürken epidermis normal görünümündedir. Erken dönem lezyonlarda nötrofilik perivasküler reaksiyon gözlenir. Geç dönem lezyonlarda fibrozis, periseptal granülasyon dokusu, lenfositler ve multinükleer dev hücreler görülür. Ayrıca periferik dolaşımda artmış nötrofil dolaşımı reaktif oksijen üretimini artırarak doku hasarına yol açmaktadır [2-4].

Bu çalışmada kliniğimizde EN tanısıyla tanı, takip ve tedavileri yapılan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi, etiyolojik faktörlerin araştırılması, laboratuvar bulguları ve tedavi rejimlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Çalışmamızda 2008-2014 yılları arasında üniversitemiz dermatoloji kliniğinde yatırılıp takip edilen, klinik ve histopatolojik olarak EN tanısı almış toplam 33 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta verileri epikriz ve hasta dosyaları taranarak elde edildi. Olgularda yaş, cinsiyet, EN süresi, EN başlangıç yaşı, eşlik eden hastalık, lezyonların yerleşim yeri, atak sayısı, laboratuvar bulguları ve uygulanan tedaviler değerlendirildi. Hastalarda EN etiyolojisine yönelik olarak yapılan tam kan sayımı, Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), antistreptolizin-O (ASO), C-reaktif protein (CRP) ve romatoid faktör (RF) düzeyleri, paterji testi, karaciğer Fonksiyon testleri (KCFT), böbrek fonksiyon testleri, salmonella ve brusella serolojisi, boğaz-kan ve idrar kültür sonuçları, tam idrar tahlili, hepatit markırları, antinükleer antikor (ANA) sonuçları değerlendirildi. Gerekli durularda tümör markırları, periferik yayma ve batın-pelvik ultrasonografi yapıldı. Lökosit sayısı $>10.200 /\text{mm}^3$, Ateş $>37,7^\circ\text{C}$, ESH $>20 \text{ mm/saat}$, CRP $>0.8 \text{ mg/dL}$, ALT $>35\text{U/L}$, AST $>40\text{U/L}$ ve PPD $>10 \text{ mm}$ değerleri patolojik kabul edildi. Başvuru tarihinden dört hafta öncesine kadar tanımlanan ilaçlar ve streptokokal enfeksiyonlar ile bir hafta öncesine kadar tanımlanan viral enfeksiyonlar veya gribal enfeksiyon gibi üst solunum yolları enfeksiyonları (ÜSYE), boğaz kültürünün pozitif olması veya ASO titresinin yüksek bulunması etiyolojik faktörler (poststreptokokal EN) olarak kabul edildi. Tüberküloz tanısı akciğer grafisi,

PPD, balgamda ARB ve göğüs tüberküloz bölümü ile beraber değerlendirilerek konuldu. Sarkoidoz tanısı klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguların varlığı ve göğüs tüberküloz kliniği ile konsültasyon sonucuna göre yapıldı. Behçet hastalığı tanısı Uluslararası Behçet Çalışma Grubunun tanı kriterleri ile konuldu. EN'nin en az bir aylık iyileşme süreci sonrasında tekrarlaması atak olarak kabul edildi. Tüm olgularda EN lezyonlarına ve sekonder olgularda altta yatan hastalığa yönelik tedaviler uygulandı. Lezyonlarda ortalama 1-2 hafta içinde gerileme olan hastalar tedavileri düzenlendikten sonra taburcu edildi ve kontrole çağrıldı.

İstatistiksel analiz hesaplamaları SPSS 15.0 programı ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm SD, kategorik değişkenler ise % olarak belirtildi. Kategorik ve sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde $p<0,05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 11 ile 69 yıl arasında olup ortalama yaş $40,57\pm 13,98$ yıl olarak bulundu. Hastalar en çok 30-39 yaş aralığında (%33,3) ve 40-49 yaş aralığında (%27,3) saptandı. Hastaların 29'u (%87,9) kadın, 4'ü (%12,1) erkek idi. EN Kadınlarda 7,25 kat daha sık görüldü. Lezyonların en sık yerleşim yeri %54,5 ile alt ekstremiteler iken %45,5'inde hem alt ekstremitelerde hem de üst ekstremitelerde lezyon vardı. Etiyolojide en sık %30,3 ile enfeksiyonlar (ÜSYE ve idrar yolu enfeksiyonları) görülürken bunu ilaçlar (%12,1), gebelik (%6,1), Behçet hastalığı (%6,1) ve Sarkoidoz (%3,1) takip ediyordu. İlaçlara bağlı EN olan hastalarda 3 hastada oral antibiyotik ve analjezik kullanımı, 1 hastada oral kontraseptif kullanımı öyküsü mevcuttu. Hastaların %42,4'ünde etiyolojik faktör saptanamadı. Hastalarda sistemik bulgu olarak ateş (n=8), artralji (n=5), halsizlik (n=7) ve öksürük (n=3) saptandı. Laboratuvar sonuçlarında lökositoz (%48,5), CRP yüksekliği (%81,8), Sedimentasyon yüksekliği (%81,8), ASO yüksekliği (%33,3) ve KCFT'inde yükseklik (%9,1) saptandı. Hastalık süresi 2 ile 25 gün arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 12,60 gün olarak bulundu. Rekürrens sıklığı 1-6 atak arasında olup ortalama 1,84 atak olarak bulundu. Hastaların %72,7'sinde ilk atak şeklinde başvuru olmuştu. Hastanede yatış süreleri 3-35 gün arasında olup ortalama 8,93 gün olarak bulundu.

