

# Έμμονο επηρμένο ερύθημα. “Ένας κλινικός δείκτης εσωτερικής ή υποκείμενης νόσου;”

Τασούλα Ε.

Σταυρόπουλος Π.Γ.

Ρηγόπουλος Δ.

Κατσάμπας Α.

Α΄ Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων “Α. Συγγρός”, Αθήνα

## Περίληψη

Το έμμονο επηρμένο ερύθημα είναι μια σπάνια, χρόνια ηευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα. Χαρακτηρίζεται από βλατίδες και οζίδια συμμετρικά στα άκρα. Συνδέεται με πολλαά συστηματικά νοσήματα των οποίων και μπορεί να αποτελέει την πρώτη κλινική εκδήλωση. Η διάγνωση τίθεται από τα κλινικοϊστοπαθολογικά ευρήματα. Η νόσος ακολουθεί χρόνια πορεία με εξάρσεις και υφέσεις. Θεραπεία εκλογής είναι η δαψόνη. Στην παρούσα εργασία ανασκοπούνται όλα τα συστηματικά νοσήματα που συνδέονται με τη νόσο, την κλινική εικόνα τα ιστοπαθολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα, καθώς και τη θεραπευτική προσέγγιση. Ο κλινικός πρέπει να είναι ενήμερος για αυτή τη σπάνια συγκεκριμένη οντότητα και να θέτει σε διαρκή παρακολούθηση τον ασθενή του τόσο για την επίτευξη ασφαλούς διάγνωσης, όσο και για την πορεία της υποκείμενης νόσου, καθότι σε κακοήθειες του αιμοποιητικού ιστού το έμμονο επηρμένο ερύθημα αποτελεί αρνητικό προγνωστικό δείκτη.

## *Erythema Elevatum Diutinum (EED)*

*Tasoula E., Stavropoulos P.G., Rigopoulos D., Katsambas A.*

## Summary

Erythema elevatum diutinum (EED) is a rare chronic leukocytoclastic vasculitis. This rare entity is characterized by papules or nodules distributed symmetrically about the extremities. EED is associated with many systemic diseases and may be the the first manifestation. Diagnosis is achived by clinicohistopathologic findings. It has a chronic course with relapses. Physicians should be aware and make the evaluation to confirm associated disease. Therapeutically the drug of choice is dapson. When there is association with myelodysplastic syndrome EED is a poor prognostic cutaneous marker.

**ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ** • Έμμονο επηρμένο ερύθημα, ιστοπαθολογικά ευρήματα, συνδεόμενα νοσήματα

**KEY WORDS** • Erythema elevatum diutinum, associated diseases, histopathologic findings

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το έμμονο επηρμένο ερύθημα (ΕΕΕ) αποτελεί μία σπάνια μορφή χρόνιας δερματικής αγγειίτιδας. Κατατάσσεται στις ουδετεροφιλικές δερ-

ματοπάθειες του χορίου με αγγειίτιδα.<sup>1</sup> Πρωτοπεριγράφηκε από τον Hutchinson το 1878 και το 1889 από τον Bury. Το όνομα δόθηκε από τους Radcliffe-Cracker και Williams το 1894 οι οποίοι παρατήρησαν ομοιότητες μεταξύ των 2 τύπων. Η διαφορά έγκειται ότι στον τύπο

του Hutchinson προσβάλλονται ηλικιωμένοι άνδρες ενώ στον τύπο του Bury νέες γυναίκες με συνυπάρχουσα ρευματική νόσο. Η νόσος αποτελεί αυτόνομη οντότητα ανεξάρτητα από την υποκείμενη νόσο<sup>2-5</sup> και είναι συνήθως ασυμπτωματική. Σε ορισμένες περιπτώσεις πρώιμες βλάβες μπορεί να συνοδεύονται από κνησμό, αίσθημα καύσου ή νυγμών, ενώ παλαιότερες από ευαισθησία στην αφή. Οι ασθενείς συχνά αναφέρουν αρθραλγία, πυρετό ή άλλα συστηματικά συμπτώματα. Προσβάλλονται άτομα που βρίσκονται στην 4<sup>n</sup>-6<sup>n</sup> δεκαετία της ζωής της με μικρή υπεροχή των ανδρών έναντι των γυναικών. Στην περίπτωση ΕΕΕ σε συνδυασμό με HIV λοίμωξη ο μέσος όρος ηλικίας είναι μικρότερος, περίπου γύρω στα 35 έτη.<sup>6</sup>

## ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Είναι πάθηση αγνώστου αιτιολογίας η οποία φαίνεται ότι σχετίζεται με εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στα μικρά αγγεία, για να ακολουθήσει στη συνέχεια μια αλυσίδα αντιδράσεων και τελικά την αγγειακή βλάβη. Πολλοί ερευνητές θεωρούν ως πιθανά αίτια το σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων στα πλαίσια λοιμώξεων (στρεπτοκοκκικής) και ρευματοειδούς νόσου. Το ΕΕΕ συσχετίζεται με ποικιλία αυτοάνοσων και άλλων παθήσεων, όπως ρευματοειδή αρθρίτιδα, ερυθηματώδη λύκο, χρόνια λεμφογενή λευχαιμία, Β-λέμφωμα, IgA παραπρωτεϊναιμία (IgA γαμμαπάθεια, IgA μύελωμα), μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, ελκώδη κολίτιδα, νόσο Crohn, γαγγραινώδες πυόδερμα, υποτροπιάζουσα πολυχονδρίτιδα, σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, εντεροπάθεια στη γλουτένη, κοκκιωμάτωση Wegener, ερπητοειδή δερματίτιδα, λοιμώξεις (βακτηριακές, ιογενείς όπως φυματίωση, ηπατίτιδα), σύφιλη και διάφορες κακοήθειες (γλοίωμα, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, καρκίνο μαστού).<sup>7-22</sup> Έχει αναφερθεί συσχέτισή της με διήθηση του πνεύμονα.<sup>23</sup> Επίσης ο ρόλος στο σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας έχει αναγνωριστεί ως αιτιολογικός παράγοντας είτε δρώντας άμεσα ως διεγερτικός παράγοντας είτε έμμεσα στα πλαίσια της λοίμωξης. Στην κατηγορία αυτών των ασθενών οι κλινικοί πρέπει να έχουν την οντότητα αυτή υπόψιν τους όχι μόνο γιατί μπορεί να αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση αλλά γιατί συγχέεται κλινικά με το σάρκωμα Kaposi και τη βακτηριακή αγγειομάτωση.<sup>24</sup> Οι ασθενείς αυτοί προσβάλλονται από τους ιούς της ηπατίτιδας Β, C, κυτταρομεγαλοϊό συχνότερα συγκριτικά με άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις.

Ειδικότερα το ΕΕΕ μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση εσωτερικής κακοήθειας. Παρότι η παθογένεια

στο ΕΕΕ δεν είναι γνωστή πιστεύεται ότι αποτελεί νόσο ανοσοσυμπλεγμάτων με επαναλαμβανόμενο κύκλο εναπόθεσης-φλεγμονής-επούλωσης. Παρόμοιες βλάβες αναπτύσσονται στα πλαίσια στρεπτοκοκκικής λοίμωξης ή αυτοάνοσης πάθησης. Χαρακτηριστικές παρόμοιες δερματικές βλάβες αναπαράχθηκαν σε ασθενείς με ΕΕΕ μετά από ενδοδερμική ένεση στρεπτοκοκκικού αντιγόνου<sup>25,26</sup> υποδεικνύοντας ότι η δερματοπάθεια πιθανόν να συνιστά μία αντίδραση υπερευαισθησίας στα αντιγόνα του στρεπτοκοκκου. Άλλες μελέτες είχαν τα ίδια αποτελέσματα σε ποικιλία βακτηριακών αντιγόνων.<sup>27</sup> Η θεωρία υπέρ λοιμώδους αιτιολογίας ενισχύεται στις περιπτώσεις ασθενών με HIV και ΕΕΕ με την ανταπόκριση τους στην αντική θεραπεία και τη διαψήνη.<sup>28</sup> Το ΕΕΕ μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση μιας κακοήθειας του αιμοποιητικού συστήματος αρκετά χρόνια πριν αυτή εμφανιστεί.<sup>29</sup> Οι Duperrat και Rappaport αναφέρουν περίπτωση ασθενούς με πολλαπλούν μύελωμα που εμφανίστηκε 4 χρόνια μετά.<sup>30</sup> Επίσης η εμφάνισή του αναφέρεται ως κακός προγνωστικός δείκτης στο μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο με δυσμενή εξέλιξη της νόσου.<sup>31</sup>

