



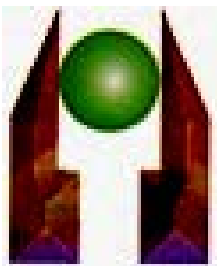
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE DERMATOPATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

**ERITEMA NUDOSO. ESPECTRO HISTOPATOLÓGICO
ESTUDIO RETROSPECTIVO DE CASOS EN 30 AÑOS
EN EL SERVICIO DE DERMATOPATOLOGÍA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOPATOLOGÍA
P R E S E N T A :
DRA. MARIBEL MARTÍNEZ FLORES

ASESOR DE TESIS: DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ



HGM

JEFA DE SERVICIO: DRA. PATRICIA MECADILLO PÉREZ

MÉXICO, D. F. FEBRERO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Páginas
1. Marco Teórico	1
1.1 Aspectos Históricos	1
1.2 Epidemiología	1
1.3 Etiología	2
1.4 Patogenia	5
1.5 Cuadro clínico	6
1.6 Diagnóstico	7
1.7 Histopatología	8
1.8 Evolución y pronóstico	10
1.9 Tratamiento	12
2. Desarrollo del estudio	14
2.1 Justificación	14
2.2 Planteamiento del problema	14
2.3 Objetivos	15
2.4 Diseño	15
2.5 Material y Métodos	16
2.5.1 Universo de trabajo	16
2.5.2 Muestra	16
2.5.3 Criterios de Inclusión	16

2.5.4 Criterios de exclusión	16
2.5.5 Organización general	16
2.5.6 Métodos estadísticos	17
2.5.7 Recursos humanos	17
2.5.8 Recursos materiales	17
3. Resultados	18
3.1 Características generales	27
3.2 Características histológicas	28
4. Discusión	34
5. Conclusiones	37
6. Apéndices	38
6.2 Iconografía	38
Bibliografía	54

1. Marco Teórico

Introducción

El eritema nudoso es un síndrome clínico agudo de inflamación de la hipodermis, de etiología múltiple, caracterizado por una erupción cutánea nodular en brotes, dolorosos, eritematosos y con incremento de la temperatura local ^{1,2,4,10.} .

1.1. Aspectos Históricos

Fue descrito por primera vez a principios del siglo XVIII por Robert William, específicamente en el año de 1798, más tarde Wilson en 1842, y Hebra en 1866. Estas descripciones clásicas no han sido mejoradas con el correr del tiempo , a excepción posiblemente de una expansión del concepto de eritema nudoso para incluir una forma diferente, migratoria que fue descrita por primera vez por Bäfverstedt y Vilanova ^{10,18,22,34.} .

1. Marco Teórico

1.2. Epidemiología

El Eritema nudoso puede presentarse a cualquier edad, en ambos sexos y en todos los grupos raciales. No obstante es mas frecuente en las mujeres y sobre todo jóvenes; contemplándose una mayor incidencia entre los 20 y 40 años. Aunque no se limita a ninguna entidad geográfica en especial; la prevalencia de ciertas causas pueden variar según la localización ^{2,3,4,5,7}.

1.3. Etiología

Es de etiología múltiple y se caracteriza por la presencia de múltiples nódulos subcutáneos que se localizan preferentemente en extremidades inferiores y con menos frecuencia en brazos y otras zonas de la superficie cutánea ^{6,10,11,12,13,19,60}.

En México las causas mas frecuentes son:

- a) Infecciones bacterianas (tuberculosis y estreptococo)
- b) Infecciones virales
- c) Infecciones micóticas
- d) Fármacos (sulfonamidas, bromuros, yoduros, y anovulatorios)
- e) Enfermedades malignas (linfoma y leucemia)

Tuberculosis .

Se presenta especialmente en menores de 30 años. En algunos casos la presentación de las lesiones cutáneas suele ser concomitante con el viraje de la prueba de la tuberculina. En nuestro país, todavía hoy constituye una causa importante de esta enfermedad ^{22,23,24}.

Infecciones estreptocócicas

El agente etiológico mayormente implicado en la producción de eritema nudoso - después de un cuadro respiratorio de vías superiores es el estreptococo betahemolítico del grupo A ^{14,22}.

Virus

Los más comunes son los de las hepatitis B y C, mononucleosis infecciosa, citomegalovirus y Herpes ^{15,16,24,25,26}.

Hongos

La Histoplasmosis, la Coccidiomicosis y la Blastomicosis son causas bien documentadas sobre todo en áreas endémicas ^{18,22}.

Otras enfermedades infecciosas

Salmonelosis (*S. enteritidis* y *S. typhi murium*), Colitis por *Campylobacter*, Shigelosis por *S. flexneri*, Brucelosis, Lepra, Tularemia, Sífilis, Leptospirosis, Gonococia, Infecciones meningocócicas, Infecciones por *Chlamydia* (linfogramuloma venéreo y psitacosis), Infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, *Moraxella catharralis* . ^{21,27,,28,29,30}

Fármacos

Son muchos los fármacos que han sido implicados en el eritema nudoso, sin embargo; muchas veces se notifica solamente una asociación, siendo difícil de establecer la relación causa-efecto. Ello ocurre principalmente en el caso de los antibióticos que son administrados para el tratamiento de una enfermedad

infecciosa que puede ser ella misma la causa. Los anticonceptivos orales han sido ampliamente descritos asociados a esta entidad ^{31,32,48,50,51}.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Puede manifestarse asociado con enteropatías. En la colitis ulcerosa, esta asociación es más frecuente que en la enfermedad de Crohn. Las lesiones cutáneas generalmente surgen en fases activas del proceso y a veces acompañándose de artritis, pero en algunas ocasiones estas lesiones pueden preceder a la sintomatología de la enteropatía ^{35,36,38}.

Causas diversas

También se ha relacionado con síndrome de Behçet, lupus eritematoso sistémico (LES) y procesos malignos (linfomas y leucemias.) sarcoidosis y la forma idiomática ^{21,22,60,62}.

1.4. Patogenia

Se ha considerado durante mucho tiempo como una respuesta de hipersensibilidad retardada a una variedad de estímulos antigénicos. En apoyo a esta teoría, Llorente y cols, observaron la expresión de ARNm de citocinas Th1 (interferon γ , interleucina -2) en las lesiones cutáneas y en las lesiones periféricas de los pacientes con eritema nudoso. Esto significa un patrón Th1 de síntesis de citocinas está relacionado con reacciones de hipersensibilidad tipo retardado. Sin embargo, una compleja serie de pasos intermedios está implicado en el desarrollo de estas lesiones. Una variedad de moléculas de adhesión y mediadores de la inflamación parecen estar asociados a la enfermedad. Así VCAM-1, PECAM-1, HLA-DR y E-selectina se expresan en las células endoteliales, mientras que ICAM-1 VLA-4, L-selectina, y HLA-DR se expresan en las células inflamatorias de las lesiones de eritema nudoso ^{4,6,29,35,61}.

Los neutrófilos suelen ser numerosos en las lesiones iniciales, y se ha demostrado un porcentaje elevado de neutrófilos circulantes en pacientes con eritema nudoso y producen intermediarios reactivos del oxígeno, estos intermediarios pueden a su vez provocar la inflamación y el daño tisular ^{15,18,20}.

Los estudios del fármaco colchicina, proporcionan unas pruebas indirectas sobre la función significativa de estas moléculas en la enfermedad ⁵.

Este inhibidor de la quimiotaxis de los neutrófilos es útil en el tratamiento de las lesiones inflamatorias de la enfermedad de Behcet (una manifestación de lo que es el eritema nudoso), entre otros efectos ha demostrado disminuir la expresión de la L-selectina en la superficie del neutrófilo, inhibir la adhesividad endotelial de los neutrófilos mediada por E-selectina y disminuir la expresión estimulada de ICAM-1 sobre el endotelio ^{4,5}.

Otra prueba indirecta del papel que desempeñan las células inflamatorias y los mediadores se encuentran en un caso de eritema nudoso después de un tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos, y en la respuesta

de las lesiones del eritema nudoso al tratamiento con anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral^{34,39} .

1.5. Cuadro clínico

El eritema nudoso se presenta con nódulos bilaterales dolorosos y eritematosos, aparecen en brotes y su localización más frecuente se encuentra en piernas (región pretibial). No obstante, a veces están implicadas otras localizaciones, sobre todo los muslos y los antebrazos. Pueden aparecer nódulos en el tronco, cuello y cara, pero esto es tan raro que su aparición debe llevar a considerar otros diagnósticos^{10,13,14,17} .

Puede haber síntomas sistémicos sin que necesariamente haya una relación con un trastorno específico coexistente; entre dichos síntomas están, la artritis, artralgiás (articulaciones más frecuentemente afectadas en orden de preferencia son tobillos, rodillas y muñecas), fiebre y malestar general. Dada su estrecha relación con varios trastornos y enfermedades, el eritema nudoso es un signo significativo de enfermedad sistémica. Por ejemplo, su desarrollo puede preceder a un ataque o acompañarse de un brote de colitis, y también puede tener cierto valor como indicador pronóstico en ciertos trastornos. Por ejemplo, el eritema nudoso puede tener un efecto protector frente a la enfermedad diseminada en pacientes con coccidioidomicosis, y está estrechamente relacionado con una forma más benigna y autolimitada de sarcoidosis^{25,29,30,36} . Sin embargo, un porcentaje significativo de los casos (más de un tercio) no tienen asociación conocida con otra enfermedad, incluso en seguimiento de un año o más. Los datos clínicos y de laboratorio que tienden a predecir que un caso de eritema nudoso puede ser secundario a una enfermedad sistémica son: sinovitis, diarrea, radiografía de tórax anormal, infección previa de las vías respiratorias superiores, anti-ADNasa B elevada y prueba cutánea de tuberculina positiva. Las lesiones del

eritema nudoso suelen permanecer unos pocos días o semanas y después involucionan lentamente, sin formar cicatrices en un plazo de tres a seis semanas. Mientras perdure el eritema puede observarse un cambio de coloración sugerente de hematoma y evolucionar a una mácula hiperpigmentada. Sin embargo, también pueden producirse ejemplos más crónicos, algunos de los cuales muestran tendencia a la migración y a la diseminación centrífuga ^{10,11,12,14}. Esta se ha denominado paniculitis migratoria nodular subaguda o eritema nudoso migratorio ⁴⁷, la cual se considera una variante clínico-morfológica del eritema nudoso; que generalmente cursa con una o varias lesiones agrupadas, frecuentemente asimétricas o incluso unilaterales, que crecen más lentamente que en el eritema nudoso típico y en forma migratoria ^{42,46,45,47,49}. Tienden a localizarse más hacia la cara lateral de las piernas y no suelen acompañarse de síntomas sistémicos. La evolución de las lesiones del eritema nudoso migratorio es más prolongada que en el eritema nudoso típico, llegando a permanecer hasta más de cuatro meses, pero cuando se resuelven no dejan cicatriz ^{10,11,40,41}.

1.6. Diagnóstico

El diagnóstico sindromático, se basa en las características clínicas del propio eritema nudoso, la biopsia de las lesiones son la base para el diagnóstico definitivo. Por lo tanto; realizar una biopsia adecuada (tamaño y profundidad) es de suma importancia ^{10,19,46,53}.

De forma complementaria el estudio general incluye: historia clínica detallada (ingesta de medicamentos, síntomas generales, respiratorios e intestinales), exploración física meticulosa, pruebas de función hepática y renal, análisis básico de orina, radiografía de tórax, y/o cultivo de frotis faríngeo ^{10,41,54}.

1.7. Histopatología

El eritema nudoso es el prototipo de paniculitis septal, pero esto no debe tomarse en el sentido de que los cambios histológicos están solo confinados a los septos subcutáneos. Las muestras de biopsia de lesiones iniciales tienden a mostrar septos edematosos e infiltrados linfocitarios discretos ^{5,10,11,12,17}. Los neutrófilos pueden predominar en las lesiones iniciales, y se ha descrito una variante con predominio de los mismos. Los lóbulos de tejido adiposo son reemplazados por cúmulos de leucocitos polimorfonucleares y células mononucleares, asociado a esta infiltración celular aguda se observan áreas de necrosis ^{10,11,16}. La forma típica de paniculitis en el eritema nudoso es la infiltración linfocítica, este infiltrado se extiende a nivel septal y perivascular, principalmente afectando las venas. No se ha demostrado vasculitis verdadera del tipo que se ve en la vasculitis leucocitoclástica, y el eritema nudoso no está considerado en general como un proceso vasculítico. Sin embargo, puede observarse vasculitis “secundaria” en lesiones con infiltrados inflamatorios relativamente densos, mixtos o ricos en neutrófilos ^{10,11}.

Se ha descrito también tromboflebitis, y esta alteración parece ser más frecuente en las lesiones de eritema nudoso asociadas con enfermedad de Behcet. En las lesiones iniciales podemos encontrar los granulomas radiales de Miescher, un rasgo característico si no patognómico del eritema nudoso. Son pequeñas colecciones de “histiocitos”, situadas dentro de los septos o en la interfase tabique-lobulillo y que tienden a rodear a los neutrófilos o a pequeños espacio de tipo hendidura ^{1,2,4,5,18}. Las variaciones que se dan en la frecuencia de estos granulomas en el eritema nudoso pueden deberse en parte a diferencias en la definición, en la aceptación de cambios más sutiles y en el empeño de la búsqueda. Los microgranulomas de Miesher, también se puede observar en las lesiones evolucionadas, en cuyo caso las células constitutivas han tomado el aspecto de células epitelioides y gigantes multinucleadas ^{5,6,8,9}. A medida que las lesiones progresan, los septos se hacen más anchos y contienen infiltrado mixto,

en parte granulomatoso. Estas células infiltran la periferia de los lobulillos del tejido celular en una configuración a modo de encaje ^{18,22}.

No es de extrañar que la extensión de la afección lobulillar, y sin duda puede ser relativamente llamativa en algunos casos. No obstante, en el caso de una paniculitis lobulillar sin los característicos cambios en los tabiques, el diagnóstico de eritema nudoso debe hacerse con cautela. También es frecuente un infiltrado linfocitario perivascular entre leve y moderado en la dermis suprayacente ^{8,9,11,12}.

En los estadios más avanzados, los tabiques se vuelven fibrosos y reemplazan parcialmente a los lobulillos grasos. Se pueden observar los granulomas residuales y puede haber cierto grado de proliferación vascular ^{10,16,20}.

A largo plazo tiene lugar un proceso de remodelación que suele conducir a una cicatrización mínima residual. Como lo mencionó White y cols. el eritema nudoso es considerado como un espectro histopatológico que está relacionado con la cronología morfológica de la enfermedad. Se describen lesiones tempranas totalmente desarrolladas y tardías ². En las biopsias de un eritema nudoso típico, las características histológicas que se describieron anteriormente son las más comúnmente observadas sin embargo, existen notables excepciones ^{10,11,12,21}. En las lesiones tempranas predominan los neutrófilos y pueden ser asociadas con necrosis del propio infiltrado inflamatorio celular y necrosis secundaria del tejido adiposo. También ha sido reportada una variante donde predomina el infiltrado inflamatorio eosinofílico ^{18,19,23,27}. En las lesiones tempranas el infiltrado inflamatorio puede ser más aparente en los lóbulos que en los septos y pueden reemplazar completamente el tejido adiposo. Este reemplazo puede consistir de masas de neutrófilos y monocitos. El eritema generalmente no se relaciona con un proceso de vasculitis. Sin embargo, Winkelmann y cols. proponen que existe un daño vascular en la fisiopatología del eritema nudoso, ellos describieron inflamación de los vasos (vasculitis) siendo las venas los vasos mayormente involucrados en el eritema nudoso ^{6,8}. La reacción puede ser aguda y puede demostrar tromboflebitis aguda con completa destrucción de la pared vascular y

un trombo en la luz, constituido por eritrocitos y polimorfonucleares. La pared vascular es invadida por leucocitos polimorfonucleares y eritrocitos. Sin embargo, la vasculitis usualmente se caracteriza por un infiltrado linfocítico. Todas las venas en la dermis pueden estar rodeadas e invadidas por linfocitos ^{10,11,24}.

Las venas subcutáneas de mediano a gran calibre pueden mostrar cambios focales similares. Frecuentemente, demuestran proliferación endotelial extensa y separación de la capa muscular de las paredes venosas, secundario a un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, histiocitos y ocasionalmente polimorfonucleares. La inflamación puede progresar a un granuloma, con una respuesta histiofibroblástica y frecuentemente células gigantes. Esta es la evolución natural de la tromboflebitis, y se presenta en eritema nudoso. Puede llegar a la fibrosis final de la pared vascular y el lumen. Las lesiones vasculares agudas ocasionan hemorragia septal y hemorragia en el tejido celular subcutáneo. White y cols, reportaron vasculitis necrotizante de pequeños vasos con depósitos de fibrina en la pared vascular (3). Bohn (7) y cols, realizaron estudio retrospectivo y reportaron vasos aislados con vasculitis leucocitoclástica en el 30% de los pacientes. Además, estudios ultraestructurales del eritema nudoso demostraron daños en las células endoteliales en los vasos pequeños en los septos ^{10,11,12,26}.

1.8. Evolución y Pronóstico

El cuadro clínico de una erupción aguda de nódulos dolorosos subcutáneos sobre ambas piernas en una persona joven es muy característico del eritema nudoso. Sin embargo, cuando las lesiones son escasas, están localizadas en otros sitios distintos de la parte inferior de las piernas o son de larga duración (más de seis semanas), el eritema nudoso puede ser difícil de distinguir de otras formas de paniculitis ^{7,18,27,31,32,39}.

Las lesiones del eritema indurado (vasculitis nodular) pueden parecerse a las del eritema nudoso, pero tienden a ocurrir en la parte posteroinferior de las piernas y pueden ulcerarse. La ulceración es también una característica de la paniculitis pancreática, que presenta localizaciones distintas de las piernas, es más probable que se acompañe de artritis y serositis y se asocia con niveles elevados en suero de amilasa y lipasa ^{28,32,35,38}.

Histopatológicamente, el cuadro de una paniculitis de predominio septal suele limitar el diagnóstico diferencial y lleva a excluir aquellos trastornos que son sobretodo lobulillares o mixtos. La paniculitis pancreática, puede mostrar cambios en mayor medida septales en sus estadios más precoces, pero a veces estas lesiones presentan la característica necrosis grasa, con saponificación y formación de células "fantasma". La paniculitis infecciosa puede parecerse en ocasiones a un eritema nudoso, pero a menudo hay infiltrados neutrofílicos más extensos, necrosis celular (incluida la necrosis de las glándulas sudoríparas), proliferación vascular y hemorragia ^{10,11,12,31,40,42,45}. Las tinciones especiales para microorganismos y los estudios microbiológicos pueden ser de ayuda si se cree seriamente que existe una infección. Habitualmente resuelve de 2 a 6 semanas de forma espontánea y sin secuelas ^{29,32,33,38,42}. Las recaídas o recídas son excepcionales y dependen de la etiología, y si el paciente ha iniciado precozmente actividad física. Con independencia de la enfermedad subyacente asociada, la evolución del EN es en la mayor parte de los casos hacia la curación espontánea en un período de 3-6 semanas, sin dejar formación cicatricial residual ^{11,45,48,52,53,59,61}.

En un 20-30% de los pacientes surgen nuevos brotes de lesiones poco después de la primera erupción, pero es rara la recidiva meses después del primer episodio ^{10,11,12,35,58,59}.

1.9. Tratamiento

El tratamiento lo dividimos en sintomático y etiológico.

El primero, entre los tratamientos más recomendados para el eritema nudoso no complicado se incluyen el reposo en cama, salicilatos o fármacos antiinflamatorios no esteroideos, para acortar la duración de la enfermedad. El tratamiento etiológico sobre todo el tuberculoso, dependerá de la presencia o no de patología pulmonar, y de la decisión de administrar tratamiento antifímico. Si la etiología es estreptocócica, es necesario la administración de penicilina durante 10 días.

Si existe el antecedente de la administración de un fármaco, este se retira y el cuadro cede. Las lesiones cutáneas, generalmente se autolimitan, pero muchas veces son dolorosas y van acompañadas de artralgiyas y fiebre ^{36,44,45, 5158,60,62}.

Por lo general, se puede conseguir una rápida mejoría sintomática con el reposo en cama con elevación de las extremidades inferiores y la administración de un antiinflamatorio. El ácido acetilsalicílico (AAS) (500 mg c/6 horas) suele ser suficiente para el control sintomático. Se ha descrito una rápida respuesta sintomática del eritema nudoso durante el tratamiento con yoduro potásico ^{46,48,59}.

Las dosis en adultos oscilan entre 300 y 1500 mg por día. Se puede apreciar mejoría en dos semanas ^{22,50,51,52}. El yoduro de potasio puede actuar a través de la inhibición de la inmunidad mediada por células, y también por la inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos y la supresión de intermediarios del oxígeno generados por los neutrófilos. A la luz de ésta respuesta al tratamiento, la presencia de casos de eritema nudoso desencadenados por yoduro de potasio parece contradictorio ^{46,54,55,56,62}. También depende del tratamiento de cualquier trastorno subyacente. Así la colchicina es útil en los casos de eritema que acompaña a la enfermedad de Behcet. Diversos tratamientos para la enfermedad inflamatoria intestinal también son eficaces con el eritema nudoso coexistente. Los agentes que se han empleado en estas circunstancias comprenden los corticoides sistémicos, la hidroxiclороquina, la ciclosporina A y la talidomida ^{10,47,48,49,58,60}. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos deben evitarse en el eritema nudoso,

cuando existe enfermedad inflamatorias intestinal, ya que pueden desencadenar un brote de la enfermedad intestinal o comprometer al tratamiento de mantenimiento^{36,40,50,51,53}.

Los esteroides sistémicos son efectivos, pero sólo son necesarios en los casos más severos, porque podrían ser potencialmente peligrosos en los casos en que existiera una enfermedad infecciosa subyacente.

El eritema nudoso migratorio no tiene tratamiento específico, pero se obtiene una buena respuesta con el yoduro potásico, a la dosis de 360-900 mg/día, durante 3-4 semanas^{10,40,49,52,57,58,59}.

2. Desarrollo del estudio

2.1. Justificación

El eritema nudoso, de etiología multifactorial, es considerado el prototipo de las paniculitis septales. Aunque se han estudiado a fondo los factores precipitantes de esta enfermedad, debido a la multiplicidad de sus causas sigue representando un reto diagnóstico para el dermatólogo.

Aún cuando es poco frecuente en nuestro medio, es la forma más frecuente de paniculitis. Los hallazgos histopatológicos en el eritema nudoso varían con la cronología de la lesión, y en ocasiones puede presentarse de forma atípica, particularmente en las formas más tempranas. Debido a lo anterior se puede considerar al eritema nudoso como una entidad con un espectro diverso de manifestaciones histopatológicas. En nuestro medio el espectro histopatológico del eritema nudoso ha sido poco estudiado, por lo que en este trabajo se decidió analizar y describir los diferentes hallazgos histopatológicos que se observan en el eritema nudoso en los casos recibidos en el servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, en el periodo de enero de 1975 a diciembre de 2005.

2.3. Objetivos

Objetivo general

- Realizar correlación clínico-patológica de la entidad denominada como Eritema nudoso en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México en el periodo comprendido de enero de 1975 a diciembre de 2005.

Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de Eritema nudoso en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México.
- Describir los aspectos epidemiológicos-clínicos.
- Identificar los hallazgos histopatológicos observados en las lesiones de Eritema nudoso de acuerdo a su evolución cronológica y sus características específicas.
- Clasificar cada caso de acuerdo al estadio histopatológico.

2.2. Planteamiento del problema

Debido a que el eritema nudoso es de etiología variable y las manifestaciones histopatológicas diferentes en su cronología y pueden diferir también de caso a caso, es de importancia determinar si las características de su morfología microscópica difieren de acuerdo a las poblaciones estudiadas. En la literatura sajona existen informes de grandes series que analizan el espectro de lesiones histológicas observadas en el eritema nudoso, sin embargo en México no se han llevado a cabo estudios de ese tipo, por ello es de interés el análisis del espectro histopatológico del eritema nudoso en nuestro país

2.4. Diseño

El presente estudio corresponde a una serie de casos en la cual se realiza un análisis descriptivo y retrospectivo de los casos de eritema nudoso en el servicio de Dermatopatología del Hospital General de México.

2.5. Material y Métodos

2.5.1. Universo de trabajo

Archivo y laminillas del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, correspondientes a los años 1975-2005.

2.5.2. Muestra

Todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de eritema nudoso vistos en el servicio de Dermatopatología del Hospital General de México en el periodo de enero de 1975 a diciembre de 2005.

2.5.3. Criterios de inclusión

Diagnóstico histopatológico de Eritema nudoso.

Contar con informes histopatológicos y laminillas completos.

Haber sido estudiado en el servicio de Dermatología y Dermatopatología del Hospital General de México.

2.5.4. Criterios de exclusión

Datos, informes histológicos y laminillas correspondientes a casos en que el diagnóstico histopatológico no sea claro, o que no existan datos clínicos correspondientes con el diagnóstico.

Casos sin reporte histopatológico.

2.5.5. Organización general del estudio

Se revisarán los reportes histopatológicos con sus laminillas correspondientes.

Se anotarán los datos histopatológicos relevantes de cada uno.

Se clasificarán los casos de acuerdo a los datos histológicos.

2.5.6. Métodos Estadísticos

Se realizará una evaluación basada en la estadística descriptiva de los datos clínicos e histológicos observados en los casos.

2.5.7. Recursos Humanos

Médico Residente.

Médico revisor de tesis.

2.5.8. Recursos Materiales

Microscopios e instalaciones del Laboratorio de Dermatopatología del Hospital General de México.

Archivo de reportes de casos y laminillas del servicio.

3. Resultados

3.1. Características generales

En el servicio de Dermatopatología en el periodo que va de enero de 1975 a diciembre de 2005, se recibieron un total de 42, 758 biopsias, solo 205 casos se reportaron con diagnóstico de Eritema nudoso, obteniendo así una frecuencia de 0.004%. De estos solo 184 casos fueron enviados con el mismo diagnóstico clínico, lo cual muestra una correlación clínico-patológica del 89.8%.

Total de casos: 42,758

Casos problema: 205

Frecuencia: 0.004%

Tabla 1. Estadística Descriptiva

N		
	Datos registrados	205
	Datos faltantes	0
	Media	32.65
	Moda	20, 36(a)
	Rango	68

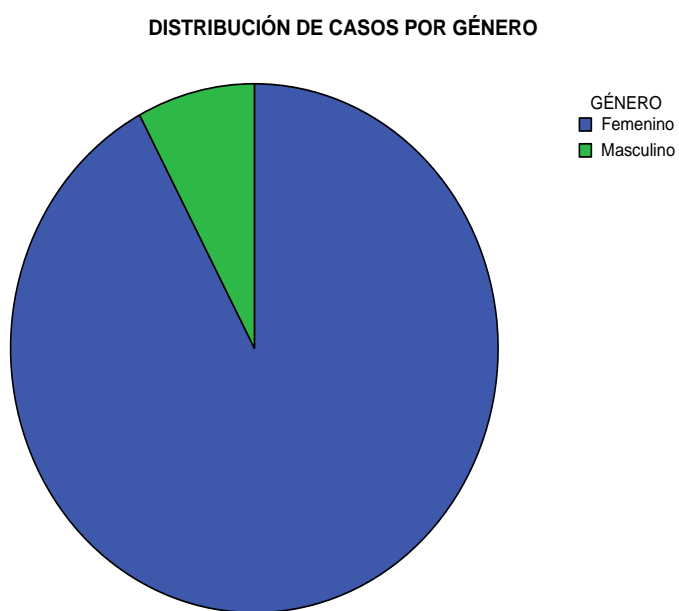
a Existen dos modas.

De estos 205 casos 189 pacientes (92.2%) fueron del sexo femenino y 16 pacientes (7.8%) del sexo masculino, con predominancia significativa y una relación 11:1.

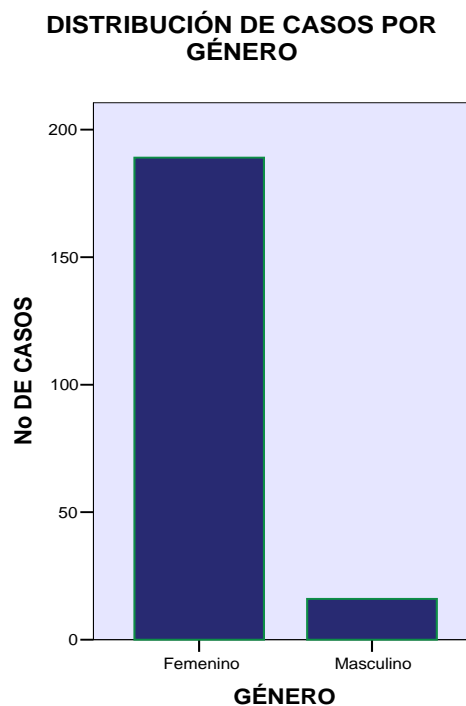
Tabla 2. DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS POR GÉNERO

		Frecuencia # Casos	Porcentaje	Porcentaje de datos registrados	Porcentaje Acumulativo
Datos registrados	Femenino	189	92.2	92.2	92.2
	Masculino	16	7.8	7.8	100.0
	Total	205	100.0	100.0	

Gráfica 1. Distribución de casos por género



Gráfica 2. Distribución de casos por género

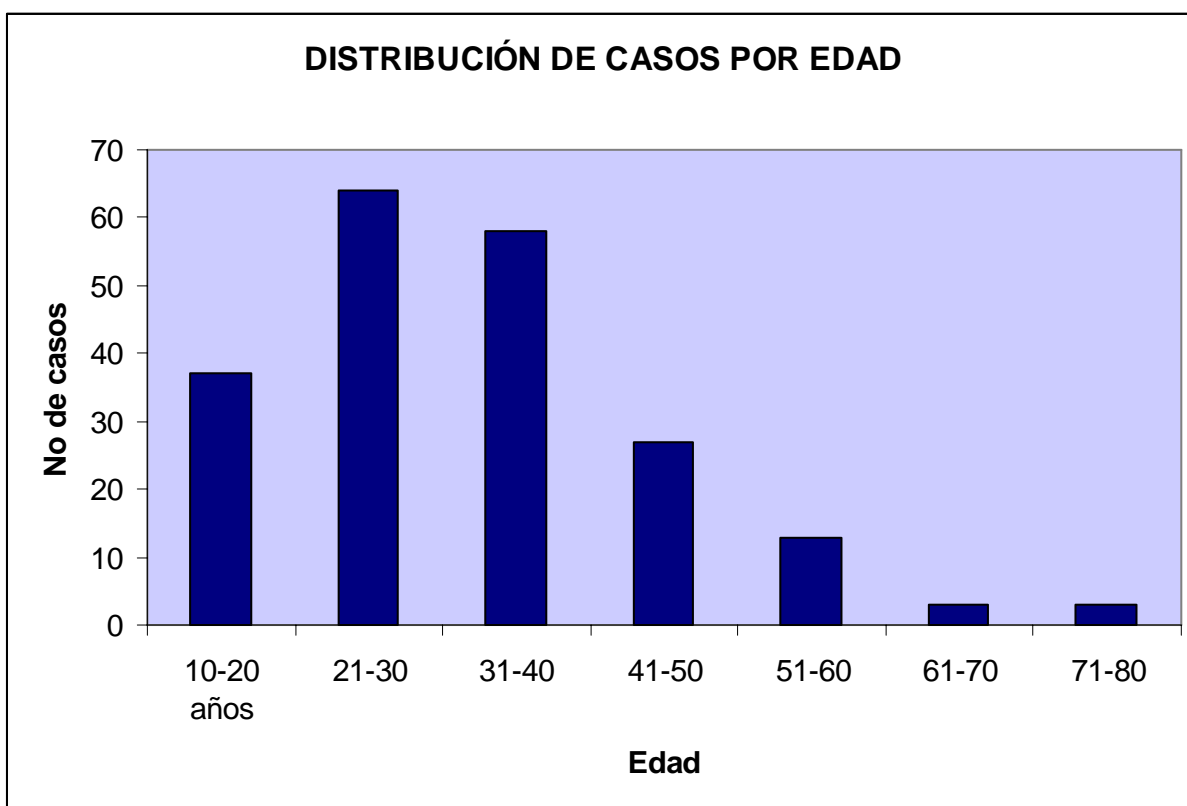


El rango de edad mas afectado fue 20 a 36 años con un promedio de 32 años.

Tabla 3. DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR RANGO DE EDAD

Rango de edad	No. de casos	Porcentaje
10-20 años	37	18.1
21-30	64	31.3
31-40	58	28.4
41-50	27	13.4
51-60	13	6.4
61-70	3	1.5
71-80	3	1.5

Gráfica 3. CASOS POR EDAD



Dentro de los diagnósticos clínicos de envío al servicio el que predominó fue el de Eritema nudoso en 162 casos (79%), de los diagnósticos clínicos diferentes a eritema nudoso fueron el Eritema indurado de Bazin en 10 casos (4.88%), Poliarteritis en 9 casos (4.3%), Tuberculosis 8 casos 3.9%, Hipodermatitis 8 casos (3.9%), vasculitis en 6 casos (2.9%), Granuloma anular y periarteritis nodosa en 2 casos respectivamente (0.98%), y Síndrome de Sweet, fibrosis nodular y sarcoidosis en un caso (0.49%) respectivamente.

Tabla 4. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

		Frecuencia # Casos	Porcentaje	Porcentaje de casos registrados	Porcentaje Acumulativo
Diagnósticos registrados	ERITEMA NUDOSO	162	79.0	79.0	79.0
	ERITEMA NUDOSO vs OTROS DIAGNÓSTICOS	22	10.7	10.7	89.8
	OTROS DIAGNÓSTICOS	21	10.2	10.2	100.0
Total		205	100.0	100.0	

Gráfica 4. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR DIAGNÓSTICO CLÍNICO

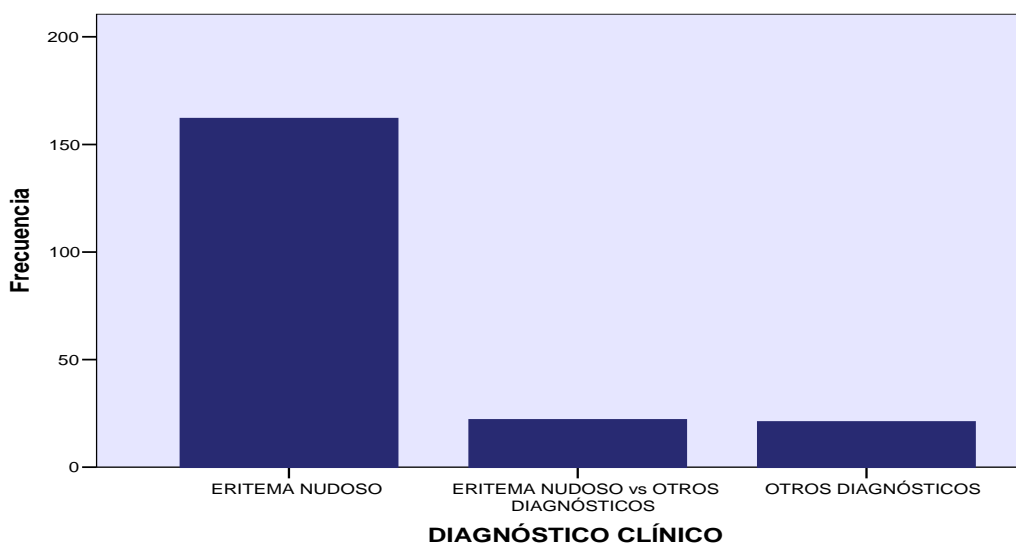
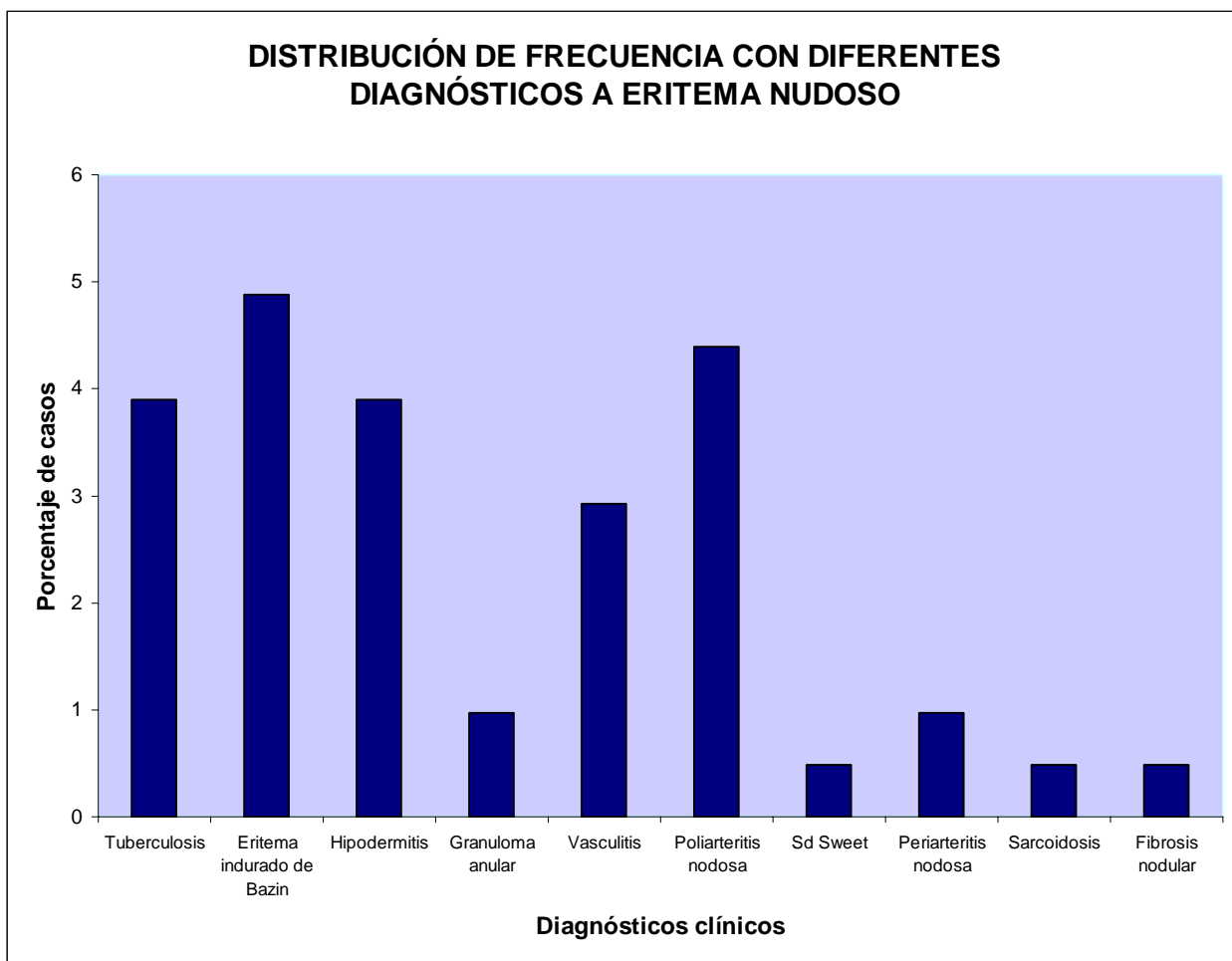


Tabla 5. DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS DIFERENTES A ERITEMA NUDOSO

Diagnóstico clínico	Porcentaje
Tuberculosis	3.9
Eritema indurado de Bazin	4.88
Hipodermatitis	3.9
Granuloma anular	0.98
Vasculitis	2.93
Poliarteritis	4.39
Sx de Sweet	0.49
Periarteritis nodosa	0.98
Sarcoidosis	0.49
Fibrosis nodular	0.49

Gráfica 5. DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS DIFERENTES A ERITEMA NUDOSO

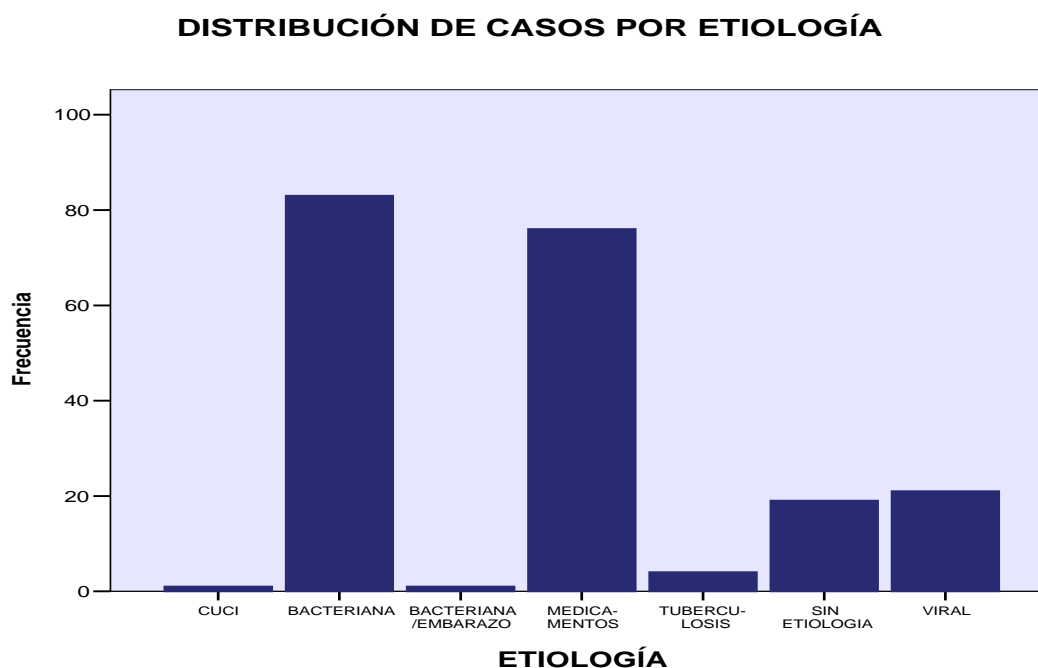


En la etiología; la bacteriana reportó 83 casos (40.5%), seguida de los medicamentos en 76 casos (37%)., viral 21 casos (21%), sin determinar etiología 19 casos (19%), tuberculosis 4 casos (4%), bacteriana y embarazo un caso (0.5%), y CUCI en 1 caso (0.5%).

Tabla 6. DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR ETIOLOGÍA

		Frecuencia # Casos	Porcentaj e	Porcentaje de casos registrados	Porcentaje Acumulativo
Etiologías registradas	CUCI	1	.5	.5	.5
	BACTERIANA	83	40.5	40.5	41.0
	BACTERIANA/EMBAR AZO	1	.5	.5	41.5
	MEDICAMENTOS	76	37.1	37.1	78.5
	SIN ETIOLOGÍA	19	9.3	9.3	87.8
	TUBERCULOSIS	4	2.0	2.0	89.8
	VIRAL	21	10.2	10.2	100.0
	Total	205	100.0	100.0	

Gráfica 6. CASOS POR ETIOLOGÍA

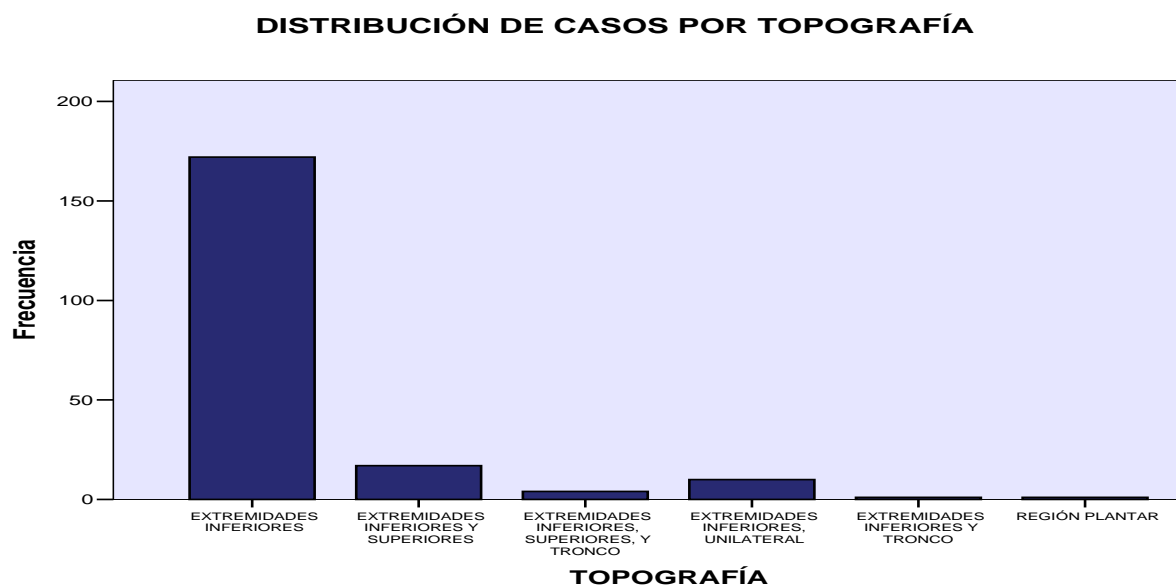


En cuanto a la topografía; las extremidades inferiores se observaron afectadas en 172 pacientes (83%), las extremidades inferiores y superiores en 17 pacientes (8.3%), las extremidades inferiores unilateral en 10 pacientes (4.9%), extremidades superiores, inferiores y tronco en 4 pacientes (2%), únicamente extremidades inferiores y tronco, sin afectación a las extremidades superiores en un paciente (0.5%), y una afección rara en región plantar reportado en un paciente (0.5%).

Tabla 7. DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR TOPOGRAFÍA

		Frecuencia # Casos	Porcentaje	Porcentaje de casos registrados	Porcentaje Acumulativo
Topografías registradas	EXTREMIDADES INFERIORES	172	83.9	83.9	83.9
	EXTREMIDADES INFERIORES Y SUPERIORES	17	8.3	8.3	92.2
	EXTREMIDADES INFERIORES, SUPERIORES, Y TRONCO	4	2.0	2.0	94.1
	EXTREMIDADES INFERIORES, UNILATERAL	10	4.9	4.9	99.0
	EXTREMIDADES INFERIORES Y TRONCO	1	.5	.5	99.5
	REGIÓN PLANTAR	1	.5	.5	100.0
	Total	205	100.0	100.0	

Gráfica 7. CASOS POR TOPOGRAFÍA

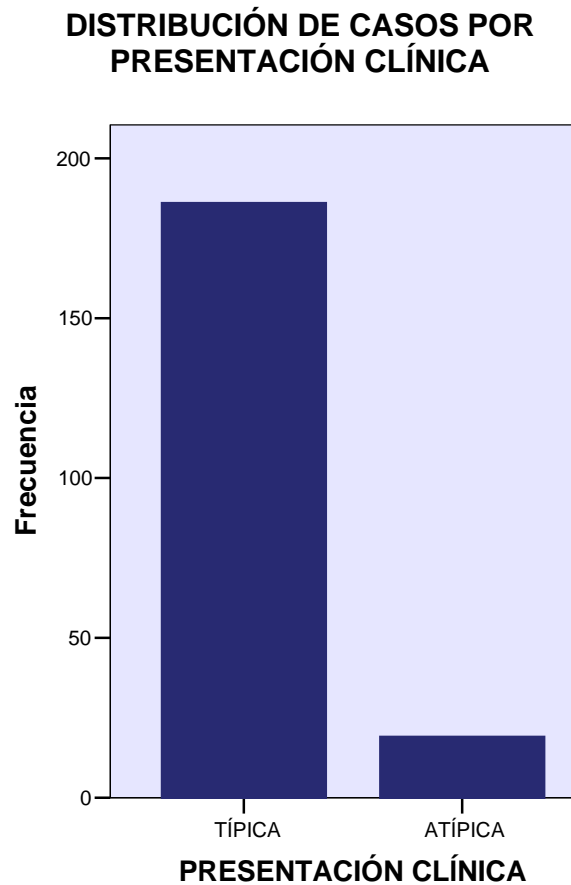


Por lo tanto el porcentaje de presentación clínica típica fue en 186 pacientes (90.7%), y presentación atípica en 19 pacientes (9.3%).

Tabla 8. DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR PRESENTACIÓN CLÍNICA

		Frecuencia # Casos	Porcentaje	Porcentaje de casos registrados	Porcentaje Acumulativo
Casos registrados	TÍPICA	186	90.7	90.7	90.7
	ATÍPICA	19	9.3	9.3	100.0
	Total	205	100.0	100.0	

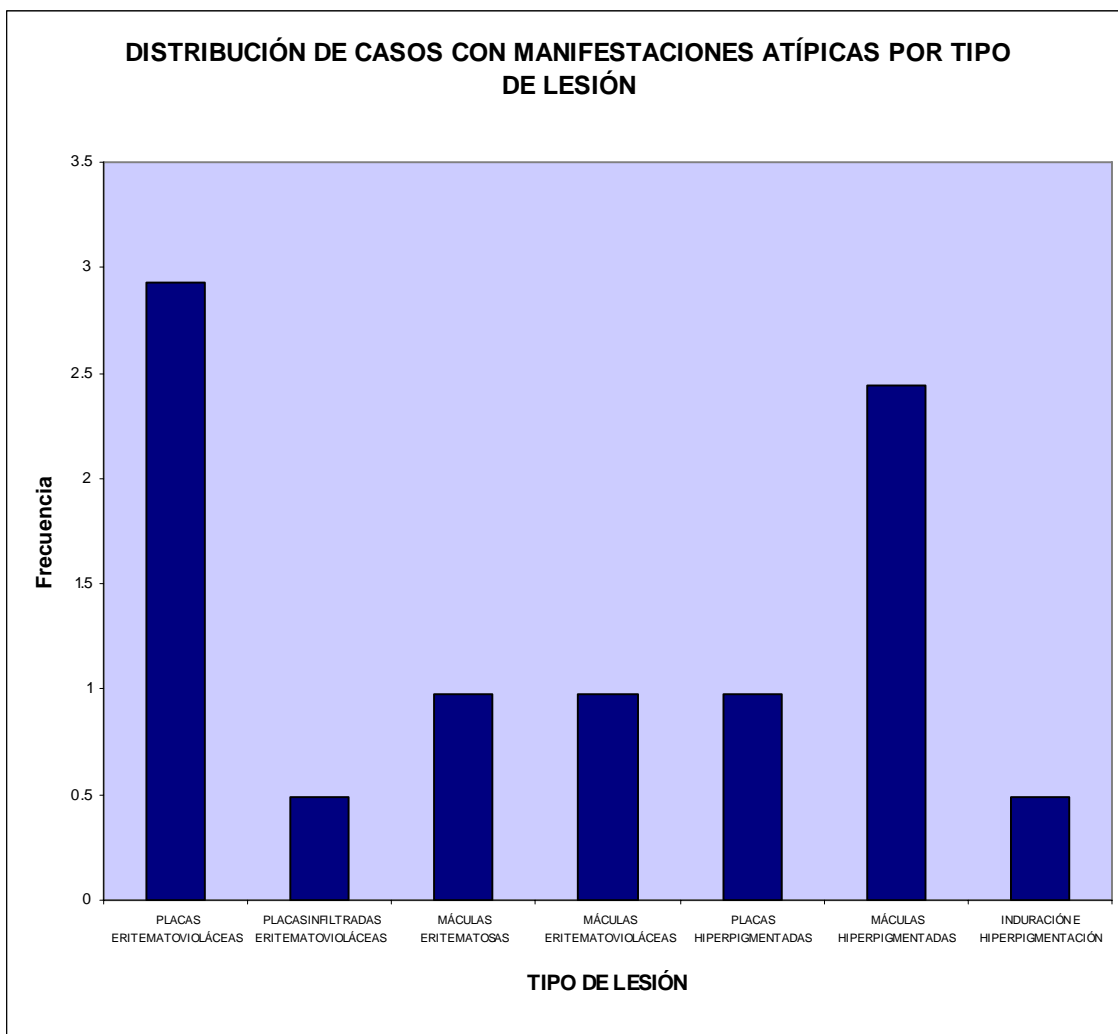
Gráfica 8. CASOS POR PRESENTACIÓN CLÍNICA



En cuanto a las lesiones que los pacientes presentaron 186 de ellos (90%), presentaron lesiones típicas como lo son los nudosidades eritematovioláceas dolorosas.

Sin embargo otros presentaron otro tipo de lesiones que se consideraron atípicas como lo fueron: las máculas hiperpigmentadas y placas eritemato-violáceas en 5 pacientes respectivamente (2%), máculas eritematosas y máculas eritematovioláceas en 2 pacientes (1%), y finalmente zonas induradas e hiperpigmentadas, placas hiperpigmentadas, placas eritematovioláceas infiltradas más nudosidades eritematovioláceas en un paciente (0.5%)

Gráfica 9. MANIFESTACIONES ATÍPICAS POR TIPO DE LESIÓN



3.2. Características histológicas

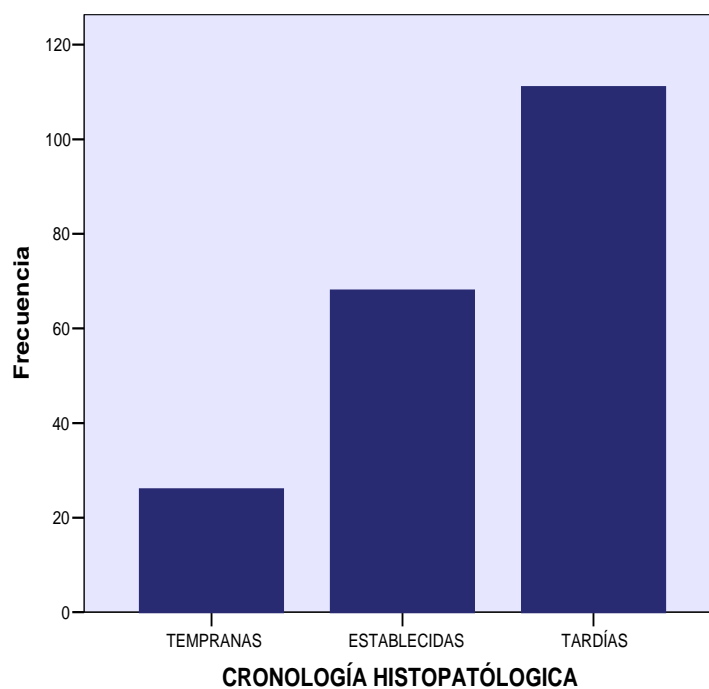
Histopatológicamente y de acuerdo a los criterios que determinamos para clasificar a las lesiones en: “tempranas” “establecidas” y “tardías”, los resultados fueron: Tempranas en 26 casos (12.7%), establecidas 68 casos (33.2%), y tardías en 111 casos (54.1%).

Tabla 9. DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR CRONOLOGÍA HISTOPATÓLOGICA

	Frecuencia # Casos	Porcentaje	Porcentaje de casos registrados	Porcentaje Acumulativo
Lesiones registradas TEMPRANAS	26	12.7	12.7	12.7
ESTABLECIDAS	68	33.2	33.2	45.9
TARDÍAS	111	54.1	54.1	100.0
Total	205	100.0	100.0	

Gráfica 10. CRONOLOGÍA DE LAS LESIONES

DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR CRONOLOGÍA DE LAS LESIONES

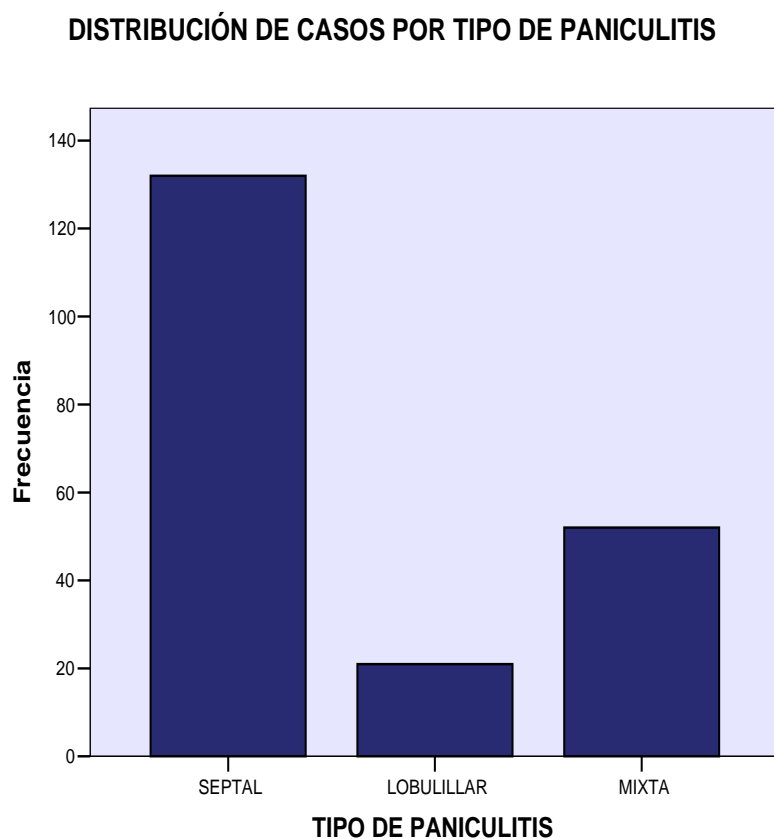


El tipo de paniculitis que predominó fue la paniculitis septal en 132 casos (64.4%), lobulillar en 21 casos (10.2%) y mixta en 52 casos (25.4%).

Tabla 10. DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR TIPO DE PANICULITIS

		Frecuencia # Casos	Porcentaje	Porcentaje de casos registrados	Porcentaje Acumulativo
Tipo de paniculitis	SEPTAL	132	64.4	64.4	64.4
	LOBULILLAR	21	10.2	10.2	74.6
	MIXTA	52	25.4	25.4	
Total		205	100.0	100.0	100.0

Gráfica 9. TIPOS DE PANICULITIS



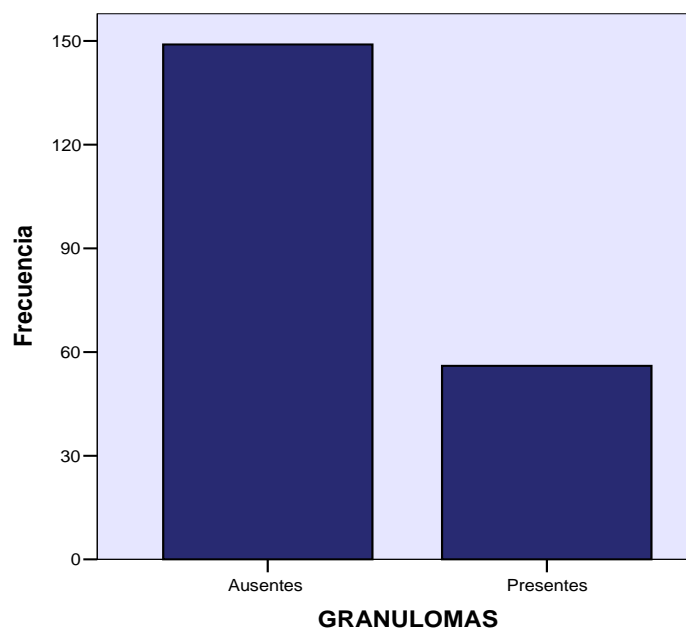
La presencia de los Granulomas radiales de Miesher solo se observó en 56 casos (27.3%).

Tabla 11. PRESENCIA DE GRANULOMAS RADIALES DE MIESCHER

		Frecuencia # Casos	Porcentaje	Porcentaje de casos registrados	Porcentaje Acumulativo
Casos registrados	Ausente	149	72.7	72.7	72.7
	Presente	56	27.3	27.3	100.0
	Total	205	100.0	100.0	

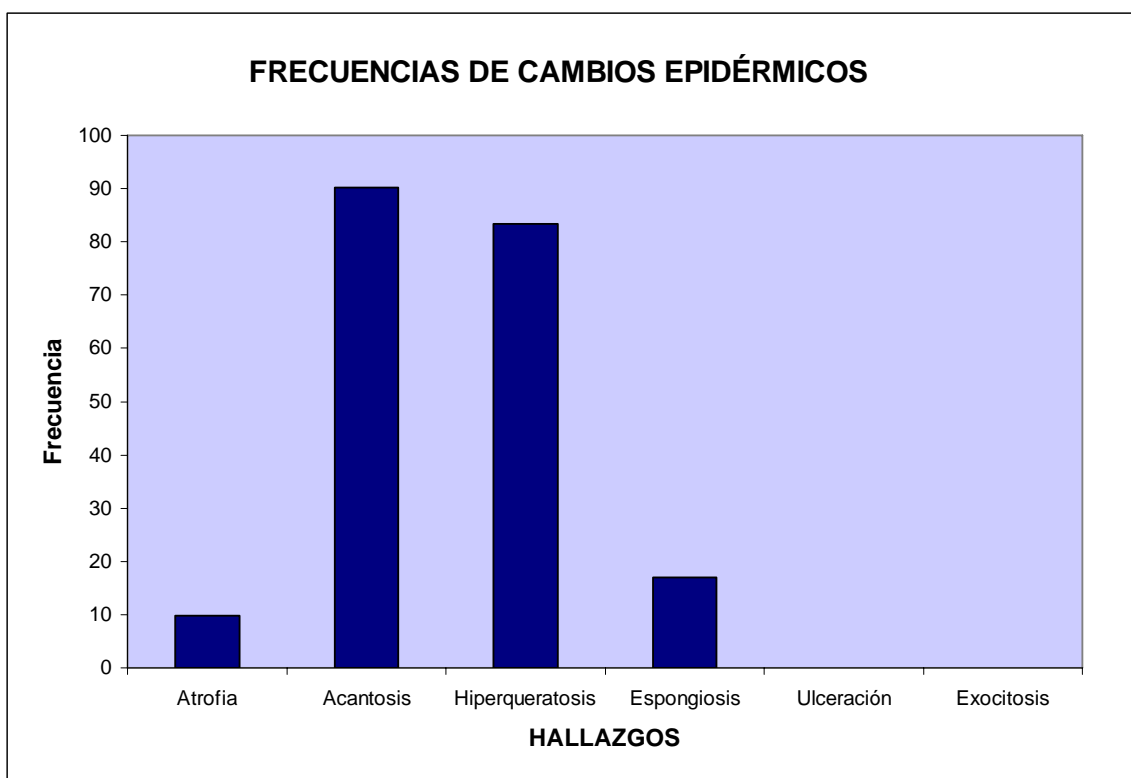
Gráfica 12. GRANULOMAS DE MIESHER

PRESENCIA DE GRANULOMAS RADIALES DE MIESCHER



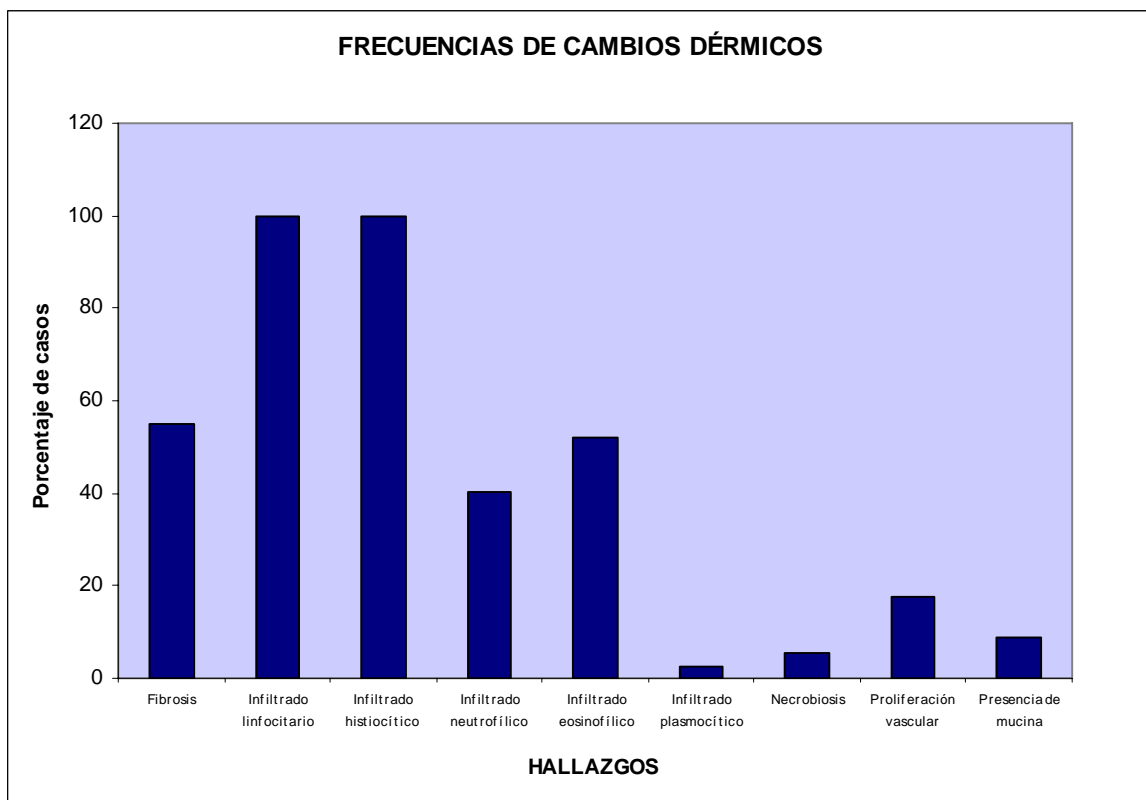
De los cambios epidérmicos la atrofia se observó en 20 casos (9.8%), acantosis en 185 casos (90.2%), hiperqueratosis en 171 casos (83.4%), espongiosis en 35 casos (17.1%).

Tabla Gráfica 13. CAMBIOS EPIDÉRMICOS



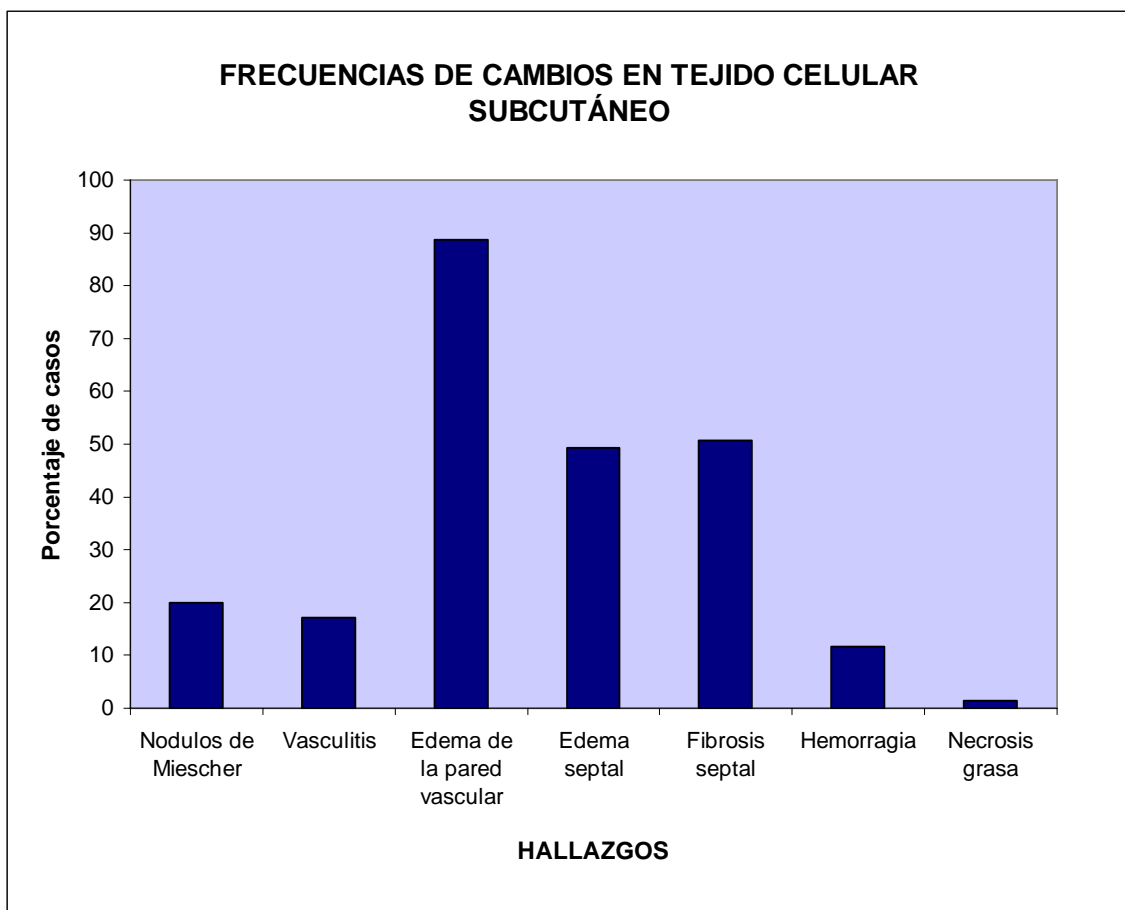
De los cambios dérmicos se observó fibrosis en 113 casos (55.1%), infiltrado linfocitario en el 100% al igual que el infiltrado histiocitario, neutrófilos en 83 casos (40.5%), eosinófilos en 107 casos (52.2%), células plasmáticas en 5 casos (2.4%), necrobiosis en 11 casos (5.4%), proliferación vascular en 36 casos (17.6%), y presencia de mucina en 18 casos (8.8%).

Gráfica 14. CAMBIOS DÉRMICOS



De los cambios a nivel de Tejido celular subcutáneo la presencia de los granulomas de Miesher en 41 casos (20%), vasculitis en 35 casos (17.1%), edema de la pared vascular 182 casos (88.8%), edema septal en 101 casos (49.3%), fibrosis septal 104 casos (50.7%), hemorragia 24 casos (11.7%), y necrosis grasa en 3 casos (1.5%).

Gráfica 15. CAMBIOS EN TEJIDO CELULAR SUBCUTÁNEO



5. Conclusiones

En nuestro estudio aún cuando el cuadro clínico no es del todo claro, en nuestro medio se sospecha de esta entidad en un porcentaje de correlación clínico patológica del 83%.

De todos los casos recibidos en el servicio de Dermatopatología del Hospital General de México en un periodo de 30 años que va de enero de 1975 a diciembre de 2005, el porcentaje de casos con diagnóstico de Eritema Nudoso fue poco común en nuestro centro.

Como en otras revisiones, el sexo femenino sigue predominando para su presentación en una relación 11:1, con afección entre la 3ª y la 4ª décadas de la vida.

El determinar los cambios histopatológicos de acuerdo a la cronología de las lesiones del Eritema nudoso, nos ayudan a clasificarlas dentro de un espectro con cambios importantes; que en algunos casos son cambios no comunes que orientan y hacen énfasis en la búsqueda de nuevos hallazgos histológicos y tal vez de algunas manera poder correlacionar estos cambios con alguna probabilidad diagnóstica.

Para concluir; en las lesiones de Eritema nudoso el estudio histopatológico hace el diagnóstico definitivo, por lo tanto; orientar al clínico a la realización de una biopsia adecuada es importante, ya que como lo analizamos a lo largo de este estudio, los cambios y hallazgos histopatológicos nos orientan en la cronología de las lesiones y de esta manera las clasificamos de forma adecuada.

6. Apéndices

6.1 Iconografía.



Fig. 1. Nudosidades eritematovioláceas.



Fig. 2. Nudosidades con máculas hiperpigmentadas.



Fig. 3. Nudosidades hiperpigmentadas en extremidades superiores.



Fig. 4. Nudosidad eritematosa apenas perceptible



Fig. 5. Zona indurada y dolorosa a la palpación.



Fig. 6. Placas hiperpigmentadas con escama y atrofia central en localización típica.

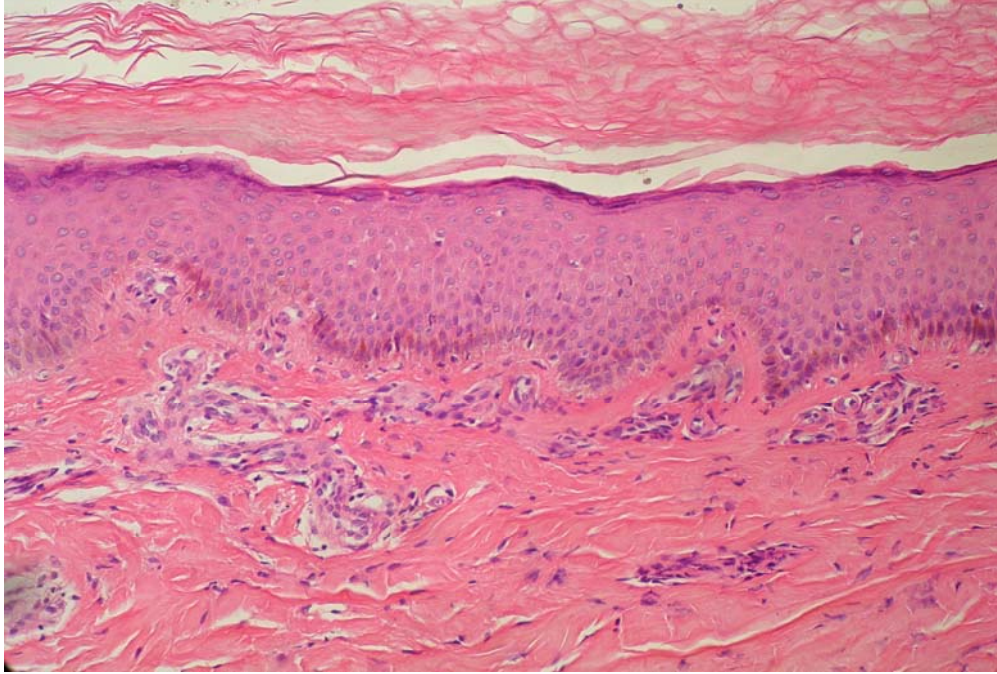


Fig. 7. Cambios epidérmicos. Muestra hiperqueratosis y acantosis.

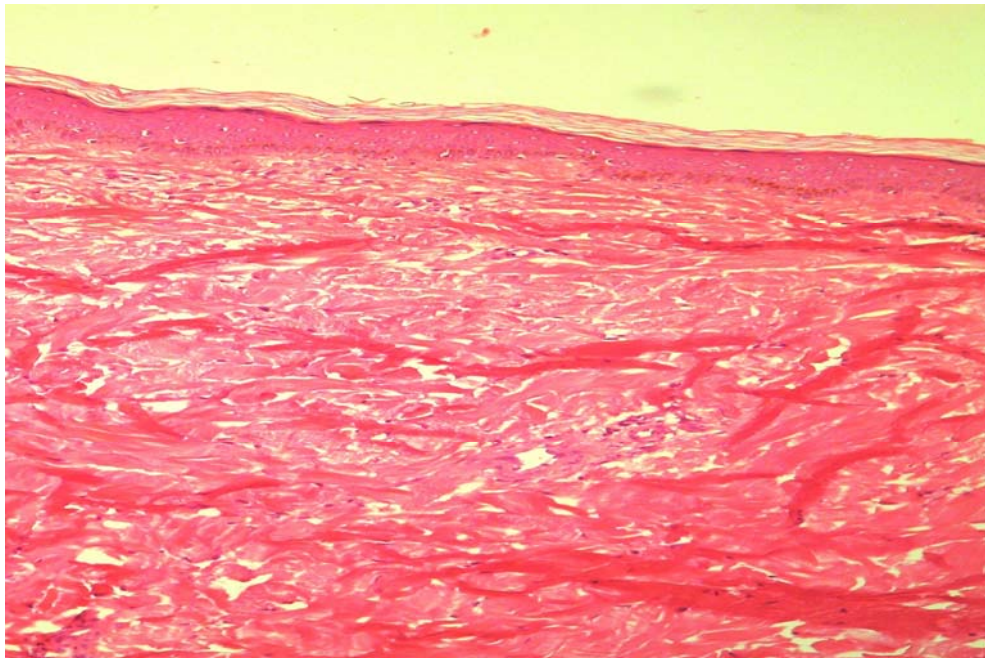


Fig. 8. Atrofia epidérmica y fibrosis dérmica.

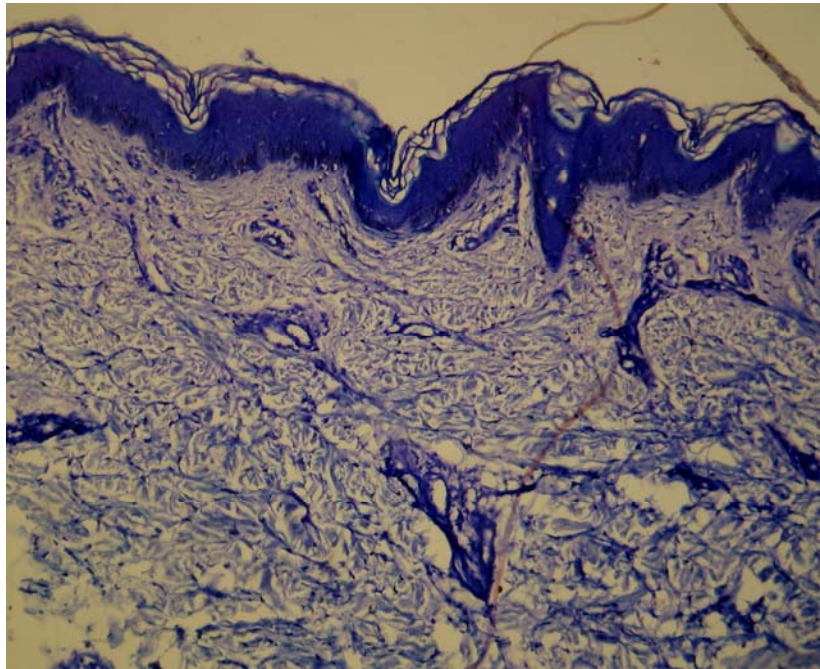


Fig. 9. Con tinción especial de Azul de Toluidina se observa metacromasia, identificando espacios con mucina.

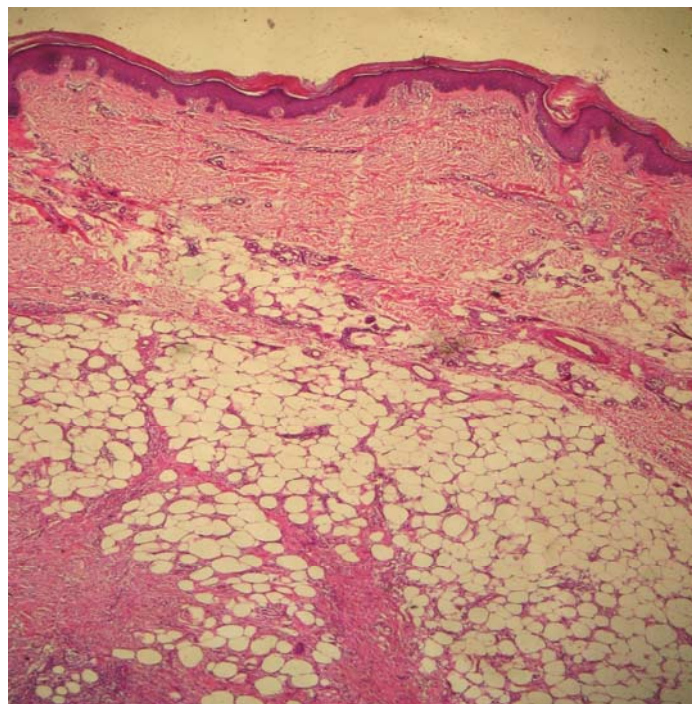


Fig. 10. Cambios en tejido celular subcutáneo. Se muestra paniculitis septal

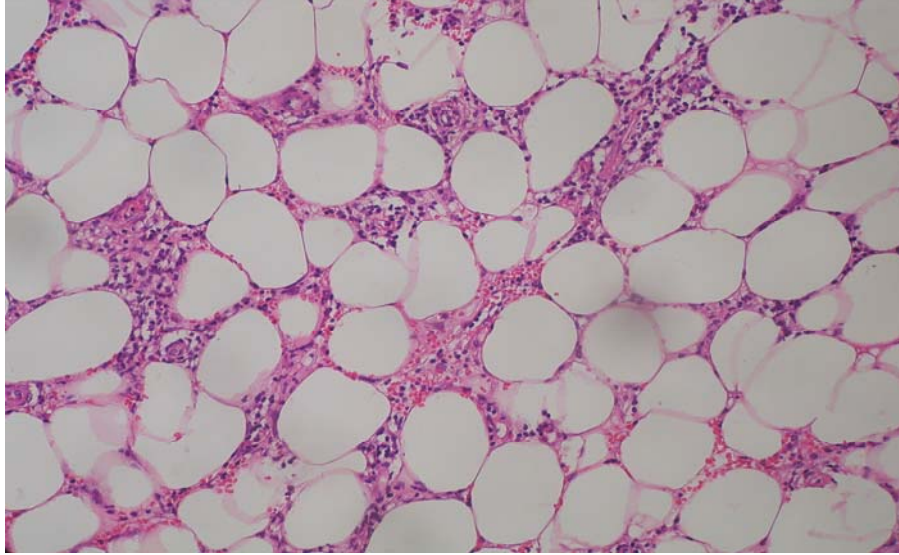
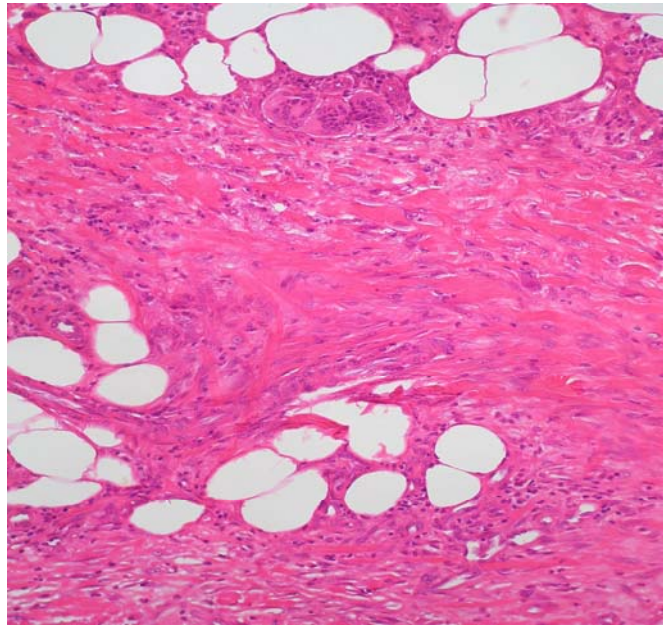


Fig. 11. Paniculitis lobulillar



**Fig. 12. Granuloma radial de Miesher
con algunas células gigantes multinucleadas a nivel septal.**

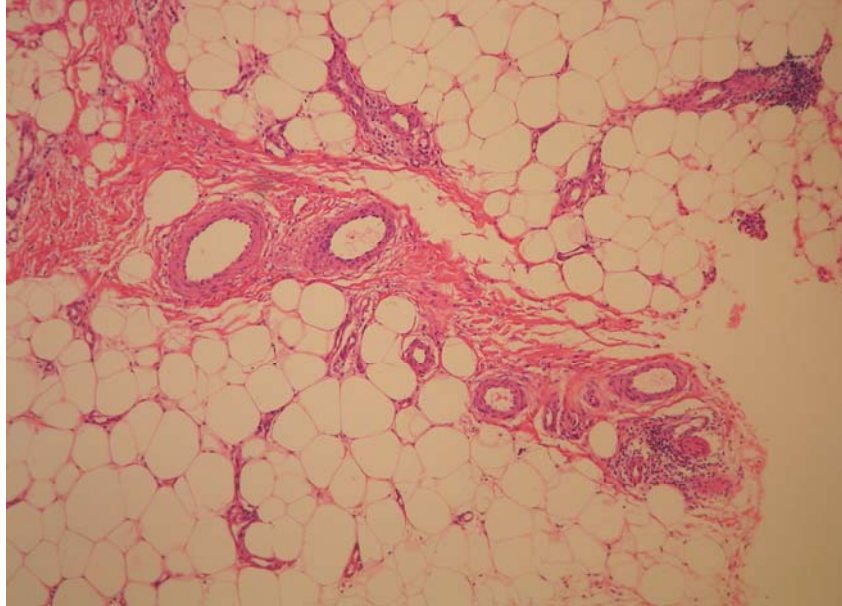


Fig. 13. Proliferación, dilatación y congestión vascular.

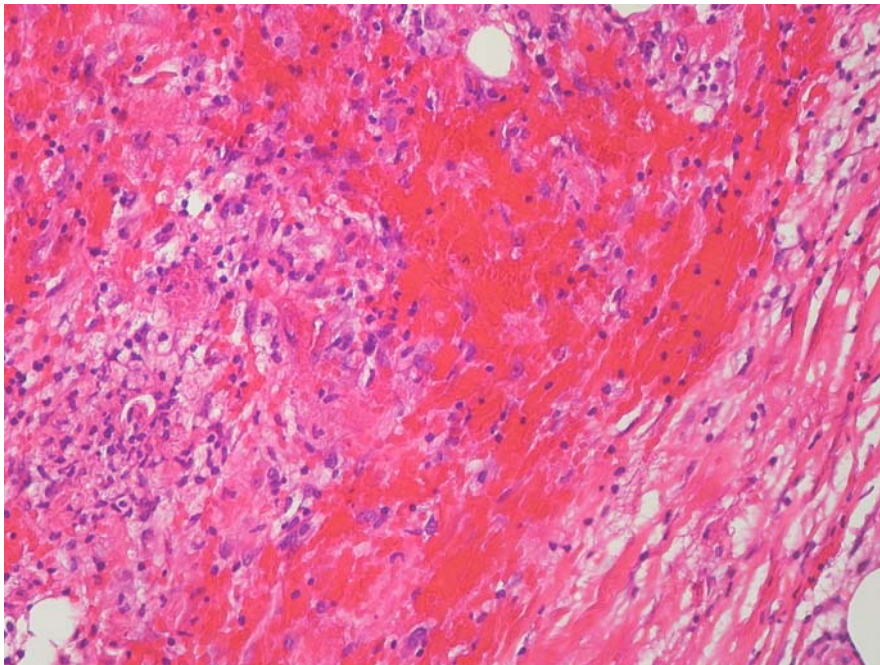


Fig. 14. Hemorragia septal con infiltrado inflamatorio linfohistiocitario.

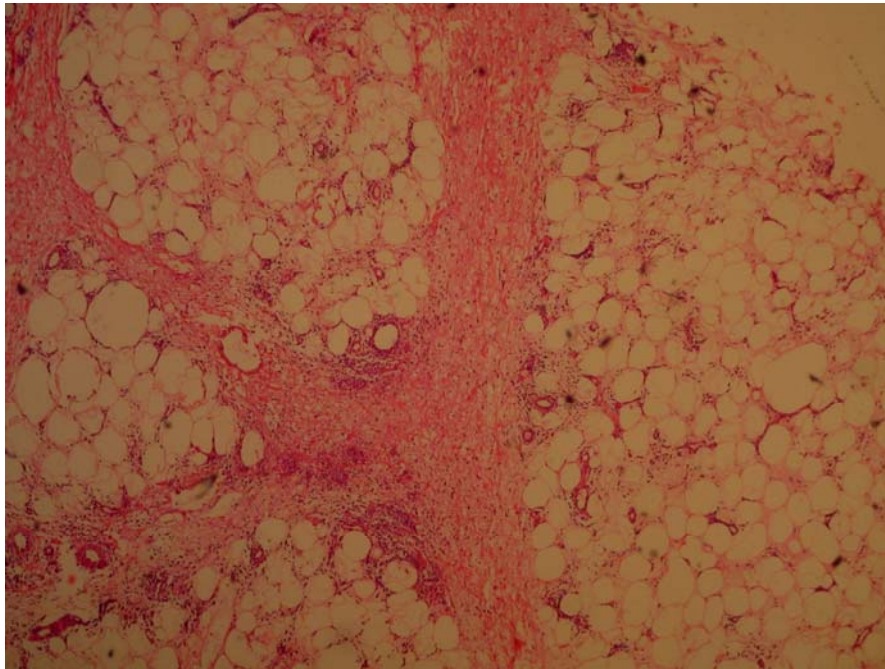


Fig. 15. Lesión temprana en el espectro histopatológico del Eritema nudoso. Muestra edema septal con infiltrado inflamatorio que se extiende a los lobulillos.

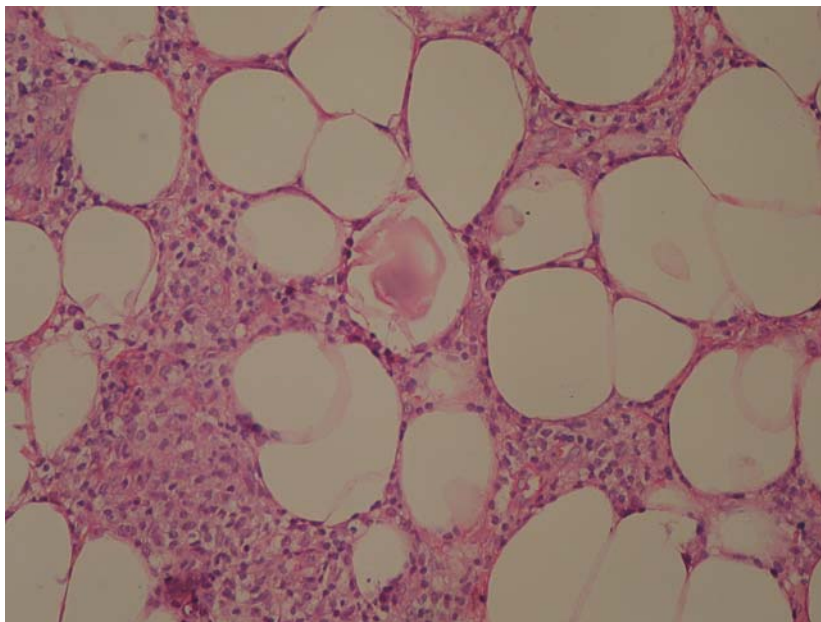


Fig. 16. Infiltrado lobulillar en lesión temprana de Eritema nudoso.

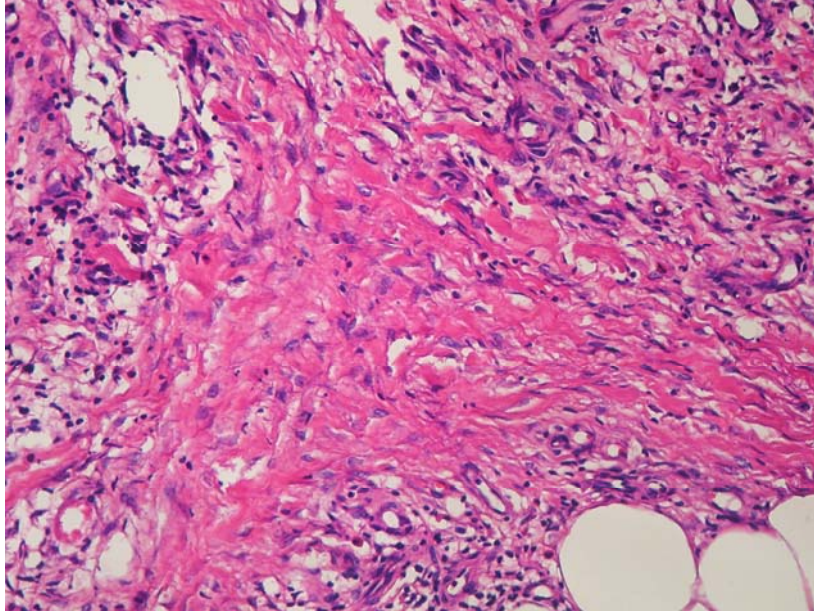


Fig. 17. Edema septal con formación insipiente del Granuloma radial de Miesher sin la presencia de células gigantes multinucleadas.

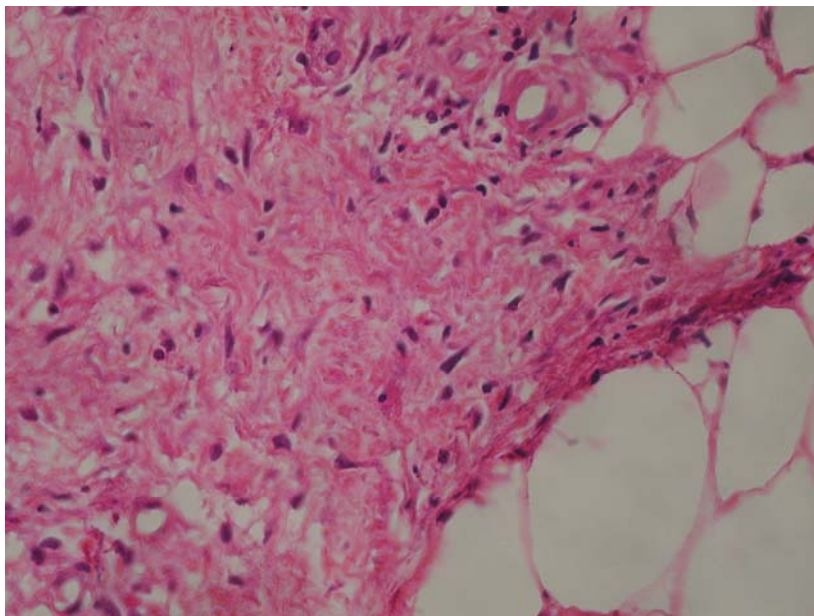


Fig. 18. Granuloma radial de Miesher en etapa inicial.

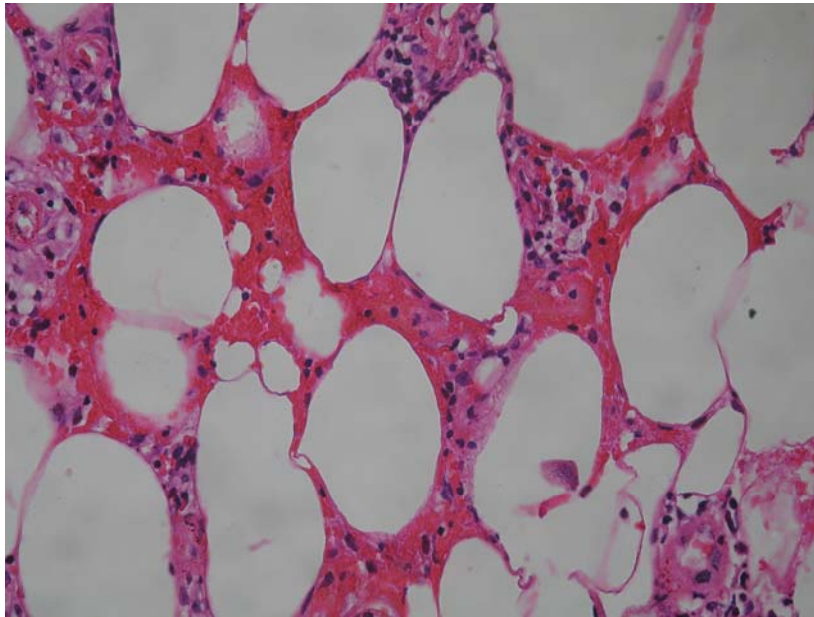
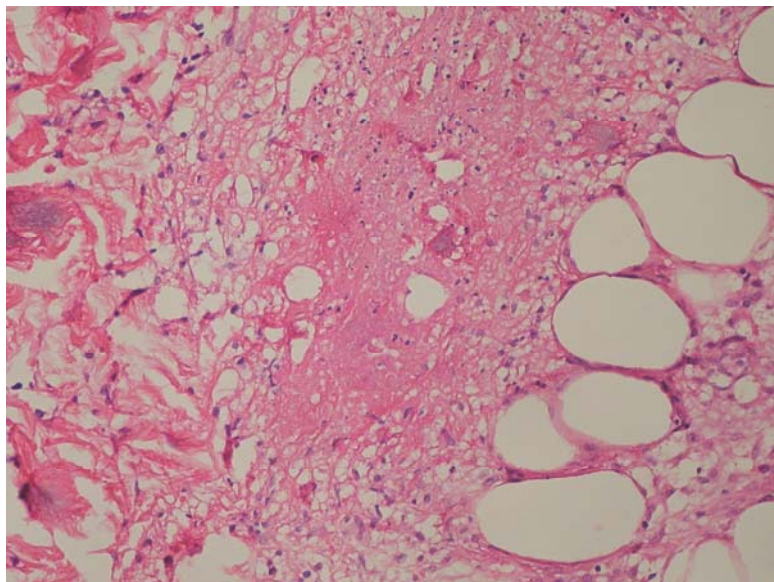


Fig. 19. Infiltrado inflamatorio interlobulillar con zonas hemorrágicas e infiltrado neutrofílico.



**Fig. 20. Se muestran áreas de necrosis a nivel septal.
Lesión temprana.**

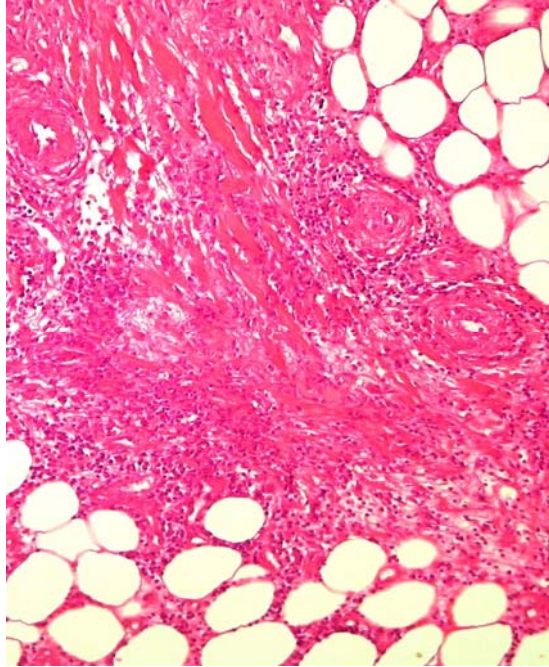


Fig. 21. Necrobiosis septal dilatación y edema de paredes vasculares.

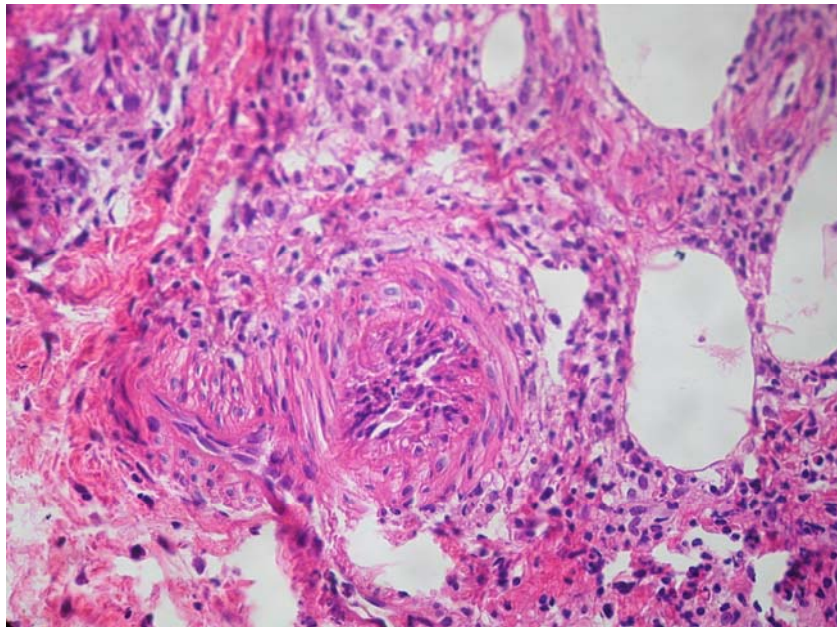


Fig. 22. Vasculitis de vasos de mediano calibre.

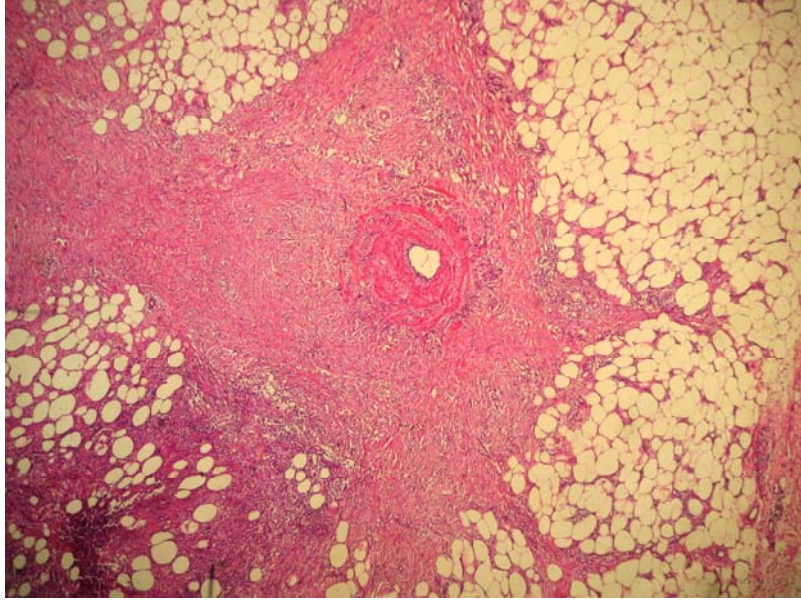


Fig. 23. Paniculitis septal en una lesión establecida.

Afección vascular de predominio venoso con dilatación de sus paredes e infiltrado inflamatorio linfocitario, eosinófilos, y células gigantes multinucleadas.

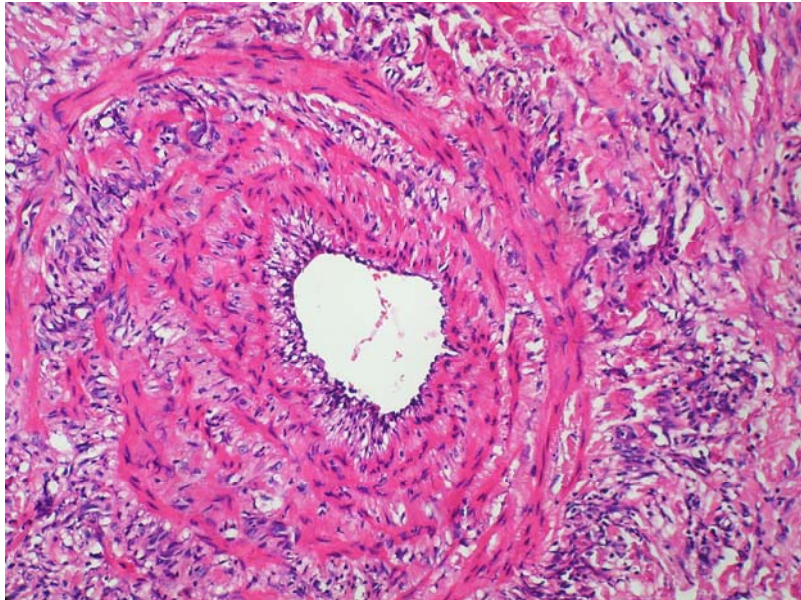


Fig. 24. Edema y dilatación de la pared vascular e infiltrado inflamatorio con predominio de neutrófilos.

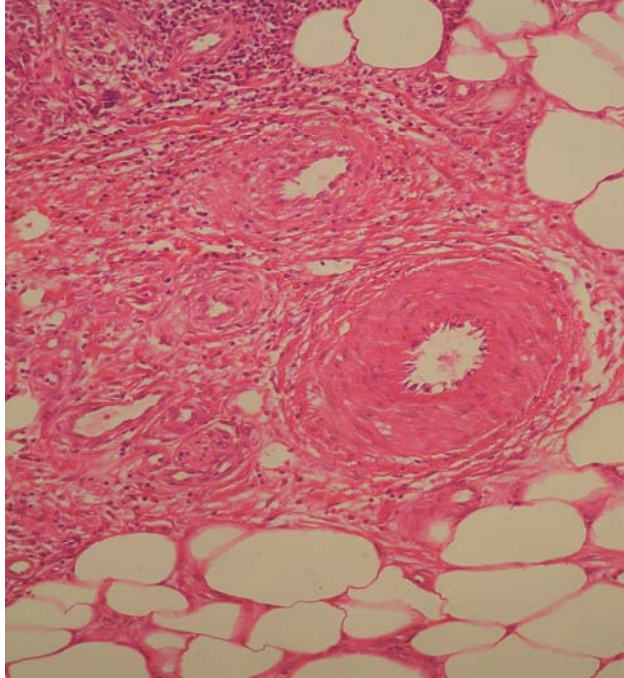


Fig. 25. Dilatación y engrosamiento de las paredes vasculares.

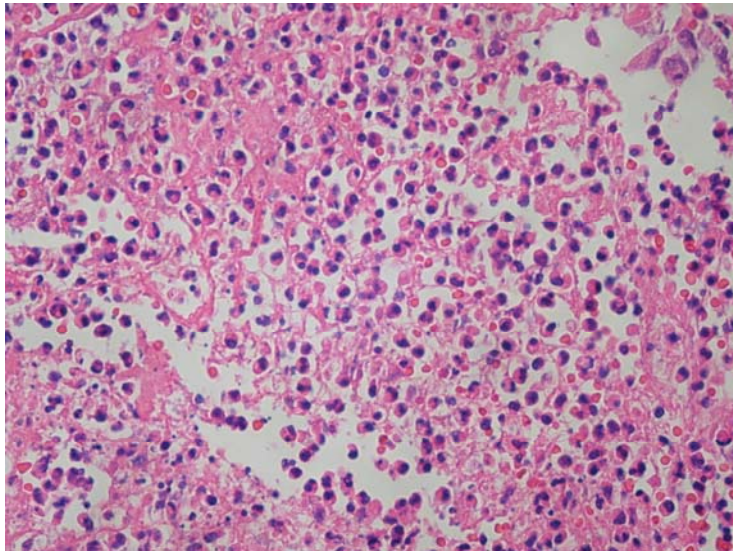


Fig. 26. Infiltrado inflamatorio con predominio de eosinófilos.

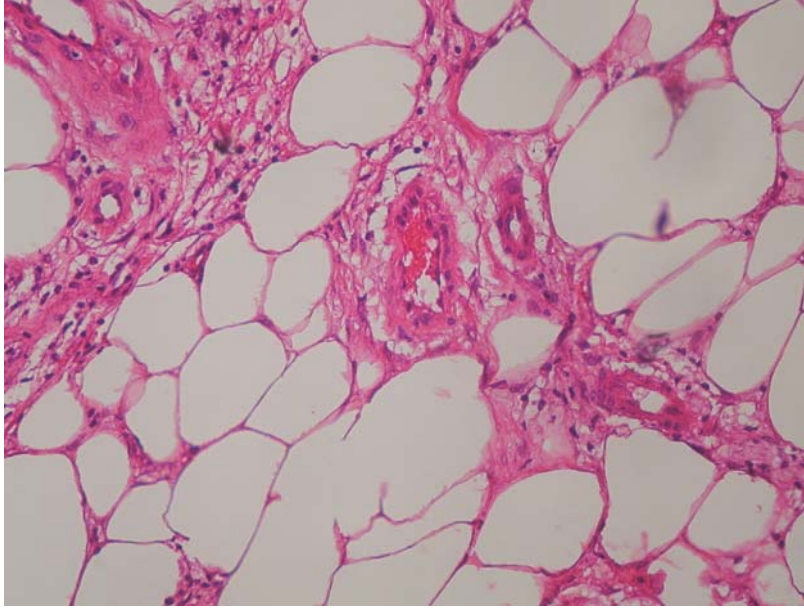


Fig. 27. Dilatación y engrosamiento de pared vascular a nivel septal.

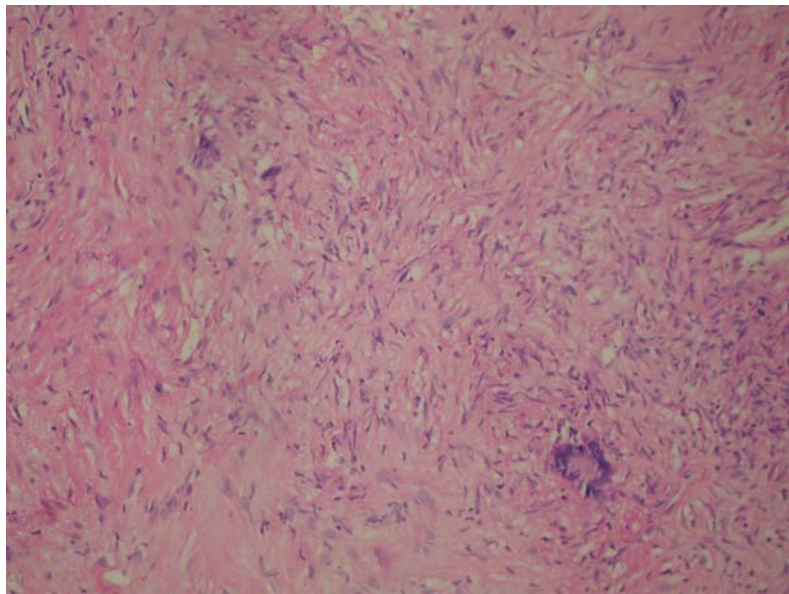


Fig. 28. Granuloma radial de Miesher con células gigantes multinucleadas.

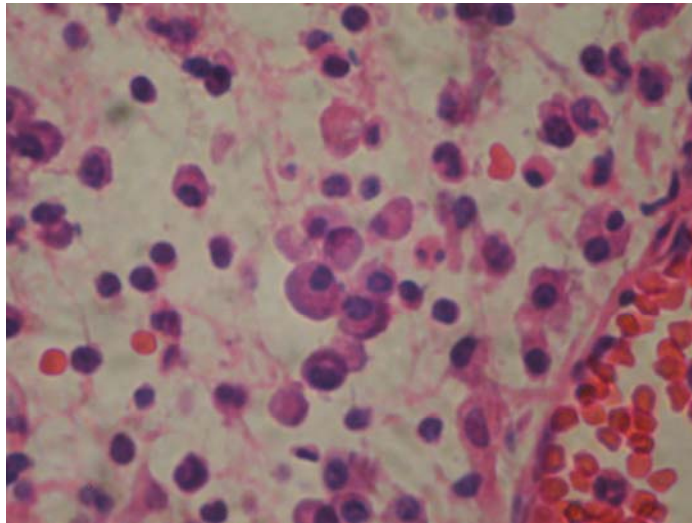


Fig. 29. Hallazgo histopatológico.

Presencia de abundantes células plasmáticas entremezcladas con eosinófilos.

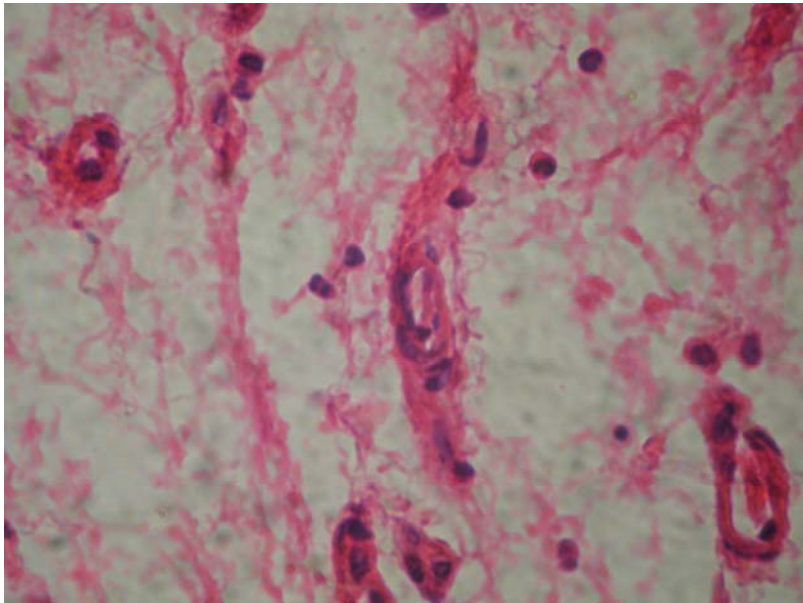


Fig. 30. Se muestra infiltrado inflamatorio con predominio de eosinófilos.

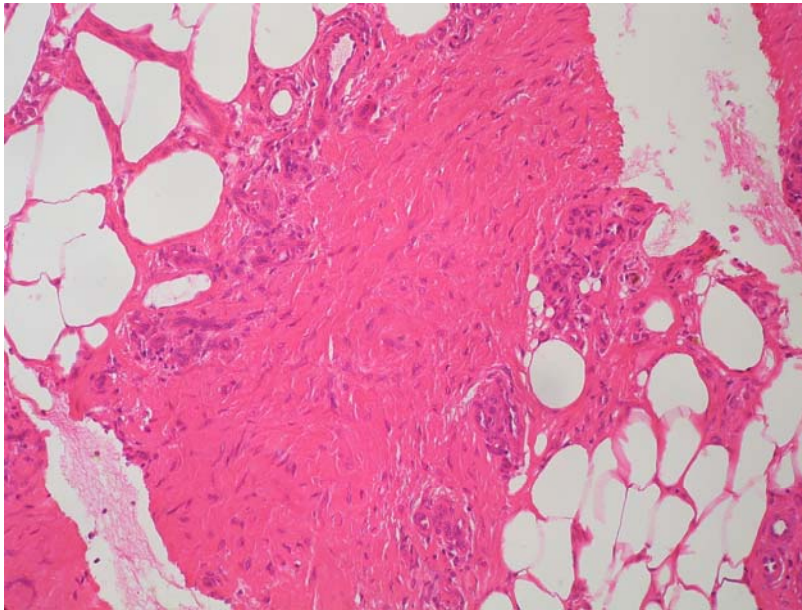


Fig. 31. Se observa en una lesión tardía fibrosis septal con infiltrado inflamatorio linfohistiocitario.

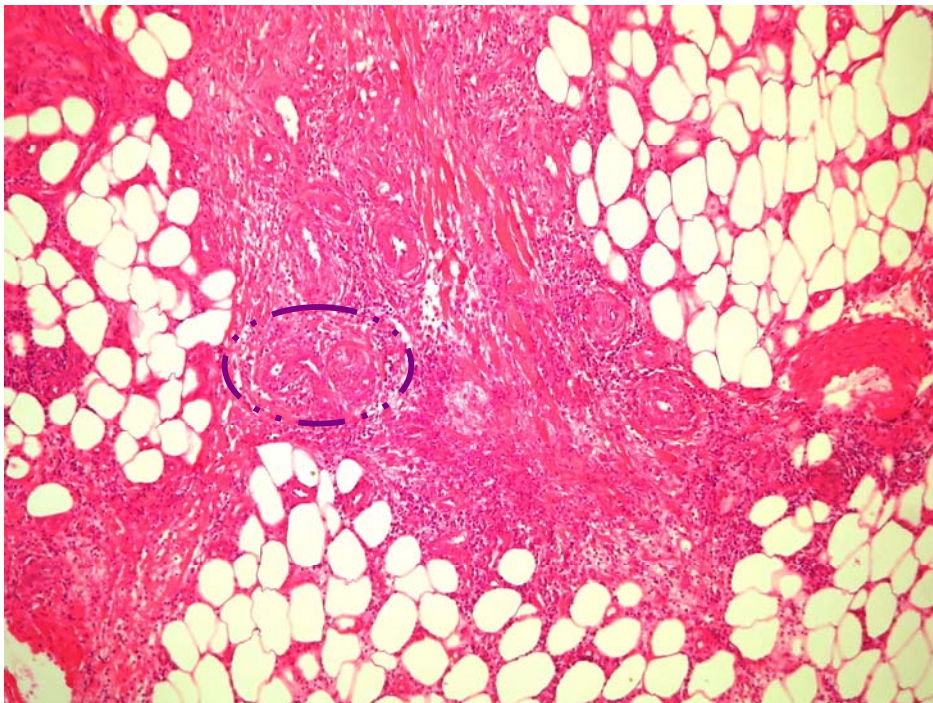


Fig. 32. Se muestra engrosamiento de la pared de los vasos de mediano calibre y áreas de fibrosis parcial.

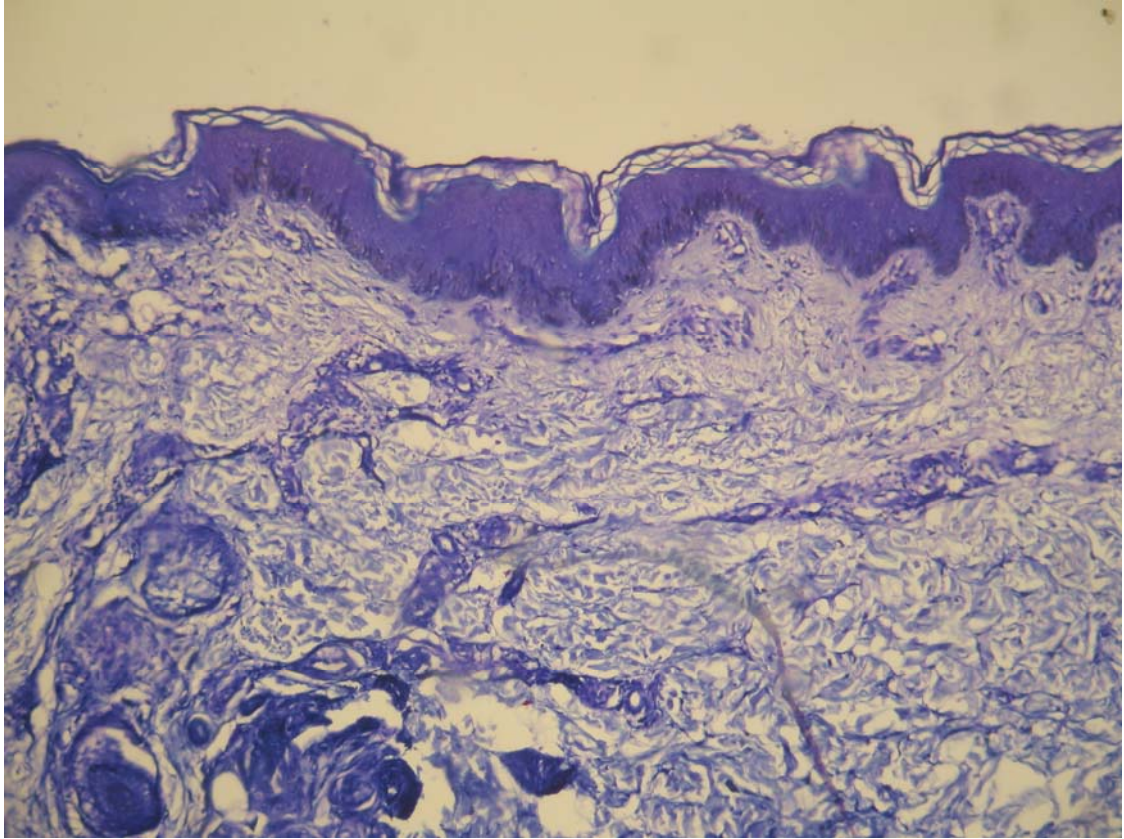


Fig. 33. Hallazgo histopatológico que muestra material mixoide identificado con tinción especial de Azul de Toluidina.

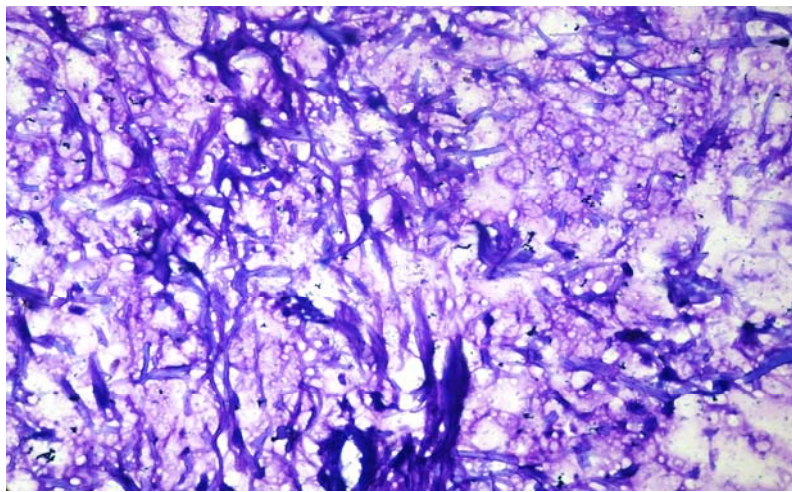


Fig. 34. Acercamiento del material mixoide.

Bibliografía

1. Thurber S, Kohler S. histopathologic spectrum of erythema nodosum. *J Cutan Pathol* 2006; 33: 18-26.
2. White WL, Hitchcock MG. Diagnosis: erythema nodosum or not? *Semin Cutan Med Surg* 1999; 18-47.
3. Bohn S, Buchner S, Itin P. Erythema nodosum: 112 cases. Epidemiology, clinical aspects and histopathology. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 1168. (abstract).
4. White WL, Wieselthier JS, Hitchcock MG. Panniculitis: recent developments and observations. *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 278.
5. Sánchez YE, Sanz Vico MD, de Diego V. Miescher's radial granuloma: a characteristic marker of erythema nodosum. *Am J Dermatopathol* 1989; 11: 434.
6. Winkelmann RK, Förstrom L. New observations in the histopathology of erythema nodosum. *J Invest Dermatol.* 1975; 65: 441.
7. Saponaro, A. E, Rossi, G.C. Eritema nudoso atípico. *Rev argent. Dermatol.* 1988; 69: 85-91.
8. Saldaña L. et al. Panniculitis Parte II: panniculitis septal. *Dermatol Peru.* 2006; 16: 1234-56.

9. Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: 163-83.
10. Pérez S. Vasculitis con afectación cutánea frecuente. En : Lázaro P. *Dermatología Texto y Atlas.* 3ª Ed. Madrid: Meditécnica SA. 2003;23:487-506.
11. Fernández-López E. Histopatología de las Panniculitis (I). Panniculitis septal. *Piel.* 1992;7:196-202.
12. Gordon H. Erythema nodosum: a review of one hundred and fifteen cases. *Br J Dermatol* 1961; 73: 393-409.
13. Atanes A, Sánchez-Bursón JM. EN. *Rev Esp Reumatol* 1989; 16: 166-171
14. Bondi EE, Lazarus GS Disorders of subcutaneous tissue. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in general medicine* (4.ª ed.). Nueva York: Mc Graw-Hill, 1993; 1.329-1.344.
15. Bullock WE. La significación clínica del eritema nudoso. *Hosp Pract* (ed. esp.) 1986; 1: 25-35.
16. Sánchez E, Sanz MD, De Diego V. Histopatología del eritema nudoso. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 302-303.
17. Hannuksela M. Erythema nodosum. *Clin Dermatol* 1986; 4: 88-95.
18. Cupps TR, Fauci AS Eritema nudoso. En: Cupps TR, Fauci AS, eds. *Las vasculitides.* Buenos Aires: Inter-Médica, 1983; 145-147.

19. Atanes A, Gómez N, Aspe B et al. Eritema nudoso: estudio de 160 casos. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 169-172.
20. Iglesias L. Paniculitis. *Medicine* 1987; 89: 3.790-3.803.
21. White JM Jr. Erythema nodosum. *Dermatol Clin* 1985; 3: 119-127.
22. Puavilai S, Sakuntabhai A, Sriprachaya Anunt S et al. Etiology of erythema nodosum. *J Med Assoc Thai* 1995; 78: 72- 75.
23. Fegueux S, Maslo C, De Truchis P et al. Erythema nodosum in HIV-infected patients. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 113.
24. Sanjuas C, Ruiz J. El clínico ante un eritema nudoso. *Rheumat Rev Rep (ed. esp.)* 1983; 3: 106-109.
25. Maggiore G, Grifeo S, Marzani MD. Erythema nodosum and hepatitis B virus (HBV) infection. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 602- 60.
26. Domingo P, Ris J, Martínez E, Casas F. Erythema nodosum and hepatitis C. *Lancet* 1990; 336: 1.377.
27. Goldstein RS. Erythema nodosum and brucellosis. *Br Med J* 1976; 1: 809.
28. Browne S. Erythema nodosum in leprosy. *J Chronic Dis* 1963; 16: 23.
29. Akdis AC, Kilicturgay K, Helvaci S et al. Immunological evaluation of erythema nodosum in tularaemia. *Br J Dermatol* 1993; 129: 275-279.

30. Alinovi A, Lui P, Benoldi D. Syphilis-still a cause of erythema nodosum. *Int J Dermatol* 1983; 22: 310-311.
31. Gordon H. Erythema nodosum: a review of one hundred and fifteen cases. *Br J Dermatol* 1961; 73: 393-409.
32. Beerman H. Erythema nodosum. A survey of some recent literature. *Am J Med Sci* 1952; 223: 433-446.
33. Congel Y, Mallolas J, Mensa J, Rovira M. Erythema nodosum and Q fever. *Arch Dermatol* 1987; 123: 867.
34. Badrinas F, Morera J, Fité E et al. Sarcoidosis en Catalunya: análisis de 425 casos. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 81-87.
35. Löfgren S. Erythema nodosum: studies on etiology and pathogenesis in 185 adult cases. *Acta Med Scand (Supl)* 1946; 124: 1-197.
36. Löfgren S Primary pulmonary sarcoidosis: I. Early signs and symptoms. *Acta Med Scand* 1953; 145: 424-431.
37. Mott K, Anderson P. Erythema nodosum. *Clin Dermatol* 1998; 2: 1-14.
38. Schor-Lesnick B, Brandt LJ. Selected rheumatologic and dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 216- 223.
39. Fernandez NC, Maceira J. Erythema nodosum: prospective study of 32 cases. *Rev Ins Med Trop Sao Paulo* 1994; 36: 507-513.

40. Jorizzo JL, Callen JP .Erythema nodosum and other panniculitides. En: Callen JP et al, eds. Dermatological signs of internal disease. Filadelfia: W.B. Saunders, 1995; 73-76.
41. Schulz EJ, Whiting DA. Treatment of erythema nodosum and nodular vasculitis with potassium iodide. Br J Dermatol 1976; 94: 75-79.
42. Romero González B, Fernández Ortiz B. Eritema nudoso en la infancia. An Esp Pediatr 1998; 29: 317-319.
43. Gómez Campdera J, Navarro M, Medrano C, Escudero B. Eritema nodoso en la infancia. Estudio de 30 casos. Rev Esp Pediatr 1994; 50: 423-427.
44. Concha Torre JA, Díaz Martín JJ, Cué García R, Bousoño García E, Ramos Polo E, Crespo Hernández M. Estudio clínico-epidemiológico del eritema nodoso en 23 casos pediátricos. Rev Esp Pediatr 1994; 50: 230-234.
45. White JW: Erythema nodosum. Dermatol Clin 1985;3:119-27.
46. Requena L, Requena C. Erythema nodosum. Dermatology Online Journal. 2002; 8:4.
47. Bafvertedt B. Erythema nodosum migrans. Acta Derm Venereol 1954;34:118-93.
48. Lehman CW. Control of erythema nodosum with naproxen. Cutis 1980; 26: 66-7.

49. Mert A, Azaras R, Tabak F, Pekmezci S, Demirkesen C, Ozturk R. Erythema nodosum: an experience of 10 years. *Scand J Infect Dis* 2004;36: 424-7.
50. Ricci RM, Deering KC. Erythema nodosum caused by omeprazole. *Cutis* 1996; 57: 434.
51. Söderstrom RM, Krull EA. Erythema nodosum. A review. *Cutis* 1978; 21: 806-10.
52. Gordon H. Erythema nodosum. A review of one hundred and fifteen cases. *Br J Dermatol* 1961; 73: 393-409-
53. Kakorou T, Drosatou P, Psychou F, Aroni K, Nicolaidou P. Erythema nodosum in children. *J Am Acad Dermatol* 2001 ; 44 : 17-21.
54. Hern AE, Shwayder TA, Unilateral plantar erythema nodosum. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; 26 : 259-60.
55. Suarez SM, Paller AS. Plantar erythema nodosum: cases in two children. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1064-5.
56. Ohtake N, Kawamura T, Akiyama C, Furue M, Tamaki K. Unilateral plantar erythema nodosum. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 654-5.
57. Joshi A, Sah SP, Agrawal S, Agarwalla A, Jacob M. Plantar erythema nodosum. *J Dermatol* 2000; 27: 420-1.

58. Hannuksela M. Erythema nodosum. Clin Dermatol 1986; 4: 88-95.
59. Miranda M, Fonseca E, Maza P. Eritema Nodoso. Estudio de 133 casos. An Med Intern 1985; 2: 433-8.
60. Bombardieri S, Dimunno O, Dipunzio C, Pasero G. Erythema nodosum associated with pregnancy and oral contraceptives. Br Med J 1977;1: 1509-10.
61. Förstrom L, Winkelmann RK, Acute panniculitis: a clinical and histological study of 34 cases. Arch Dermatol 1977; 183: 909-17.
62. More Monreal J, Rodríguez de la Serna A. Eritema nudoso: revisión de 68 casos. Rev Cli Esp 1983; 171: 405-8.