

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000345875



ΑΠΟ ΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
Καθηγητής: Χαράλαμπος Μ. Μουτσόπουλος

**Η ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΖΩΔΟΥΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΟΣ
ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ**

ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΝΙΚ. ΨΥΧΟΥ
Ιατρού Ρευματολόγου

Διατριβή για διδακτορία που υποβλήθηκε στην Ιατρική
Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1994



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΕΡΕΥΝΑΣ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

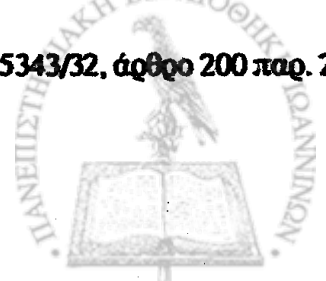
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΕΡΕΥΝΑΣ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΕΡΕΥΝΑΣ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΕΡΕΥΝΑΣ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή δεν υποδηλώνει αποδοχή των
γνώμων του συγγραφέα

(Νόμος 5343/32, άρθρο 200 παρ. 2)



Η ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΖΩΔΟΥΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΟΣ
ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1994



ΑΦΙΕΡΩΝΕΤΑΙ

Στους Δασκάλους μου

Στην Οικογένειά μου



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	15
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
1. ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΟΖΩΔΟΥΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΟΣ	17
2. ΟΖΩΔΕΣ ΕΡΥΘΗΜΑ	19
Α. Ορισμός	19
Β. Επιδημιολογία	19
Γ. Αιτιολογία και παθογένεια	20
Δ. Κλινική εικόνα	32
Ε. Παθολογοανατομική εικόνα	35
ΣΤ. Εργαστηριακές εξετάσεις	40
Ζ. Διάγνωση και διαφορική διάγνωση	41
Η. Θεραπεία	44
Θ. Πορεία και πρόγνωση	46
3. ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΟΖΩΔΕΣ ΕΡΥΘΗΜΑ	47
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ :	
1. Σκοπός της μελέτης	49
2. Υλικό & Μέθοδοι	50
3. Διαγνωστικά κριτήρια	52
i) οζώδους ερυθήματος	52
ii) αιτιολογικών παραγόντων	
οζώδους ερυθήματος	52
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ:	
1. Αποτελέσματα	57
2. Συζήτηση	80
3. Συμπεράσματα	91
III ΠΕΡΙΛΗΨΗ	93
IV SUMMARY	95
V ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	97



- Συντμήσεις -

O.E. = οζώδες ερύθημα

E.N. = Erythema nodosum

E.Nmi = Erythema nodosum migrans

E.N.L. = Erythema nodosum Leprosum

B.H.L.= Bilateral hilar lymphoma



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το οζώδες ερύθημα (Ο.Ε.) είναι μια δερματική υποδόρια βλάβη, η οποία εντοπίζεται κυρίως στις εκτατικές επιφάνειες των κάτω άκρων (κνημών) και η οποία χαρακτηρίζεται από επώδυνα οζίδια διαφόρου μεγέθους. Τα οζίδια, αφού εμφανίσουν διάφορες αποχρώσεις (ερυθρή-κυανή-κίτρινη), υποχωρούν αργότερα και εξαφανίζονται χωρίς να αφήσουν ουλή ή ατροφία, ενώ παραμένει για λίγο χρόνο μια κιτρινωπή χροιά στην περιοχή της έκθεσής τους.

Το Ο.Ε. προσβάλλει όλες τις ηλικίες και οι γυναίκες προσβάλλονται περισσότερο από ό,τι οι άνδρες.

Η παθογένεια του οζώδους ερυθήματος είναι άγνωστη, όμως θεωρείται ότι είναι ένας τύπος αγγειίτιδας που οφείλεται σε αντίδραση υπερευαίσθησίας σε ποικίλα αντιγόνα (μικρόβια, ιοί, μύκητες, φάρμακα). Έτσι οι αιτιολογικοί παράγοντες είναι πάρα πολλοί.

Η φυματίωση, η στρεπτοκοκκική λοίμωξη και η σαρκοείδωση εθεωρούντο οι συχνότερες αιτίες του οζώδους ερυθήματος⁽⁹⁾. Σήμερα, η φυματίωση δεν είναι συχνή σαν νόσος και επομένως δεν αποτελεί συχνή αιτία οζώδους ερυθήματος, ενώ σε άλλες περιπτώσεις ανακαλύπτονται νέες αιτίες οζώδους ερυθήματος και, ακόμη, σε αρκετές περιπτώσεις, δεν ανευρίσκεται ο αιτιολογικός παράγοντας⁽¹⁰⁾.

Η θεραπεία του οζώδους ερυθήματος συνίσταται στη θεραπεία της υποκείμενης νόσου και όπου αυτό δεν είναι δυνατόν γίνεται συμπτωματική θεραπεία συνήθως με αντιφλεγμονώδη μη στεροειδή και κορτικοειδή φάρμακα.

Η διαφορική διάγνωση θα γίνει από άλλους τύπους υποδερματίτιδας (διαφραγματικής με αγγειίτιδα και λοβιώδους με ή χωρίς αγγειίτιδα).

Την τελευταία 20ετία, διάφοροι ερευνητές περιορίζονται στην περιγραφή μερικών νέων αιτίων του οζώδους ερυθήματος, στην ανασκόπηση παλαιών μελετών και στην προσπάθεια διερεύνησης της παθογένειας του οζώδους ερυθήματος.

Στην Ελλάδα, μέχρι το 1984, δεν υπήρχε καμία ολοκληρωμένη μελέτη όσον αφορά την αιτιολογία του οζώδους ερυθήματος. Επιπρόσθετα η επίπτωση ορισμένων αιτιοπαθογόνων παραγόντων του οζώδους ερυθήματος (όπως π.χ. η φυματίωση και οι στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις) ελαττώθηκε στην πατρίδα μας λόγω καλύτερης πρόληψης και χρήσης των αντιβιοτικών φαρμάκων. Για τους λόγους αυτούς η Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Ιωαννίνων ενέταξε στα ερευνητικά ενδιαφέροντά της την αιτιολογική διερεύνηση του οζώδους ερυθήματος στον χώρο της Ηπείρου και γενικότερα της ΒΔ Ελλάδας.

Η Εργασία αυτή αποτελείται: 1) από το γενικό μέρος, στο οποίο περιγράφεται η ιστορία, η επιδημιολογία, η αιτιολογία και παθογένεια, η κλινική και παθολογοανατομική εικόνα, οι εργαστηριακές εξετάσεις, η διάγνωση και η διαφορική διάγνωση, η θεραπεία, η πορεία και η πρόγνωση του οζώδους ερυθήματος, 2) από το ειδικό μέρος, στο οποίο παρουσιάζεται ο σκοπός της μελέτης, τα διαγνωστικά κριτήρια του οζώδους ερυθήματος (με βάση τα οποία εκλέχθηκαν οι ασθενείς), οι κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι που τεκμηρίωσαν μια αιτιολογική διάγνωση.



ση και η στατιστική ανάλυση των δεδομένων.

Στην όλη προσπάθειά μου θεωρώ υποχρέωση να ευχαριστήσω πρώτα όλους τους ασθενείς που πήραν μέρος στη μελέτη αυτή, οι οποίοι πρόθυμα και με υπομονή δέχθηκαν να υποβληθούν σε πάρα πολλές εξετάσεις.

Ιδιαίτερα υποβάλλω τις θερμές ευχαριστίες μου και τα ευγνώμονα αισθήματά μου στον Δάσκαλό μου, Καθηγητή κ. Χαράλαμπο Μουτσόπουλο, για το αμέριστο ενδιαφέρον του και τις συμβουλές του που αποτέλεσαν το κίνητρο για την εκπόνηση της εργασίας αυτής. Επίσης, τον ευχαριστώ για την ακαταπόνητη συνδρομή του κατά την διάρκεια της εκπαίδευσής μου και την συμβολή του στην επιστημονική μου σταδιοδρομία.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στους Επίκουρους Καθηγητές Παθολογίας κκ. Φωτεινή Σκοπούλη και Αλέξανδρο Δρόσο που με ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρακολούθησαν όλες τις φάσεις προσέγγισης του θέματός μου συζητώντας διεξοδικά μαζί μου τα επί μέρους ανακύπτοντα προβλήματα. Ακόμη τους ευχαριστώ για τη συμβολή τους στην ειδίκευσή μου.

Ευχαριστώ, επίσης, τους Επίκουρους Καθηγητές Παθολογίας κκ. Γιάννη Γουδέβено και Νίκο Ακριτίδη για την συμβολή τους στην συγκέντρωση του υλικού καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές τους κατά την διάρκεια της εκπαίδευσής μου.

Ευχαριστώ ακόμη τον αναπληρωτή καθηγητή Πνευμονολογίας κ. Σταύρο Κωσταντόπουλο για την βοήθειά του στη διάγνωση ορισμένων περιστατικών.

Θερμές ευχαριστίες απευθύνω σε όλους τους συναδέλφους γιατρούς της Πανεπιστημιακής και Κρατικής Παθολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Ιωαννίνων καθώς και του Ρευματολογικού Τμήματος που με βοήθησαν στην συλλογή του υλικού και ιδιαίτερα τους κκ. Ηλία Λιάπη και Θανάση Τζιούφα.

Ευχαριστώ επίσης τους γιατρούς του Πανεπιστημιακού Παθολογοανατομικού Τμήματος του Νοσοκομείου Ιωαννίνων για την συνεργασία τους με τις διάφορες ιστολογικές εξετάσεις που πραγματοποίησαν.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον Λέκτορα της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής Κλινικής Ιωαννίνων κ. Γιώργο Κίτσο για την λεπτομερή οφθαλμολογική εκτίμηση των ασθενών.

Ευχαριστώ το ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό του Ανοσολογικού Εργαστηρίου του Νοσοκομείου Ιωαννίνων και ιδιαίτερα τον κ. Μάνο Μανουσάκη και την κ. Κλεοπάτρα Γκαραλέα για την εκτέλεση των εργαστηριακών ανοσολογικών εξετάσεων των ασθενών.

Τέλος, ευχαριστώ τον κ. Κώστα Καρακώστα, Επίκουρο Καθηγητή του Μαθηματικού Τμήματος της Στατιστικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την βοήθειά του στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.



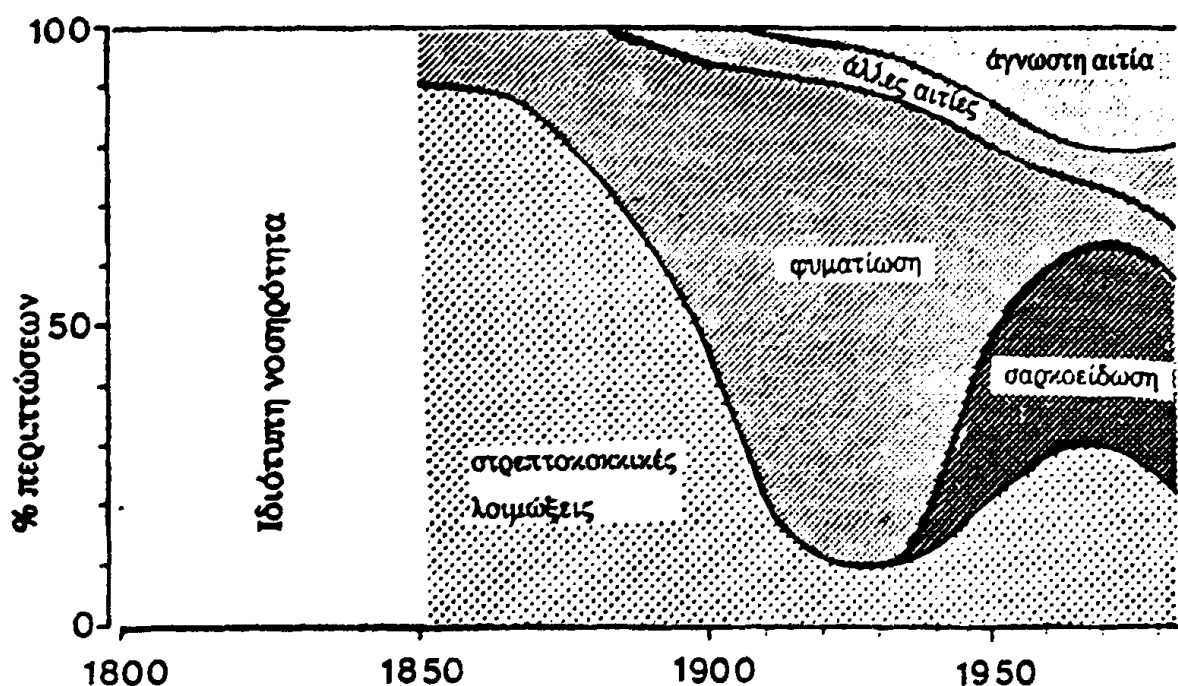
Ι. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ ΟΖΩΔΟΥΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΟΣ

Ο όρος οζώδες ερύθημα (Ο.Ε.) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1798 από τον R. Willan^(1,2), Βρετανό δερματολόγο, ο οποίος περιγράφοντας διάφορα ερυθήματα σε μία κλασική του εργασία συμπεριέλαβε και αυτόν τον όρο. Λίγο αργότερα, το 1842, ο Erasmus Wilson⁽³⁾ προσδιόρισε γενικά τον όρο: "Ο.Ε.", ενώ το 1860 ο Hebra⁽⁴⁾ αποσαφήνισε τον όρο: Ο.Ε. Αυτός τοποθέτησε την πλειονότητα των διαφόρων μορφών ερυθήματος (που περιγράφηκαν από τον Willan) σε μία ομάδα με τον γενικό όρο: "πολύμορφο ερύθημα", αλλά διατήρησε τον τύπο του οζώδους ερυθήματος σε μια ξεχωριστή ομάδα. Ο Hebra περιέγραψε τον όρο "Ο.Ε." ως «ελαφρώς ερυθρά αυξανόμενα οζίδια, στρογγυλά ή ωοειδή, επώδυνα στην πίεση, και τα οποία εντοπίζονται κυρίως στις κνήμες. Σε αρκετές περιπτώσεις η έκθυση συνοδεύεται με μικρή αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος ή ακόμη με ρίγη· εν τούτοις, συχνά ο ασθενής δεν προειδοποιείται από τη νόσο πριν δει ή αισθανθεί τα οζίδια, τα οποία κατά κανόνα εμφανίζονται με διάφορα μεγέθη (το μικρότερο σαν της φακής και το μεγαλύτερο σαν μια κλειστή γροθιά). Τα οζίδια συνήθως είναι δυσδιάκριτα και στην έναρξή των ελαφρώς κόκκινα με μία θαμπή χρυσή χροιά· σε προχωρημένο στάδιο μετατρέπονται σε σκούρα κόκκινα, μετά έντονα ερυθρά οζίδια, ενώ αργότερα, που η ερυθρότητα εξαφανίζεται, οι βλάβες επιμένουν για ένα μακρύ χρονικό διάστημα με μία κιτρινωπή υπέρχρωση. Αυτές οι αλλαγές των χρωμάτων είναι όμοιες με εκείνες, που συμβαίνουν μετά ένα μωλωπισμό, και γι' αυτό τον λόγο πολλοί συγγραφείς έχουν χρησιμοποιήσει τον όρο: "μωλωπική δερματίτιδα" (dermatitis contusiformis)». Η περιγραφή αυτή από τον Hebra αποτελεί την κλασική μορφή του οζώδους ερυθήματος. Αργότερα, το 1954, ο Båfrerstedt⁽⁵⁾ επινόησε τον όρο: "μεταναστευτικό Ο.Ε." σε ιδιαίτερες περιπτώσεις, στις οποίες τα οζίδια είχαν ξεκάθαρο (λευκάζον) κέντρο και επεκτείνονταν περιφερικά. Το 1959, παρόμοιες βλάβες ορίσθηκαν ως μεταναστευτική υποξεία οζώδης υποδερματίτιδα⁽⁶⁾, οζώδης αγγειίτιδα, ή σκληρό ερύθημα του Whitfield (erythema induratum). Στη δεκαετία του 1970, οι Hannuksela⁽⁷⁾, Förström⁽⁸⁾ και Winkelmann⁽⁸⁾ περιέγραψαν πλήρως διάφορους κλινικούς τύπους οζώδους ερυθήματος (οξύ Ο.Ε., χρόνιο Ο.Ε., κοκκιωματώδες ερύθημα, μεταναστευτικό Ο.Ε.). Αυτοί παρατήρησαν ότι όλες αυτές οι κλινικές μορφές είναι ίδιας βασικής εξεργασίας, δηλαδή διαφραγματικής υποδερματίτιδας (septal panniculitis)^(7,8).



Στα μέσα του 19ου αιώνα “ο ρευματισμός” θεωρήθηκε ως η κύρια αιτία Ο.Ε., η δε φυματίωση ως σπάνιος αιτιολογικός παράγοντας του οξώδους ερυθήματος. Αργότερα, κυρίως στις αρχές του 1900 και μέχρι το 1940, η φυματίωση θεωρήθηκε αιτία οξώδους ερυθήματος στους ενήλικες σε μεγάλο ποσοστό (πάνω από 90%). Όμως, στην περίοδο 1940-1960 διαπιστώθηκαν μερικές νέες αιτίες οξώδους ερυθήματος. Έτσι, η σαρχοειδωση και οι στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις μαζί με την φυματίωση ήσαν οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες του Ο.Ε.⁽⁹⁾ Την τελευταία 30/ετία έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση του Ο.Ε. διάφοροι άλλοι παράγοντες, σε βάρος της φυματίωσης και των στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων (σχήμα 1)⁽¹⁰⁾. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι με την ανακάλυψη των αντιβιοτικών, υπήρξε αφ’ ενός μια ικανοποιητική ύφεση στην



Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση των μεταβολών στην αιτιολογία του Ο.Ε. από το 1800 μέχρι σήμερα (από M. Hannuksela MD: clinics in Dermatology. Oct. Dec. 1986; Vol. 4, Number 4)

επίπτωση της φυματίωσης (στις χώρες που εμφανιζόταν) και αφ’ ετέρου καλύτερος έλεγχος των στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων. Έτσι, το φάσμα των νόσων που συνοδεύονται με Ο.Ε. μετακινήθηκε σταδιακά. Όμως, σ’ ένα ποσοστό 10-30% των περιπτώσεων ή και περισσότερο κανείς αιτιολογικός παράγοντας δεν ανακαλύπτεται παρά τον πλήρη έλεγχο που υφίστανται τα προσβεβλημένα με Ο.Ε. άτομα.



2. ΟΖΩΔΕΣ ΕΡΥΘΗΜΑ

A. Ορισμός:

Το οζώδες ερύθημα (Ο.Ε.) είναι ένα σύνδρομο φλεγμονώδους κατάστασης του δέρματος, που χαρακτηρίζεται από δερματικά και υποδόρια οξίδια διαφόρου μεγέθους, τα οποία εμφανίζονται κυρίως στις εκτατικές επιφάνειες των κνημών και λιγότερο σ' οποιοδήποτε άλλο μέρος του σώματος.

B. Επιδημιολογία:

Πριν λίγες δεκαετίες το Ο.Ε. ήταν αρκετά συχνό. Όμως, με την πάροδο του χρόνου η εμφάνισή του μειώθηκε, αφ' ενός λόγω της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας και αφ' ετέρου λόγω της μείωσης της συχνότητας των νόσων που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση του οζώδους ερυθήματος.

Τα ποσοστά εμφανίσεως του οζώδους ερυθήματος διαφέρουν από χώρα σε χώρα. Έτσι, το 1958, ο Michelson⁽¹¹⁾ ανέφερε ότι στη Μινεσσότα των Η.Π. Αμερικής το Ο.Ε. εμφανιζόταν σε ποσοστό μικρότερο από 0.5%. Αντίθετα, το 1966, ο Hellerström⁽¹²⁾ σε μελέτη στο Ινστιτούτο Karolinska της Στοκχόλμης, ανέφερε ότι μόνο ένα ποσοστό 0.15% των εισαγόμενων ασθενών είχε Ο.Ε.

Το Ο.Ε. προσβάλλει όλες τις ηλικίες, αλλά εμφανίζεται περισσότερο συχνά μεταξύ των ηλικιών 15-45 χρόνων με δύο αιχμές, στην παιδική ηλικία και στην τρίτη δεκαετία της ζωής. Η ηλικία, στην οποία εμφανίζεται το Ο.Ε., φαίνεται να συσχετίζεται με τους αιτιολογικούς παράγοντες του Ο.Ε. Στην παλαιότερη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι τα παιδιά προσβάλλονταν συχνότερα, όταν η φυματίωση ήταν η υποκείμενη νόσος. Αντίθετα, στις στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις και στη σαρκοείδωση το Ο.Ε. εμφανιζόταν σε οποιαδήποτε ηλικία. Αργότερα, η αιχμή του οζώδους ερυθήματος στην παιδική ηλικία οφειλόταν στις στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, ενώ η της μεγαλύτερης ηλικίας στη σαρκοείδωση.

Όσον αφορά το φύλλο, οι γυναίκες προσβάλλονται σε μεγαλύτερο ποσοστό από ό,τι οι άνδρες με ένα μέσο όρο σχέσης 4:1 (από 3:1 έως 6:1). Εδώ, όμως, θα πρέπει να σημειώσουμε την πιθανή λήψη αντισυλληπτικών φαρμάκων και γενικά ορμονών από γυναίκες γόνιμης ηλικίας ή μη, καθώς και την εγκυμοσύνη, ως αιτίες που ενοχοποιούνται για την πρόκληση οζώδους ερυθήματος.



Τέλος, φαίνεται ότι το Ο.Ε. έχει κάποια εποχιακή κατανομή, αφού εμφανίζεται αφ' ενός μεν συχνότερα τους πρώτους έξι μήνες του έτους (κυρίως Απρίλιο) και το φθινόπωρο, αφ' ετέρου δε πολύ λιγότερο το καλοκαίρι. Το Ο.Ε. που οφείλεται στη σαρκοείδωση εμφανίζεται κυρίως στους πρώτους έξι μήνες του έτους, ενώ το της στρεπτοκοκκικής αιτιολογίας στους χειμερινούς μήνες. Αντίθετα, το Ο.Ε. που οφείλεται σε λοίμωξη από υερσίνια δεν φαίνεται να έχει εποχιακή εμφάνιση.

Γ. Αιτιολογία και παθογένεια:

Το Ο.Ε. θεωρείται ότι είναι ένας τύπος αγγειΐτιδας, που οφείλεται σε μια αντίδραση υπερευαισθησίας σε ποικίλο σύστημα αντιγόνων. Επίσης, φαίνεται ότι οι ανοσολογικοί μηχανισμοί στην πρόκληση ιστικής βλάβης είναι αφ' ενός τύπου III (με τη μεσολάβηση ανοσοσυμπλεγμάτων) και αφ' ετέρου τύπου IV (αντίδραση επιβραδυνόμενης ευαισθησίας).

Η αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων και την εναπόθεση αυτών στους ιστούς (αγγεία, ορογόνους ιστούς κ.λπ.). Στη συνέχεια, προκαλείται φλεγμονή και συνεπώς ιστική βλάβη (δέρμα, αρθρώσεις).

Διάφορα αντιγόνα γνωστά ή άγνωστα είναι υπεύθυνα για την πρόκληση Ο.Ε. (π.χ. στρεπτόκοκκος, μυκοβακτηρίδια, μύκητες, ιοί, αντιγόνο Frei, φαρμακευτικές ουσίες ή "αντιγόνα" που προκαλούν σαρκοείδωση, εντεροπαθητικές νόσους, σ.Behçet κ.ά.). Επίσης, σ' ένα μεγάλο αριθμό περιπτώσεων, άγνωστα αντιγόνα, εκτός από την δερματική βλάβη (Ο.Ε.), δεν προκαλούν εμφανή νόσο. Μια υποτροπή Ο.Ε. μπορεί να παραχθεί από ενδοδερμική ή ενδοφλέβια ένεση αντιγόνου Frei σε ασθενείς που είχαν αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα. Αυτό σημαίνει ότι ή η τυποποίηση των ανοσοσυμπλεγμάτων είναι αιτιολογική ή/και ενισχύεται η άποψη ότι το Ο.Ε. είναι τύπου IV ανοσολογική απόκριση. Εν τούτοις, αρκετές περιπτώσεις (Ο.Ε.) συμβαίνουν χωρίς μια αναγνωρισμένη συστηματική νόσο και η παθοφυσιολογική αντιγονική ιστική βλάβη είναι άγνωστη.