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Το ΕΕΕ χαρακτηρίζεται από επίμονες συμμετρικές ομαλές ευαίσθητες κόκκινες -ερυθροκαφέ ή ιώδεις βλατίδες και όζους που συνενώνονται και σχηματίζουν μεγαλύτερες πλάκες ή όζους. Υπάρχει εκλεκτική κατανομή των βλαβών στις εκτατικές επιφάνειες των άκρων, οι οποίες συγκεκριμένα εντοπίζονται στις αρθρώσεις, όπως δάχτυλα, χέρια, αγκώνες, αστράγαλους, γόνατα.<sup>29,32</sup> Οι βλάβες φείδονται των βλεννογόνων και του κορμού, μπορεί όμως να προσβληθούν το πρόσωπο και τα αυτιά. Παλάμες και πέλματα αποτελούν σπανιότατη εντόπιση. Είναι δυνατόν να εμφανιστούν με φυσαλίδες,<sup>33</sup> αιμορραγικούς όζους, εξελκώσεις,<sup>34</sup> δικτυωτή πελιδνώση<sup>35</sup> ή ακόμα και βλάβες που μοιάζουν με ξανθώματα.<sup>36,37</sup> Οι πρώιμες βλάβες ξεκινούν ως μαλακές ερυθηματώδεις ή πορφυρές βλατίδες ή πλάκες που στη συνέχεια γίνονται σκληρές ερυθρο-καφέ ιώδεις ινώδους σύστασης όζοι με μέγεθος που μπορεί ακόμα και να φτάσει αρκετά εκατοστά και να εξελκωθούν.<sup>38</sup> Στις περιπτώσεις αυτές οι όζοι μπορεί λανθασμένα να εκληφθούν ως νεοπλασματικές εξεργασίες.<sup>39</sup> Παρόμοιες οζώδεις βλάβες με παλαμο-πελματιαία εντόπιση έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με HIV<sup>40,41,42</sup> και σε Β-λέμφωμα.<sup>43</sup>

## ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ-ΑΝΟΣΟ- ΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ

Ιστοπαθολογικά οι πρώιμες βλάβες χαρακτηρίζονται από ουδετεροφιλική περιαγγειακή διήθηση με εναπόθεση ινικής στο ανώτερο και μεσαίο χορίο, ενδοθηλιακή διάταση και λευκοκυτταροκλασία. Πολυμορφοπύρνα ουδετερόφιλα μακροφάγα, ιστοκύτταρα, λευκοκυτταροκλασία χορίου και σπάνια πωσινόφιλα μπορεί να περιβάλλουν τα αιμοφόρα αγγεία στα πρώιμα στάδια. Ένα άλλο χαρακτηριστικό στην πρώιμη φάση είναι το οίδημα του θηλώδους χορίου σε τέτοιο βαθμό που κλινικά βλέπουμε ψευδοφουσαλιδοποίηση. Υπάρχει ομοιότητα με το σύνδρομο Sweet μόνο που σε αυτήν την περίπτωση δεν έχουμε συνήθη λευκοκυτταροκλασία ή αγγειίτιδα. Με την εξέλιξη των βλαβών τα ιστοκύτταρα εμφανίζονται σε μεγαλύτερη αναλογία. Στις όψιμες βλάβες παρατηρείται συνδυασμός κοκκιωματώδους αντίδρασης και επούλωσης του δέρματος με πολλαπλασιασμό των ατρακτοειδών κυττάρων του χορίου με παρουσία ή όχι πολυπύρνων γιγαντοκυττάρων. Στο στάδιο αυτό η ιστολογική εικόνα μοιάζει με σκληρυντικό αιμαγγείωμα, διάφορες μορφές ινώδους ιστοκυττώματος ή ακόμα και με δερματοϊνοσάρκωμα. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί καταστροφή των αγγείων με παρουσία διευρυσμένων αγγείων με υπερτροφικά ενδοθηλιακά κύτταρα ή ακόμα και επιθηλιακή νέκρωση. Η ανωτέρω ιστολογική εικόνα είναι δυνατόν να συγχέεται με σάρκωμα Karosi, βακτηριδιακή αγγειομάτωση και ακόμα περισσότερο σε ασθενείς με HIV λοίμωξη. Σε χρόνιες βλάβες μπορεί να παρατηρηθούν ξανθωματικά ιστοκύτταρα, εξωκυττάρια εναποθέσεις χοληστερόλης (υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι οι εναποθέσεις είναι ενδοκυττάρια<sup>44</sup>) παραδίνοντας στις βλάβες μια κίτρινη ξανθωματώδη όψη καθώς επίσης και όζοι που προέρχονται λόγω ίνωσης του χορίου. Η ίνωση είναι αποτέλεσμα της χρόνιας αγγειίτιδας του χορίου γι' αυτό το λόγο οι περιοχές με την αγγειίτιδα πρέπει να αναγνωριστούν προκειμένου να διαφοροδιαγνωστεί η νόσος από άλλες ουδετεροφιλικές δερματοπάθειες με τις οποίες παρουσιάζει ομοιότητες.

Στην προσπάθεια να διαφοροποιηθεί το ΕΕΕ από άλλες παθήσεις υποβοηθούν ανοσοϊστοχημικές χρώσεις. Χρησιμοποιούνται δείκτες για το αγγειακό ενδοθήλιο και νεοπλασιών του όπως Mac 387, CD34, α-SMA(alpha-smooth muscle actin), LANA, CD68, TGFB, VEGF, CD31, παράγοντας VIIa και παράγοντας XIIIa. Δείκτες όπως Mac 387, CD34 α-SMA βάζουν θετικά τα ατρακτοειδή κύτταρα που αποτελούνται από ιστοκύτταρα, ινοβλάστες και μυοϊ-

νοβλάστες χωρίς κάποια απ' αυτά να είναι ειδικά. Τυποποιούν όμως την ινώδη αντίδραση που παρατηρείται στο όψιμο στάδιο.<sup>45</sup> Το αγγειακό ενδοθήλιο στο ΕΕΕ βάφεται θετικό με CD31, CD34, VEGF και παράγοντα VIIa και αρνητικό για τους παράγοντες XIIIa, TGFB, και LANA (latency-associated-nuclear-antigen) του ερπητοϊού HHV8. Η CD68 είναι θετική όταν υπάρχει περιαγγειακή ιστοκυτταρική διήθηση. Παρόμοια πάντως θετικά και αρνητικά αποτελέσματα παρατηρούνται και σε άλλες παθήσεις όπως στη λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, το τριχοειδές αιμαγγείωμα και το δερματοϊνώμα.<sup>27</sup>

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του ΕΕΕ βασίζεται στις χαρακτηριστικές δερματικές αλλοιώσεις και στα ιστοπαθολογικά ευρήματα. Ασθενείς με πιθανές βλάβες για ΕΕΕ πρέπει να εξετάζονται για πιθανές στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, ηπατίτιδα, τρεπονηματική νόσο, μόλυνση με HIV, μονοκλωνικές γαμμαπάθειες, αυτοάνοσα νοσήματα του κολλαγόνου, εντεροπάθεια ευαίσθητη στην γλουτένη καθώς και για άλλες αυτοάνοσες παθήσεις.

Η διαφοροδιάγνωση γίνεται ανάμεσα σε μεγάλη ομάδα νοσημάτων και περιλαμβάνει το σύνδρομο Sweet, το γαγγραινώδες πυόδερμα, το πωσινόφιλο κοκκίωμα, το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα, το πολύμορφο ερύθημα, τον ομαλό λειχήνα, το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, το δακτυλιοειδές κοκκίωμα, την όψιμη δερματική πορφυρία, το ινώδες ιστοκυττάρωμα ή δερματοϊνώμα, την βακτηριακή αγγειομάτωση, το σάρκωμα Karosi, το ξάνθωμα, το νεκροβιωτικό ξανθοκοκκίωμα και την πολυκεντρική δικτυοϊστοκυττάρωση. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται από τον κλινικό και τον ιστοπαθολογικό έλεγχο.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η πορεία της νόσου είναι χρόνια και υποτροπιάζουσα, ενώ η διάρκεια της νόσου κυμαίνεται από 5 έως και 35 χρόνια παρουσιάζοντας εξάρσεις και υφέσεις.<sup>1</sup> Βελτίωση παρατηρείται όταν γίνει θεραπεία της υποκείμενης νόσου ή της συνοδού λοίμωξης. Θεραπεία πρώτης εκλογής είναι η δαψόνη ή οι σουλφοναμίδες.<sup>46,47</sup>

Οι βλάβες όμως υποτροπιάζουν με την διακοπή της δαψόνης. Στους ασθενείς με HIV η αντιμετροϊκή αγωγή είναι αποτελεσματική όταν συνδυάζεται με δαψόνη. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με

δαψώνη μειώνεται όταν η νόσος είναι στο ινωτικό στάδιο. άλλες θεραπείες στο έμμοιο επιρμημένο ερύθημα είναι η νιασιναμίδη και τετρακυκλίνη,<sup>48</sup> η κολχικίνη,<sup>49</sup> οι ενδοβλαβικές εγχύσεις ισχυρών τοπικών κορτικοστεροειδών, η δια του στόματος χορήγηση κορτικοστεροειδών<sup>50</sup> και η κλωροκίνη.<sup>51</sup> Η νιασιναμίδη έχει χορηγηθεί με επιτυχία. Πιθανόν δρα ως αγγειοδιασταλτικό και έχει αντιφλεγμονώδη δράση. Ενδοβλαβικές εγχύσεις ή τοπικά ισχυρά κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι ελαττώνουν το μέγεθος των βλαβών σε ασθενείς με περιορισμένες βλάβες. Αποτελεσματική είναι και η διαλείπουσα πλάσμαφαίρεση σε ασθενείς με παραπρωτεϊναιμία. Η μακροχρόνια νόσος έμμοιο επιρμημένου ερυθήματος σχετίζεται με την υποκείμενη νόσο. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως δεν εκδηλώνουν συστηματική αγγειίτιδα. Οστεόλυση έχει αναφερθεί σε έναν ασθενή μετά από 20 ετή παρακολούθηση.<sup>52</sup>

Σπάνια χορηγούνται χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης. Δίαιτα ελεύθερης γλουτένης βοηθά στην περίπτωση που υπάρχει συνοδός νόσος του εντέρου και ακόμη περισσότερο όταν οι δόσεις της δαψώνης δεν επαρκούν.

Χειρουργική αφαίρεση των βλαβών πραγματοποιείται κυρίως για συμπτωματική ανακούφιση.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Moschella LS. Neutrophilic Dermatoses In Bologna, Mosby 2003. Jorizzo, Rapini Dermatology 2003, 1:411-423.
- Hutchinson J. On two remarkable cases of symmetrical purple congestion of the skin in patches, with induration. Br J Dermatol 1888; 1:10-15.
- Crocker HR, Williams C. Erythema elevatum diutinum. Br J Dermatol 1894;6:33-38.
- Bury JS. A case of erythema with remarkable nodular thickening and induration of skin associated with intermittent albuminuria. Illus Med News 1889;3:145-149.
- Haber H. Erythema elevatum diutinum. Br J Dermatol 1955;67:121-145.
- Fakheri A, Gupta SM, White SM, Don PC, Weinberg JM. Erythema elevatum diutinum in a patient with human immunodeficiency virus. Cutis 2001;68:41-42.
- Archimandritis AJ, Fertakis A, Alegakis G, et al. Erythema elevatum diutinum and IGA myeloma: an interesting association. BMJ 1977;11:613-614.
- Kovary PM, Dhonau H, Happle R. Paraproteinemia in erythema elevatum diutinum. Arch Dermatol Res 1977; 260:153-158.
- Nakajima H, Ikeda M, Yamamoto Y, Kodama H. Erythema elevatum diutinum complicated by rheumatoid arthritis. J Dermatol 1999;26:452-456.
- Russell Jones R, Riches P, Wood B. Erythema elevatum diutinum with IGA paraproteinaemia. Br J Dermatol 1980; 105:41-42.
- Kovary PM, Dhonau H, Happle R. Paraproteinemia in erythema elevatum diutinum. Arch Dermatol Res 1977; 260:153-158.
- Dorsey JK, Penick GD. The association of hairy cell leukaemia with unusual immunologic disorders. Arch Intern Med 1982;142:902-903.
- Walker KD, Badane AJ. Erythema elevatum diutinum in a patient with Crohn's Disease. J Am Acad Dermatol 1990; 22:948-952.
- Bernard P, Bedane C, Delroux JX, Bonneetblanc JM. Erythema elevatum diutinum in a patient with relapsing polyarthritides. J Am Acad Dermatol 1992;26:312-315.
- Buahene K, Hudson M, Mowat A, Smart L, Ormerod AD. Erythema elevatum diutinum - an unusual association with ulcerative colitis. Clin Exp Dermatol 1991;16:204-206.
- Collier PM, Neil SM, Branfoot AC, Staughton RCD. Erythema elevatum diutinum: a solitary lesion in a patient with rheumatoid arthritis. Clin Exp Dermatol 1990; 15:394-395.
- Yilmaz F, Arac M, Ciftcioglu MA, Yilmaz E. A case of erythema elevatum diutinum associated with breast carcinoma. Int J Dermatol 2005;44:948-950.
- Gerbig AW, Zala L, Hunziker T. Erythema elevatum diutinum. A rare dermatosis with a broad spectrum of associated illnesses. Hautarzt 1997; 48:113-117.
- Idemori M, Arai T. Erythema elevatum diutinum developing squamous cell carcinoma. J Dermatol 1979;6:75-80.
- Hancox JC, Wallace CA, Sanguenza OP, Graham GF. Erythema elevatum diutinum associated with lupus panniculitis in a patient with discoid lesions of chronic cutaneous lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol 2004; 50:652-653.
- Degos R. Erythema elevatum diutinum avec infiltrations lipidiques au cours d'une affection bulleuse type Duhring. Bull Soc Franc Dermatol Syphilol 1952;58:226-228.
- Planaguma M, Puig L, Alomar A, Matias-Guiu X, de Moragas JM. Pyoderma gangrenosum in association with erythema elevatum diutinum: report of two cases. Cutis 1992; 17:201-6.
- Creus L, Salleras M, Sola MA, Paez AM, Umbert P. Erythema elevatum diutinum associated with pulmonary infiltrates. Br J Dermatol 1997;137:652-653.
- Bachmeyer C, Aractingi S. Erythema elevatum diutinum with HIV-2 infection [letter]. Lancet 1996;347:1041-1042.
- Wolff HH, Scherer R, Maciejewski W, et al. Erythema elevatum diutinum. II. Immunoelectronmicroscopical study of leukocytoclastic vasculitis within the intracutaneous test reaction induced by streptococcal antigen. Arch Dermatol Res 1978;261:17-26.
- Revenga F, Vera A, Munoz A, et al. Erythema elevatum diutinum and AIDS: are they related? Clin Exp Dermatol 1997; 22:250-256.
- Wahl CE, Bouldin MB, Gibson LE. Erythema elevatum diutinum: clinical, histopathologic and immunohistochemical characteristics of six patients. Am J Dermatopathol 2005; 27:397-400.

28. Suarez J, Miguelez M, Villalba R. Nodular erythema elevatum diutinum in an HIV -1 infected woman: Response to dapsone and antiretroviral therapy. *Br J Dermatol* 1998; 138:706-723.
29. Yiannias JA, El-Azhary RA, Gibson LE. Erythema elevatum diutinum: a clinical and histopathologic study of 13 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:38-44.
30. Duperrat B, Rappaport MM. Erythema elevatum diutinum, associe a un myelome plasmocytaire diffuse. *Bull Soc Fr Dermatol* 1959;66:6-8.
31. Aractingi S, Bachmeyer C, Dombret H, Vignon-Pennmen D, Degos L, Dubertret L. Simultaneous occurrence of two rare cutaneous markers of poor prognosis in myelodysplastic syndrome: erythema elevatum and diutinum and specific lesions. *Br J Dermatol* 1994;131:112-117.
32. Hon Pak CPT, Montemarano AD, Berger T. Purpuric nodules and macules on the extremities of a young woman. *Arch Dermatol* 1998;134:232-233.
33. Vollum DJ. Erythema elevatum diutinum-Vesicular lesions and sulfone response. *Br J Dermatol* 1968;80:178-183.
34. Yamamoto T, Nakamura S, Nishioka K. Erythema elevatum diutinum associated with Hashimoto s thyroiditis and antiphospholipid antibodies. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:165-166.
35. English JSC, Smith NP, Kersay PJW, et al. Erythema elevatum diutinum -An Unusual case. *Clin Exp Derm* 1985; 10: 577-80.
36. Fort SL, Rodman OG. Erythema elevatum diutinum. *Arch Dermatol* 1977; 113:819-822.
37. High WA, Hoang MP, Stevens K, Cockerell CJ. Late stage nodular erythema elevatum diutinum. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:764-767.
38. Shanks JH, Banerjee SS, Bishop PW, et al. Nodular erythema elevatum diutinum Mimicking cutaneous neoplasms. *Histopathology* 1997;31:91-96.
39. Cockerell CJ. Non infectious inflammatory skin diseases in HIV -infected individuals. *Dermatol Clin* 1991;9:531-541.
40. Da Cunha Bang F, Weismann K, Ralfkiaer E, et al. Erythema elevatum diutinum and pre- AIDS, *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1986;66:272-274.
41. Dronda F, Gonzalez-Lopez A, Lecona M, et al. Erythema elevatum diutinum in Human immunodeficiency virus-infected patients -Report of a case and review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21:222-225.
42. Winkelmann RK. Pathology of vasculitis. In: Wolf K, Winkelmann RK, editors. *Vasculitis: Major Problems in Derm* 1980;10:31-48.
43. Futei Y, Konohana I. A case of erythema elevatum diutinum associated with B- cell lymphoma: a rare distribution involving palms, soles and nails. *Br J Dermatol* 2000; 142:116-119.
44. Kanitakis J, Cozzani E, Lyonnet S, et al. Ultrastructural study of chronic lesions of erythema elevatum diutinum: Extracellular cholesterolemia s misnomer. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:363-367.
45. Mraz JP, Newcomer VD. Erythema elevatum diutinum: presentation of a case and evaluation of laboratory and immunological status. *Arch Dermatol* 1967;96:235-246.
46. Katz SI, Gallin JI, Hertz KC, et al. Erythema elevatum diutinum: Skin and systemic manifestation, immunologic studies and successful treatment with dapsone. *Medicine* 1977; 56:443-55.
47. Cream JJ, Levene GM, Calnan CD. Erythema elevatum diutinum: an unusual reaction to streptococcal antigen and response to dapsone. *Br J Dermatol* 1971; 84:393-399.
48. Kohler IK, Lorincz AL. Erythema elevatum diutinum treated with niacinamide and tetracycline. *Arch Dermatol* 1980;116:693-695.
49. Henriksson R, Hofer P-A, Horngvist R. Erythema elevatum diutinum- A case successfully treated with colchicine. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:451-453.
50. Wilkinson SM, English JS, Smith NP, et al. Erythema elevatum diutinum: A clinicopathological study. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:87-93.
51. Kidano A. Erythema elevatum diutinum: Action heureuse de la chloroquine. *Bull Soc Fr Dermatol Syph* 1963; 70:153-155.
52. Ellabban A, Schumaker HR Jr. Erythema elevatum diutinum with extensive acro-osteolysis. *J Rheumatol* 1997; 24:1203-1205.

#### Αθήνηγογραφία: Τασούλα Ε.

Πανεπιστημιακή Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"

Ι. Δραγούμη 5, 16121, Αθήνα



# Restylane

NATURAL BEAUTY MADE IN SWEDEN

Ξεπέρασε τα **10 Χρόνια Κλινικής Εμπειρίας**  
με περισσότερες από **6.000.000** θεραπείες σε όλο τον κόσμο  
και πάνω από **60** Δημοσιευμένες Κλινικές Μελέτες.



Αξεπέραστη Τεχνολογία NASHA™  
(Non Animal Stabilized Hyaluronic Acid)  
Παγκόσμια Κατοχυρωμένη Πατέντα από την Q-Med

Για περισσότερες πληροφορίες, αποστολή ενημερωτικού, επιστημονικού υλικού, workshop, επικοινωνήστε μαζί μας στο: 210 72 14 450



**DERMACEUTICALS**  
ADVANCED SKIN PRODUCTS

Χατζηγιάννη Μέξη 2, 115 28 Αθήνα • τηλ 210-72.14.450 fax 210-72.14.470  
e-mail [dermaceu@otenet.gr](mailto:dermaceu@otenet.gr) • [www.dermaceuticals.gr](http://www.dermaceuticals.gr)