Tedavi olarak hastalara etiyoloji ve bulgulara göre kolşisin, sistemik steroid, potasyum iyodür, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve antibiyotik tedavileri ve bunların kombinasyonları verildi. Hastaların demografik ve klinik verileri tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik verileri

Parametreler	Hasta (n) Ort±SD	%
Yaş (yıl)	40.57±13.98	
Yatış süresi (gün)	8.93±6.40	
Cinsiyet		
Kadın	29	87.9
Erkek	4	12.1
Eşlik eden hastalık		
Hipertansiyon	4	12.1
Rekürren aftöz stomatit	2	6.1
Bronşiektazi	1	3
Astım	1	3
Üveit	1	3
Down Sendromu	1	3
Lokalizasyon		
Alt ekstremit	18	54.5
Üst ve alt ekstremit	15	45.5
Etiyoloji		
İdiyopatik	14	42.4
Enfeksiyon	10	30.3
İdrar yolu enfeksiyonu	3	9.1
İlaçlar	4	12.1
Gebelik	2	6.1
İnflamatuvar hastalık		
Sarkoidoz	1	3
Behçet hastalığı	2	6.1
Atak sayısı	1.84±1.67	
Hastalık süresi (gün)	12.60±4.98	
Sistemik Bulgular		
Ateş	8	24.2
Atralji	5	15.2
Halsizlik	7	21.2
Öksürük	3	9.1
Laboratuvar Bulgusu		
Lökositoz	16	48.5
Sedim yüksekliği	27	81.8
CRP yüksekliği	27	81.8
ASO yüksekliği	11	33.3
KCFT yüksekliği	3	9.1
Tedavi		
Kolşisin	13	39.4
Sistemik kortikosteroid	14	42.4
Potasyum iyodür	2	6.1
NSAİİ	25	75.8
Antibiyotik	20	60.6

Ort ± SD: Ortalama ± Standart deviasyon, NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç

TARTIŞMA

Eritema nodozum çeşitli uyarıların tetiklediği reaktif bir süreç olup klinik olarak en sık görülen septal pannikülitir. Genç kadınlarda daha sık görülmektedir. 20-30 yaş arasında pik yapar [3,5]. Vakaların %55’i idiyopatik olup en sık nedenler enfeksiyonlar (streptokok, tüberküloz, yersiniyozis, üst solunum yolu enfeksiyonları), ilaçlar (oral kontraseptifler, penisilin, sülfonamidler), sarkoidoz, İnflamatuvar bağırsak hastalıklarından (İBH), gebelik ve Hodgkin lenfoma gibi malignitelerdir. Altta yatan hastalıklar coğrafik bölgeye göre farklılık gösterebilir [1,2]. Çocuklarda en sık etiyolojik faktör coğrafik bölgeye bağlı endemik enfeksiyonlar ve streptokokal enfeksiyonlar iken yetişkinlerde ilaçlar, sarkoidoz ve İBH’dir [4,5]. EN patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, fakat subkutan yağ dokusu septumlarının venüllerinde immün komplekslerin birikimi sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca genetik bir eğilim de vardır [5]. Ani başlayan, simetrik, hassas, eritemli, sıcak nodül ve plaklar oldukça karakteristiktir. Lezyonlar en sık bacaklara yerleşim gösterir. Bunun dışında uyluk ve önkollarda sıklıkla tutulur. Gövde, boyun ve yüz tutulumu nadirdir. Diğer pannikülitlerden farklı olarak ülserasyon görülmez. Akut ataklarda ateş, yorgunluk, atralji, baş ağrısı, öksürük, karın ağrısı, bulantı veya diyare görülebilir. Episkleral lezyonlar ve konjoktivit’de eşlik edebilir [1,3]. Lezyonlar birkaç gün veya haftadan sonra skar bırakmadan, çürük rengi bir hiperpigmentasyon bırakarak, yavaş yavaş iyileşmeye başlar [1]. EN’un spesifik bir tedavisi olmayıp eğer altta yatan bir hastalık varsa buna göre planlanır. Yatak istirahati ile birlikte NSAİİ (indometazin ya da naproksen), potasyum iyodür (günde 3 kez, suya veya portakal suyuna, 2-10 damla, günlük 400-900 mg), sistemik steroidler, kolşisin, dapson, hidrokliklorokin, metotreksat, talidomid ile son dönem çalışmalarda özellikle aktif İBH olanlarda biyolojik ajanların kullanımı yer almaktadır [3-5].

Öz ve ark’larının 2012 yılında, EN’li 66 hastada yaptığı çalışmada; hastaların yaşları 7-81 arasında (ortalama 42,22±16,03) ve kadınlarda 2,5 kat daha sık olduğu bildirilmiş. Etiyolojide en sık Behçet hastalığı, ilaç (aspirin, asetaminofen, NSAİİ, oral kontraseptifler, atenolol vs.), sarkoidoz, ÜSYE, otoimmün hastalık, gebelik ve tüberküloz bulunmuşken, Hastaların %21’inde etiyoloji saptanama-

mıştır. Etiyolojisi belli olan hastalarda CRP ve ESR yüksekliği, RF ve ASO pozitifliği görülmüş. Tedavi olarak hastalara NSAİİ (n=9), kolşisin (n=14), steroid (n=4, Behçet hastalığı), interferon (n=1) ve azotiyopürin (n=1) verilmiş ve hastaların %16'sında spontan gerileme görülmüştür [6].

Adışen ve ark.'larının EN tanılı 72 hastada yaptığı çalışmada yaş ortalaması 40,16, K/E=2,4 olarak saptanmıştır. Hastaların %41,6'sında herhangi bir etiyolojik faktör bulunmazken, etiyolojide en sık %33,3 ile enfeksiyonlar ve bunun dışında Behçet hastalığı, ilaçlar, sarkoidoz ve gebelik bulunmuştur. Hastaların %76,8'inde tek atak, %18'inde 2'den fazla atak olduğu, lezyonların en sık bacaklarda (%93) yerleşim gösterdiği bildirilmiştir. Laboratuvar değerlerinde lökositoz (%33,3), ESH yüksekliği (%65,2), ASO yüksekliği (%18), CRP yüksekliği (%31,9) ve PPD pozitifliği bulunmuştur [7].

Mert ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada 50 hasta değerlendirilmiştir. Yaş ortalaması 38 ve kadınlarda 6 kat daha sık bulunmuştur. Hastaların %54'ünde etiyolojik sebep saptanmıştır. En sık poststreptokokal, sarkoidoz, İBH, Behçet hastalığı ve gebelik tespit edilmiş olup hastalarda anormal akciğer grafisi, lökositoz, ESH ve CRP yüksekliği gibi laboratuvar değişiklikleri ile ateş, öksürük, boğaz ağrısı gibi sistemik bulgular bildirilmiştir [8].

Otuzdokuz EN'li çocuk hastada yapılan bir çalışmada 21 kadın 18 erkek toplam 39 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların %62'si 7-12 yaş aralığında olup ortalama yaş 11,3, ortalama hastalık süresi 6,6 gün olarak bulunmuştur. Hastaların %56,4'ünde etiyoloji tespit edilmiş olup en sık sırasıyla streptokokal enfeksiyon, tularemi, latent tüberküloz, pulmoner tüberküloz, Behçet hastalığı, Sitomegalovirüs Giardia lambiya ve sarkoidoz saptanmıştır. Hastalarda lökositoz (%41), CRP yüksekliği (%68,5) ve ESH (%60) yüksekliği bulunmuştur [9].