Οι σύγχρονες απόψεις για την παθογένεια των νόσων από ανοσοσυμπλέγματα συγκλίνουν στην άποψη ότι είναι απαραίτητη η ύπαρξη διαλυτών ανοσοσυμπλεγμάτων, για να συμβεί ιστική βλάβη. Η ανοσοσφαιρίνη IgG είναι το κύριο αντίσωμα που παίρνει μέρος στην αντίδραση τύπου III λόγω χαμηλού συντελεστή καθίζησης, ενώ



ανοσοσυμπλέγματα που περιέχουν IgM ανοσοσφαιρίνη έχουν μεγάλο συντελεστή καθίζησης και φαγοκυτταρώνονται. Όταν υπάρχει ακόμη και μικρή περίσσεια αντιγόνου, τα ανοσοσυμπλέγματα IgG είναι διαλυτά, παραμένουν στην κυκλοφορία και εναποτίθενται στα τοιχώματα των αγγείων (ή περιαγγειακά) διαφόρων οργάνων. (Στις βλάβες του οξώδους ερυθήματος η εναπόθεση των ανοσοσυμπλεγμάτων γίνεται κυρίως στο τοίχωμα των φλεβιδίων ή και γύρω από αυτά). Στη συνέχεια, τα ανοσοσυμπλέγματα ενεργοποιούν το συμπλήρωμα, το οποίο καταστρέφει το αντιγόνο, και με τους ενεργοποιημένους παράγοντές του προκαλεί αγγειοδιαστολή και χημειοταξία. Τέλος, αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την συνάθροιση φαγοκυττάρων που φαγοκυτταρώνουν το αντιγόνο απελευθερώνοντας έτσι λυσοσωματικά ένζυμα, τα οποία προκαλούν βλάβη στους παρακείμενους ιστούς. Στη διεθνή βιβλιογραφία λίγες μελέτες έχουν αναφερθεί σε ό,τι αφορά τις άνοσες εναποθέσεις στις βλάβες κλασικού οξώδους ερυθήματος. Το 1973, οι Frank και Metz⁽¹³⁾ χρησιμοποιώντας τεχνικές ανοσοφθορισμού μελέτησαν τέσσερις περιπτώσεις οξώδους ερυθήματος και δεν βρήκαν εναποθέσεις IgG, IgM ανοσοσφαιρινών ή συμπληρώματος (C3) στις δερματικές βλάβες. Αντίθετα, το 1977 οι Niemi, Förström, Hannuksela και άλλοι⁽¹⁴⁾ περιέγραψαν ότι ανοσοσφαιρίνες (IgM ή IgG) και συμπλήρωμα C3 σπάνια είναι δυνατόν να βρεθούν στο τοίχωμα αγγείων σε τυπικό Ο.Ε., αλλά και σε μεταναστευτικού τύπου Ο.Ε.⁽¹⁰⁾

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο δεύτερος ανοσολογικός μηχανισμός που συμμετέχει στην πρόκληση της ιστικής βλάβης στο Ο.Ε. είναι η τύπου IV ανοσολογική απόκριση (αντίδραση επιβραδυνομένης ευαισθησίας). Η αντίδραση αυτή είναι αποτέλεσμα της σύνδεσης ευαισθητοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων με ειδικά αντιγόνα χωρίς τη μεσολάβηση αντισώματος ή συμπληρώματος, ενώ η δερματική βλάβη αναπτύσσεται 24-48 ώρες μετά την ένεση του αντιγόνου. Η έντονη διήθηση της δερματικής βλάβης με μονοπύρρηνα κύτταρα είναι χαρακτηριστικό εύρημα.

Το αρχικό στάδιο της τύπου IV ανοσολογικής απόκρισης χαρακτηρίζεται από τη σύνδεση του αντιγόνου (μικροβίου, ιού, παράσιτου, μύκητα, αντιγόνου Frei κ.λπ.) με ένα μικρό αριθμό Τ-λεμφοκυττάρων, τα οποία είναι ειδικά ευαισθητοποιημένα γι' αυτό. Στη συνέχεια, από τα Τ-κύτταρα παράγονται και απελευθερώνονται διαλυτές ουσίες, οι λεμφοκίνες, οι οποίες έχουν ένα ευρύ φάσμα βιολογικών ιδιοτήτων (ενίσχυση της αρχικής κυτταρικής αντίδρασης με συσσώρευση και πολλαπλασιασμό άλλων Τ και Β λεμφοκυττάρων, προσέλκυση πολυμορφοπυρρήνων λεμφοκυττάρων και



μακροφάγων, ενεργοποίηση μακροφάγων κυττάρων). Με τις λεμφοκίνες και με την απ'ευθείας κυτταροτοξική δράση των ευαισθητοποιημένων Τ-κυττάρων ο οργανισμός εντοπίζει και καταστρέφει τον εισβολέα.

Πρόσφατα, το 1987 οι Bang, Homma και συνεργάτες μελετώντας την παθογένεια των δερματικών βλαβών του οξώδους ερυθήματος στο σύνδρομο Αδαμάντιάδη- Behcet διατύπωσαν την άποψη ότι οι παρατηρούμενες περιαγγειακές αθροίσεις λεμφοκυττάρων και οι διαταραχές των ενδοθηλιακών κυττάρων των προσβεβλημένων αγγείων στις δερματικές βλάβες είναι επιβραδυνόμενου τύπου αντίδραση υπερευαισθησίας^(89,90).

Από κλινικής σκοπιάς, η εντόπιση του οξώδους ερυθήματος κυρίως στο δέρμα των κνημών και ενίοτε στις εκτατικές επιφάνειες των χεριών έχει κάποια εξήγηση, όχι όμως αποδεκτή απ' όλους. Έτσι, η υδροστατική πίεση, η σκλήρυνση του υποδορίου ιστού σ' αυτές τις περιοχές και η έκθεση σε ελάχιστο τραύμα και φως πιθανόν να συμβάλλουν στην εμφάνιση του οξώδους ερυθήματος στα κάτω άκρα.

Όσον αφορά την αιτιολογία του οξώδους ερυθήματος είναι παραδεκτό ότι υπάρχουν πολυάριθμες αιτίες (παράγοντες), οι οποίες, πιθανόν, έχουν αφ' ενός γεωγραφική κατανομή (διαφέρουν από χώρα σε χώρα) και αφ' ετέρου διαφέρουν από έτος σε έτος. Στη Β.Δ/κή Ευρώπη και τις Η.Π. Αμερικής η σαρκοείδωση, οι στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, η λοίμωξη από νερσίνια, μερικές άλλες λοιμώξεις και η χρήση αντι-συλληπτικών είναι οι πιο συχνές αιτίες οξώδους ερυθήματος. Γενικά, σε παγκόσμια βάση το 1/3 των περιπτώσεων οξώδους ερυθήματος οφείλεται στη σαρκοείδωση, άλλο 1/3 σε στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, 1/10 σε λοίμωξη από νερσίνια, 1/5-1/10 σε άλλες γνωστές αιτίες. Τέλος, στο 1/5 των περιπτώσεων η αιτία είναι άγνωστη⁽⁹⁾ (ιδιοπαθές Ο.Ε.). Σε μερικές περιπτώσεις το Ο.Ε. μπορεί να οφείλεται σε δύο ή περισσότερους αιτιολογικούς παράγοντες (π.χ. σαρκοείδωση και στρεπτοκοκκική λοίμωξη,⁽⁹⁾ σαρκοείδωση και λοίμωξη από νερσίνια⁽¹⁵⁾).

Το ευρύ φάσμα των αιτιών του οξώδους ερυθήματος απεικονίζεται στον παρακάτω πίνακα 1. Διαπιστώνεται όμως, ότι τα περισσότερα από τα αναφερόμενα αίτια σπάνια προκαλούν Ο.Ε.



Πίνακας 1. Αιτιολογικοί παράγοντες - νόσοι οξώδους ερυθήματος

A. ΛΟΙΜΩΔΗ ΑΙΤΙΑ

α. Μικροβιακά:

Βακτηρίδια

Στρεπτοκοκκική λοίμωξη
Φυματίωση (κλασική, άτυπη⁽¹⁶⁾)
Λοίμωξη από Υερσίνια^(9,17,18,127)
Σαλμονέλλα^(19,20,21)
Καμπυλοβακτηρίδιο ^(22,23)
Σιγγέλλα (flexneri)^(24,25)

Τουλαραιμία⁽²⁹⁾
Βρουκέλλωση^(30,31)
Μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη^(9,16)
Κορυνοβακτηρίδιο διφθερίτιδας⁽¹⁶⁾

Σπείροχαίτες

Σύφιλη^(9,16,32,33)
Λεπτόσπειρα^(16,34-36)

Ρικέτσιες

Πυρετός Q.⁽³⁷⁾
Χλαμύδια^(9,10,16,36,38,39)
Αφροδίσιο λεμφοκοκκίωμα⁽⁴⁰⁾
Ορνίθωση και ψιττάκωση⁽⁴¹⁾
Μυκόπλασμα πνευμονίας⁽⁴²⁾

Μύκητες

Κοκκιδιοϊδομύκωση⁽⁴³⁾
Ιστοπλάσμωση⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾
Βλαστομύκωση Β.Αμερικής^(9,10,47,48)
Σποροτρίχωση⁽¹⁶⁾
Δερματοφύτωση (τριχόφυτα)^(9,10,16,29,35,36,49,50)

Πρωτόζωα

Τοξοπλάσμωση^(16,51)
Αμοιβαδίαση⁽⁵²⁾
Αγκυλοστομίαση⁽¹⁶⁾
Γιαρδίαση⁽⁵²⁾

β. Ιογενή

Λοιμώδης μονοπυρήνωση^(9,10,29,36,53,54)
Ηπατίτιδα Β^(29,55)
Απλούς έρπητας^(16,56)
Κυτταρομεγαλοϊός⁽⁵⁶⁾
Άλλοι ιοί (?)

γ. Αγνώστου

παθογόνου αιτίου Νόσος εξ' ονύχων γαλής ^(9, 26-28)



Β. ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ**Γ. ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΙΤΙΑ**Χρήση οιστρογόνων⁽⁶⁶⁻⁷²⁾Εγκυμοσύνη^(14,71,73)Κυστική μαστίτιδα⁽⁷⁴⁾**Δ. ΕΝΤΕΡΟΠΑΘΗΤΙΚΕΣ
ΝΟΣΟΙ**Ελκώδης κολίτιδα^(57,59-65)Νόσος του Crohn^(57,58,60)**Ε. ΦΑΡΜΑΚΑ**

Αντισυλληπτικά (βλέπε ορμονικά αίτια)

Σουλφοναμίδες⁽⁹⁾Ιωδιούχα⁽⁹⁾Βρωμιούχα⁽⁹⁾Πενικιλίνη⁽⁹⁾Φαινακετίνη⁽⁹⁾Σαλνικιλικά⁽¹⁶⁾Εμβόλια : Ηπατίτιδας Β⁽⁸⁰⁾Τύφου (Σαλμονέλλα)⁽⁸¹⁾Νιτροφουραντοΐνη^(16,82)Τριμεθοπρίμη⁽¹⁶⁾Πυριτινόλη^(9,10)Θειομαλικός χρυσός^(29,83)Δ-Πενικιλλαμίνη⁽⁸⁴⁾Θαλιδομίδα⁽⁸⁵⁾Ισοτρετινοΐνη⁽⁸⁶⁾Ιντερλευκίνη-2 (σαν παράγοντας ανοσοποίησης)⁽⁷⁹⁾Προπυλθειουρακίλη⁽⁸⁷⁾**ΣΤ. ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**Hodgkin λέμφωμα^(75,76)μη Hodgkin λέμφωμα⁽⁷⁷⁾Λευχαιμία^(10,16,36,78)Καρκίνωμα νεφρού⁽⁷⁹⁾Ca-πυέλου μετά ακτινοβολία⁽²⁹⁾Σάρκωμα^(9,10)

Ζ. ΑΛΛΕΣ ΑΙΤΙΕΣ	σ. Αδαμαντιάδη-Behçet ^(16,88-91)
	σ.Reiter ⁽¹⁶⁾
	Χρόνια ενεργός ηπατίτιδα ⁽⁹²⁾
	σ.Sweet ^(93,94)
	Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα ⁽⁹⁵⁾
	IgA νεφροπάθεια ⁽⁹⁶⁾
	σ.Sjögren ⁽⁹⁷⁾
	ν.Vogt-Koyanagi ⁽⁹⁷⁾

Η. ΙΔΙΟΠΑΘΕΣ Ο.Ε. (άγνωστης αιτίας)

Από το μεγάλο φάσμα αιτίων του οξώδους ερυθήματος η σαρκοείδωση, οι στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, η φυματίωση, οι ιογενείς λοιμώξεις, τα ορμονικά αίτια, τα φάρμακα και μερικές άλλες καταστάσεις αποτελούν τα πιο συχνά αίτια οξώδους ερυθήματος στην Ελλάδα. Τα περισσότερα αίτια που αναγράφονται στον πίνακα αναφέρονται σε άλλες χώρες, ενώ ένα μεγάλο μέρος αυτών αφορά σπάνια αίτια του οξώδους ερυθήματος, που κατά καιρούς περιγράφονται στη διεθνή Βιβλιογραφία.

Για τα πιο συχνά αίτια του οξώδους ερυθήματος που αφορούν τη χώρα μας αναφέρονται σχετικά και τα εξής στη διεθνή βιβλιογραφία:

1. Σαρκοείδωση

Για πρώτη φορά, το 1952, οι Löfgren και Lundback⁽⁹⁸⁾ υποστήριξαν ότι υπάρχει αυξανόμενη συσχέτιση του συνδρόμου αμφοτερόπλευρης πυλαίας λεμφαδενοπάθειας (BHL-bilateral hilar lymphoma) με τη σαρκοείδωση λαμβάνοντας υπ' όψη 212 περιπτώσεις BHL μεταξύ 1936-1951. Στη μελέτη αυτή διαπιστώνεται ότι από 161 γυναίκες ένα ποσοστό 66% είχε Ο.Ε. και από 51 άνδρες ένα ποσοστό 12% είχε Ο.Ε. Σε μία συμπληρωματική εργασία οι συγγραφείς αυτοί ανέφεραν τη σαρκοείδωση ως αίτια οξώδους ερυθήματος σε ποσοστό 26-47%. Επίσης, 10% των ασθενών είχε πνευμονικά διηθήματα, ενώ το 96% των ασθενών ήταν γυναίκες και το 80% των ασθενών ήταν μικρότεροι των 40 ετών.

Σε ανασκόπηση, όσον αφορά την πορεία και πρόγνωση στη σαρκοείδωση, ο Walker και James⁽⁹⁹⁾ το 1952 μελέτησαν 537 περιπτώσεις σαρκοείδωσης. Από τους



ασθενείς αυτούς το 31% είχε Ο.Ε., η διάρκεια του οποίου ήταν λιγότερη από επτά εβδομάδες. Η ακτινογραφία θώρακα σ' όλους τους ασθενείς με Ο.Ε. απέβη φυσιολογική μέσα σε ένα χρόνο, ενώ η ακτινογραφία θώρακα των ασθενών με σαρκοείδωση μόνο απέβη φυσιολογική στον δεύτερο χρόνο από την έναρξη της νόσου σε ποσοστό 62%.

Το 1968, οι Siltzbach και Duberstein⁽¹⁰⁰⁾ μελέτησαν 311 ασθενείς με σαρκοείδωση, η οποία συνοδευόταν από αρθρίτιδα. Από αυτούς ένα ποσοστό 11% είχε Ο.Ε., το οποίο ποτέ δεν προηγούνταν της αρθρίτιδας, ενώ και ο Blomgren⁽¹⁰¹⁾, το 1972, είχε παρατηρήσει αρθρίτιδα σε ασθενείς με σαρκοείδωση αρκετές εβδομάδες πριν από την έναρξη του οξώδους ερυθήματος.

Το 1969, ο Selroos⁽¹⁰²⁾ περιέγραψε 140 ασθενείς με σαρκοείδωση από τη Φινλανδία. Από αυτούς 55 ήσαν ασυμπτωματικοί, ενώ από τους συμπτωματικούς (85 ασθενείς) το 50% είχε Ο.Ε. και από αυτούς το 90% ήταν γυναίκες. Από τους 85 συμπτωματικούς ασθενείς το 22% είχε ως κύριο αρχικό σύμπτωμα το Ο.Ε. Γυναίκες με σαρκοείδωση και Ο.Ε. συνήθως αισθάνονταν άρρωστες τον Απρίλιο ή Μάιο. Σε αυτή τη μελέτη το 87% των γυναικών θεωρήθηκε ότι είχε σ.Löfgren (δηλαδή την τριάδα Ο.Ε., πυλαία αμφοτερόπλευρη λεμφαδενοπάθεια και συμπτώματα από τις αρθρώσεις). Πνευμονικά διηθήματα βρέθηκαν στο 14% των περιπτώσεων.

Ο Sharma⁽¹⁰³⁾ το 1972, μελέτησε 145 ασθενείς με σαρκοείδωση, από τους οποίους μόνο 14 είχαν Ο.Ε. (ποσοστό 10%). Από αυτούς οι μισοί είχαν εμφανίσει πυρετό, καταβολή, αρθραλγίες γονάτων, ποδοκνημικών, καρπών ή αγκώνων. Από τους ασθενείς με Ο.Ε. 9 είχαν BHL ενώ 12/14 είχαν υπεργαμμασφαιριναιμία. Η δερματοαντίδραση mantoux ήταν αρνητική στους 13. Κανείς δεν είχε προβλήματα από τους οφθαλμούς ή από τα οστά. Παθολογική ακτινογραφία θώρακα, 2 χρόνια μετά την έναρξη της νόσου, είχαν μόνο 2 ασθενείς. Αυτή η παρατήρηση σήμαινε για τον παραπάνω ερευνητή ότι ασθενείς με σαρκοείδωση και Ο.Ε. είχαν καλύτερη πρόγνωση από εκείνους με διάχυτες πνευμονικές αλλοιώσεις χωρίς Ο.Ε. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν ο James⁽¹⁰⁴⁾ το 1971 μελετώντας 167 ασθενείς με σαρκοείδωση και Ο.Ε., οι Viskum-Thygesen⁽¹⁰⁵⁾ το 1972 μελετώντας 250 ασθενείς με σαρκοείδωση, οι Hannuksela και συνεργάτες⁽¹⁰⁶⁾ το 1979 περιγράφοντας 135 ασθενείς με σαρκοείδωση και ο Israel⁽¹⁰⁷⁾. Αντίθετη άποψη είχαν παλαιότερα (1967) οι Gumpel και συνεργάτες⁽¹⁰⁸⁾ μελετώντας 118 ασθενείς με σαρκοείδωση και εκδηλώσεις αρθρίτιδας, από τους οποίους μόνο 10% είχαν Ο.Ε. Αυτοί υποστήριξαν ότι το Ο.Ε. και η πυλαία λεμ-



φαδενοπάθεια δεν συσχετίζονταν με μια καλοήγη πρόγνωση. Ως προς την διάγνωση οι Israel και James⁽¹⁰⁹⁾ το 1964 τόνισαν ότι σε ύποπτες περιπτώσεις σαρκοείδωσης με Ο.Ε. και αρθραλγίες η βιοψία γαστροκνημίου μυός απέδωσε μη τυροειδοποιημένα κοκκιώματα σε πολύ υψηλό ποσοστό (90%). Σε παρόμοια μελέτη το 1986 οι Αντωνόπουλος και συνεργάτες⁽¹¹⁰⁾ περιέγραψαν 20 ασθενείς με Ο.Ε., από τους οποίους οι 5 είχαν κλινική εικόνα συμβατή με σαρκοείδωση. Από αυτούς 4 ασθενείς (80%) είχαν θετική βιοψία γαστροκνημίου μυός ως προς την παρουσία μη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων. Το 1971, ο James⁽¹⁰⁴⁾ μελετώντας 167 ασθενείς με σαρκοείδωση και Ο.Ε. βρήκε ότι το 90% των ασθενών είχε παροδικά BHL και η δοκιμασία Kveim ήταν θετική επίσης στο 90% των περιπτώσεων. Αντίθετα, σαρκοειδή κοκκιώματα στο βιοψικό υλικό από βλάβες οζώδους ερυθήματος σπάνια βρέθηκαν.

Όσον αφορά την εντόπιση του Ο.Ε. στην σαρκοείδωση ο James⁽¹⁰⁴⁾, το 1971, ανέφερε ότι, εκτός από τις κνήμες, Ο.Ε. μπορεί να εμφανισθεί και στην περιοχή των γονάτων, γλουτών, άνω άκρων (βραχίονες, αντιβράχια).

Τέλος, όσον αφορά τη γεωγραφική κατανομή υπάρχουν μεγάλες διαφορές από χώρα σε χώρα. Έτσι, σε επιλεγμένες σειρές, υποστηρίζεται ότι η σαρκοείδωση αποτελεί σε υψηλό ποσοστό αιτία οζώδους ερυθήματος κυρίως στη Σκανδιναβία⁽⁹⁾, σε λιγότερο ποσοστό στην Αγγλία και Δ. Ευρώπη και σε χαμηλό ποσοστό στις Η.Π.Α.μερικής. Σε μία παγκόσμια ανασκόπηση των δεδομένων για τη σαρκοείδωση, το 1976, από τους James και συν.⁽¹¹¹⁾, το Ο.Ε. ήταν προεξάρχον κλινικό σύμπτωμα στο 28% των περιπτώσεων στο Λονδίνο, 33% στο Εδιμβούργο, αλλά σε καμμία από 282 περιπτώσεις σαρκοείδωσης στην Ιαπωνία.

2. Μικροβιακοί παράγοντες

α. Στρεπτοκοκκική λοίμωξη

Στις Αγγλοσαξωνικές χώρες η στρεπτοκοκκική λοίμωξη αποτελεί σημαντική αιτία οζώδους ερυθήματος και συνήθως εκδηλώνεται ως φαρυγγίτιδα ή φαρυγγοαμυγδαλίτιδα. Υπεύθυνος μικροβιακός παράγοντας των καταστάσεων αυτών είναι ο β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος, ο οποίος αναγνωρίζεται εργαστηριακά είτε με θετικές καλλιέργειες φαρυγγικού επιχρίσματος είτε από τον προοδευτικά αυξανόμενο τίτλο αντιστρεπτολυσίνης (A.S.O.) στον ορό του αίματος των ασθενών αυτών. Το Ο.Ε., που



οφείλεται στον στρεπτόκοκκο, συνήθως εμφανίζεται 2-3 εβδομάδες μετά την λοίμωξη. Οι περισσότεροι ασθενείς με στρεπτοκοκκική λοίμωξη δεν εμφανίζουν Ο.Ε. Επίσης, λοίμωξη του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος, η οποία εκδηλώνεται με φαρυγγίτιδα και Ο.Ε., οφείλεται συχνότερα σε ιό παρά σε στρεπτόκοκκο (James και συν.⁽¹¹¹⁾).

Στις δεκαετίες του 1950 και 1960, οι περισσότερες περιπτώσεις οξέως ερυθρήματος οφείλονταν σε λοίμωξη του αναπνευστικού (περίπου 80%) και στις μισές από αυτές αποκαλύπτονταν β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος⁽¹¹²⁾. Το 1959, οι Vesey και Wilkinson⁽¹¹³⁾ μελετώντας 70 περιπτώσεις οξέως ερυθρήματος βρήκαν ότι σε στρεπτοκοκκική λοίμωξη οφείλονταν το 46%, ενώ μεγάλο σχετικά ποσοστό (36%) συνδέθηκε με σαρκοείδωση. Η φυματίωση ενοχοποιήθηκε μόνο για το 5.6%, και σε ποσοστό 13% δεν ανακαλύφθηκε η αιτία. Στις αναφορές αυτές φαινόταν ότι υπερεπερνούσαν οι γυναίκες (ποσοστό 86%) και η έκθεση του οξέως ερυθρήματος παρατηρούνταν κυρίως κατά τους χειμερινούς μήνες. Σε ποσοστό περίπου 10% παρατηρήθηκε μεταναστευτική πολυαρθρίτιδα, ενώ στα παιδιά η πολυαρθρίτιδα εμφανίστηκε σε ποσοστό 33%. Τέλος, σε ποσοστό 10% το Ο.Ε. ήταν χρόνιο διάρκειας μηνών ή ετών.

Στην παραπάνω χρονική περίοδο υπήρξε κάποιος προβληματισμός ή και σύγχυση ως προς το κατά πόσο το Ο.Ε. μπορούσε να εμφανισθεί σε συνδυασμό με ρευματικό πυρετό. Το 1944, ο Perry⁽¹¹⁴⁾ έδωσε έμφαση στο ότι το Ο.Ε. δεν οφείλονταν στον ρευματικό πυρετό αλλά το συσχέτιζε με προηγούμενη στρεπτοκοκκική λοίμωξη. Λίγο αργότερα (1949), ο Δοξιάδης⁽¹¹⁵⁾ δεν βρήκε καμιά συσχέτιση οξέως ερυθρήματος και ρευματικού πυρετού. Αρκετά χρόνια μετά, το 1971, ο Gelpi⁽¹¹⁶⁾ μελετώντας 82 ασθενείς στη Σαουδική Αραβία διατύπωσε τη γνώμη ότι το Ο.Ε. πολύ σπάνια εμφανιζόταν σε συνδυασμό με ρευματικό πυρετό και το συσχέτιζε με πρότερη στρεπτοκοκκική λοίμωξη.

Στα παιδιά το Ο.Ε. οφείλεται κυρίως σε στρεπτοκοκκική λοίμωξη. Το 1970 σε μια μελέτη μόνον σε παιδιά, ηλικίας 6.5-15 ετών, ο Kibel⁽¹¹⁷⁾ παρουσίασε 21 περιπτώσεις οξέως ερυθρήματος. Στις 18 από αυτές καλλιεργήθηκε στρεπτόκοκκος από τον φάρυγγα των παιδιών ή υπήρξε μια έντονη αύξηση του τίτλου της Α.Σ.Ο. Το Ο.Ε. στις περιπτώσεις αυτές ήταν διαμέτρου 1-3 εκατοστών και εντοπιζόταν κυρίως στην πρόσθια επιφάνεια των κνημών και σπάνια στους γλουτούς, στην εκτατική επιφάνεια των αντιβραχίων ή στο πρόσωπο.



β. Φυματίωση

Η φυματίωση στο παρελθόν ήταν η πιο σημαντική αιτία οξώδους ερυθήματος, το οποίο εμφανιζόταν συχνότερα στην πρωτοπαθή φυματίωση. Αργότερα, η χορήγηση του εμβολίου για τη φυματίωση (B.C.G.) ή ακόμη η δερματοαντίδραση mantoux ήταν αιτία οξώδους ερυθήματος. Σήμερα, η φυματίωση είναι σπάνια στις Η.Π.Α.μερικής και την Ευρώπη, αλλά παραμένει συχνή σε υπανάπτυκτες χώρες.

Το 1946, ο Löfgren⁽¹¹⁸⁾ περιέγραψε 178 ασθενείς με Ο.Ε. Από αυτούς το 50% είχε ενδείξεις φυματίωσης, το 17% είχε στρεπτοκοκκική λοίμωξη και μόνο 5% είχε αμφοτερόπλευρο πυλαίο σύνδρομο λεμφώματος (B.H.L.), (την περίοδο αυτή ο Löfgren δεν συσχέτισε το Ο.Ε. με τη σαρκοείδωση), ενώ σε ποσοστό 15% η αιτία ήταν άγνωστη. Την ίδια περίοδο στη Νορβηγία σε μελέτη 200 ασθενών με Ο.Ε., το 54% είχε φυματίωση⁽¹¹⁹⁾.

Η φυματίωση των παιδιών αποτελούσε παλαιότερα την κύρια αιτία οξώδους ερυθήματος. Ο Wallgren⁽¹²⁰⁾, το 1938, ανακοίνωσε ότι από 670 παιδιά με Ο.Ε. το 95% είχε θετική mantoux, ενώ μόνο 20 παιδιά (ποσοστό 30%) δεν είχαν σίγουρα φυματίωση. Ο Wallgren επισήμανε ότι το Ο.Ε. εμφανιζόταν 3-8 εβδομάδες μετά την πρωτοπαθή λοίμωξη. Ενδεκα χρόνια αργότερα ο Δοξιάδης⁽¹¹⁵⁾ μελέτησε 100 παιδιά με Ο.Ε. Από αυτά, 88 είχαν θετική τη δοκιμασία mantoux ενώ 59 από αυτά είχαν πρωτοπαθή φυματιώδη εστία.

3. Κύηση και οιστρογόνα

Γενικά, ο μηχανισμός της εμφάνισης του οξώδους ερυθήματος κατά την διάρκεια της χρήσεως αντισυλληπτικών από το στόμα και της εγκυμοσύνης αγνοείται.

Πρώτος ο Holcomb⁽⁶⁶⁾, το 1965, περιέγραψε τη σχέση οξώδους ερυθήματος και της από του στόματος χρήσης αντισυλληπτικών σε μη εγκυμονούσα νέα γυναίκα, η οποία έλαβε Norethynodrel και ethynylestradiol σε τρεις διαφορετικές χρονικές περιόδους. Λίγο αργότερα, ο ίδιος και ο Baden⁽⁶⁸⁾ περιέγραψαν πάλι μια νέα γυναίκα, η οποία εμφάνισε Ο.Ε. στη χορήγηση mestranolnoretindrone σε τρεις διαφορετικές χρονικές περιόδους, ενώ δεν εμφάνισε Ο.Ε., όταν έγινε αλλαγή του φαρμάκου με ethynylestradiol και dimethisterone.

Το Ο.Ε. που οφείλεται στα οιστρογόνα όπως και στις περισσότερες αιτίες εντο-



πίζεται στις εκτατικές επιφάνειες κυρίως των κάτω άκρων. Μπορεί να συνοδεύεται από αρθραλγίες, όχι όμως από αρθρίτιδα. Από τον εργαστηριακό έλεγχο έχει καταφανεί ότι δεν υπάρχουν ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα, ενώ και η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων συνήθως είναι φυσιολογική, εκτός, εάν γενικευθεί το Ο.Ε., οπότε αυξάνει (και μέχρι τριψήφιο αριθμό) και επανέρχεται στα φυσιολογικά όρια με την υποχώρηση του ερυθρήματος. Το 1972, οι Kirby και Kraft⁽⁶⁹⁾ περιέγραψαν μια νέα γυναίκα, η οποία κατά την λήψη *norethindrone* και *mestranol* εμφάνισε αρθραλγίες αγκώνων, γονάτων, ποδοκνημικών και Ο.Ε. στις εκτατικές επιφάνειες των αρθρώσεων αυτών. Ο πλήρης κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος δεν είχε αποκαλύψει κάτι το ιδιαίτερο, ενώ και η ΤΚΕ ήταν φυσιολογική. Η ΤΚΕ αυξήθηκε σημαντικά (80mm), όταν με τη συνέχιση του φαρμάκου επεκτάθηκε το Ο.Ε. Μετά την διακοπή του αντισυλληπτικού το Ο.Ε. εξαφανίσθηκε σε τρεις εβδομάδες περίπου και η ΤΚΕ επανήλθε σε φυσιολογική τιμή. Η επαναχορήγηση του αντισυλληπτικού επανέφερε τις αρθραλγίες και το Ο.Ε., το οποίο υποχώρησε με τη νέα διακοπή του φαρμάκου. Παρόμοιες περιγραφές έγιναν και από τους Matz⁽⁶⁷⁾, Kariher⁽⁷⁰⁾, Bombardieri⁽⁷¹⁾ Taaffe⁽⁷²⁾.

Όσον αφορά την εμφάνιση του οξώδους ερυθρήματος κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, το 1971, οι Daw⁽¹²¹⁾ και Wetherill⁽¹²²⁾ περιέγραψαν ο καθένας ξεχωριστά υποτροπιάζον Ο.Ε. σε τρεις διαδοχικές εγκυμοσύνες. Οι εκθύσεις άρχιζαν στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και υποχωρούσαν το αργότερο την 34η εβδομάδα της κύησης. Επίσης, αργότερα, στο τέλος της δεκαετίας του 1970, οι Bombardieri⁽⁷¹⁾ και Langer με τους συνεργάτες των⁽⁷³⁾ περιέγραψαν τη σχέση οξώδους ερυθρήματος και κύησης.

Το Ο.Ε. που οφείλεται στη χρήση αντισυλληπτικών είναι σήμερα λιγότερο συχνό, επειδή τα περισσότερα σκευάσματα περιέχουν μικρότερη συγκέντρωση οιστρογόνου από ό,τι τα προηγούμενα χρόνια.

4. Σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behcet

Οι πρώτες περιγραφές που αφορούσαν την σχέση οξώδους ερυθρήματος και συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behcet ήσαν των Kalbian και Challis⁽⁹¹⁾ το 1970. Οι ερευνητές αυτοί περιέγραψαν 12 ασθενείς με σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behcet, από τους οποίους



οι 4 είχαν Ο.Ε. Το Ο.Ε. εμφανιζόταν σχεδόν ταυτόχρονα με την εμφάνιση της θυλακίτιδας, η οποία είναι εκδήλωση αυτού του συνδρόμου. Αργότερα, το 1978, οι Frayha και Nasr⁽⁸⁸⁾ περιέγραψαν πέντε περιπτώσεις οζώδους ερυθήματος με αρθροπάθεια, σαν αρχική εκδήλωση του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behcet.

Πρόσφατες μελέτες από τις Η.Π.Αμερικής (1987) των Bang, Homma και συνεργατών^(89,90) προσπαθούν να δώσουν ερμηνεία στην παθογένεια των αγγειακών βλαβών στις οζώδεις δερματικές βλάβες του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behcet χρησιμοποιώντας ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Οι συγγραφείς αυτοί συμπεραίνουν ότι οι παρατηρούμενες περιαγγειακές αθροίσεις λεμφοκυττάρων και οι διαταραχές των ενδοθηλιακών κυττάρων των προσβεβλημένων αγγείων είναι κυρίως επιβραδυνομένου τύπου αντίδραση υπερευαισθησίας, ενώ οι ενδολοβιακές διηθήσεις του υποδορίου λιπώδους ιστού από λεμφοκύτταρα και μακροφάγα οδηγούν τελικά σε λύση των λιποκυττάρων και, κατά συνέπεια, σε επέκταση της φλεγμονής, συμπληρώνοντας έτσι την εικόνα της υποδερματίτιδας στο σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behcet.

5. Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου

Η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα είναι μεταξύ των λιγότερο συχνών αιτίων οζώδους ερυθήματος.

Η εμφάνιση του οζώδους ερυθήματος συμπίπτει με ενεργό εντεροπαθητική νόσο^(61,62).

Η πρώτη αναφορά για τη σχέση οζώδους ερυθήματος και ελκώδους κολίτιδας έγινε το 1933 από τον Brooke⁽⁶⁰⁾. Το 1959 ο Jacobs⁽⁶¹⁾ περιέγραψε 13 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και Ο.Ε. Η εντόπιση του οζώδους ερυθήματος ήταν η συνήθης εκτός από την περίπτωση τριών ασθενών, οι οποίοι εμφάνισαν Ο.Ε. στο πρόσωπο ή μηρούς, τράχηλο και αυχένα. Ο ίδιος περιέγραψε και 4 ασθενείς με νόσο του Crohn και Ο.Ε.

Διάφορες μελέτες ομιλούν για συχνότητα εμφάνισης οζώδους ερυθήματος στις εντεροπαθητικές νόσους σε ποσοστό 2-12%. Το 1962, ο Kelly⁽⁶²⁾ μελέτησε 119 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Από αυτούς το 10% είχε εμφανίσει κατά καιρούς Ο.Ε., το οποίο ήταν η κύρια εκδήλωση της νόσου, και ένα ποσοστό 8% είχε αρθρίτιδα μεγάλων αρθρώσεων. Το 1968, οι Sams και Winkelmann⁽⁶³⁾ μελέτησαν 518 περιπτώσεις οζώδους ερυθήματος, που εμφανίσθηκαν κατά την περίοδο 1935-1950 στη Mayo Clinic.



Ελκώδη κολίτιδα είχε το 2.7% των περιπτώσεων. Όμως, σε αναδρομική επίσης μελέτη 679 ασθενών με Ο.Ε., την περίοδο 1951-1965, ελκώδη κολίτιδα είχε ένα ποσοστό 7%. Την ίδια περίοδο ο McEwen⁽⁶⁴⁾ σημείωσε ότι το ποσοστό του οξώδους ερυθήματος στην ελκώδη κολίτιδα αυξήθηκε στο 23%, όταν συνυπήρχε περιφερική προσβολή αρθρώσεων, ενώ το ποσοστό του οξώδους ερυθήματος κατέβηκε στο 5%, όταν υπήρχε προσβολή της σπονδυλικής στήλης (σπονδυλίτιδα). Τέλος, οι Haim και συνεργάτες⁽⁶⁵⁾ περιέγραψαν Ο.Ε. ως πρόδρομη εκδήλωση ελκώδους κολίτιδας μέχρι και 13 μήνες πριν από τη διάγνωση.

6. Ιδιοπαθές Ο.Ε.

Υπάρχει μια μεγάλη κατηγορία ασθενών, στους οποίους δεν αναγνωρίζεται καμία από τις γνωστές αιτίες οξώδους ερυθήματος. Στους ασθενείς αυτούς το Ο.Ε. θεωρείται ιδιοπαθές (άγνωστης αιτίας).

Δ. Κλινική εικόνα

Τα οξίδια εμφανίζονται αιφνίδια με πόνο και ερυθρότητα και είναι ευαίσθητα στην πίεση, σκληρά και ελαφρά επηρμένα. Κνησμός δεν υπάρχει.

Η φλεγμονή του υπερκειμένου δέρματος έχει ως αποτέλεσμα τοπική αύξηση της θερμοκρασίας, ενώ η ύπαρξη υποδορίου οιδήματος είναι δυνατόν να οδηγήσει στην εμφάνιση εντυπώματος κατά την πίεση της προσβεβλημένης περιοχής.

Το Ο.Ε., συνήθως, εμφανίζεται στην πρόσθια επιφάνεια των κνημών, αλλά λιγότερο συχνά μπορεί να εμφανισθεί στην οπίσθια επιφάνεια των κνημών, στους μηρούς ή στην εκτατική επιφάνεια των αντιβραχίων, και πολύ σπάνια σε οποιοδήποτε άλλο μέρος του σώματος. Οι βλάβες αυτές, συνήθως, είναι πολλαπλές και είναι δυνατόν να συρρέουν και να σχηματίζουν πλάκες (εικόνα 1). Μονήριες βλάβες δεν παρατηρούνται συχνά και, συνήθως, έχουν τη μορφή του περιγραφέντος από τον Båfrerstedt μεταναστευτικού οξώδους ερυθήματος (ENmigrans)^(5,131,132). Ο τύπος αυτός είναι συχνότερος σε γυναίκες μέσης ηλικίας. Συνήθως εμφανίζεται ένα ασυμπτωματικό ετερόπλευρο οξίδιο, το οποίο έχει την τάση να αυξάνεται περιφερικά, ενώ αποκαθίσταται κεντρικά.

Το μέγεθος των οξιδίων ποικίλλει και τούτο πιθανόν οφείλεται στην παρουσία



διαφόρου σταδίου βλαβών. Έτσι, η διάμετρος των οξιδίων κυμαίνεται από 1-5 εκατοστά και σπάνια υπερβαίνει τα 5 εκατοστά του μέτρου. Όμως, σε σπάνιες περιπτώσεις, τα οξίδια μπορεί να φθάσουν και μέχρι 15 εκατοστά διάμετρο.

Οι ερυθρηματώδεις βλάβες διαρκούν, κατά μέσο όρο, περίπου ένα μήνα και η διάρκειά τους κυμαίνεται από μία εβδομάδα μέχρι τρεις μήνες, όταν υπάρχουν υποτροπιάζουσες βλάβες, ενώ νέες εκθύσεις είναι δυνατόν να συνεχίζονται.

Όσον αφορά την εξέλιξη του οξώδους ερυθρήματος, διαπιστώθηκε ότι αρχικά τα οξίδια είναι ερυθρωπά, προοδευτικά γίνονται βαθέως ερυθρά και τέλος περνούν από διάφορες χρωματικές αλλοιώσεις (κίτρινου, πράσινου, κυανού ή συνδυασμού αυτών) μέχρι να εξαφανισθούν. Η εναλλαγή αυτή των χρωμάτων οφείλεται στην εξαγγείωση ερυθροκυττάρων στο σημείο της βλάβης. Τελικά, οι βλάβες εξαφανίζονται χωρίς να αφήσουν ουλή ή ατροφία ή μόνιμες μελαγχρωστικές αλλοιώσεις.

Η κλινική εικόνα που συνοδεύει το Ο.Ε. είναι είτε εκείνη μιάς μη ειδικής συστηματικής νόσου, με ανορεξία, καταβολή, αρθραλγίες, πυρέτιο ή σπάνια πυρετό (μέχρι 38° ή 39°C), είτε εκείνη ενός υγιούς ατόμου. Όταν το Ο.Ε. οφείλεται σε γνωστή νόσο, η κλινική εικόνα της τελευταίας πιθανόν να επικρατεί κατά την έναρξη του ερυθρήματος. Τα οξίδια που εμφανίζονται γύρω από αρθρώσεις μπορεί να δίδουν μια εικόνα περιαρθρίτιδας. Αρθρίτιδα, όμως, που οφείλεται σε υποκείμενη νόσο, είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθεί από την αρθρίτιδα, η οποία είναι δυνατόν να συνοδεύει το Ο.Ε. Οι αρθρώσεις, που προσβάλλονται με την εμφάνιση του οξώδους ερυθρήματος, είναι κυρίως οι ποδοκνημικές με ήπιο οίδημα και πόνο, και λιγότερο οι των γονάτων. Πολύ σπάνια είναι δυνατόν να προσβληθούν άλλες περιφερικές αρθρώσεις.





Οξώδες ερύθημα κνημών σε νεαρή γυναίκα με πολλαπλές βλάβες, οι οποίες κνήμη συρρέουν και σχηματίζουν πλάκα. (προσωπικό αρχείο, Ιωάννινα 1990).



Ε. Παθολογοανατομική εικόνα

Η διάγνωση του οξώδους ερυθήματος βασίζεται στη κλινική και ιστολογική εικόνα. Η τελευταία, αν και είναι διαγνωστική, δεν είναι ειδική.

Ιστολογικά, το Ο.Ε. είναι μια φλεγμονώδης εξεργασία, η οποία προσβάλλει την υποδερμίδα με σχηματισμό οξιδίων που προβάλλουν στην επιφάνεια του δέρματος. Το καλύπτον δέρμα (επιδερμίδα, ιδίως δέρμα ή χόριο) είναι είτε φυσιολογικό είτε ποικίλης χροιάς με ανάλογες ιστολογικές αλλοιώσεις.

Η υποδερμίδα αποτελείται από δίκτυο συνδετικού ιστού με κολλαγόνες και ελαστικές ίνες, οι οποίες σχηματίζουν τα διαφραγμάτια, μεταξύ των οποίων καταλείπονται χώροι που ονομάζονται λόβια και τα οποία είναι πλήρη λιπωδών κυττάρων. Ο υποδόριος ιστός περιέχει αγγεία (αρτηρίδια, φλεβίδια, λεμφαγγεία) και νεύρα (εν τω βάθει νευρικό δερματικό πλέγμα). Τα αγγεία του υποδόριου ιστού προέρχονται από το υποχοριοειδές αγγειακό δίκτυο. Από αυτό εκφύονται κατιόντα αρτηρίδια για τα λόβια του υποδορίου λίπους, τους λοβούς των τριχών και το σπείραμα των ιδρωτοποιών αδένων. Φλεβίδια σχηματίζουν ένα περιφερικό σύστημα φλεβών στα διαφράγματα και τελικά συμμετέχουν στο σχηματισμό του υποχοριοειδούς αγγειακού δικτύου.

Φλεγμονή γύρω από το κεντρικό αρτηριακό σύστημα προκαλεί αλλοιώσεις σ' ολόκληρο το λόβιο (λοβιώδης υποδερματίτιδα), ενώ φλεγμονή γύρω από το φλεβικό σύστημα προκαλεί διαφραγματική βλάβη (διαφραγματική υποδερματίτιδα) με συνοδές φλεγμονώδεις αντιδράσεις (κατ' επέκταση) στις γειτονικές αυτού περιοχές (δικτυωτό χόριο, λιπώδη ιστό κ.λπ.). Η διαφραγματική αυτή υποδερματίτιδα χαρακτηρίζει το Ο.Ε.⁽¹²⁵⁾ (σχήμα 2, εικόνα 2).

Το Ο.Ε. και η υποξεία μεταναστευτική υποδερματίτιδα (παράλλαξη του οξώδους ερυθήματος) είναι οι μόνες καταστάσεις “καθαρής” διαφραγματικής υποδερματίτιδας. Αντίθετα, η νόσος των Weber-Christian, η παγκρεατική υποδερματίτιδα, το σκληρό ερύθημα (induratum), η συστηματική αγγειίτιδα είναι πρωτοπαθείς λοβιώδεις υποδερματίτιδες (πίνακας 2).



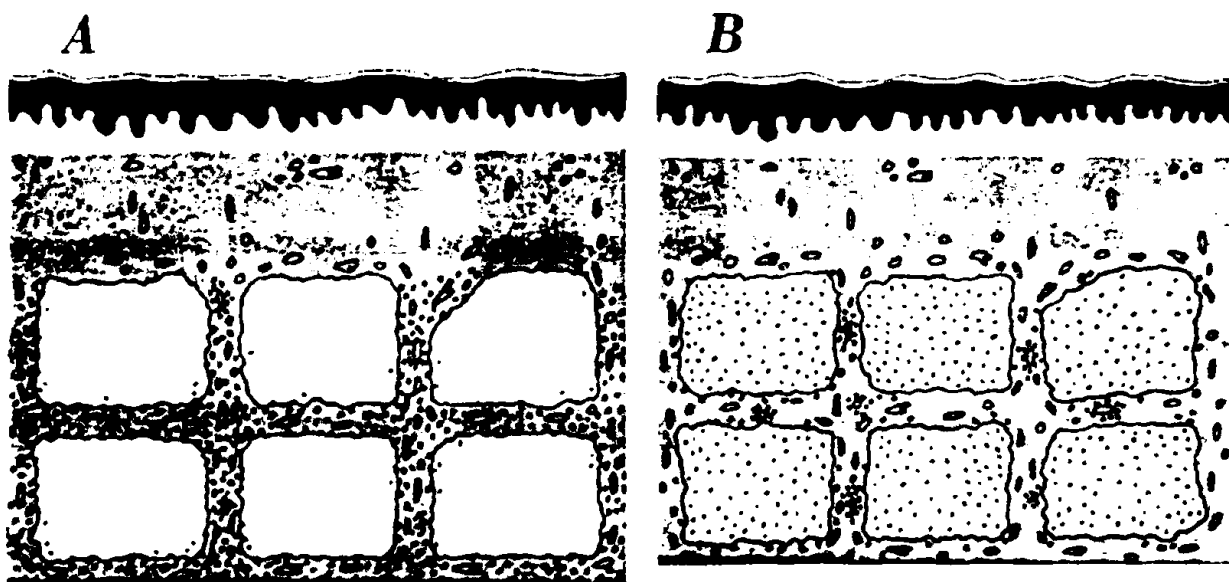
Πίνακας 2. ΥΠΟΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ (Panniculitis)

A.> Διαφραγματική υποδερματίτιδα

1. με αγγειίτιδα (λευκοκλαστική αγγειίτιδα μικρών αγγείων (οξώδες ερύθημα της λέπρας), πολλαπλή τμηματική μεταναστευτική θρομβοφλεβίτιδα, κιρσώδης θρομβοφλεβίτιδα)
2. χωρίς αγγειίτιδα (οξώδες ερύθημα, ηωσινόφιλος περιτοναΐτιδα, χρόνιες βλάβες σκληροδέρματος, λιποειδής νεκροβίωση)

B.> Λοβιώδης υποδερματίτιδα

1. με αγγειίτιδα (οξώδης αγγειίτιδα, ερυθροκυάνωση με οξίδια και χεί-μετλα).
2. χωρίς αγγειίτιδα (υποδερματίτιδα μετά από στεροειδή, νόσος Weber-Christian, υποδόρια σαρκοείδωση, λιποδυστροφία, λοιμώξεις (μύκητες), παγκρεατική υποδερματίτιδα, εν τω βά-θει ερυθηματώδης λύκος (L.E. profundus) κ.λπ.)



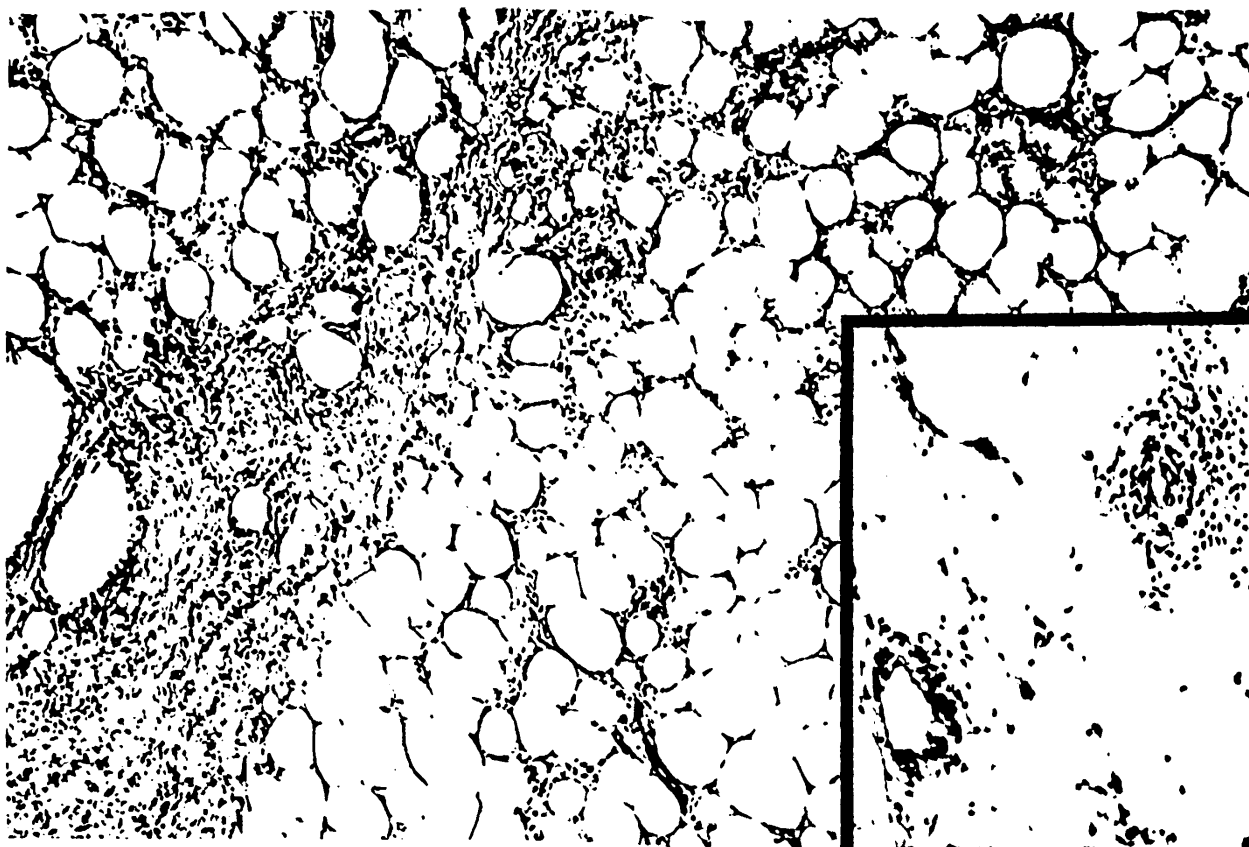
Σχήμα 2:

A. Διαφραγματική υποδερματίτιδα (septal panniculitis)

B. Λοβιώδης υποδερματίτιδα (lobular panniculitis)

(από A. Bernard Ackerman. Panniculitis: ed Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. Philadelphia: Lea and Febiger. 1978: 779-825)





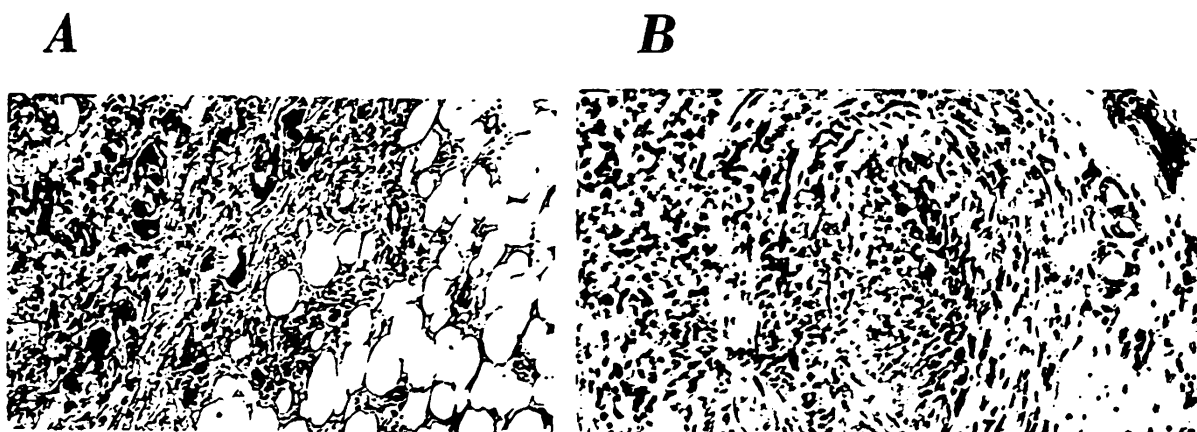
Εικόνα 2. Διαφραγματική υποδερματίτιδα (septal panniculitis) του οζώδους ερυθήματος. Η φλεγμονώδης εξεργασία φαίνεται να προσβάλλει κυρίως το υποδόριο διάφραγμα και δευτεροπαθώς να επεκτείνεται δια μέσου των λιπωδών διαφραγματίων στον λιπώδη ιστό. Στην ένθετη εικόνα φαίνονται φλεγμονώδεις (λεμφοκυτταρικές) διηθήσεις γύρω από μικρά ενδολοβιακά αγγεία.

(από T. Fitzpatrick, A. Eisen, K. Wolff, I. Freedberg, F. Austen. Disorders of subcutaneous tissue: ed. Dermatology in general medicine. Third edition New York, McGraw-Hill information Services Company 1987; Volume two p. 1131-1146).

Οι φλέβες είναι τα κυρίως προσβαλλόμενα αγγεία στο Ο.Ε. Πρώτοι οι Löfgren και Wohlgren⁽¹²³⁾, στο τέλος της δεκαετίας του 1940, περιέγραψαν την ιστολογική εικόνα του οζώδους ερυθήματος. Αυτοί παρατήρησαν ότι το 40% των ασθενών είχε θρομβοφλεβίτιδα μικρών φλεβών, εύρημα που δεν αμφισβητήθηκε μέχρι σήμερα. Έτσι, η δερματική αντίδραση είναι δυνατόν να είναι οξεία και χαρακτηρίζεται από θρομβοφλεβίτιδα μικρών φλεβών με πλήρη καταστροφή του αγγειακού τοιχώματος⁽¹²⁴⁾, ενώ ο αυλός του αγγείου καταλαμβάνεται από ένα πύγμα ερυθροκυττάρων και πολυμορφοπύρηνων κυττάρων. Το αγγειακό τοίχωμα, συνήθως, διηθείται από

οποία διηθούν το ενδοθήλιο και τον μυϊκό χιτώνα του αγγείου (εικόνα 2,3). Η φλεγμονώδης αυτή αντίδραση είναι δυνατόν να δημιουργήσει κοκκιώδη ιστό, στον οποίο συχνά περιλαμβάνονται γιγαντοκύτταρα. Τελικά, παρατηρείται καταστροφή και ίνωση του τοιχώματος και του αυλού του αγγείου. Η οξεία αυτή αγγειακή βλάβη προκαλεί διαφραγματική φλεγμονή και αιμορραγία⁽¹²⁴⁾, ως και του υποδορίου λιπώδους ιστού. Η εικόνα αυτή είναι χαρακτηριστική του οξώδους ερυθήματος.

Η διαφραγματική φλεγμονή είναι δυνατόν να είναι οξεία (πρώιμη βλάβη) ή χρόνια (όψιμη βλάβη). Στην οξεία παρατηρείται αφ' ενός φλεγμονή κατά τόπους με νέκρωση των διαφραγμάτων (επικρατούν τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα)⁽¹²³⁾, αφ' ετέρου αιμορραγία⁽¹²⁴⁾. Στη χρόνια διαφραγματική φλεγμονή παρατηρείται διήθηση με λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και γιγαντοκύτταρα. Τα ιστιοκύτταρα οργανώ-



Εικόνα 3. Α. Χρόνιες αλλοιώσεις οξώδους ερυθήματος. Φαίνεται ένας διάχυτος κοκκιωματώδης σχηματισμός χωρίς τυροειδοποίηση. **Β.** οιδηματώδες αγγειακό τοίχωμα με διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα (από Milton R. Okum and Leon M. Edelstein. Panniculitis: ed GROSS and MICROSCOPIC PATHOLOGY OF THE SKIN. Dermatology Foundation Press P.O. Boston-Mass, 1976; Volume I, (non. Tumors) p. 124-125).

νονται και σχηματίζουν οζίδια (Miescher granuloma) στα διαφραγμάτια ή στη περιφέρεια των λιπωδών λοβίων (κοκκιωματώδη οζίδια χωρίς τυροειδοποίηση) (εικόνα 3). Η φλεγμονή είναι δυνατόν να επεκταθεί στα λοβία του υποδορίου λιπώδους ιστού, τα οποία υπερπλάσσονται και διηθούνται με πολυμορφοπύρρηνα, ενώ παρατηρείται περιαγγειακή νέκρωση⁽¹²⁴⁾. Η διαφραγματική φλεγμονή προκαλεί ίνωση, λέπτυνση των διαφραγμάτων και καταστροφή των λοβών του υποδορίου λιπώδους ιστού.



Η φλεγμονή των λιπωδών λοβίων στο Ο.Ε. φαίνεται ότι δεν είναι πρωτοπαθής, αλλά φλεγμονή κατ' επέκταση από τα διαφραγματικά αγγεία. Η κεντρική περιοχή των λοβίων συχνά στερείται παθολογοανατομικών βλαβών και αυτό είναι σημαντικό στοιχείο στη διάγνωση του οξώδους ερυθήματος. Όλες οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις (οξεία πολυμορφοπυρηνική ή χρόνια λεμφοκυτταρική φλεγμονή, κοκκιώματα, νεκροβίωση, εκφύλιση και αγγειακές υπερπλαστικές αλλοιώσεις) παρατηρούνται περιφερικά των λιπωδών λοβίων. Επίσης παρατηρούνται συνοδά ευρήματα αιμορραγίας και σπανιότερα πλασματοκυτταρικής διήθησης και υπερπλασίας των λιπωδών κυττάρων. Σημαντική πρωτοπαθής λιπώδης νέκρωση, συνήθως, δεν ανευρίσκεται.

Στην προσπάθεια να εξηγηθούν οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις στο Ο.Ε., το 1971, ο De Moragas⁽¹²⁶⁾, βασιζόμενος στην υπόθεση ότι το Ο.Ε. είναι μια υποδόρια μορφολογική έκφραση ενός υψηλού βαθμού αλλεργίας σε ένα αιματολογικά διεσπαρμένο αντιγόνο, συσχέτισε το Ο.Ε. με τις εν τω βάθει μυκητιασικές λοιμώξεις (ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοϊδομύκωση, βλαστομύκωση Β. Αμερικής). Αυτός παρατήρησε ότι η έκχυση του οξώδους ερυθήματος συμβαίνει στον χρόνο που ο ασθενής βρίσκεται σε αντισωματική αντίδραση στη κοκκιδιοϊδίνη, στην περίπτωση που ως αιτία του οξώδους ερυθήματος θεωρείται η κοκκιδιοϊδομύκωση. Το 1975, οι Winkelmann και Förström⁽¹²⁴⁾ υποστήριξαν ότι η ποικίλη αντίδραση του υποδορίου ιστού στο Ο.Ε. (οξεία-χρόνια με τις αντίστοιχες ιστολογικές αλλοιώσεις στις διαφραγματικές περιοχές και στα λιπώδη λοβία) πιθανόν να οφείλεται σε μία επιβραδυνομένου τύπου αντίδραση υπερευαισθησίας σε έναν αντιγονικό ερεθισμό (θεωρία που επικρατεί και σήμερα).

Τέλος, η πολύμορφη ιστολογική εικόνα του οξώδους ερυθήματος δηλώνει την ποικιλία της αγγειακής νόσου και των συνεπειών της, την περιαγγειακή διαφραγματική φλεγμονή και αντίδραση και τελικά την υποδερματίτιδα, η οποία είναι δυνατόν να συμβεί. Επειδή υπάρχει πιθανότητα οι παραπάνω ιστολογικοί τύποι να συνυπάρχουν, είναι απαραίτητο να επιχειρείται βαθιά και εκτεταμένη βιοψία του δέρματος και να λαμβάνονται πολλαπλά τμήματα. Αντίθετα, μονήρης (punch) βιοψία σε βλάβη οξώδους ερυθήματος μειώνει πολύ την πιθανότητα παρατήρησης μεγάλου φάσματος ιστολογικών αλλοιώσεων. Έτσι, μπορεί να εξηγηθούν οι μεγάλες διαφορές στην ιστολογική εικόνα του οξώδους ερυθήματος, οι οποίες ανακοινώθηκαν κατά καιρούς από τους διάφορους ερευνητές.



ΣΤ. Εργαστηριακές εξετάσεις

Ο κοινός αιματολογικός εργαστηριακός έλεγχος για τους ασθενείς με Ο.Ε. είναι μη ειδικός και αντανακλά τον βαθμό της δερματικής βλάβης λόγω φλεγμονής. Η αύξηση της ΤΚΕ και ίσως μια ήπια λευκοκυττάρωση είναι οι συχνότερες διαταραχές. Οι ηπατικές λειτουργικές δοκιμασίες μπορεί να είναι παθολογικές. Επίσης είναι δυνατόν να παρατηρηθεί αύξηση των α1 και α2 σφαιρινών του ορού στην ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών. Τα παραπάνω παθολογικά ευρήματα αντανακλούν τον βαθμό της φλεγμονώδους εξεργασίας και δεν υποδηλώνουν την υποκείμενη αιτία του οξώδους ερυθήματος.

Ανίχνευση β-αιμολυτικού στρεπτοκόκκου της ομάδας Α από καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος ασθενών με Ο.Ε. υποδηλώνει Ο.Ε. στρεπτοκοκκικής αιτιολογίας. Η διάγνωση, όμως, της στρεπτοκοκκικής λοίμωξης σε αρνητική καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος βασίζεται στο ιστορικό του ασθενούς, στη φυσική εξέταση και στον προοδευτικά αυξανόμενο τίτλο αντιστρεπτολυσίνης (ASO).

Σε ασθενείς με Ο.Ε. και διαρροϊκή συνδρομή η θετική ή η αρνητική καλλιέργεια κοπράνων για ανακάλυψη λοίμωξης από υερσίνια, σε συνδυασμό με την παρουσία ή μη αυξημένου τίτλου αντισωμάτων (>80) έναντι αυτής, θα συνηγορήσουν ή όχι στην παρουσία της λοίμωξης αυτής που θα αποτελούσε την αιτία του οξώδους ερυθήματος στους ασθενείς αυτούς⁽¹²⁷⁾. Δεν πρέπει, όμως, να ξεχνούμε τη διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ της υερσίνιας της εντεροκολίτιδας τύπου ΙΧ και βρουκέλλας abortus⁽¹²⁸⁾.

Οι καλλιέργειες κοπράνων θα επιβεβαιώσουν επίσης λοιμώξεις από εντεροπαθογόνα μικρόβια, όπως σαλμονέλλα, σιγγέλλα, καμπυλοβακτηρίδιο.

Ανίχνευση αντισωμάτων έναντι χλαμυδίων σε υψηλό τίτλο (>32) πιθανόν να συνηγορεί για πρόσφατη λοίμωξη⁽³⁸⁾, όμως αυξημένος τίτλος είναι δυνατόν να βρεθεί και σε ασθενείς με ενεργό σαρκοείδωση και μερικές φορές σε υγιείς⁽¹²⁹⁾.

Ο ακτινολογικός έλεγχος είναι απαραίτητος στους ασθενείς με Ο.Ε. Ο έλεγχος αυτός αφορά την απλή ακτινογραφία θώρακα, ενώ σπάνια είναι δυνατόν να χρειασθεί αξονική τομογραφία μεσοθωρακίου για τον εντοπισμό πυλαίας λεμφαδενοπάθειας, όταν αυτή πιθανολογείται ή είναι ετερόπλευρη στην απλή ακτινογραφία θώρακα. Αμφοτερόπλευρη διόγκωση των πυλαίων λεμφαδένων χωρίς συμμετοχή του πνευμονικού παρεγχύματος ανέρχεται σε ποσοστό 90% των περιπτώσεων οξώδους



ερυθήματος, που οφείλεται στη σαρκοείδωση^(9,118). Σε μερικές χώρες όπου η φυματίωση είναι συχνή, θα πρέπει η τελευταία να διαφοροδιαγνωσθεί από τη σαρκοείδωση. Επίσης, λοίμωξη από υερσίνια ή τουλαραιμία είναι δυνατόν (σπάνια) να εκδηλωθεί με Ο.Ε. και αμφοτερόπλευρη πυλαία λεμφαδενοπάθεια και οι κοκκιωματώδεις βλάβες στους λεμφαδένες μπορεί να ομοιάζουν με εκείνες της σαρκοείδωσης⁽¹³⁰⁾.

Ζ. Διάγνωση και διαφορική διάγνωση

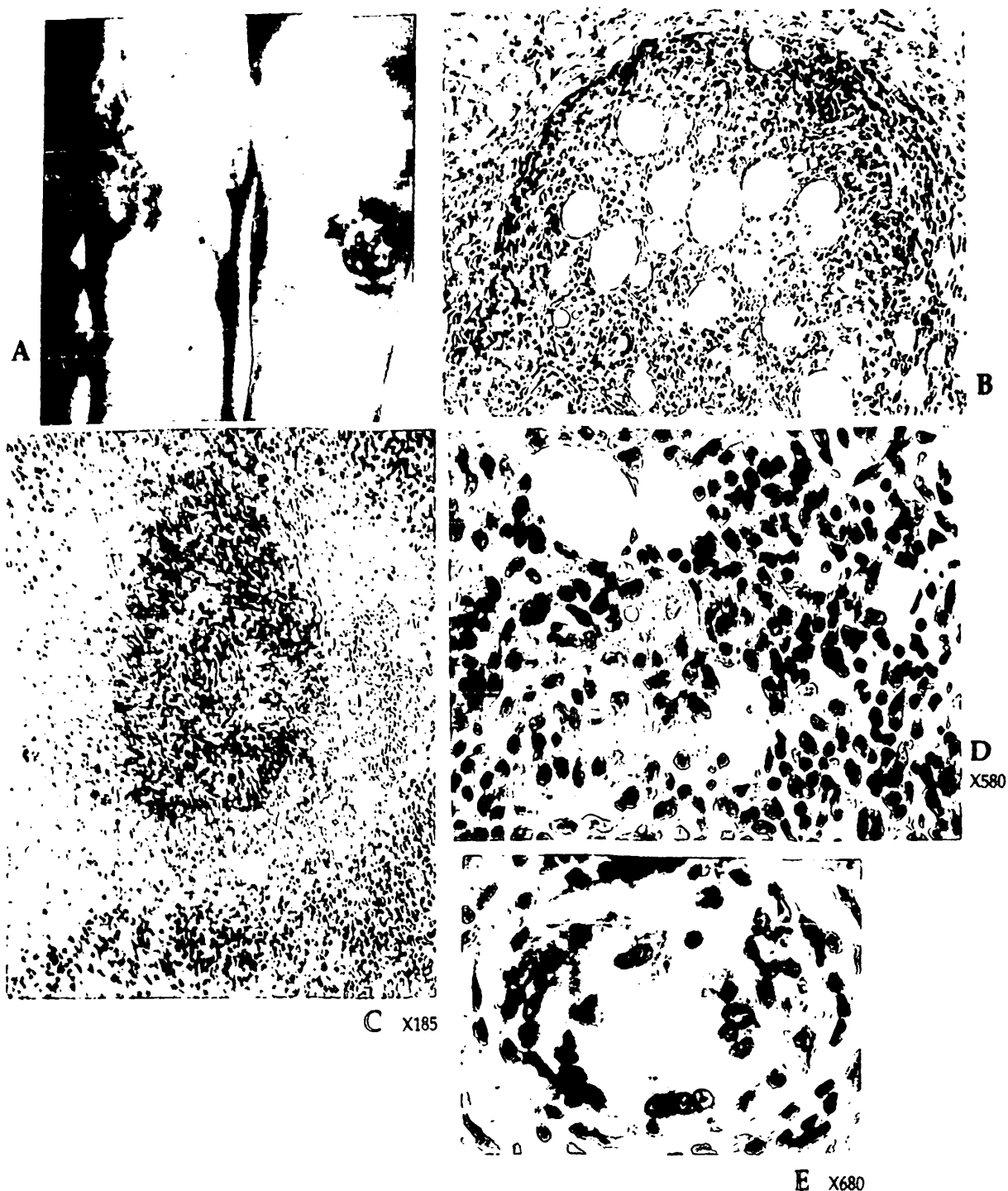
Η διάγνωση του οξώδους ερυθήματος βασίζεται, συνήθως, στην κλινική εικόνα. Στην οξεία φάση, η τοπική αύξηση της θερμοκρασίας και ερυθρότητα, η σκληρία και ευαισθησία των οζιδίων στη ψηλάφηση, το επηρμένο δέρμα, και το προοδευτικά αυξανόμενο μέγεθος των οζιδίων είναι τα κύρια κλινικά γνωρίσματα, τα οποία μας οδηγούν στη διάγνωση. Όπως αναφέρθηκε και στη κλινική εικόνα, τα οξίδια ποικίλλουν σε αριθμό και διάμετρο, είναι δυνατόν να σχηματίσουν πλάκες και εντοπίζονται κυρίως στις εκτατικές επιφάνειες των κνημών (εικόνα 1). Γενικά φαινόμενα (καταβολή, πυρετός, αρθραλγίες) είναι δυνατόν να προηγούνται ή να συνοδεύουν τις δερματικές βλάβες. Η ετερόπλευρη, συνήθως μονήρης και μεταναστευτική εμφάνιση των οζιδίων, μας οδηγεί στη διάγνωση του χρόνιου μεταναστευτικού οξώδους ερυθήματος (ENmi).

Διαφορική διάγνωση του κλασικού οξώδους ερυθήματος θα γίνει από δερματικές οξώδεις βλάβες, οι οποίες εντοπίζονται στα κάτω άκρα. Τέτοιες βλάβες είναι δυνατόν να είναι: 1) *Ερύθημα induratum* ή *ερύθημα του Bazin*. Είναι φυματιώδους αιτιολογίας δερματική βλάβη, η οποία φαίνεται ότι ανταποκρίνεται πολύ καλά στην αντιφυματική θεραπεία⁽¹³³⁾. Κλινικά, τα οξίδια είναι ψυχρά και ελκοποιημένα, εντοπίζονται δε κυρίως στην πρόσθια επιφάνεια των κνημών. Όμως, η επούλωσή των καταλείπει ουλή ή ατροφία. Ιστολογικά, υπάρχει νεκρωτική αγγειΐτιδα (λοβιώδης υποδερματίτιδα) και φυματιώδες κοκκίωμα (εικόνα 4). Εναπόθεση ανοσοσφαιρινών βρίσκεται στο 50% των περιπτώσεων. 2) *Οξώδης αγγειΐτιδα (nodular vasculitis)*⁽¹³⁴⁾. Αυτή περιγράφεται ως χρόνια υποτροπιάζουσα οξώδης υποδερματίτιδα των κνημών μη φυματιώδους αιτιολογίας⁽¹³⁵⁾. Τα οξίδια είναι μικρά ελκοποιημένα, θερμά και εντοπίζονται στις κνήμες ή οπουδήποτε αλλού στα κάτω άκρα. Ιστολογικά, υπάρχει νεκρωτική αγγειΐτιδα (λοβιώδης υποδερματίτιδα) με περισσότερο επιφανειακή φλεγ-



μονώδη εξεργασία σε σχέση με την του ερυθήματος *induratum*. 3) *Υποξεία μεταναστευτική οζώδης υποδερματίτιδα*. Η δερματική αυτή βλάβη στη δεκαετία του 1960 είχε θεωρηθεί ξεχωριστή οντότητα^(136,137) ή ως υποκατηγορία της οζώδους αγγειϊτιδας⁽¹³⁴⁾. Στις μελέτες των Vilanova και Pinol Aguade⁽¹³⁶⁾ προφανώς οι ασθενείς τους είχαν μεταναστευτικό οζώδες ερύθημα (ENmi). 4) *Συστηματική οζώδης υποδερματίτιδα ή νόσος Weber-Christian*. Τα οζίδια εντοπίζονται συνήθως στην πρόσθια ή οπίσθια επιφάνεια των κνημών και υποχωρούν μετά από 2-3 εβδομάδες αφήνοντας εντύπωμα ή και μελαχρωματική ουλή, ενώ συχνά υποτροπιάζουν. Ιστολογικά (εικόνα 5), παρατηρείται λοβιώδης υποδερματίτιδα με νέκρωση λιπώδους ιστού, “ghost cells”, και, στην πρώιμη φάση, διήθηση της υποδερμίδας (κυρίως λοβιώδη περιοχή) με κοκκιοκύτταρα. Αργότερα, επικρατεί ιστιοκυτταρική διήθηση με επιθηλιοειδή κύτταρα και γιγαντοκύτταρα. Συνήθως, η νόσος συνοδεύεται με παγκρεατική νόσο (παγκρεατίτιδα ή αδеноκαρκίνωμα), αλλά, στις περισσότερες περιπτώσεις, η αιτιολογία είναι άγνωστη⁽¹³⁷⁾. Το εξάνθημα είναι δυνατόν να συνοδεύεται με επεισόδια κοιλιακού πόνου, οξείας αρθρίτιδας (σαν ουρική) και καταβολή. Εν τούτοις, οι δερματικές βλάβες μπορεί να προηγούνται της διάγνωσης της παγκρεατικής νόσου μέχρι και 3 χρόνια⁽¹³⁸⁾. Μερικές φορές σε μεγάλα και κλυδάζοντα οζίδια είναι δυνατόν να γίνει αυτόματη ρήξη και έξοδος λευκωπού παχύρρευστου (ελαιώδους ή κρεμώδους) υγρού, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό έλκους⁽¹³⁸⁾. Λιπώδης νέκρωση είναι δυνατόν να παρατηρηθεί στο μυελό των οστών, στους πνεύμονες και σε άλλα όργανα. Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώνεται συνήθως ηωσινοφιλία, ενώ οι τιμές της αμυλάσης και της λιπάσης του ορού είναι δυνατόν να είναι αυξημένες στην περίπτωση της παγκρεατίτιδας και ίσως στη νεοπλασία του παγκρέατος. 5) Διάφορες άλλες μορφές υποδερματίτιδας, όπως: *υποδερματίτιδα του λύκου*, *υποδερματίτιδα μετά από χρήση στεροειδών*, *οζώδης πολυαρτηρίτιδα δέρματος* και *επιτολής θρομβοφλεβίτιδα*, είναι δυνατόν να ομοιάζουν κλινικά με το οζώδες ερύθημα, όμως διαφοροδιαγιγνώσκονται εύκολα, αφ’ ενός με το ιστορικό και την κλινική εικόνα της υποκειμένης νόσου, αφ’ ετέρου με την ιστολογική εικόνα της δερματικής βλάβης. 6) Τέλος, μία σπάνια υποδερματίτιδα σήμερα, το *οζώδες ερύθημα της λέπρας* (*erythema nodosum leprosum*), διαφοροδιαγιγνώσκεται από το κλασικό Ο.Ε. κατά το ότι στο πρώτο, ιστολογικά, παρατηρείται διαφραγματική λευκοκλαστική αγγειϊτιδα, η οποία συνοδεύεται με λεπροματώδη λέπρα.



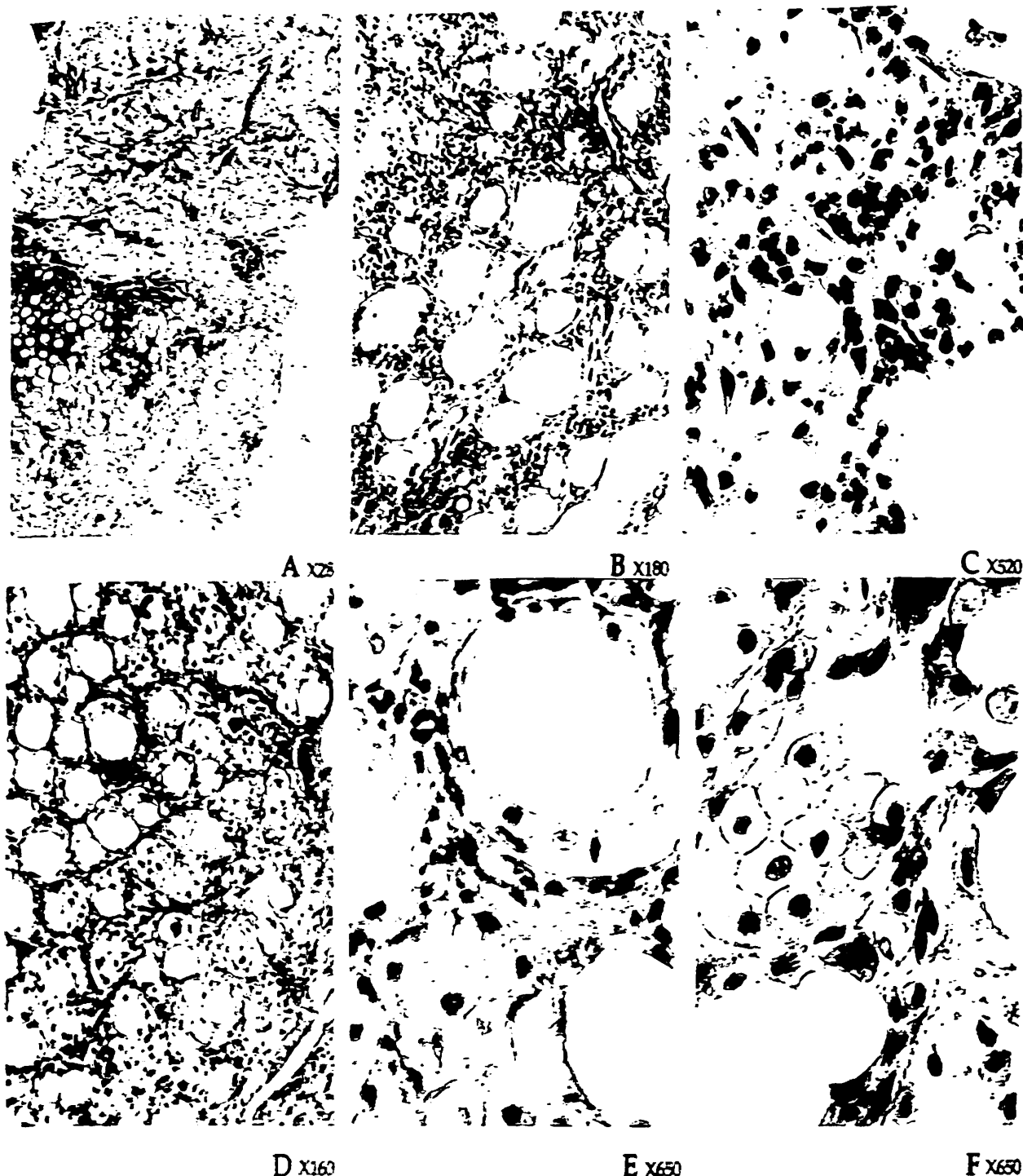


Εικόνα 4. Ερύθημα Induratum

A: Ελκωποιημένα οξίδια στην πρόσθια επιφάνεια των κνημών. B, D: Εκτεταμένες χρόνιες φλεγμονώδεις διηθήσεις, οι οποίες αντικαθιστούν μεγάλη περιοχή υποδορίου λιπώδους ιστού με σχηματισμό πυματιώδους κοκκιώματος.

E: Παρουσία γιγαντοκυττάρων. C: Φλεγμονώδεις διηθήσεις αγγείου (νεκρωτική αγγειίτιδα) (από Milton R. Okum και Leon M. Edelstein: eds. Gross and Microscopic Pathology of the Skin. Boston, Mass, Dermatology Foundation Press P.O. 1976; (Volume I. Non-Tumors), p. 126-127





Εικόνα 5. Νόσος Weber-Christian

A, B, C: Πρώιμη φάση της νόσου. Παρατηρείται εκσεσημασμένη διήθηση του υποδορίου λίπους κυρίως από ουδετερόφιλα και ποικίλο αριθμό λεμφοκυττάρων και ιστοκυττάρων με αποτέλεσμα εστιακή εκφύλιση των λιπωδών κυττάρων.

D,E,F: Όψιμη φάση της νόσου. Οι φλεγμονώδεις διηθήσεις αντικαθίστανται από αφρώδη κύτταρα (foam cells), τα οποία καταλαμβάνουν μεγάλη περιοχή του λιπώδους ιστού με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ινώδους ιστού στο τελικό στάδιο. (από Milton R. Okum και Leon M. Edelstein: eds. GROSS and MICROSCOPIC PATHOLOGY OF THE SKIN Boston Mass. Dermatology Foundation Press P.O. 1976; (Volume I. Non-Tumors), p. 126-127

Η. Θεραπεία

Στις περισσότερες περιπτώσεις μια υποστηρικτική θεραπεία είναι αρκετή. Η θεραπεία αυτή συνίσταται σε ανάπαυση, κατάκλιση με ανάρροπη θέση των ποδιών και ψυχρά επιθέματα ή κομπρέσες με aluminium acetate. Όταν υπάρχει πόνος στις βλάβες, απαιτείται συνδυασμός αναλγητικών και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων⁽¹³⁹⁾. Τα σαλικυλικά και γενικά τα αντιφλεγμονώδη μη στεροειδή φάρμακα (ινδομεθακίνη, ναπροξένη κ.λπ.) επαρκούν για τη θεραπεία του οξώδους ερυθήματος οιασδήποτε αιτιολογίας. Βέβαια, κύριο μέλημά μας είναι η ανακάλυψη του αιτίου του οξώδους ερυθήματος. Έτσι, η θεραπεία της υποκείμενης νόσου θα έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση και ίαση των βλαβών οξώδους ερυθήματος. Κορτικοειδή φάρμακα συνήθως δεν χρησιμοποιούνται, ιδίως όταν υπάρχει πιθανότητα η υποκείμενη νόσος να οφείλεται σε λοιμώδη παράγοντα π.χ. φυματίωση. Αντίθετα, τα κορτικοειδή έχουν θέση στις σπάνιες εκείνες περιπτώσεις, όπου υπάρχουν σοβαρές συστηματικές εκδηλώσεις ή οι βλάβες του οξώδους ερυθήματος είναι εκτεταμένες, δεν υποχωρούν στη συνήθη αγωγή και εμφανίζουν χρονιότητα.

Σε μικρές μη ελεγχόμενες μελέτες υποστηρίζεται ότι το ιωδιούχο ασβέστιο από το στόμα σε δόση 300 mg, τρεις φορές την ημέρα, βοηθάει στη συμπτωματική θεραπεία του οξώδους ερυθήματος^(140,141) και ιδίως στην υποκατηγορία αυτού, την υποξεία μεταναστευτική οξώδη υποδερματίτιδα. Όμως, κατά τη θεραπευτική αυτή αγωγή θα πρέπει να έχουμε υπόψη τον κίνδυνο των παρενεργειών του ιωδιούχου ασβεστίου (ακμή, έκζεμα, πορφύρα, αγγειίτιδα, δερματοπάθεια από ιωδισμό και ακόμη οξώδες ερύθημα). Διάφοροι συγγραφείς έχουν αναφερθεί και σε άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες για τη θεραπεία του οξώδους ερυθήματος. Η κολχικίνη έχει χρησιμοποιηθεί με ικανοποιητικά αποτελέσματα στις περιπτώσεις όπου η αιτιολογία του οξώδους ερυθήματος δεν ήταν εμφανής⁽¹⁴²⁾. Τέλος, η αζαθειοπρίνη μπορεί να οδηγήσει σε ύφεση το Ο.Ε., όταν τούτο οφείλεται σε φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (“αιτιολογική” αγωγή)⁽¹⁴³⁾.

Θ. Πορεία και πρόγνωση

Το Ο.Ε. αυτοϊάται χωρίς να αφήνει ουλή ή ατροφία. Στις περισσότερες περιπτώσεις η έκθυση του οξώδους ερυθήματος δεν είναι θορυβώδης (ήπιος πόνος), τα οζίδια είναι μικρά σε μέγεθος (διάμετρος 1-3cm) και η εντόπισή τους περιορισμένη (εκτατική επιφάνεια κνημών). Τέτοιου είδους βλάβες διαρκούν περίπου 3-6 εβδομάδες. Νέες εκθύσεις είναι δυνατόν να συμβούν στο παραπάνω χρονικό διάστημα, κυρίως, όταν ο ασθενής αποφεύγει την κατάκλιση και είναι συνεχώς περιπατητικός. Στο 1/3 των πε-



ριπτώσεων οι δερματικές βλάβες επεκτείνονται στην πρόσθια επιφάνεια των κνημών, γίνονται αρκετά δύσμορφες και αυτό ανησυχεί τους ασθενείς. Σε τέτοιες καταστάσεις, για την πλήρη υποχώρηση των βλαβών, απαιτείται χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των έξι εβδομάδων (1½-2 μήνες). Πολύ σπάνια, θα απαιτηθεί χρόνος περισσότερος των 2 μηνών και αυτό συμβαίνει συνήθως, όταν, χωρίς θεραπεία, τα οξίδια σχηματίζουν μεγάλες πλάκες, γίνονται νέες εκθύσεις, ενώ παραμένει ο αιτιολογικός παράγοντας.

Εφ' όσον ο αιτιολογικός παράγοντας του οξώδους ερυθήματος είναι η σαρκοείδωση, είναι δυνατόν να παραμείνει στους ασθενείς για μεγάλο χρονικό διάστημα (μήνες) ήπια καταβολή. Έχει αναφερθεί από διάφορους συγγραφείς ότι ασθενείς με Ο.Ε. (χωρίς επιμένουσες πλάκες) και σαρκοείδωση έχουν καλή πρόγνωση για την υποκείμενη νόσο⁽¹¹³⁾, καθ' όσον παρατηρείται υποχώρηση της συνοδού πυλαίας λεμφαδενοπάθειας σε όλους σχεδόν τους ασθενείς, σε αντίθεση με ασθενείς των οποίων η σαρκοείδωση συνοδεύεται με άλλη δερματική εκδήλωση (*lupus pernio*) ή με επίμονες πλάκες οξώδους ερυθήματος⁽¹⁰⁴⁾. Το ίδιο φαίνεται ότι συμβαίνει και στην κοκκιοειδομύκωση, όπου η ταυτόχρονη εμφάνιση οξώδους ερυθήματος έχει ως συνέπεια τη γρήγορη και πλήρη ανάρρωση⁽¹⁴⁴⁾, ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο σε εκείνους τους ασθενείς, στους οποίους δεν εμφανίζεται Ο.Ε. Το αντίθετο φαίνεται να συμβαίνει, όταν στη φυματίωση εμφανίζεται Ο.Ε. Στη περίπτωση αυτή η φυματίωση έχει δυσμενή πρόγνωση. Έτσι, Ο.Ε. με πρωτοπαθή φυματίωση συχνά ακολουθείται από πλευριτική συλλογή και πνευμονική ή γενικευμένη φυματίωση.

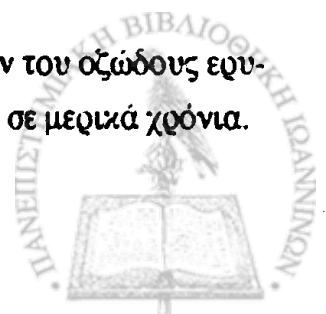
Τέλος, μονήρης πλάκα μεταναστευτικού οξώδους ερυθήματος έχει τη δική της πορεία, η οποία χαρακτηρίζεται από αυτόματη υποχώρηση και ίαση μέσα σε μία έως δώδεκα εβδομάδες. Ενίοτε οι βλάβες επιμένουν ακόμη και περισσότερο από οκτώ μήνες, ενώ νέες εκθύσεις είναι δυνατόν να εμφανίζονται για πολλά χρόνια.

3. ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΟΞΩΔΕΣ ΕΡΥΘΗΜΑ

Γενικά το 15% των ασθενών με Ο.Ε. ανεξαρτήτου αιτίας υποτροπιάζει μία ή περισσότερες φορές⁽⁹⁾. Η σαρκοείδωση και κυρίως οι στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις είναι οι συχνότερες αιτίες υποτροπιάζοντος οξώδους ερυθήματος. Όμως, στις περισσότερες περιπτώσεις, σε δύο συνεχόμενες υποτροπές, η αιτία είναι δυνατόν να διαφέρει ή να είναι άγνωστη.

Η εγκυμοσύνη και τα από του στόματος αντισυλληπτικά, επίσης, είναι δυνατόν να είναι αιτία υποτροπιάζοντος οξώδους ερυθήματος⁽³⁶⁾.

Το χρονικό διάστημα μεταξύ των υποτροπιάζοντων επεισοδίων του οξώδους ερυθήματος διαφέρει από ασθενή σε ασθενή και ανέρχεται κατά μέσο όρο σε μερικά χρόνια.



II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

1. Σκοπός της μελέτης

Στις τελευταίες δύο-τρεις δεκαετίες έγιναν αρκετές και εκτενείς μελέτες του οζώδους ερυθήματος σε διάφορες χώρες του κόσμου, και από την Ευρώπη, κυρίως στη Σκανδιναβία. Την τελευταία δεκαετία, οι αναφορές στο Ο.Ε. περιορίζονται στη περιγραφή μερικών νέων αιτιολογικών παραγόντων, στην ανασκόπηση παλαιών μελετών και στην προσπάθεια ερμηνείας της παθογένειας του οζώδους ερυθήματος.

Στην Ελλάδα, μέχρι το τέλος του 1984, οπότε άρχισε η μελέτη αυτή αλλά και μέχρι σήμερα, δεν υπήρχε καμμία εκτενής και ολοκληρωμένη μελέτη όσον αφορά την αιτιολογία του οζώδους ερυθήματος, ενώ και η επίπτωση ορισμένων αιτιολογικών του οζώδους ερυθήματος νόσων (φυματίωση, στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις) ελαττώθηκε λόγω καλύτερης πρόληψης και χρήσης των αντιβιοτικών φαρμάκων. Έτσι, οι δύο αυτοί λόγοι μας οδήγησαν στην παρούσα μελέτη η οποία περιορίζεται σε μία ευρύτερη περιοχή της Ελλάδας, τη Βορειοδυτική, με κέντρο αναφοράς την πόλη των Ιωαννίνων, της οποίας το Γενικό Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο δέχεται ασθενείς από την περιοχή αυτή.

Στην παρούσα μελέτη θελήσαμε να απαντήσουμε στα παρακάτω ερωτήματα:

1. Σε πόσες περιπτώσεις οζώδους ερυθήματος βρίσκεται ο αιτιολογικός παράγοντας και αν υπάρχουν διαφορές με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα.
2. Στις διάφορες αιτιολογικές ομάδες του οζώδους ερυθήματος υπάρχουν χαρακτηριστικές διαφορές όσον αφορά το φύλο, την ηλικία, την κλινική εικόνα, την πορεία του εξανθήματος και τις εργαστηριακές εξετάσεις, οι οποίες θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην αιτιολογική διάγνωση του οζώδους ερυθήματος;
3. Σε ασθενείς με Ο.Ε. και χωρίς συγκεκριμένη κλινική ένδειξη απαιτείται εξονυχιστικός εργαστηριακός έλεγχος;



2. Υλικό και μέθοδοι

Το υλικό συνίσταται από 132 ενήλικες ασθενείς με Ο.Ε., οι οποίοι εξετάσθηκαν και θεραπεύθηκαν στην Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κατά την περίοδο από Σεπτέμβριο του 1984 μέχρι Σεπτέμβριο του 1990. 45 ασθενείς ήσαν “εξωτερικοί” (εξετάσθηκαν και θεραπεύθηκαν στο εξωτερικό ιατρείο) και 87 ασθενείς είχαν εισαχθεί στην Κλινική και έτυχαν ολιγοήμερης νοσηλείας.

Από τους 132 ασθενείς με κλινική εικόνα οξώδους ερυθρήματος οι 109 δέχθηκαν και υποβλήθηκαν σε βιοψία δέρματος, για να διαπιστωθεί και ιστολογικά το Ο.Ε.

Για όλους τους ασθενείς έγινε ανασκόπηση του ατομικού και κληρονομικού ιστορικού, του ιστορικού αλλεργίας και λήψης φαρμάκων και επι πλέον πραγματοποιήθηκαν:

- 1) πλήρης φυσική εξέταση
- 2) απλή ακτινογραφία θώρακα
- 3) δερματοαντίδραση mantoux
- 4) αιματολογικός εργαστηριακός έλεγχος με προσδιορισμό:
 - α) Ht, Hb, λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων,
 - β) Μέτρηση της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων.
 - γ) Βιοχημικός έλεγχος με προσδιορισμό της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (γ-GT), της αλκαλικής φωσφατάσης, του σακχάρου και του ασβεστίου του ορού.
 - δ) Ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του ορού.
- και ε) Γενική ούρων.

Στους περισσότερους ασθενείς (ποσοστό 80-90%) πραγματοποιήθηκε:

1) Ανοσολογικός έλεγχος με προσδιορισμό της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), των συστατικών του συμπληρώματος C3 και C4, του ρευματοειδή παράγοντα (RF), των αντιπυρηνικών αντισωμάτων και επί κλινικών ή εργαστηριακών ενδείξεων προσδιορισμός κρυοσφαιρινών, αντισωμάτων κατά κυτταροπλασματικών αντιγόνων (ENA's) και αντισωμάτων έναντι της διπλής έλικας του DNA.

2) Ορολογικός έλεγχος με προσδιορισμό του τίτλου αντιστρεπτολυσίνης (ASO), ετερόφιλων αντισωμάτων (monotest), του τίτλου της αντίδρασης συγκολλή-



σεως έναντι της βρουκέλλας και σαλμονέλλας και τέλος της RPR (Rapide Plasma Reagin test) για αδρό έλεγχο πιθανής λοίμωξης από σύφιλη.

3) Βιοψία επικουρικών σιελογόνων αδένων του χείλους προς αναζήτηση λεμφοκυτταρικών ή πλασματοκυτταρικών διηθήσεων καθώς και κοκκιωμάτων και σύνδεση αυτών με την αιτιολογική διάγνωση του οξώδους ερυθήματος (σαρκοείδωση).

Επί κλινικών ενδείξεων σε διάφορο αριθμό περιπτώσεων (μικρότερο του 50%) πραγματοποιήθηκαν οι παρακάτω εξετάσεις:

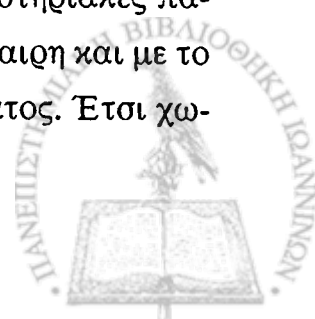
1. Έλεγχος αντιγόνου για τον ιό της ηπατίτιδας Β (HbsAg) (σε 26 ασθενείς)
2. Δοκιμασία Kveim (σε 17 ασθενείς)
3. Καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος (σε 62 ασθενείς)
4. Βιοψία ήπατος (σε 23 ασθενείς)
5. Οστεομυελική βιοψία (σε 4 ασθενείς)
6. Διαβρογχική βιοψία πνεύμονα (σε 9 ασθενείς)

Τέλος, αρκετοί ασθενείς (ποσοστό 39%) υποβλήθηκαν σε οφθαλμολογική εξέταση, δοκιμασία Schirmer-I και χρώση των επιπεφυκώτων με ερυθρό της Βεγγάλης για αντικειμενικό έλεγχο ξηροφθαλμίας, πρόσθιας ραγοειδίτιδας, κερατοεπιπεφυκίτιδας ή χοριοαμφιβληστροειδίτιδας, ευρήματα συμβατά με τη διάγνωση της σαρκοείδωσης.

Μετά τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο έγινε περιγραφική στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιώντας εκατοστιαία αναλογία για τις κάτωθι παραμέτρους:

1. Χαρακτηριστικά στοιχεία από το ιστορικό ασθενών με Ο.Ε.
2. Χαρακτηριστικά στοιχεία των ασθενών με Ο.Ε. σχετικά με την εμφάνιση της δερματικής βλάβης.
3. Υποκειμενικά συμπτώματα των ασθενών με Ο.Ε.
4. Κλινικά ευρήματα των ασθενών με Ο.Ε. ανεξαρτήτως αιτίας.
5. Διαγνωστικές δοκιμασίες και εργαστηριακά ευρήματα των ασθενών με Ο.Ε.
6. Αιματολογικές εργαστηριακές εξετάσεις (γενικές, ειδικές, ανοσολογικές) των ασθενών με Ο.Ε.
7. Αιτιολογία του οξώδους ερυθήματος.

Στη συνέχεια προσπαθήσαμε να αναδείξουμε κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους, οι οποίες θα ήταν δυνατόν να μας καθοδηγήσουν στην έγκαιρη και με το μικρότερο δυνατό κόστος διάγνωση των αιτιών του οξώδους ερυθήματος. Έτσι χω-



ρίσαμε τα περιστατικά ανάλογα με την αιτία τους στις παρακάτω ομάδες:

- A) Λοιμώδους αιτίας
- B) Αυτοάνοσης αιτίας
- Γ) Ορμονικής αιτίας
- Δ) Άγνωστης αιτίας

και χρησιμοποιώντας την στατιστική μέθοδο χ^2 με ανάλυση των υπολοίπων για πί-
νακες συνάφειας συγκρίναμε τις παρακάτω υποκειμενικές, κλινικές και εργαστηρια-
κές παραμέτρους των ομάδων αυτών.

3. Διαγνωστικά κριτήρια

i) Οξώδους ερυθήματος

Θεωρήσαμε τυπικό Ο.Ε. την κατάσταση εκείνη, κατά την οποία κλινικά παρα-
τηρούσαμε επώδυνα, μη ελκοποιημένα θερμά οξίδια διαμέτρου 1-10 εκατοστών, εντο-
πιζόμενα στις εκτατικές κυρίως επιφάνειες των κνημών και γενικά των κάτω άκρων
ή σπάνια σ' άλλες περιοχές του σώματος. Η κλινική διάγνωση επιβεβαιωνόταν με βιο-
ψία της δερματικής βλάβης.

ii) Αιτιολογικών παραγόντων του οξώδους ερυθήματος

Για τους κυριότερους αιτιολογικούς παράγοντες του οξώδους ερυθήματος θε-
ωρήσαμε σκόπιμο να αναφέρουμε τα διαγνωστικά κριτήρια αυτών βάσει των οποίων
θέσαμε την οριστική διάγνωση της αιτίας του οξώδους ερυθήματος.

α. Διαγνωστικά κριτήρια σαρκοείδωσης

Η διάγνωση της σαρκοείδωσης βασίσθηκε στα κλινικά, ακτινολογικά και ιστο-
παθολογικά ευρήματα.

Θεωρήσαμε ότι σαρκοείδωση είχαν οι ασθενείς, στους οποίους διαπιστώσαμε
αμφοτερόπλευρη διεύρυνση των πυλαίων λεμφαδένων στην απλή ακτινογραφία θώ-
ρακα και στους οποίους ακόμη βρέθηκε είτε θετική η δοκιμασία Kveim, είτε μη τυρο-
ειδοποιημένο κοκκίωμα στην ιστολογική εξέταση κατά την βιοψία ενός τουλάχιστον
οργάνου (πνεύμονα, πυλαίων λεμφαδένων, επικουρικών σιελογόνων αδένων του χεί-
λους, ήπατος).



β. Διαγνωστικά κριτήρια στρεπτοκοκκικής λοίμωξης

Για τη διάγνωση στρεπτοκοκκικής λοίμωξης (αμυγδαλίτιδα, φαρυγγοαμυγδαλίτιδα) θεωρήσαμε απαραίτητο είτε την θετική καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος για στρεπτόκοκκο είτε τον προοδευτικά αυξανόμενο τίτλο αντιστρεπτολυσίνης (ASO>800 μ. Todd) σε ασθενείς με υποκειμενικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα (φάρυγγας) τουλάχιστον μία εβδομάδα πριν την εμφάνιση του οξώδους ερυθήματος.

γ. Διαγνωστικά κριτήρια ιογενούς λοίμωξης (λοιμώδης μονοπυρήνωση, δυσεντερία, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού ιογενούς αιτίας)

Η διάγνωση ιογενούς λοίμωξης βασίσθηκε κυρίως σε κλινικά κριτήρια και λιγότερο σε εργαστηριακά.

Θεωρήσαμε ότι λοίμωξη ιογενούς αιτίας είχαν οι ασθενείς, οι οποίοι εμφάνιζαν ποικίλη κλινική εικόνα, όπως συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό (φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, καταρροή), γενικά φαινόμενα (μυαλγίες, κεφαλαλγία, πυρετό), μη ειδικά συμπτώματα από το γαστρεντερικό (διάρροια), μη ειδικά παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα (αύξηση ηπατικών ενζύμων, ΤΚΕ κ.λπ.) και στους οποίους ο υπόλοιπος πλήρης κλινικός και ειδικός εργαστηριακός έλεγχος ήταν είτε αρνητικός (ASO, καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος, παρασιτολογική εξέταση και καλλιέργεια κοπράνων, δερματοαντίδραση mantoux, ακτινογραφία θώρακα, βιοψία ήπατος κ.λπ.), είτε θετικός (monotest θετικό για λοιμώδη μονοπυρήνωση).

δ. Διαγνωστικά κριτήρια οξώδους ερυθήματος οφειλόμενου σε κύηση

Το ιστορικό κύησης γυναικών χωρίς τη λήψη φαρμάκων (οιστρογόνων ή άλλων) και ο αρνητικός πλήρης κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος αυτών θεωρήθηκαν κύρια κριτήρια για την αιτιολόγηση του οξώδους ερυθήματος. Έλασσον κριτήριο θεωρήθηκε το ιστορικό οξώδους ερυθήματος κατά την διάρκεια πρότερης κύησης.

ε. Διαγνωστικά κριτήρια οξώδους ερυθήματος οφειλόμενου στη λήψη οιστρογόνων

Διαγνωστικά κριτήρια θεωρήθηκαν είτε το ιστορικό έκθυσης οξώδους ερυθήματος με τη λήψη οιστρογόνων στο παρελθόν σε συνδυασμό με νέα, πρόσφατη, λήψη αυτών, είτε πρόσφατη πρόσληψη οιστρογόνων από γυναίκες, στις οποίες δεν διαπιστώθηκε άλλη αιτία οξώδους ερυθήματος.



στ. Διαγνωστικά κριτήρια συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behcet⁽¹⁶⁰⁾

Διαγνωστικά κριτήρια θεωρήθηκαν η παρουσία ή το ιστορικό υποτροπιαζόντων ελκών στόματος (απαραίτητη εκδήλωση) μαζί με δύο τουλάχιστον από τις παρακάτω εκδηλώσεις: α) έλκη γεννητικών οργάνων, β) τυπικές βλάβες από τα μάτια (πρόσθια ή οπίσθια ραγοειδίτιδα, υπόπυον, αμφιβληστροειδική αγγειΐτιδα), γ) τυπικές βλάβες από το δέρμα (οζώδες ερύθημα, δερμογραφισμός) και δ) θετική την δοκιμασία παθεργίας (pathergy test).

ξ. Διαγνωστικά κριτήρια φυματίωσης

Θεωρήσαμε ότι οι ασθενείς με Ο.Ε. έπασχαν από φυματίωση, όταν η δοκιμασία mantoux ήταν θετική και ο βάκιλλος της φυματίωσης ανακαλυπτόταν σε κάποια καλλιέργεια ή υπήρχαν ιστολογικές ή ακτινολογικές ενδείξεις ενεργού φυματίωσης.

η. Διαγνωστικά κριτήρια πιθανής φυματίωσης

Θεωρήσαμε ότι ασθενείς με Ο.Ε. έπασχαν από πιθανή φυματίωση, όταν παρουσίαζαν γενικά φαινόμενα πυρετού ή δεκατικής πυρετικής κίνησης σε διάστημα περισσότερο από 30 ημέρες, έντονα θετική τη δοκιμασία mantoux, φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα με ή όχι θρομβοκυττάρωση, υπόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία, θετικό ή όχι οικογενές ιστορικό φυματίωσης και όταν σ' αυτούς ο έλεγχος για πυρετό άγνωστης αιτίας απέβαινε αρνητικός.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

1. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

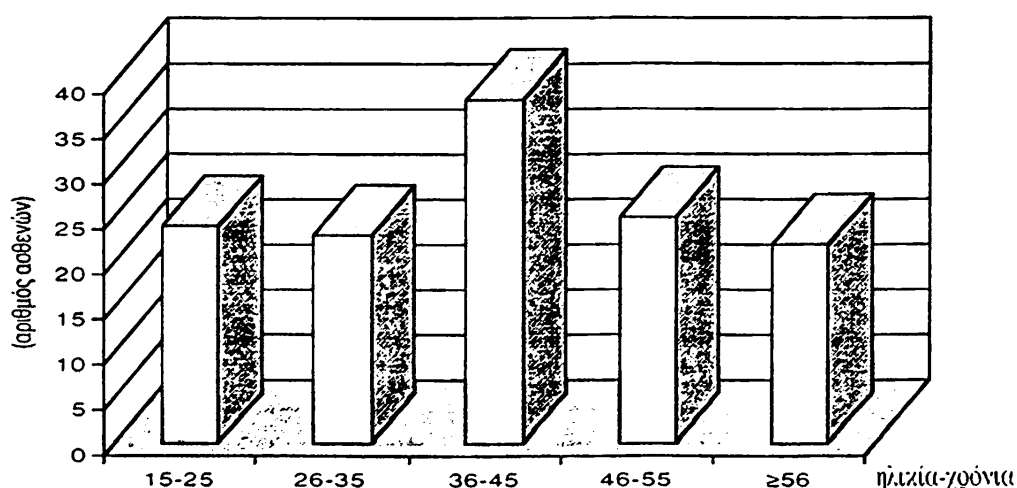
α) Βιογραφικά στοιχεία ασθενών (πίνακας 1)

Από τους 132 ασθενείς οι 110 ήσαν γυναίκες και οι υπόλοιποι 22 ήσαν άνδρες (σχέση γυναίκες:άνδρες = 5:1). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 40.93 ± 14.26 χρόνια, ενώ τα όρια ηλικίας κυμάνθηκαν από 15-79 χρόνια (πίνακας 1). Αναλυτικότερα, 24 ασθενείς είχαν ηλικία 15-25 έτη, 23 ασθενείς 26-35 έτη, 38 ασθενείς 36-45 έτη, 25 ασθενείς 46-55 έτη και 22 ασθενείς ήσαν 56-79 ετών (σχήμα 1).

Πίνακας 1: Βιογραφικά στοιχεία ασθενών με Ο.Ε.

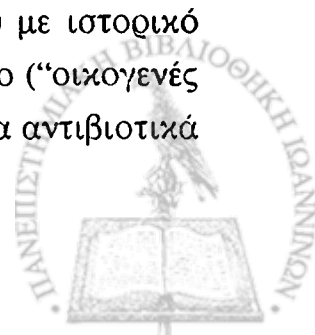
Αριθμός ασθενών	132
ηλικία (Μ.Ο.) (έτη) (όρια ηλικίας σε έτη)	$40,93 \pm 14,26$ (15-79)
Γυναίκες/άνδρες (σχέση)	110/22 (5:1)

Σχήμα 1: Κατανομή ηλικίας ασθενών με Ο.Ε. ανεξαρτήτως αιτίας



β) Χαρακτηριστικά στοιχεία από το ιστορικό των ασθενών με Ο.Ε. (πίνακας 2)

Αρκετοί ασθενείς (51-ποσοστό 38.63%) είχαν ιστορικό υποτροπιάζοντος οξώδους ερυθρήματος. 11 ασθενείς (8.3%) είχαν συγγενή 1ου βαθμού με ιστορικό οξώδους ερυθρήματος, από τους οποίους 4 είχαν Ο.Ε. την ίδια περίοδο ("οικογενές Ο.Ε."). 21 ασθενείς (ποσοστό 16%) λόγω εμπύρετου έπαιρναν διάφορα αντιβιοτικά



(πενικιλλίνη-κεφαλοσπορίνη, αμπικιλλίνη ή σουλφοναμίδες) λίγες ημέρες πριν ή και κατά την εμφάνιση του οξώδους ερυθήματος. Επίσης, 19 ασθενείς (ποσοστό 14.5%) έπαιρναν αντιφλεγμονώδη μη στεροειδή φάρμακα λόγω αρθραλγιών λίγες ημέρες πριν ή και κατά την εμφάνιση του οξώδους ερυθήματος. Όμως, σε κανένα από τους παραπάνω 40 ασθενείς δεν ενοχοποιήθηκε ως αιτιολογικός παράγοντας κάποιο φάρμακο και στους περισσότερους από αυτούς βρέθηκε η γενεσιουργός αιτία (σαρκοείδωση, μικροβιακή ή ιογενής λοίμωξη). Εν τούτοις, σε λίγες από τις παραπάνω 40 περιπτώσεις δεν μπορεί να αποκλεισθεί ως αιτία του οξώδους ερυθήματος η λήψη κάποιου φαρμάκου (αντιβιοτικού ή αντιφλεγμονώδους μη στεροειδούς). Αυτές τις περιπτώσεις τις θεωρήσαμε άγνωστης αιτίας, αν και δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα εμφάνισης οξώδους ερυθήματος πολυπαραγοντικής αιτίας.

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά στοιχεία από το ιστορικό ασθενών με Ο.Ε.

	Αριθμός ασθενών	%
Υποτροπιάζον Ο.Ε.	51	38.6
Συγγενείς Ιου βαθμού με ιστορικό Ο.Ε.	11	8.3
"Οικογενές" Ο.Ε. (την ίδια περίοδο)	4 (2+2)	3.0
Ιστορικό λήψης φαρμάκων		
α) αντιβιοτικά	21	16.0
β) αντιφλεγμονώδη μη στεροειδή	19	14.5
γ) θυροξίνη	4	3.0
Ιστορικό νόσου σχετικής ή όχι με οξώδες ερύθημα		
α) Σαρκοείδωση	5	3.8
β) Φυματίωση	7	5.3
γ) σ. Behcet	3	2.0
δ) μη Β ηπατίτιδα	7	5.3
ε) υποτροπιάζουσα αμυγδαλίτιδα ή αμυγδαλεκτομή	39*	29.5
στ) θυρεοειδοπάθεια	10	7.6
Ιστορικό αλλεργίας	13	10.0

* Από τους 39 ασθενείς οι 19 είχαν αμυγδαλεκτομή



Οι περισσότεροι ασθενείς δεν είχαν ιστορικό κάποιας υποκείμενης νόσου. Εν τούτοις, 7 ασθενείς είχαν ιστορικό μη Β ηπατίτιδας, 5 ασθενείς ιστορικό σαρκοείδωσης, 7 ασθενείς ιστορικό φυματίωσης πριν από 7-30 έτη (οι 6 πνευμόνων με πλευρίτιδα ή όχι και ο ένας περιτοναίου), 3 ασθενείς σύνδρομο Αδαμαντιάδη- Behcet και 10 ασθενείς, όλες γυναίκες, ιστορικό θυρεοειδοπάθειας, από τις οποίες οι 4 έπαιρναν χρονίως θυροξίνη. Επίσης, αρκετοί ασθενείς (1/3 περίπου) είχαν ιστορικό υποτροπιάζουσας αμυγδαλίτιδας ή και αμυγδαλεκτομής. Τέλος, 13 από τους 132 ασθενείς με Ο.Ε. είχαν ιστορικό αλλεργίας και από αυτούς οι 10 σε άγνωστο αιτιολογικό παράγοντα, ενώ ένας (1) ασθενής είχε εμφανίσει αλλεργία στην πενικιλίνη και δύο στη λήψη κάποιας τροφής. Η αλλεργία των ασθενών αυτών συνήθως εκδηλωνόταν από το δέρμα ως κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα ή ουρτικάρια, λιγότερο από τον ρινικό βλεννογόνο ως ρινίτιδα και πολύ λιγότερο (2 ασθενείς) από τον πνεύμονα ως βρογχικό άσθμα (πίνακας 2).

γ) Χαρακτηριστικά στοιχεία των ασθενών με Ο.Ε. σχετικά με την εμφάνιση της δερματικής βλάβης (πίνακας 3)

Οι δερματικές βλάβες ήσαν πολλαπλές στους περισσότερους ασθενείς (95%: 103 γυναίκες, 21 άνδρες) και μόνο ποσοστό 5% των ασθενών είχε μονήρη δερματική

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά στοιχεία των ασθενών με Ο.Ε.
όσον αφορά την εμφάνισή του.

	αριθμός ασθενών	%	γυναίκες	άνδρες
Πολλαπλή βλάβη	125	94.7	103/110	21/22
Μονήρης βλάβη	7	5.3	6/110	1/22
Σχηματισμός πλάκας	19	14.0		
Εντόπιση:				
Κνήμες	129	97.0		
(» αμφοτερόπλευρα)	(109)	(82)		
(» ετερόπλευρα)	(20)	(15)		
Μηροί	15	11.0		
αμφοτερόπλευρα				
Γόνατα	4	3.0		
Άκρα χέρια	4	3.0		
Αντιβράχια	2	1.5		
Βραχίονες	3	2.0		
Κορμός	2	1.5		
Πρόσωπο	1	0.7		



βλάβη (6 γυναίκες, 1 άνδρας). Το μέγεθος της βλάβης ήταν ποικίλο και είχε διάμετρο 1 μέχρι 6 εκατοστόμετρα, ενώ όταν οι βλάβες ήταν συρρέουσες (στο 14% των ασθενών) δημιουργούσαν πλάκες διαμέτρου 5-10 εκατοστομέτρων.

Όσον αφορά την εντόπιση του οζώδους ερυθήματος, στους περισσότερους ασθενείς (129-ποσοστό 97%) οι δερματικές βλάβες εμφανιζόταν στις κνήμες (αμφοτερόπλευρα στους 109 ασθενείς: ποσοστό 82% και ετερόπλευρα στους 20: ποσοστό 15%). Σε 19 ασθενείς (ποσοστό 14%) το Ο.Ε. εντοπίσθηκε στους μηρούς και στην περιοχή των γονάτων, ενώ σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών σε διάφορα μέρη του σώματος, ήτοι: στους βραχίονες σε 3 ασθενείς, στα άκρα χέρια σε 4 ασθενείς, στα αντιβράχια σε 2 ασθενείς, στον κορμό σε 2 ασθενείς και στο πρόσωπο σε 1 ασθενή. Όλοι οι παραπάνω ασθενείς με αυτές τις τελευταίες άτυπες εντοπίσεις του οζώδους ερυθήματος είχαν δερματικές βλάβες και στις κνήμες (πίνακας 3).

δ) Υποκειμενικά συμπτώματα των ασθενών με Ο.Ε. (πίνακας 4)

Πριν από την εμφάνιση του οζώδους ερυθήματος αρκετοί ασθενείς παρουσίασαν γενικά φαινόμενα, όπως πυρέτιο ή πυρετό (το ήμισυ των ασθενών),

Πίνακας 4: Υποκειμενικά συμπτώματα ασθενών με Ο.Ε.

Συμπτώματα	αριθμ.ασθενών/132(σύνολο)	%
Γενικά φαινόμενα:		
Πυρετός	41	31.1
Πυρέτιο	25	18.9
Αρθραλγίες	50	38.0
Εύκολη κόπωση	26	19.7
Μυϊκή αδυναμία	8	6.0
Μυαλγίες	19	14.4
Ανορεξία	15	11.4
Βήχας ξηρός	22	16.6
Δύσπνοια προσπάθειας	19	14.4
Ξηροφθαλμία	10	7.6
Ξηροστομία	6	4.5
Πονόλαιμος	25	18.9
Καταρροή	9	6.0
Οξεία διαρροϊκή συνδρομή	4	3.0
Έλκη στόματος	10	7.6
Έλκη γεννητικών οργάνων	4	3.0
Πόνος στις δερμ. βλάβες	88	67.0

εύκολη κόπωση ή μυϊκή αδυναμία (το 1/3 των ασθενών), αρθραλγίες (50 ασθενείς: ποσοστό 38%), μυαλγίες (το 15% περίπου των ασθενών) και ανορεξία (το 11% περίπου των ασθενών). Λίγοι ασθενείς (<20%) εμφάνισαν διάφορα συμπτώματα, τα οποία περισσότερο συσχετίστηκαν με την αιτιολογική διάγνωση του οξώδους ερυθήματος. Έτσι, 22 ασθενείς (ποσοστό 16.6%) είχαν ξηρό βήχα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των δύο μηνών, ο οποίος συνήθως συνοδευόταν με ήπια ή σοβαρή δύσπνοια προσπάθειας (19 ασθενείς: ποσοστό 14.4%), 10 ασθενείς (ποσοστό 7.6%) είχαν αίσθηση ξηροφθαλμίας και 6 ασθενείς (ποσοστό 4.5%) αίσθηση ξηροστομίας. 25 ασθενείς (ποσοστό 18.9%) είχαν πονόλαιμο, 9 ασθενείς (ποσοστό 6%) συμπτώματα ρινίτιδας, 4 ασθενείς (ποσοστό 3%) οξεία διαρροϊκή συνδρομή και 10 ασθενείς (ποσοστό 7.6%) ανέφεραν ότι παρουσίαζαν έλκη στόματος (άφθες) και 4 ασθενείς (ποσοστό 3%) έλκη γεννητικών οργάνων. Τέλος, οι περισσότεροι από τους ασθενείς (ποσοστό 67%) ανέφεραν ότι είχαν πόνο στην περιοχή των δερματικών βλαβών. Η έναρξη του πόνου συνήθως προηγούνταν της εμφάνισης (έκθυσης) του οξώδους ερυθήματος. Επίσης, οι δερματικές βλάβες ήταν επώδυνες στην πίεση σχεδόν σ' όλους τους ασθενείς και λιγότερο ή καθόλου επώδυνες σε εκείνους που έπαιρναν αντιφλεγμονώδη μη στεροειδή φάρμακα.

ε) Κλινικά ευρήματα των ασθενών με Ο.Ε. ανεξαρτήτως αιτίας (πίνακας 5)

Κατά την κλινική εξέταση των ασθενών, πυρέτιο ή πυρετός διαπιστώθηκε σε 22 ασθενείς (ποσοστό 16.7%), ενώ 44 ασθενείς ανέφεραν πυρετό πριν από την κλινική εξέταση. Ο πυρετός ήταν της τάξης των 37.3°C μέχρι 38.7°C.

Κατά τη λήψη του ιστορικού οι ασθενείς παραπονούνταν για αρθραλγίες σε ποσοστό 38% (πίνακας 4), όμως κατά την κλινική εξέταση μόνο 14 ασθενείς (ποσοστό 10.6%) παρουσίαζαν αρθρίτιδα, ενώ σε 39 ασθενείς (ποσοστό 29.5%) διαπιστώθηκε οίδημα των σφυρών χωρίς κλινικά σημεία φλεγμονής. Κατά την εξέταση από το στόμα διαπιστώθηκε κυνάγχη σε 22 ασθενείς (ποσοστό 16.7%), έλκη στόματος (άφθες) σε 5 ασθενείς, ευρήματα που συσχετίστηκαν με την αιτία του οξώδους ερυθήματος. Από την εξέταση των οφθαλμών επιπεφυκίτιδα διαπιστώθηκε σε 9 ασθενείς, ενώ δύο ασθενείς είχαν ιρίτιδα. Από την υπόλοιπη φυσική εξέταση βρέθηκαν σε 6 ασθενείς λεμφαδενοπάθεια (τραχηλική, μασχαλιαία ή βουβωνική), σε 8 ασθενείς ηπατομεγαλία, σε 5 ασθενείς σπληνομεγαλία και σε έναν ασθενή πλευρίτιδα. Οι τελευταίοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ειδικές εξετάσεις, όπως βιοψία ήπατος, υπεζωχότα.

Τέλος, επί ενδείξεων 38 ασθενείς ελέγχθηκαν για ξηροφθαλμία. Από αυτούς



Πίνακας 5: Κλινικά ευρήματα των ασθενών με Ο.Ε.

Ευρήματα	Αριθμός ασθενών/132	%
Πυρετός ή πυρέτιο	22	16.7
Οίδημα σφυρών	39	29.5
Αρθρίτιδα	14	10.6
Έλκη στόματος	5	3.8
Κυνάγχη	22	16.7
Επιπεφυκίτιδα	9	6.8
Ιρίτιδα	2	1.5
Λεμφαδενοπάθεια	6	4.5
(τραχηλική)	(4)	3.0
(μασχαλιαία)	(4)	3.0
(βουβωνική)	(1)	0.7
Ηπατομεγαλία	8	6.0
Σπληνομεγαλία	5	3.8
Πλευρίτιδα	1	0.7
Ξηροφθαλμία	1/38 εξετασθέντες	2.6

μόνο ένας ασθενής είχε παθολογικά ευρήματα (δοκιμασία Schirmer και χρώση των επιπεφυκώτων με ερυθρό της Βεγγάλης). Αναλυτικότερα, 63 ασθενείς υποβλήθηκαν σε οφθαλμολογική εξέταση (πίνακας 6). Σε όλους ελέγχθηκαν τα πρόσθια μόρια, σε 61 ασθενείς πραγματοποιήθηκε βυθοσκόπηση, σε 38 ασθενείς έγινε η δοκιμασία Schirmer-I και σε 34 ασθενείς χρώση των επιπεφυκώτων με ερυθρό της Βεγγάλης. Από

Πίνακας 6: Οφθαλμολογική εξέταση σε ασθενείς με Ο.Ε.

Εξέταση	Αριθμός εξετασθέντων/132	Φυσιολογικά ευρήματα	Παθολογικά ευρήματα
Πρόσθια μόρια	63	59	4 2 ιρίτιδα 1 επιπεφυκίτιδα 1 καταρράκτης
Δοκιμασία Schirmer-I	38	37	1
Χρώση με ερυθρό της Βεγγάλης	34	33	1
Βυθοσκόπηση	61	61	0

αυτούς τους ασθενείς σε δύο βρέθηκε ιρίτιδα, σε έναν επιπεφυκίτιδα, σε έναν καταρράκτης και, όπως προαναφέραμε, ένας ασθενής είχε αντικειμενική ξηροφθαλμία, ενώ 10 ασθενείς είχαν αίσθηση ξηροφθαλμίας.



στ) Διαγνωστικές δοκιμασίες και εργαστηριακά ευρήματα (πίνακες 7,8)

Πραγματοποιήθηκε εξέταση των δερματικών βλαβών προς επιβεβαίωση της διάγνωσης του οξώδους ερυθήματος σε 109 ασθενείς. Αυτοί δέχθηκαν και υποβλήθηκαν σε βιοψία δέρματος της πάσχουσας περιοχής, ενώ όλοι τους είχαν ευρήματα συμβατά με Ο.Ε.

Το σύνολο σχεδόν των ασθενών υποβλήθηκε σε απλή ακτινογραφία θώρακα και όλοι οι ασθενείς σε δερματοαντίδραση mantoux. Σε 40 ασθενείς η ακτινογραφία του θώρακα ήταν παθολογική και από αυτούς σε 37 διαπιστώθηκε πυλαία αμφοτερόπλευρη αδενίτιδα, η οποία έδειξε τον δρόμο για την πιθανή διάγνωση της σαρκοείδωσης. Η δερματοαντίδραση mantoux ήταν αρνητική στο 81% των ασθενών, ενώ από τους 25 ασθενείς με παθολογική τη δοκιμασία τρεις είχαν νεκρωτική αντίδραση. Σε 35 ασθενείς και επί ενδείξεων (πυλαία αδενίτιδα με βήχα ή δύσπνοια) έγινε σπιρομέτρηση και διάχυση αερίων του πνεύμονα. Σε 9 ασθενείς διαπιστώθηκε παθολογική η δοκιμασία (περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια) με ελάττωση της ικανότητας διάχυσης του οξυγόνου και μονοξειδίου του άνθρακα καθώς και ελάττωση της ζωτικής χωρητικότητας του πνεύμονα. Σε 2 ασθενείς η μερική πίεση του Οξυγόνου (PO_2) ήταν μειωμένη, πιθανόν λόγω της αιμάτωσης πενιχρά αεριζομένων περιοχών του πνεύμονα, ενώ και η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PCO_2) ήταν μειωμένη λόγω του συνυπάρχοντος υπεραερισμού. Οι ασθενείς αυτοί είχαν τελικά σαρκοείδωση, ενώ οι δύο τελευταίοι με σαρκοείδωση είχαν διάχυτη πνευμονική νόσο.

Βρογχοσκόπηση και διαβρογχική βιοψία πνεύμονα επί ενδείξεων δέχθηκαν να

Πίνακας 7: Διαγνωστικές εξετάσεις-ευρήματα (1)

Πνευμονολογική εκτίμηση με συνδυασμό εξετάσεων							
Εξέταση	Αριθμός ασθενών	Φυσιολογική		Παθολογική		Πυλαία αδενίτιδα	
		N°	%	N°	%	N°	%
Βιοψία δέρματος	109	0	0	109	100	-	-
Ακτινογραφία θώρακα	130	90	69.2	40	30.8	37	28.5
Σπιρομέτρηση-Διάχυση αερίων πνεύμονα	35	26	74.3	9	25.7	-	-
Βρογχοσκόπηση και διαβρογχική βιοψία πνεύμονα	9	2	22.2	7	77.8	7	77.8
Βιοψία υπεζωκότα	1	1	100	0	0	-	-
Δερματοαντίδραση mantoux	132	107	81	25	19	-	-
Δοκιμασία Kveim	17	7	41.2	10	58.8	-	-

υποβληθούν 9 ασθενείς. Αυτοί παρουσίαζαν ασαφή αμφοτερόπλευρη αδενίτιδα και η διάγνωση της σαρκοείδωσης θεωρήθηκε πιθανή, όμως από τον υπόλοιπο έλεγχο δεν υπήρχαν ευρήματα συμβατά με αυτή τη νόσο (κοκκιώματα στη βιοψία ήπατος ή μικρών σιελογόνων αδένων του χείλους, παθολογική δοκιμασία Kveim κ.λπ.).

Σε έναν ασθενή χρειάστηκε και έγινε βιοψία υπεζωκότα, η οποία ήταν αρνητική.

Δοκιμασία Kveim έγινε σε 17 ασθενείς με ενδείξεις σαρκοείδωσης, από τους οποίους οι 10 είχαν θετική τη δοκιμασία.

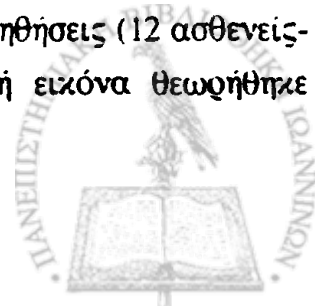
Βιοψία ήπατος (επί ενδείξεων) έγινε σε 23 ασθενείς. Αρνητική ήταν σε 6 ασθενείς, ενώ σε ποσοστό 52% περίπου (12 ασθενείς) βρέθηκε κοκκιωματώδης ηπατίτιδα (συμβατή με σαρκοείδωση). Σε 5 ασθενείς (ποσοστό 21.7%) η ιστολογική εικόνα ήταν συμβατή με αντιδραστική ή χρόνια μη ειδική ηπατίτιδα.

Βιοψία των μικρών σιελογόνων αδένων του χείλους έγινε σε 87 ασθενείς. Η ιστολογική εικόνα ήταν αρνητική σε ποσοστό 78%. Στους υπόλοιπους 19 ασθενείς

Πίνακας 8: Διαγνωστικές εξετάσεις-ευρήματα (2)

Εξέταση	Αριθμός ασθενών	Παθολογική		Αρνητική	
		N°	%	N°	%
Βιοψία ήπατος	23	17	73.9	6	26.1
α. Κοκκιωματώδης ηπατίτιδα	-	12	52.2	-	-
β. αντιδραστική ή χρόνια ηπατίτιδα	-	5	21.7	-	-
Βιοψία χείλους	87	19	21.8	68	78.2
α. πυκνές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις και κοκκίωμα	-	7	8	-	-
β. μέτρια πυκνές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις χωρίς κοκκίωμα	-	12	13.8	-	-
Βιοψία οστού	8	0	0	8	100
Βιοψία μινός	1	0	0	1	100
Καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος	53	4	7.5	49	92.5

βρέθηκαν είτε πυκνές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις με σχηματισμό κοκκιώματος (7 ασθενείς-ποσοστό 8%) είτε μέτρια πυκνές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις (12 ασθενείς-ποσοστό 13.8%). Στους πρώτους 7 ασθενείς η ιστολογική εικόνα θεωρήθηκε



παθολογικό κριτήριο για τη διάγνωση της σαρκοείδωσης.

Βιοψία οστού έγινε, επίσης, επί ενδείξεων σε 8 ασθενείς. Αυτοί παρουσίαζαν πυρετό άγνωστης αιτίας και Ο.Ε. Η ιστολογική εικόνα ήταν φυσιολογική σε όλους τους ασθενείς.

Τέλος, ένας (1) ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψία μυός της γαστροκνημίας για έλεγχο πιθανής σαρκοείδωσης, όμως η ιστολογική εικόνα δεν αποκάλυψε ευρήματα κοκκιωμάτιους αντίδρασης.

Όλοι οι ασθενείς με εμπύρετο ή κυνάγχη υποβλήθηκαν σε καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος για έλεγχο στρεπτοκοκκικής λοίμωξης. Η εξέταση έγινε σε 62 ασθενείς και βρέθηκε παθολογική μόνο σε 4 (ποσοστό 7.5%), συσχετίστηκε δε με την αιτία του οξώδους ερυθήματος.

ζ) Αιματολογικές εργαστηριακές εξετάσεις (πίνακες 9,10,11)

1. Γενικές αιματολογικές εξετάσεις (πίνακας 9)

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εξέταση του αίματος. Αναιμία ($Ht < 35\%$) διαπιστώθηκε στο 12% των ασθενών. Λευκοκυττάρωση ($Λευκά > 9.000/mm^3$), βρέθηκε στο 16.7% (22 ασθενείς). Από αυτούς, 8 ασθενείς είχαν αυξημένα μονοκύτταρα ($> 500/mm^3$). Θρομβοκυττάρωση ($Αιμοπετάλια > 350.000$) είχε το 18.2% των ασθενών. Η Τ.Κ.Ε. ήταν παθολογική ($> 20mm/1h$) στο 69% των ασθενών και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ήταν μεγαλύτερη από 8 mg% σε 72 ασθενείς (ποσοστό 54.5%). Οι ηπατικές δοκιμασίες ήταν παθολογικές στο 8-9% των ασθενών (αυξημένη AST σε 10 ασθενείς, αυξημένη ALT σε 12 ασθενείς). Η αλκαλική φωσφατάση ήταν παθολογική μόνο σε 5 ασθενείς. Από τη γενική εξέταση των ούρων βρέθηκε ότι αυξημένα λευκοκύτταρα (πυροσφαίρια ≥ 5 κ.ο.π.) είχαν 8 ασθενείς και ήπια αιματοουρία είχαν 5 ασθενείς. Υπερασβεστιαμία βρέθηκε μόνο σε 2 ασθενείς (ποσοστό 1.5%).

Η ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών του ορού του αίματος αποκάλυψε μία αύξηση των γ-σφαιρινών σε ποσοστό 16.7% και πτώση των λευκωματινών σε ποσοστό 20.5%. Τα ευρήματα αυτά συσχετίζονταν με την αιτία του οξώδους ερυθήματος (σαρκοείδωση). Σε μικρότερο ποσοστό (10.6% και 7.6%) βρέθηκε αύξηση των α2 και β σφαιρινών, ευρήματα μη ειδικά, που συσχετίστηκαν με την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης.

Σε πολύ μικρό ποσοστό 1.5% (2 ασθενείς) βρέθηκε ελαττωμένη η α2 και η γ-σφαιρίνη, ευρήματα που δεν συσχετίστηκαν με κάποια νοσολογική διαταραχή. Τέλος,



Πίνακας 9: Παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα (1)

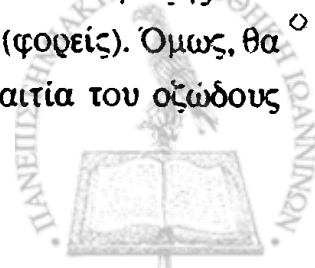
Εξέταση	αριθμός ασθενών /	σύνολο ασθενών	αριθμός ασθενών %
Αναιμία ($Ht < 35\%$)	16 /	132	12.1
Λευκοκυττάρωση ($> 9000/mm^3$)	22 /	132	16.7
Μονοκυττάρωση ($> 500/mm^3$)	8 /	132	6.1
Θρομβοκυττάρωση (> 350.000)	24 /	132	18.2
αυξημένη ΤΚΕ ($> 20mm/h$)	91 /	132	68.9
αυξημένη CRP ($> 8mg\%$)	72 /	132	54.5
αυξημένη AST ($> 40U/L$)	10 /	132	7.6
αυξημένη ALT ($> 40U/L$)	12 /	132	9.1
αυξημένη ALP ($> 125U/L$)	5 /	132	3.8
Υπερασβεστιαμία ($> 10.6mg/dl$)	2 /	132	1.5
Γενική ούρων			
αυξημένα λευκά ($\geq 5 \kappa.ο.π.$)	8 /	132	6.1
αυξημένα ερυθρά ($\geq 4 \kappa.ο.π.$)	5 /	132	3.8
Παθολογική ηλεκτροφόρηση			
πρωτεϊνών ορού	27 /	132	20.5
ελαττωμένες λευκοματίνες	15 /	132	11.4
ελαττωμένες α1-σφαιρίνες	2 /	132	1.5
αυξημένες α2-σφαιρίνες	14 /	132	10.6
αυξημένες β-σφαιρίνες	10 /	132	7.6
αυξημένες γ-σφαιρίνες	22 /	132	16.7
ελαττωμένες γ-σφαιρίνες	2 /	132	1.5

κανένας ασθενής δεν είχε ποιοτικά παθολογική την ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του ορού αίματος (π.χ. μονοκλωνική γ- ή άλλη σφαιρίνη).

2. Ειδικές αιματολογικές εξετάσεις (πίνακας 10)

Ο προσδιορισμός αντισωμάτων έναντι στρεπτολυσίνης έγινε σε 103 ασθενείς. 8 από αυτούς (ποσοστό 7.7%) είχαν προοδευτικά αυξανόμενο τίτλο, ο οποίος συσχετίστηκε με στρεπτοκοκκική λοίμωξη. Προσδιορισμός ετερόφιλων αντισωμάτων για λοιμώδη μονοπυρήνωση έγινε σε 84 ασθενείς. 3 από αυτούς (ποσοστό 3.6%) είχαν θετική τη δοκιμασία.

Έλεγχος για το επιφανειακό αντιγόνο της ηπατίτιδας Β (HbsAg) έγινε σε 26 ασθενείς και βρέθηκε σε 2 (ποσοστό 7.7%). Το ίδιο περίπου ποσοστό λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β παρατηρείται και στον γενικό πληθυσμό (φορείς). Όμως, θα μπορούσε η παρουσία του ιού της ηπατίτιδας Β να θεωρηθεί αιτία του οξώδους



Πίνακας 10: Παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα (2)

Εξέταση	αριθμός ασθενών	σύνολο / ασθενών	αριθμός ασθενών %
A.S.O. (παθολογική)	8	/ 103	7.7
Mono-test (θετικό)	3	/ 84	3.6
HbsAg (θετικό)	2	/ 26	7.7

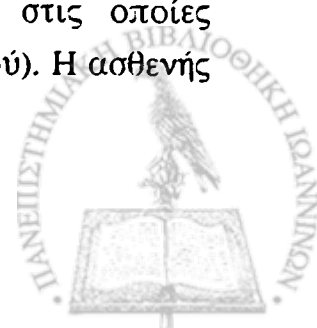
ερυθήματος, εφ' όσον ο ιός παρουσίαζε αυξημένη αντιγονικότητα (π.χ. HbeAg θετικό) ή συνυπήρχε λοίμωξη από τον ιό ηπατίτιδας δ.

Τέλος, οι δοκιμασίες Widal και Wright έγιναν σε 38 και 42 ασθενείς αντίστοιχα αλλά σε κανέναν ασθενή δεν ήταν παθολογικές.

3. Ανοσολογικές εξετάσεις (πίνακας 11)

Οι περισσότεροι ασθενείς (ποσοστό 85%) υποβλήθηκαν σε ανοσολογικό έλεγχο με προσδιορισμό του ρευματοειδή παράγοντα, των συστατικών C3 και C4 του συμπληρώματος και των αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA). Στους ασθενείς με θετικά ANA έγινε έλεγχος των αντισωμάτων έναντι διπλής έλικας DNA καθώς και των ENA's (αντισωμάτων κατά κυτταροπλασματικών αντιγόνων α-Ro, α-La κ.λπ.). Τα παθολογικά ευρήματα αυτού του ελέγχου φαίνονται στον πίνακα 11. Ο ρευματοειδής παράγοντας βρέθηκε θετικός (τίτλος >1:40) σε δύο μόνο ασθενείς από τους 120 εξετασθέντες (ποσοστό 1.7%).

Αυξημένο συμπλήρωμα C3 (>125 mg%) βρέθηκε σε 32 ασθενείς (ποσοστό 28%) και αυξημένο C4 (>48mg%) βρέθηκε σε 36 ασθενείς (ποσοστό 31.6%). Η αύξηση αυτή αποδίδεται (είναι συμβατή) στην παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ. Χαμηλό συμπλήρωμα C3 και C4 βρέθηκε σε 1 και 2 ασθενείς αντίστοιχα, το οποίο σε συνδυασμό με τον κλινικό και υπόλοιπο εργαστηριακό έλεγχο δεν συσχετίστηκε με κάποια νόσο. Θετικά ANA βρέθηκαν στο 16.8% των ασθενών (από χαμηλό-οριακό τίτλο 1:80 μέχρι μέτρια υψηλό 1:640). Το Ο.Ε. σ' αυτούς τους ασθενείς οφειλόταν κυρίως στη σαρκοείδωση. Από τους ασθενείς με θετικά ANA κανείς δεν είχε αντισώματα έναντι διπλής έλικας DNA και μόνο ένας (1) είχε α-Ro αντίσωμα. Ο ασθενής αυτός ήταν γυναίκα και είχε κλινική εικόνα σαρκοείδωσης (αμφοτερόπλευρη πυλαία αδενίτιδα), όμως ο ιστολογικός έλεγχος των βιοψιών, στις οποίες υποβλήθηκε, δεν αποκάλυψε κοκκίωμα (βιοψία χείλους, ήπατος, οστού). Η ασθενής



Πίνακας 11: Παθολογικά ευρήματα (3) ανοσολογικού ελέγχου

Εξέταση	αριθμός ασθενών	σύνολο / ασθενών	αριθμός ασθενών %
R.F. + (>1/40)	2	/ 120	1.7
αυξημένο C3 (>125mg%)	32	/ 114	28.1
ελαττωμένο C3 (<52mg%)	1	/ 114	0.9
αυξημένο C4 (>48mg%)	36	/ 114	31.6
ελαττωμένο C4 (<20mg%)	2	/ 114	1.8
ANA (+)	19	/ 113	16.8
Τίτλος 1:80	8	/ 113	7.1
Τίτλος ≥1:160	11	/ 113	9.7
αντί-Ro	1	/ 19	5.3
α.ds.DNA (+)	0	/ 19	0.0
αυξημένη IgG ανοσοσφαιρίνη	9	/ 23	39.1
αυξημένες άλλες ανοσοσφαιρίνες	1	/ 23	4.3
Κρυοσφαιρίνες (+)	3	/ 26	11.5

αυτή δεν δέχθηκε διαβρογχική βιοψία πνεύμονα, ενώ στο μέλλον ανέπτυξε πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren. Σε αυτή την ασθενή ως υποκείμενη αιτία οξώδους ερυθρήματος θεωρήθηκε ή η σαρχοείδωση με συνύπαρξη συνδρόμου Sjögren (πιθανόν ο αυτός αιτιολογικός παράγοντας των νόσων αυτών) ή το σύνδρομο Sjögren (πρωτοπαθές).

Τέλος, στο 18% των ασθενών έγινε προσδιορισμός των ανοσοσφαιρινών του ορού και των κρυοσφαιρινών. Αυξημένη IgG ανοσοσφαιρίνη είχε το 39.1% των ασθενών αυτών. Κρυοσφαιριναιμία βρέθηκε σε 3 από τους 26 εξετασθέντες ασθενείς (ποσοστό 11.5%), η οποία δεν συσχετίστηκε με κάποια αυτοάνοση νόσο (εκτός της σαρχοείδωσης). Έλεγχος για ηπατίτιδα C δεν έγινε σ' αυτούς τους ασθενείς.

η) Αιτιολογία του οξώδους ερυθρήματος (πίνακες 12, 13)

Μελετώντας τους 132 ασθενείς με Ο.Ε. αφ' ενός βάσει του ιστορικού, της φυσικής εξέτασης και του παρακλινικού (εργαστηριακού) ελέγχου και αφ' ετέρου βάσει των διαγνωστικών κριτηρίων των πιθανών αιτιολογικών νόσων του οξώδους ερυθρήματος διαπιστώσαμε τα εξής αποτελέσματα όσον αφορά την αιτία του οξώδους ερυθρήματος σ' αυτούς τους ασθενείς (πίνακας 12). 37 ασθενείς (ποσοστό 28.1%) είχαν σαρχοείδωση, 12 ασθενείς (ποσοστό 9.1%) λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού ιογενούς αιτίας, 8 ασθενείς (ποσοστό 6.1%) στρεπτοκοκκική λοίμωξη (φαρυγγοαμυγδαλίτιδα), ένας ασθενής ενεργό φυματίωση και ένας πιθανή φυματίωση. Σε άλλους 5 ασθενείς (ποσοστό 3.8%) ως αιτία του οξώδους ερυθρήματος



θεωρήθηκε πιθανή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού ιογενούς αιτίας, αλλά σ' αυτούς τους ασθενείς προηγήθηκε λήψη φαρμάκων (κυρίως αντιβιοτικών) και έτσι η εμφάνιση του οξώδους ερυθήματος θα μπορούσε να αποδοθεί και σ' αυτά. Δυσεντερία άγνωστης αιτίας διαπιστώθηκε σε 2 ασθενείς και λοιμώδης μονοπυρήνωση σε έναν ασθενή. Σε 5 ασθενείς (ποσοστό 3.8%) διαπιστώθηκε σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behcet, σε έναν ασθενή σύνδρομο Sjögren ή σαρκοείδωση. Σε 13 ασθενείς (ποσοστό 9.8%) το Ο.Ε. οφειλόταν σε κύηση ή στη λήψη οιστρογόνων. 8 ασθενείς ήταν έγκυες, από τις οποίες οι 5 στο 1ο τρίμηνο της κύησης και οι 3 στο 2ο τρίμηνο. Οι υπόλοιπες 5 γυναίκες είχαν ιστορικό λήψης οιστρογόνων για διάφορες αιτίες και ο υπόλοιπος έλεγχος για ανακάλυψη κάποιας άλλης αιτίας ήταν αρνητικός. Τέλος, σε 46 ασθενείς (ποσοστό περίπου 35%) δεν βρέθηκε η αιτία του οξώδους ερυθήματος.

Τα παραπάνω αποτελέσματα προσπαθήσαμε να ταξινομήσουμε κατά ομάδες με βάση τους αιτιολογικούς παράγοντες. Έτσι, δημιουργήσαμε 4 κύριες ομάδες αιτιών του οξώδους ερυθήματος για τους ασθενείς που μελετήσαμε (πίνακας 13). Η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει λοιμώδη αίτια (ιογενή ή μικροβιακά), η δεύτερη ομάδα αυτοάνοσα αίτια (σαρκοείδωση, σ. Αδαμαντιάδη-Behcet, σ. Sjögren), η τρίτη ομάδα ορμονικά αίτια (λήψη οιστρογόνων ή κύηση) και η τέταρτη ομάδα άγνωστα αίτια.

Την πρώτη και δεύτερη κύρια ομάδα δεν τη μελετήσαμε σαν σύνολο, αλλά μελετήσαμε ξεχωριστά τις υποομάδες των (ιογενούς και μικροβιακής αιτίας για την πρώτη, σαρκοείδωση και σ. Αδαμαντιάδη-Behcet για την δεύτερη), ενώ αποκλείσαμε

Πίνακας 12: Αιτιολογία του οξώδους ερυθήματος

Αιτία	Αριθμός ασθενών	%
Σαρκοείδωση	37	28.1
Ιογενής λοίμωξη αναπνευστικού άγνωστης-αιτίας	12	9.1
Στρεπτοκοκκική λοίμωξη	8	6.1
Φυματίωση ή πιθανή φυματίωση	2	1.5
Πιθανή ιογενής λοίμωξη και φάρμακα (αντιβιοτικά)	5	3.8
Δυσεντερία άγνωστης-αιτίας	2	1.5
Λοιμώδης μονοπυρήνωση	1	0.8
σ. Αδαμαντιάδη-Behcet's	5	3.8
σ. Sjögren's ή και σαρκοείδωση	1	0.8
Κύηση και οιστρογόνα	13	9.8
Άγνωστης αιτίας	46	34.7
Σύνολα	132	100



Πίνακας 13: Κατά ομάδες ταξινόμηση των αιτιών του οξώδους ερυθήματος στη Β.Δ. Ελλάδα

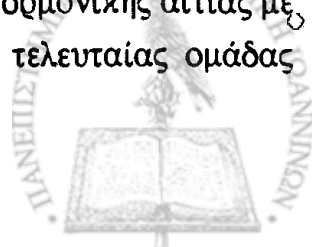
Αιτία	αριθμός ασθενών / σύνολο ασθενών	αριθμός ασθενών %
A) Λοιμώδης		
α) <i>Ιογενής</i>	20 / 132	15.1
1. Λοιμώδης μονοπυρήνωση	(1 / 132)	(0.7)
2. Δυσεντερία άγνωστης-αιτίας	(2 / 132)	(1.5)
3. Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού	(12 / 132)	(9.1)
4. Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού ή και φάρμακα	(5 / 132)	(3.8)
β) <i>Μικροβιακή</i>	10 / 132	7.6
1. Στρεπτόκοκκος	(8 / 132)	(6.1)
2. Φυματίωση ή πιθανή φυματίωση	(2 / 132)	(1.5)
B) Αυτοάνοση		
α) <i>Σαρκοείδωση</i>	37 / 132	28.1
β) <i>σ.Behcet</i>	5 / 132	3.8
γ) <i>σ.Sjögren</i>	1 / 132	0.8
Γ) Ορμονική		
Οιστρογόνα-Κύηση	5+8=13 / 132	9.8
Δ) Άγνωστη	46 / 132	34.8
Σύνολο	132 / 132	100

από την επιμέρους ταξινόμηση την ασθενή, της οποίας η τελική διάγνωση ήταν σ. Sjögren μαζί με πιθανή σαρκοείδωση. Με βάση την ταξινόμηση αυτή προσπαθήσαμε να συσχετίσουμε κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους, οι οποίες θα ήταν δυνατόν να μας καθοδηγήσουν (ή βοηθήσουν) στην έγκαιρη και με το μικρότερο δυνατόν κόστος διάγνωση των αιτιών του οξώδους ερυθήματος

Τα αποτελέσματα αυτής της κατά ομάδα μελέτης ήσαν τα εξής:

1) Χαρακτηριστικά στοιχεία από το ιστορικό των αιτιολογικών ομάδων του οξώδους ερυθήματος

Όλες οι ομάδες είχαν την ίδια περίπου μέση ηλικία εκτός της ομάδας κύησης-οιστρογόνων, της οποίας η μέση τιμή ήταν μικρότερη της τιμής των άλλων ομάδων (31.9 ± 13.2 χρόνια) και κυρίως από την ομάδα της σαρκοείδωσης (44.7 ± 13.4). Η ηλικία των ασθενών της ομάδας της σαρκοείδωσης υπερείχε αυτής της ορμονικής αιτίας με σημαντική στατιστική διαφορά ($p < 0.005$) και η ηλικία της τελευταίας ομάδας



υπερείχε αυτής της αγνώστου αιτίας ($p < 0.005$). Η υπόλοιπη συγκριτική μελέτη των ομάδων δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά. Αυτή λοιπόν η παράμετρος, δεν αναδεικνύεται χαρακτηριστική για μια ομάδα οξώδους ερυθήματος. Η σχέση: άνδρες προς γυναίκες διέφερε στις διάφορες ομάδες. Στην ομάδα της σαρκοείδωσης ήταν 1:11, στην άγνωστη αιτίας ομάδα περίπου 1:5, στις ομάδες λοιμώδους αιτίας περίπου 1:2, ενώ στην ομάδα του σ. Αδαμαντιάδη-Bechet ήταν 1:1. Φυσικά, στην ομάδα κύησης-οιστρογόνων δεν υπάρχει τέτοια σχέση. Από την στατιστική ανάλυση, διαφορά υπήρχε μεταξύ των ομάδων σαρκοείδωσης - ιογενούς αιτίας ($p < 0.025$) και σαρκοείδωσης - μικροβιακής αιτίας ($p < 0.025$). Σημειώνουμε ότι δεν συγκρίναμε την ομάδα σ. Bechet με τις άλλες ομάδες λόγω του μικρού αριθμού ασθενών στην ομάδα αυτή.

Επιανεμφάνιση του οξώδους ερυθήματος (υποτροπιάζον οξώδες ερύθημα) είχαν όλες οι ομάδες (από 20-50% οι περισσότερες και μόνο η ομάδα του σ. Αδαμαντιάδη-Bechet είχε ποσοστό 100%), ενώ το μεσο-διάστημα ύφεσης σε έτη ήταν περίπου το ίδιο εκτός της ομάδας της σαρκοείδωσης (2.7 ± 3.3 έτη). Το υποτροπιάζον οξώδες ερύθημα δεν υπερείχε σε κάποια ομάδα με στατιστικά σημαντική διαφορά. Αναλυτικά, τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 14. Επίσης υποτροπιάζον οξώδες ερύθημα πολυπαραγοντικής αιτίας ανακαλύψαμε μόνο σε τρεις περιπτώσεις (από το ιστορικό του ασθενούς). Στην πρώτη υπήρχε εκδήλωση οξώδους ερυθήματος που οφειλόταν σε λήψη νιτροφουραντοΐνης και στη μελέτη μας διαπιστώσαμε Ο.Ε. σαρκοείδωσης. Στη δεύτερη και τρίτη περίπτωση υπήρχε ιστορικό οξώδους ερυθήματος σε εγκυμοσύνη και στη μελέτη μας διαπιστώθηκε Ο.Ε. ιογενούς και στρεπτοκοκκικής αιτίας αντίστοιχα.

2) Κλινικές εκδηλώσεις των αιτιολογικών ομάδων ασθενών με οξώδες ερύθημα (πίνακες: 15, 16)

Πυρετός ή δεκατική πυρετική κίνηση ήταν παρών σ' όλους σχεδόν τους ασθενείς με οξώδες ερύθημα λοιμώδους αιτίας, ενώ στις υπόλοιπες ομάδες πυρετό παρουσίασε

Πίνακας 14. Χαρακτηριστικά στοιχεία από το ιστορικό των αιτιολογικών ομάδων του οξώδους ερυθήματος

Αιτία	Αριθμός ασθενών	Ηλικία (S.D.) χρόνια	Σχέση γυναίκες/άνδρες	Υποτροπιάζον Ο.Ε.		Χρόνος υποτροπής	
				N°	(%)	Χρόνια	S.D.
Ιογενής	20	40 ± 13.63	2.3:1	4	(20)	2-10	5 ± 3.5
Μικροβιακή	10	35.4 ± 18.73	2.3:1	3	(30)	1.5-5	3.16 ± 1.75
Σαρκοείδωση	37	44.78 ± 13.4	11.3:1	10	(27)	0.5-11	2.7 ± 3.3
σ.Αδαμαντιάδη-Bechet	5	39.2 ± 15.89	0.6:1	5	(100)	1.5-15	6.2 ± 6
Κύηση-οιστρογόνα	13	31.9 ± 13.2	13:00	7	(53.8)	0.5-16	4.57 ± 6
Άγνωστη	46	42.13 ± 13.5	4.8:1	22	(46.8)	0.5-30	5.38 ± 7
Σύνολο αιτιών	131	40.93 ± 14.26	4.8:1	51	(38.9)	0.5-30	-

το 20-50% των ασθενών. Η στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε σε κάποια ομάδα υπεροχή σ' αυτή την παράμετρο με σημαντική διαφορά. Όμως, ο πυρετός υπερείχε στο οξώδες ερύθημα ιογενούς και μικροβιακής αιτίας, ενώ παρατηρήθηκε λιγότερο στην ομάδα κύησης-οιστρογόνων χωρίς, στατιστικά, σημαντική διαφορά. Μυαλγίες παρουσίασαν οι περισσότεροι ασθενείς με ιογενή λοίμωξη (70%) και με, στατιστικά, σημαντική διαφορά ($p < 0.0001$), ενώ δεν παραπονέθηκαν για τέτοιο σύμπτωμα οι περισσότεροι των άλλων ασθενών. Αρκετοί ασθενείς από όλες τις ομάδες ανέφεραν αρθραλγίες σε ποσοστά που κυμάνθηκαν από 20-65%. Οι αρθραλγίες παρατηρήθηκαν συχνότερα στο οξώδες ερύθημα ιογενούς αιτίας, σαρκοειδωσης και άγνωστης αιτίας και λιγότερο στο οξώδες ερύθημα άλλης αιτίας. Από την στατιστική ανάλυση, οι αρθραλγίες δεν αναδείχθηκαν σε χαρακτηριστικό σύμπτωμα για κάποια ομάδα οξώδους ερυθήματος. Οι μισοί περίπου ασθενείς με σαρκοειδωση παρουσίασαν ξηρό βήχα μέχρι και 2 μήνες πριν την εμφάνιση του οξώδους ερυθήματος και από αυτούς οι περισσότεροι είχαν και δύσπνοια στην κόπωση, ενώ όλοι σχεδόν οι ασθενείς των υπολοίπων ομάδων δεν ανέφεραν τέτοια συμπτώματα. Ο βήχας και η δύσπνοια παρατηρήθηκαν συχνότερα στην σαρκοειδωση με, στατιστικά, σημαντική διαφορά ($p < 0.0001$ και $p < 0.001$ αντίστοιχα). Τέλος, ο πονόλαιμος ήταν ένα άλλο σύμπτωμα, που κυριαρχούσε στις ομάδες λοιμώδους αιτίας και συγκεκριμένα στους ασθενείς με λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Επίσης, πονόλαιμος αναφέρθηκε από λίγους ασθενείς (ποσοστό 13%), στους οποίους η αιτία του οξώδους ερυθήματος ήταν άγνωστη (πίνακας 15). Δεν υπήρχε θετική στατιστική συσχέτιση για κάποια ομάδα οξώδους ερυθήματος, αλλά με την ομάδα της σαρκοειδωσης υπήρχε αρνητική συσχέτιση, στατιστικά σημαντική ($p < 0.0001$).

Τα παραπάνω υποκειμενικά συμπτώματα των διαφόρων ομάδων ασθενών προηγήθηκαν της εμφάνισης του οξώδους ερυθήματος ή και συνεχίσθηκαν, κατά την έκθυση αυτού.

Πίνακας 15. Υποκειμενικές εκδηλώσεις των αιτιολογικών ομάδων ασθενών με Ο.Ε.

Αιτία	Αριθμός ασθενών	Πυρετός		Μυαλγίες		Αρθραλγίες		Βήχας ξηρός		Δυσπνοια προσπάθειας		Πονόλαιμος	
		N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)
Ιογενής	20	19	(95)	14	(70)	13	(65)	1	(5)	1	(5)	10	(50)
Μικροβιακή	10	10	(100)	0	(0)	2	(20)	1	(10)	0	(0)	8	(80)
Σαρκοειδωση	37	18	(47)	3	(8)	18	(48.5)	16	(43)	14	(37.8)	1	(2.5)
σ.Αδαμιντιάδη- Behcet	5	2	(40)	0	(0)	1	(20)	1	(20)	0	(0)	0	(0)
Κύηση-οιστρογόνα	13	3	(23)	0	(0)	4	(30)	1	(7.5)	1	(7.5)	0	(0)
Άγνωστη	46	14	(30.4)	2	(4.5)	12	(25.5)	1	(4.5)	2	(4.5)	6	(13)
Σύνολο	131	66	(50.4)	19	(14.5)	50	(38.2)	22	(16.8)	18	(13.7)	25	(19)

Από τα κλινικά ευρήματα (πίνακας 16), οιδήματα σφυρών παρουσίασαν οι ασθενείς σχεδόν όλων των αιτιολογικών ομάδων του οξώδους ερυθήματος εκτός της ομάδας του σ. Αδαμαντιάδη-Behcet, με μικρές διαφορές χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Τα ποσοστά εμφάνισης αυτού ήταν της τάξης του 28-40%. Περιφερική αρθρίτιδα των κάτω άκρων βρέθηκε επίσης σ' όλες τις ομάδες εκτός του σ. Αδαμαντιάδη-Behcet σε ποσοστά από 7.8-13.5% και χωρίς στατιστικά σημαντική υπεροχή για μια μόνο ομάδα οξώδους ερυθήματος. Φαρυγγίτιδα βρέθηκε μόνο στις ομάδες ιογενούς και μικροβιακής αιτίας σε ποσοστά από 45-50% και θεωρήθηκε συχνό χαρακτηριστικό εύρημα σ' αυτές τις ομάδες με στατιστική σημαντικότητα ($p < 0.001$). Οι 6 από τους 10 ασθενείς με οξώδες ερύθημα μικροβιακής αιτίας είχαν αμυγδαλίτιδα, ενώ όλοι σχεδόν οι ασθενείς των άλλων ομάδων δεν είχαν (εκτός από έναν ασθενή σε κάθε ομάδα της ιογενούς και της άγνωστης αιτίας). Η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$).

Πίνακας 16. Κλινικές εκδηλώσεις των αιτιολογικών ομάδων ασθενών με Ο.Ε.

Αιτία	Αριθμός ασθενών	Οίδημα σφυρών		Αρθρίτιδα		Φαρυγγίτιδα		Αμυγδαλίτιδα		Ηπατομεγαλία		Σπληνομεγαλία		Λεμφαδενοπάθεια	
		N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)
Ιογενής	20	6	(30)	2	(10)	9	(45)	1	(5)	2	(10)	1	(5)	1	(5)
Μικροβιακή	10	4	(40)	1	(10)	5	(50)	6	(60)	0	(0)	1	(10)	0	(0)
Σαρκοείδωση	37	11	(30)	5	(13.5)	0	(0)	0	(0)	4	(10.8)	2	(5.4)	3	(8)
σ.Αδαμαντιάδη-Behcet	5	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Κύηση-οιστρογόνα	13	5	(38)	1	(7.8)	0	(0)	0	(0)	1	(7.8)	0	(0)	0	(0)
Άγνωστη	46	13	(27.5)	5	(10.6)	0	(0)	1	(2.2)	1	(2.2)	1	(2.2)	2	(4.3)
Σύνολα	131	39	(29.8)	14	(10.7)	14	(10.7)	8	(6.1)	8	(6.1)	5	(3.8)	6	(4.6)

Ηπατομεγαλία βρέθηκε σε 2 από τους 20 ασθενείς της ιογενούς ομάδας, σε 4 από τους 37 ασθενείς της ομάδας της σαρκοείδωσης, σε έναν από τους 13 ασθενείς της ομάδας της κύησης-οιστρογόνων και σε έναν από τους 46 ασθενείς της ομάδας άγνωστης αιτίας. Από την ανάλυση δεν φαίνεται να υπάρχει, στατιστικά, σημαντική υπεροχή της ηπατομεγαλίας σε μία μόνο ομάδα οξώδους ερυθήματος. Όμως, υπάρχει θετική συσχέτιση με την ομάδα της ιογενούς αιτίας ($p=0.02$) και της σαρκοείδωσης ($p=0.01$) και αρνητική συσχέτιση με την ομάδα της άγνωστης αιτίας ($p=0.03$). Τέλος, σπληνομεγαλία και λεμφαδενοπάθεια βρέθηκαν στην ίδια περίπου συχνότητα με αυτή της ηπατομεγαλίας χωρίς στατιστική σημαντικότητα.



3) Διαγνωστικές δοκιμασίες και εργαστηριακά ευρήματα (πίνακες: 17, 18)

Από τον πίνακα 17 φαίνεται ότι η ακτινογραφία θώρακα ήταν παθολογική σ' όλους τους ασθενείς με σαρκοείδωση και σε δύο ασθενείς με οξώδες ερύθημα μικροβιακής αιτίας. Οι ασθενείς των υπολοίπων ομάδων είχαν αρνητική ακτινογραφία θώρακα. Η ακτινογραφία θώρακα εμφάνισε στατιστική υπεροχή στην ομάδα της σαρκοείδωσης έναντι των άλλων ομάδων ($p < 0.001$) αλλά είναι γνωστό ότι θεωρήθηκε από την αρχή σημαντική διαγνωστική παράμετρος (κριτήριο) στη διάγνωση της σαρκοείδωσης. Η δερματοαντίδραση μαπιουχ ήταν αρνητική σχεδόν σ' όλους τους ασθενείς με σαρκοείδωση και στις γυναίκες της ομάδας κύησης-οιστρογόνων, ενώ στις υπόλοιπες ομάδες η μαπιουχ ήταν θετική σε αρκετούς ασθενείς (περίπου στο 1/3 αυτών). Στατιστικά, διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση στην ομάδα της σαρκοείδωσης αρκετά σημαντική ($p < 0.0001$). Η καλλιέργεια του φαρυγγικού επιχρίσματος για β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ήταν θετική και συνεπώς διαγνωστική στους 4 από τους 8 ασθενείς με οξώδες ερύθημα μικροβιακής αιτίας.

Πίνακας 17. Διαγνωστικές δοκιμασίες-ευρήματα (1)

Αιτία	Rb θώρακα		Δοκιμασία μαπιουχ		Καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος	
	παθολογική / σύνολο ασθενών	(%)	θετική / σύνολο ασθενών	(%)	θετική / σύνολο ασθενών	(%)
Ιογενής	0/ 20	(0)	5/ 13	(38.5)	0/ 20	(0)
Μικροβιακή	2/ 10	(20)	4**/ 10	(40)	4***/ 10	(40)
Σαρκοείδωση	37*/ 37	(100)	2/ 35	(5.7)	0/ 8	(0)
ο Αδριακτινική- Behcet	0/ 5	(0)	2/ 3	(66.7)	0/ 4	(0)
Κύηση-οιστρογόνα	0/ 11	(0)	1/ 12	(8.3)	0/ 6	(0)
Άγνωστη	0/ 46	(0)	11/ 36	(30.5)	0/ 14	(0)
Σύνολα	39/ 129	(30.2)	25/ 109	(22.9)	4/ 62	(6.5)

* Πεύκα αδενοειδή

** Νεγαντική αντίδραση είχαν οι 2 ασθενείς

*** β-αιμολυτικός στρεπτόκοκκος

Στον πίνακα 18 φαίνεται ότι από τους 87 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε βιοψία των μικρών σιελογόνων αδένων του χείλους, οι 7 (ποσοστό 8% επί του συνόλου και 20% επί των ασθενών με τελική διάγνωση σαρκοείδωσης) είχαν ευρήματα κοκκιωματώδους εξεργασίας. Μη διαγνωστικά ευρήματα είχαν 12 ασθενείς, από τους οποίους 5 είχαν σαρκοείδωση, 4 οξώδες ερύθημα άγνωστης αιτίας, 2 οξώδες ερύθημα μικροβιακής αιτίας και ένας οξώδες ερύθημα ιογενούς αιτίας. Εν τούτοις, οι περισσότεροι ασθενείς από όλες τις ομάδες είχαν αρνητική την ιστολογική εξέταση των αδένων του χείλους σε ποσοστά μεγαλύτερα του 66%, ενώ και σε δύο ομάδες η

εξέταση ήταν αρνητική σ' όλους τους ασθενείς (πίνακας 18).

Επίσης, από τον πίνακα 18 φαίνεται ότι από τους 23 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βιοψία ήπατος επί ενδείξεων (κλινικά πιθανή σαρκοείδωση ή επηρεασμένη ηπατική βιολογία ή πυρετός άγνωστης αιτίας) οι 18 ήταν της ομάδας με τελική διάγνωση σαρκοείδωση. Από τους τελευταίους οι 12 (ποσοστό 66.7%) είχαν ευρήματα κοκκιωματώδους ηπατίτιδας, ένας ασθενής εικόνα χρόνιας μη ειδικής ηπατίτιδας και

Πίνακας 18. Διαγνωστικές δοκιμασίες-ευρήματα (2)

Αιτία	Βιοψία γαίλων			Βιοψία ήπατος		
	Διαγνωστική (1)	Μη διαγνωστική (2)	Αρνητική	Διαγνωστική (3)	Μη διαγνωστική (4)	Αρνητική
	N°/σύνολο (%) ασθενών	N°/ σύνολο (%) ασθενών	N°/ σύνολο (%) ασθενών	N°/ σύνολο (%) ασθενών	N°/ σύνολο (%) ασθενών	N°/ σύνολο (%) ασθενών
Ιογενής	-	1/ 13 (7.7)	12/ 13 (92)	-	3/ 3 (100)	-
Μικροβιακή	-	2/ 6 (33)	4/ 6 (67)	-	-	-
Σαρκοείδωση	7/ 35 (20)	5/ 35 (14)	23/ 35 (66)	12/ 18 (66.7)	1/ 18 (5.5)	5/ 18 (27.8)
σ.Αδαμαντιάδη Behcet	-	-	1/ 1 (100)	-	-	1/ 1 (100)
Κύηση-οιστρογόνα	-	-	8/ 8 (100)	-	-	-
Άγνωστη	-	4/ 24 (16.7)	20/ 24 (83)	-	-	1/ 1 (100)
Σύνολα	7/ 87 (8)	12/ 87 (14)	68/ 87 (78)	12/ 23 (52.2)	4/ 23 (17.4)	7/ 23 (30.5)

1. κοκκίωμα (σαρκοείδωση)

2. μέτριες ή πυκνές λεμφοκυτταρικές φλεγμονώδεις διηθήσεις

3. κοκκιωματώδης ηπατίτιδα (σαρκοείδωση)

4. χρόνια ή αντιδραστική μη ειδική ηπατίτιδα

5 ασθενείς αρνητική την εξέταση. Τρεις ασθενείς με τελική διάγνωση οξώδες ερύθημα λοιμογόνους αιτίας υποβλήθηκαν σε βιοψία ήπατος και σ' όλους βρέθηκε αντιδραστική μη ειδική ηπατίτιδα. Τέλος, ένας ασθενής με σ. Αδαμαντιάδη Behcet και ένας ασθενής με οξώδες ερύθημα άγνωστης αιτίας υποβλήθηκαν στην παραπάνω εξέταση, η οποία, όμως, ήταν αρνητική.

4) Αιματολογικές (γενικές και ανοσολογικές) εργαστηριακές εξετάσεις (πίνακες: 19, 20, 21, 22, 23)

α) Γενικές αιματολογικές εργαστηριακές εξετάσεις

Στις περισσότερες ομάδες λίγοι ασθενείς (ποσοστό από 11% μέχρι 30%) είχαν αναιμία, ενώ από την ομάδα της σαρκοείδωσης κανένας ασθενής δεν είχε αναιμία με στατιστική σημαντικότητα ($p < 0.001$). Λευκοκυττάρωση διαπιστώθηκε στο 30-40% των ασθενών με οξώδες ερύθημα λοιμώδους αιτίας. Οι 4 από τους 5 ασθενείς με σ. Αδαμαντιάδη-Behcet είχαν λευκά αιμοσφαίρια περισσότερα από $9.000/\text{mm}^3$, ενώ στις



Πίνακας 19. Γενικές αιματολογικές εργαστηριακές εξετάσεις (1)

Αιτία	Αριθμός ασθενών	Αναμία (Hb<10g/dl)		Λευκοκυττάρωση (>9000)		Θρομβοκυττάρωση ΑΙΜΠ>350x		Αυξημένη ΤΚΕ >20mm/h	
		N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)
Ιογενής	20	6	(30)	6	(30)	7	(35)	17	(85)
Μικροβιακή	10	2	(20)	4	(40)	2	(20)	8	(80)
Σαρκοείδωση	37	0	(0)	3	(8.1)	9	(24.3)	29	(78.3)
σ.Αδαμαντιάδη-Behcet	5	1	(20)	4	(80)	1	(20)	1	(20)
Κύηση-οιστρογόνα	13	2	(15.4)	0	(0)	0	(0)	8	(61)
Άγνωστη	46	5	(10.9)	5	(10.9)	5	(10.9)	28	(60.7)
Σύνολα	131	16	(12.2)	22	(16.8)	24	(18.3)	91	(69.4)

ομάδες της σαρκοείδωσης και της άγνωστης αιτίας λευκοκυττάρωση είχαν πολύ λίγοι ασθενείς. Στην ομάδα της σαρκοείδωσης διαπιστώθηκε, στατιστικά, σημαντική αρνητική συσχέτιση ($p<0.001$) στην παράμετρο αυτή.

Θρομβοκυττάρωση διαπιστώθηκε σ' όλες τις ομάδες εκτός της ομάδας κύησης-οιστρογόνων σε ποσοστά που κυμάνθηκαν από 11% μέχρι 35% και υπερχρή στατιστικά σημαντική διαπιστώθηκε στην ομάδα της ιογενούς αιτίας ($p<0.001$). Όλες οι ομάδες είχαν ασθενείς με αυξημένη ΤΚΕ και χωρίς ιδιαίτερες διαφορές. Οι ομάδες της σαρκοείδωσης και της λοιμώδους αιτίας είχαν τους περισσότερους ασθενείς με αυξημένη ΤΚΕ (περίπου 80%). Το 60% των ασθενών των ομάδων κύησης-οιστρογόνων και άγνωστης αιτίας είχαν αυξημένη ΤΚΕ, ενώ ένας από τους 5 ασθενείς με σ. Αδαμαντιάδη-Behcet είχε αυξημένη την ΤΚΕ.

Σ' όλους τους ασθενείς έγινε προσδιορισμός των τρανσαμινασών και της αλκαλικής φωσφατάσης και έγινε ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών του ορού αίματος (πίνακας 20). Οι τρανσαμινάσες και η αλκαλική φωσφατάση ήταν αυξημένες στο 1/4-1/3 των ασθενών με οξώδες ερύθημα ιογενούς αιτίας, ενώ στις υπόλοιπες ομάδες δεν παρατηρήθηκαν παθολογικά ευρήματα ή βρέθηκαν σε πολύ χαμηλά ποσοστά (0-7.7%).

Πίνακας 20. Γενικές αιματολογικές εργαστηριακές εξετάσεις (2)

Αιτία	Αριθμός ασθενών	Αυξημένη AST		Αυξημένη ALT		Αυξημένη ALP		Παθολογική ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών	
		N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)	N°	(%)
Ιογενής	20	7	(35)	8	(40)	4	(20)	8	(40)
Μικροβιακή	10	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(10)
Σαρκοείδωση	37	2	(5.4)	2	(5.4)	1	(2.7)	11	(29.7)
σ.Αδαμαντιάδη-Behcet	5	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(20)
Κύηση-οιστρογόνα	13	1	(7.7)	1	(7.7)	0	(0)	2	(15.4)
Άγνωστη	46	1	(2.2)	1	(2.2)	0	(0)	4	(8.7)
Σύνολα	131	11	(8.4)	12	(9.2)	5	(3.8)	27	(20)

Στην ομάδα της ιογενούς αιτίας οι τρανσαμινάσες είχαν θετική συσχέτιση στατιστικά σημαντική ($p=0.0042$). Αντίθετα, στην ομάδα της σαρκοείδωσης και αγνώστου αιτίας είχαν αρνητική συσχέτιση, επίσης στατιστικά σημαντική ($p<0.001$).

Παθολογική ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών του ορού (ελαττωμένες λευκωματίνες και α1-σφαιρίνες ή αυξημένες α2, β και γ-σφαιρίνες), βρέθηκε στο 9%-40% των ασθενών στις διάφορες αιτιολογικές ομάδες. Θετική, στατιστικά σημαντική συσχέτιση διαπιστώθηκε στις ομάδες ιογενούς αιτίας και σαρκοείδωσης ($p<0.001$). Αντίθετα, αρνητική, στατιστικά, σημαντική συσχέτιση διαπιστώθηκε στις ομάδες κύησης-οιστρογόνων ($p=0.0096$) και άγνωστης αιτίας ($p<0.001$). Αναλυτικότερα, τα παθολογικά ευρήματα της ηλεκτροφόρησης των πρωτεϊνών του ορού φαίνονται στον πίνακα 21. Χαμηλές λευκωματίνες και αυξημένη γ-σφαιρίνη

Πίνακας 21. Γενικές αιματολογικές εργαστηριακές εξετάσεις (3)

Αιτία	αριθμός ασθενών	ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΣΗ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΟΡΟΥ					
		ελαττωμένες λευκωματίνες	ελαττωμένες α1 σφαιρίνες	αυξημένες α2 σφαιρίνες	αυξημένες β-σφαιρίνες	αυξημένες γ-σφαιρίνες	ελαττωμένες γ-σφαιρίνες
		N° (%)	N° (%)	N° (%)	N° (%)	N° (%)	N° (%)
Ιογενής	20	8 (40)	8 (40)	7 (35)	5 (25)	6 (30)	0 (0)
Μικροβίαση	10	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	1 (10)	0 (0)
Σαρκοείδωση	37	7 (18.9)	7 (18.9)	3 (8)	2 (5.4)	11 (29.7)	0 (0)
σ.Αδαμαντιάδη-Behcet	5	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	1 (20)	0 (0)
Κύηση-οιστρογόνα	13	0 (0)	0 (0)	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	0 (0)
Άγνωστη	46	0 (0)	0 (0)	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.3)	2 (4.3)
Σύνολα	131	15 (11.5)	15 (11.5)	14 (10.7)	10 (7.6)	22 (16.8)	2 (1.5)

βρέθηκαν σε δύο ομάδες, της ιογενούς και της σαρκοείδωσης. Αυξημένη α2 και β-σφαιρίνη (σε ποσοστό 35% και 25% αντίστοιχα) βρέθηκε στην ομάδα της ιογενούς αιτίας, ενώ στις άλλες ομάδες δεν παρατηρήθηκαν μεγάλα ποσοστά. Τέλος, ελαττωμένη α1-σφαιρίνη και γ-σφαιρίνη βρέθηκε σε δύο μόνο ασθενείς, των οποίων η αιτία του οξώδους ερυθήματος δεν βρέθηκε.

β) Ανοσολογικές εργαστηριακές εξετάσεις (πίνακες 22 και 23)

Ο προσδιορισμός της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) έγινε σ' όλους τους ασθενείς. Σ' όλες τις ομάδες η CRP βρέθηκε παθολογική σε ποσοστά μεγαλύτερα του 25%. Στις ομάδες λοιμώδους αιτίας η παθολογική CRP κυμάνθηκε σε υψηλά ποσοστά (75-80%) όμως χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Αυξημένος ρευματοειδής παράγοντας βρέθηκε σε έναν ασθενή των ομάδων ιογενούς αιτίας και σαρκοείδωσης. Αυξημένο συμπλήρωμα (συστατικά C3 και C4) βρέθηκε σε αρκετούς ασθενείς όλων των ομάδων εκτός της ομάδας του σ. Αδαμαντιάδη-Behcet, στο οποίο το C3 ήταν



Πίνακας 22. Ανοσολογικές εργαστηριακές εξετάσεις (1)

Αιτία	αυξημένη CRP ($>8\text{mg\%}$)		αυξημένος RF ($>1/40$)		αυξημένο C3 ($>126\text{mg\%}$)		ελαττωμένο C3 ($<52\text{mg\%}$)		αυξημένο C4 ($>48\text{mg\%}$)		ελαττωμένο C4 ($<20\text{mg\%}$)	
	N°/αριθμός ασθενών	(%)	N°/αριθμός ασθενών	(%)	N°/αριθμός ασθενών	(%)	N°/αριθμός ασθενών	(%)	N°/αριθμός ασθενών	(%)	N°/αριθμός ασθενών	(%)
Ισχηνίτις	15/ 20	(75)	1/ 19	(5.2)	9/ 19	(47.4)	0/ 19	(0)	9/ 19	(47.3)	0/ 19	(0)
Μικροβιακή	8/ 10	(80)	0/ 9	(0)	3/ 8	(37.5)	0/ 8	(0)	3/ 8	(37.5)	0/ 8	(0)
Σαρκοειδωση	19/ 37	(51.4)	1/ 37	(2.7)	7/ 33	(21.2)	0/ 33	(0)	8/ 33	(24.3)	0/ 33	(0)
σ.-Αδαμαντιάδη-Bechet	1/ 5	(25)	0/ 5	(0)	0/ 5	(0)	0/ 5	(0)	3/ 5	(60)	0/ 5	(0)
Κληρο-ακροφρόνι	5/ 13	(38.5)	0/ 12	(0)	3/ 12	(25)	0/ 12	(0)	4/ 12	(33.3)	0/ 12	(0)
Αρρωστη	24/ 46	(52.4)	0/ 38	(0)	9/ 37	(24.3)	1/ 37	(2.7)	9/ 37	(24.3)	2/ 37	(5.4)
Σύνολο	72/ 131	(55)	2/ 120	(1.6)	32/ 114	(28)	1/ 114	(0.9)	36/ 114	(31.6)	2/ 114	(1.75)

φυσιολογικό. Το αυξημένο συμπλήρωμα δεν βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική υπεροχή σε κάποια ομάδα. Ελαττωμένο C3 και C4 βρέθηκε μόνο σε έναν και δύο ασθενείς αντίστοιχα της ομάδας άγνωστης αιτίας και συνεπώς δεν έγινε στατιστική ανάλυση.

Σε 113 ασθενείς έγινε προσδιορισμός αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) και στους έχοντες θετικά ANA έγινε έλεγχος για αντισώματα κατά κυτταροπλασματικών αντιγόνων (ENA) και για αντισώματα έναντι διπλής έλικας DNA. Τα αποτελέσματα στις κατά ομάδες αιτίες του οζώδους ερυθήματος φαίνονται στον πίνακα: 23. Θετικά ANA σε τίτλο 1:80 μέχρι 1:640 βρέθηκαν σε αρκετούς ασθενείς με σαρκοειδωση (ποσοστό 30% περίπου), σε δύο ασθενείς με οζώδες ερύθημα μικροβιακής αιτίας (ποσοστό 25%), ενώ πολύ λίγοι ασθενείς των άλλων ομάδων είχαν θετικά ANA. Στην

Πίνακας 23. Ανοσολογικές εργαστηριακές εξετάσεις (2)

Αιτία	Θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα 21-80 (1)						Θετικά ads DNA (2)		Θετικά ENA (3)		Θετικά Κρυοαγαιρίνες (5)		Αιχμηρή IgG (6)	
			τίτλος 1:80		τίτλος 21:160									
	N°/ αριθμός ασθενών	(%)	N°/αριθμός ασθενών	(%)	N°/αριθμός ασθενών	(%)	N°/αριθμός ασθενών	(%)	N°/αριθμός ασθενών	(%)	N°/αριθμός ασθενών	(%)	N°/αριθμός ασθενών	(%)
Ισχηνίτις	2/ 17	(11.8)	1/ 17	(5.9)	1/ 17	(5.9)	0/ 2	(0)	0/ 2	(0)	1/ 5	(20)	0/ 2	(0)
Μικροβιακή	2/ 8	(25)	1/ 8	(12.5)	1/ 8	(12.5)	0/ 2	(0)	0/ 2	(0)	0/ 1	(0)	1/ 2	(50)
Σαρκοειδωση	10/ 34	(29.4)	4/ 34	(11.8)	6/ 34	(17.5)	0/ 10	(0)	0/ 10	(0)	0/ 7	(0)	7/ 12	(58)
σ.-Αδαμαντιάδη Bechet	2/ 5	(40)	1/ 5	(20)	1/ 5	(20)	0/ 2	(0)	1/ 2 ⁽⁴⁾	(50)	1/ 2	(50)	0/ 2	(0)
Κληρο-ακροφρόνι	0/ 13	(0)	0/ 13	(0)	0/ 13	(0)	-	-	-	-	0/ 1	(0)	0/ 2	(0)
Αρρωστη	5/ 36	(13.3)	1/ 36	(2.8)	2/ 36	(5.6)	0/ 3	(0)	0/ 3	(0)	1/ 10	(10)	1/ 3	(33.3)
Σύνολο	19/ 113	(16.8)	9/ 113	(7)	11/ 113	(9.7)	0/ 19	(0)	1/ 19	(5.2)	5/ 26	(19)	9/ 23	(39)

(1) Θετικά ANA βρέθηκαν σε τίτλο οριακό 1:80 μέχρι τίτλο 1:640

(2) Αντισώματα κατά διπλής έλικας DNA έγιναν μόνο στους ασθενείς με θετικά ANA

(3) Αντισώματα κατά κυτταροπλασματικών αντιγόνων (ENA) έγιναν μόνον στους ασθενείς με θετικά ANA

(4) Ο ασθενής με σ.-Αδαμαντιάδη-Bechet είχε αντισώματα κατά τον Ro (SS-A) αντιγόνο.

(5) Προσδιορισμός κρυοαγαιρίνων έγινε στους ασθενείς που είχαν ένδειξη.

(6) Οι IgM και IgA ανοσοαγαιρίνες ήταν φημιολογικές στους 23 ασθενείς που έγινε η εξέταση



ομάδα κύησης-οιστρογόνων καμία ασθενής δεν είχε θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα. Από την στατιστική ανάλυση, η ομάδα της σαρκοείδωσης αναδείχθηκε σαν την μόνη ομάδα, η οποία υπερείχε των άλλων με στατιστικά σημαντική διαφορά στην παρουσία ANA στον ορό των ασθενών της ($p < 0.001$).

Σε κανένα ασθενή με θετικά ANA δεν βρέθηκαν αντισώματα έναντι διπλής έλικας DNA, ενώ θετικά ENA βρέθηκαν σε έναν ασθενή με σ. Αδαμαντιάδη-Behcet.

Κρύοσφαιριναιμία βρέθηκε σε 3 ασθενείς από τους 26 που μελετήθηκαν (επί ενδείξεων) και αυτοί ήσαν των ομάδων ιογενούς, σ. Αδαμαντιάδη-Behcet και άγνωστης αιτίας. Τέλος, σε 7 από τους 12 ασθενείς με σαρκοείδωση, στους οποίους έγινε ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών του ορού, βρέθηκε αυξημένη IgG ανοσοσφαιρίνη (ποσοστό 58%).



2. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

α. Αιτιολογικοί παράγοντες του οξώδους ερυθήματος.

Από τις 132 περιπτώσεις οξώδους ερυθήματος ο αιτιολογικός παράγοντας βρέθηκε στις 86 (ποσοστό 65,2%). