

ERITEMA NODOSO – MANIFESTAÇÃO RARA DE LINFOMA NÃO-HODGKIN

Dália Estêvão¹, José Pedro Carda², Emília Louro³, Armando Carvalho⁴, José Manuel Nascimento Costa⁵

¹Interna de Medicina Interna/Resident of Internal Medicine, Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

²Interno de Hematologia/Resident of Hematology, Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

³Assistente Hospitalar de Medicina Interna/Consultant of Internal Medicine, Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

⁴Professor Associado com Agregação/Associated Professor, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra/Coimbra University, Chefe de Serviço de Medicina Interna/Consultant Chief of Internal Medicine, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

⁵Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra/ Professor of Coimbra University, Diretor de Serviço de Medicina Interna/Head of Internal Medicine Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

RESUMO – O eritema nodoso (EN), paniculite que se apresenta com lesões nodulares eritematosas dolorosas, localizadas preferencialmente à face extensora das pernas, é geralmente autolimitado e a cronicidade ou recorrência das lesões é rara. A sua etiologia é variada, sendo as causas mais comuns a faringite estreptocócica, a sarcoidose, a doença inflamatória intestinal e a tuberculose.

Uma mulher de 73 anos apresentou-se na consulta de Medicina Interna com quadro de EN recorrente com um ano de evolução, tendo a investigação etiológica excluído as causas mais frequentes. Por queixas de epigastrias realizou endoscopia digestiva que detetou um processo infiltrativo gástrico. A biopsia revelou um linfoma B difuso de grandes células.

Apesar de rara, está descrita na literatura a associação entre linfoma e EN recorrente, podendo estas lesões cutâneas preceder em meses o diagnóstico daquela neoplasia. O linfoma não-Hodgkin deve portanto ser considerado como hipótese etiológica, principalmente nos casos de EN persistente ou recorrente.

PALAVRAS-CHAVE – Eritema nodoso; Linfoma não-Hodgkin.

ERYTHEMA NODOSUM – A RARE MANIFESTATION OF NON-HODGKIN LYMPHOMA

ABSTRACT – Erythema nodosum (EN) is a panniculitis that presents with painful erythematous nodular lesions, preferentially located on the extensor surface of the legs. EN is generally self-limited and chronic or recurrent lesions are rare. Its most common causes are streptococcal pharyngitis, sarcoidosis, inflammatory bowel disease and tuberculosis. A 73-year-old woman presented with recurrent EN with a year of evolution, and the etiological investigation excluded the most frequent causes. The patient underwent upper endoscopy for epigastric pain complaints revealing a gastric infiltrative process. The biopsy was consistent with a diffuse large B-cell lymphoma.

Although rare, the association between lymphoma and recurrent EN is described in the literature, and EN may precede de diagnosis of lymphoma by months. Non-Hodgkin lymphoma should therefore be considered in the etiology of EN, especially in cases of persistent or recurrent EN.

KEY-WORDS – Erythema nodosum; Lymphoma, non-Hodgkin.

Caso Clínico

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Recebido/Received – Agosto/August 2012; Aceite/Accepted – Outubro/October 2012

Correspondência:

Dr.ª Dália Carvalho

Rua Flávio Rodrigues, n.º 63, 1.º Dto.

3000-550 Coimbra

Portugal

Tel.: +351 968701537

E-mail: dalia.estevao@gmail.com

INTRODUÇÃO

O eritema nodoso (EN) consiste numa paniculite que se apresenta tipicamente com lesões nodulares eritematosas, quentes e dolorosas, que se localizam preferencialmente aos membros inferiores, nomeadamente à face extensora das pernas, com distribuição simétrica bilateral. De instalação aguda e geralmente autolimitadas, as lesões evoluem para manchas acastanhadas que desaparecem em duas a oito semanas. Habitualmente não ulceram nem cursam com cicatriz ou atrofia dos tecidos e a cronicidade ou recorrência das lesões é rara¹.

A incidência anual do EN é de aproximadamente 1 a 5 por 100.000 indivíduos, sendo mais frequente em mulheres entre os 20 e os 30 anos de idade². Independentemente da causa subjacente, histologicamente o EN apresenta-se como uma paniculite septal do tecido celular subcutâneo, sendo invulgar a ocorrência de fenómenos de vasculite³.

O tratamento deve ser dirigido à causa subjacente, se identificada, mas geralmente o EN desaparece de forma espontânea, sendo muitas vezes suficiente o repouso no leito e tratamento sintomático com analgésicos e anti-inflamatórios não-esteróides.

Em relação à etiologia, o EN pode encontrar-se associado a diferentes patologias sendo as mais comuns a faringite estreptocócica, a sarcoidose, a doença inflamatória intestinal e a tuberculose⁴. Outras causas, mais ou menos frequentes, estão descritas na literatura nomeadamente infeções (micoplasmose, yersiniose, coccidioidomicose, histoplasmose, blastomicose,

sífilis, bartonelose, doença de Whipple, infeções dentárias e infeções por VIH, hepatite B, *C. trachomatis* ou *C. pneumoniae*), doença de Behçet (entre outras vasculites sistémicas), lúpus eritematoso sistémico, fármacos (nomeadamente contraceptivos orais) e gravidez⁴⁻¹⁴. Dentro do grupo das neoplasias estão descritos na literatura alguns casos de associação de linfoma com EN persistente e recorrente¹⁵. No caso dos linfomas não-Hodgkin, o EN pode preceder em vários meses o seu diagnóstico¹⁶⁻¹⁸.

O EN idiopático, sendo responsável por cerca de 50% dos casos, deve ser um diagnóstico de exclusão¹⁹.

O diagnóstico diferencial de EN inclui outras formas de paniculite, nomeadamente a vasculite nodular e a paniculite de Weber-Christian, e ainda vasculites cutâneas, infeções subcutâneas e tromboflebitides superficiais^{20,21}. Contudo, as características clínicas do EN permitem distingui-lo das referidas patologias sem necessidade de recurso à biopsia para confirmação diagnóstica, podendo o seu uso restringir-se aos casos atípicos ou quando o diagnóstico clínico é duvidoso^{2,3}.

CASO CLÍNICO

Os autores relatam o caso de uma doente de 73 anos, autónoma, doméstica, que recorreu à consulta de Medicina Interna com história de três episódios de eritema nodoso no período de um ano. Quando o quadro teve início, apresentava apenas uma lesão localizada à região pré-tibial da perna direita, com cerca de 5cm de diâmetro, surgindo alguns dias depois uma segunda

Caso Clínico

lesão em localização idêntica na perna esquerda. Associadamente referia astenia e mioartralgias generalizadas de instalação recente. A doente negava qualquer quadro infeccioso prévio e queixas respiratórias ou gastrointestinais e, como antecedentes patológicos conhecidos, tinha apenas dislipidemia, bócio multinodular, osteoartroses e síndrome vertiginosa. Encontrava-se cronicamente medicada com trimetazidina e atorvastatina.

Foi observada em ambulatório em consulta de Dermatologia e, após ter sido instituída terapêutica com anti-inflamatórios não-esteroides, as lesões desapareceram em algumas semanas. A doente manteve, contudo, as queixas de astenia, às quais se associaram anorexia e noção de perda ponderal não quantificada. Depois de alguns meses, as lesões recorreram em maior número (cerca de seis), atingindo também as coxas. Nesta fase foi medicada pelo médico assistente com corticoides com melhoria significativa, no entanto, assim que começou a reduzir a sua dose, as lesões agravaram novamente, o que motivou a orientação para a especialidade de Medicina Interna.

À data da consulta desta especialidade a doente encontrava-se com bom estado geral, apirética, hemodinamicamente estável e com pele e mucosas coradas e hidratadas. O exame torácico e abdominal era normal e não tinha adenomegalias palpáveis nas principais cadeias ganglionares superficiais. Relativamente às lesões de EN, estas apresentavam-se já em fase de resolução, contudo ainda eram palpáveis seis nódulos que atingiam ambas as regiões pré-tibiais e as coxas, com dimensões de 2 a 5cm de diâmetro, dolorosas, discretamente eritematosas e acastanhadas.

No que concerne aos exames complementares de diagnóstico realizados, o hemograma e a bioquímica sérica (função renal, ionograma, albumina e proteínas, enzimas hepáticas, creatina fosfocinase e LDH) encontravam-se dentro dos parâmetros de normalidade, com exceção da proteína C reativa (3,5mg/dl) (valor normal <0,5mg/dl) e da velocidade de sedimentação (36mm/h) (valor normal <20mm/h). A enzima de conversão de angiotensina sérica, inicialmente elevada (66U/L) (valores normais: 8-52U/L), em controlos subsequentes apresentou valores normais. O proteínograma eletroforético e o estudo da autoimunidade não tinham alterações de relevo e as serologias para clamídia, yersinia, vírus das hepatites B e C, sífilis e VIH eram negativas. O título de antiestreptolisina O (TASO) era normal e a cultura do exsudado da orofaringe era negativa, tal como era anérgica a intradermorreação (IDR) à tuberculina. A radiografia de tórax também não tinha alterações. Quando foi possível marcar biopsia,

as lesões encontravam-se já resolvidas pelo que não foi possível caracterizá-las histologicamente, contudo as características clínicas eram típicas de EN.

Durante o período de realização da investigação etiológica a doente veio a apresentar epigastralgias de novo que não cediam aos inibidores da bomba de prótons, motivo pelo qual foi solicitada endoscopia digestiva alta. Esta revelou processo infiltrativo do corpo gástrico com zonas ulceradas que foram biopsadas. Concomitantemente realizou tomografia computadorizada torácica e abdominal que mostrou ausência de alterações torácicas contudo, a nível abdominal, observavam-se áreas multifocais de espessamento parietal significativo do estômago e adenopatias no pequeno epíplon e hilo hepático. O fígado, baço, pâncreas e suprarrenais não tinham alterações e não se detetou derrame peritoneal.

A histologia das lesões gástricas revelou um infiltrado por células neoplásicas que exprimiam CD20, BCL-2 e BCL-6 e que tinham intensa atividade proliferativa (Ki-67 de 80%), concluindo-se que se tratava de um linfoma B difuso de grandes células gástrico.

O medulograma foi considerado normocelular para a idade e a biopsia óssea revelou medula hipocelular com diminuição de todos os elementos hematopoiéticos, mais predominantemente das séries megacariocíticas e eritróide, contudo sem infiltração por células estranhas.

Por fim realizou uma tomografia por emissão de positrões (PET) com FDG-F18 (Fluorodeoxiglicose marcada com flúor-18) verificando-se intensa hipercaptação anómala a nível gástrico e na primeira porção do duodeno, com ambas as estruturas a apresentar marcado espessamento parietal, alterações compatíveis com exuberante doença linfomatosa gastro-duodenal em atividade (Fig. 1). O baço apresentava dimensões preservadas mas captação heterogeneamente aumentada do radiofármaco, aspeto funcional suspeito de doença linfomatosa esplénica. Era também evidente envolvimento linfomatoso ganglionar infradiafragmático, identificando-se adenopatias hipermetabólicas pericentimétricas no hilo hepático e no pequeno epíplon.

Foi referenciada para a especialidade de Hematologia que instituiu quimioterapia (QT) com o protocolo m-BACOD (metotrexato, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina e dexametasona) e com o anticorpo monoclonal Rituximab.

A PET de reavaliação, realizada após o 4º ciclo m-BACOD (3 meses após o início da QT), mostrava ausência de qualquer captação do radiofármaco e, até à data, a doente não voltou a apresentar lesões sugestivas de EN.

Caso Clínico

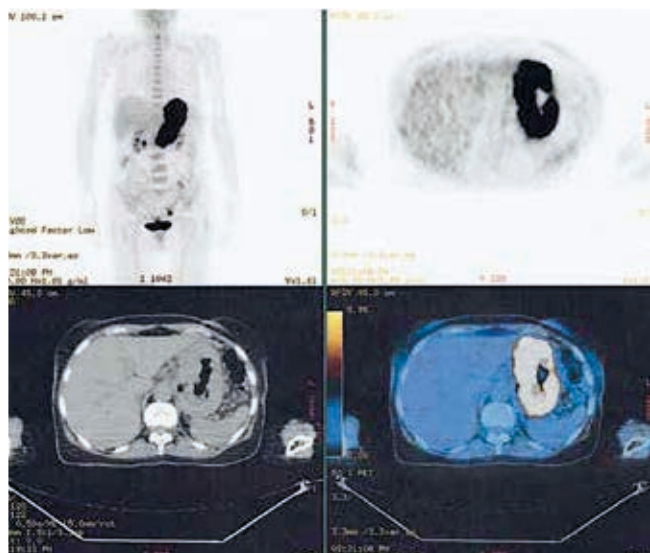


Fig. 1 - PET com FDG-F18 revelando intensa hipercaptação anômala e marcado espessamento parietal a nível do estômago, alterações compatíveis com exuberante doença linfomatosa em atividade.

CONCLUSÃO

O EN, entidade clínica habitualmente autolimitada e que não exige terapêutica específica para além da necessária para alívio sintomático, tem um prognóstico excelente na maioria dos casos. Habitualmente, a investigação conduzida para excluir doença subjacente inclui uma radiografia de tórax, o TASO, culturas de exsudado faríngeo, IDR à tuberculina e biopsia das lesões nos casos com apresentação atípica.

Perante um caso de EN recorrente ou persistente e excluídas as etiologias mais frequentes pela história clínica e pela investigação complementar, é fundamental procurar causas mais raras e potencialmente graves.

A possibilidade de existir uma neoplasia linfoproliferativa oculta subjacente, nomeadamente um linfoma, deve ser considerada, tendo em conta que, e tal como foi referido anteriormente e se verificou neste caso clínico, o EN pode preceder em meses o diagnóstico de linfoma. Excluir esta hipótese justifica-se pela sua gravidade e prognóstico reservado.

Desta forma, em casos de EN com evolução atípica é importante manter vigilância clínica a médio e longo prazo.

De qualquer modo, com vista à redução do tempo e dos custos de diagnóstico, cada centro deveria determinar quais os factores etiológicos mais frequentes de EN na população que abrange, o que eventualmente

poderia conduzir à formulação de protocolos de investigação diagnóstica adaptados a cada contexto epidemiológico.

BIBLIOGRAFIA

1. James DG. Erythema nodosum. *Br Med J*. 1961;1(5229):853-7.
2. Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Fam Physician*. 2007;75(5):695-700.
3. Requena L, Requena C. Erythema nodosum. *Dermatol Online J*. 2002;8(1):4.
4. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol*. 1998;37(9):667.
5. DiCaudo DJ. Coccidioidomycosis: a review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(6):929-42; quiz 943-5.
6. Ozols II, Wheat LJ. Erythema nodosum in an epidemic of histoplasmosis in Indianapolis. *Arch Dermatol*. 1981;117(11):709.
7. Miller DD, Davies SF, Sarosi GA. Erythema nodosum and blastomycosis. *Arch Intern Med*. 1982;142(10):1839.
8. Kwee D, Fields JP, King LE Jr. Subcutaneous Whipple's disease. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(1 Pt 2):188.
9. Kirch W, Dührsen U. Erythema nodosum of dental origin. *Clin Investig*. 1992;70(12):1073.
10. Hohl D, Gueissaz F, Gérain J, Frenk E. Erythema nodosum and AIDS. *Hautarzt*. 1992;43(2):86.
11. Giladi M, Maman E, Paran D, Bickels J, Comaneshter D, Avidor B, et al. Cat-scratch disease-associated arthropathy. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3611.
12. García-Porrúa C, González-Gay MA, Vázquez-Caruncho M, López-Lazaro L, Lueiro M, Fernández ML, et al. Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in a defined population. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):584.
13. Ajubi N, Nossent JC. Panniculitis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus: description of two cases. *Neth J Med*. 1993;42(1-2):25.
14. Salvatore MA, Lynch PJ. Erythema nodosum, estrogens, and pregnancy. *Arch Dermatol*. 1980;116(5):557.
15. Taillan B, Ferrari E, Fuzibet JG, Vinti H, Pesce A, Dujardin P. Erythema nodosum and Hodgkin's disease. *Clin Rheumatol*. 1990 Sep;9(3):397-8.
16. Atanes A, Gómez N, Aspe B, de Toro J, Graña J,

Caso Clínico

- Sánchez JM, et al. Erythema nodosum: a study of 160 cases. *Med Clin*. 1991;96(5):169.
17. Bohn S, Büchner S, Itin P. Erythema nodosum: 112 cases. Epidemiology, clinical aspects and histopathology. *Schweiz Med Wochenschr*. 1997;127(27-28):1168.
 18. Thomson GT, Keystone EC, Sturgeon JF, Fornasier V. Erythema nodosum and non-Hodgkin's lymphoma. *J Rheumatol*. 1990;17(3):383-5.
 19. Mert A, Kumbasar H, Ozaras R, Erten S, Tasli L, Tabak F, et al. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(4):563-70.
 20. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(2):163-83.
 21. Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3):325-61.