Singapurda yapılan bir çalışmada; 4-70 yaş arası (en çok 21-30 yaş aralığı) 75 hasta değerlendirilmiş ve kadınlarda 6,5 kat daha sık görülmüştür. Etiyolojide en sık ÜSYYE, tüberküloz, gebelik, Behçet hastalığı, gonore, varisella saptanırken hastaların %60'ında etiyoloji saptanamamıştır. Hastaların artralji (%12), ateş (%11), yorgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybı (%7) görülürken geri kalan hastalarda (%70) herhangi bir semptom saptanamamıştır. Labo-

ratuvar değerlerinde 3 hastada beyaz küre yüksekliği, 11 hastada sedimentasyon yüksekliği, 7 hastada ASO yüksekliği, tüberkülozlu 2 hastada anormal akciğer grafisi ve pozitif Mantoux testi saptanmıştır. Hastalara tedavi olarak NSAİİ (n=40, indometazin, mefenamik asit veya ibuprofen), potasyum iyodür (n=11), kolşisin (n=11), ve oral prednizolon (n=18, 20mg/gün, 7 gün) verilmiş ve bazı hastalarda kombine tedaviler uygulanmıştır. Hastaların çoğunda lezyonların 2-4 hafta içinde düzeldiği bildirilmiştir [10]. Daoud ve ark.'larının 103 EN hastasında yaptığı çalışmada kadınlarda 5 kat daha fazla görülürken ortalama yaş 36,5 yıl olduğu bulunmuştur. Hastaların %22,3'ünde etiyolojik bir neden bulunmamıştır. En sık görülen etiyolojik sebepler sırasıyla poststreptokokal enfeksiyon, tüberküloz, Crohn hastalığı, Behçet hastalığı ve sarkoidoz bulunmuş [11]. İtalya'da 2010 yılında yapılan bir çalışmada 124 EN'li hastada ortalama yaş 39,5 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların %58,8'inde herhangi bir etiyoloji faktör saptanmıştır. Bunlar sırasıyla enfeksiyonlar, ilaçlar, sistemik hastalıklar ve gebelik olarak bildirilmiştir [12].

Çalışmamızda hastaların çoğu 30-39 yaş aralığında olup kadın/erkek oranı 7,25:1 olarak bulundu. Lezyonların en sık alt ekstremitelerde saptandı. Hastaların %42,4'ünde etiyolojik bir faktör bulunmadı. Etiyolojisi saptanamalarda sırasıyla en sık enfeksiyonlar, ilaçlar, gebelik, Behçet hastalığı ve sarkoidoz bulundu. Hastalarda ateş, atralji, halsizlik ve öksürük gibi sistemik bulgular saptandı. Laboratuvar sonuçlarında lökositoz, CRP, sedimentasyon, ASO yüksekliği ve KCFT'sinde yükseklik saptandı. Ortalama hastalık süresi 12,60 gün, rekürrens sıklığı ortalama 1,84 olarak bulundu. Hastaların %72,7'sinde ilk atak şeklinde başvurmuştu. Tüm çalışmalarda etiyolojik faktörler benzer olup sıralamada farklılık gösteriyordu. Klinik, laboratuvar, histopatolojik bulgular ve tedavi uygulamaları arasında belirgin bir farklılık görülmedi. Sonuç olarak çalışmamızdaki mevcut bulgular dünyanın farklı bölge ve ülkelerden bildirilen çalışmalarla benzerlik gösteriyordu.

KAYNAKLAR

1. Patterson JW. Panniculitis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV editors. Dermatology. 3st ed. Elsevier 2012. p.1641-1645.

2. Mana J, Marcoval J. Erythema nodosum. *Clin Dermatol* 2007;25:288-294.
3. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:163-183.
4. Gilchrist H, Patterson JW. Erythema nodosum and erythema induratum (nodular vasculitis): diagnosis and management. *Dermatol Ther* 2010;23:320-327.
5. Blake T, Manahan M, Rodins K. Erythema nodosum - a review of an uncommon panniculitis. *Dermatol Online J* 2014;20:22376.
6. Öz A, Aydoğan K, Adım ŞB, et al. Erythema Nodosum Epidemiology: 5-Years Retrospective Study. *Turk J Dermatol* 2012;6:87-90.
7. Adışen E, Şeker Ü, Gürer MA. Etiologic Factors in Erythema Nodosum. *Türkderm* 2008;42:113 -117.
8. Mert A, Ozaras R, Tabak F, et al. Erythema nodosum: an experience of 10 years. *Scand J Infect Dis* 2004;36:424-427.
9. Teke TA, Tanır G, Bayhan Gİ, et al. Erythema nodosum in children: evaluation of 39 patients. *Turk J Pediatr* 2014;56:144-149.
10. Tay YK. Erythema nodosum in Singapore. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:377-380.
11. Daoud L, El Euch D, Ben Tekaya N, et al. Erythema nodosum: profile in a Tunisian teaching hospital. *Tunis Med* 2007;85:1020-1024.
12. Papagrigoraki A, Gisoni P, Rosina P, et al. Erythema nodosum: etiological factors and relapses in a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol* 2010;20:773-777.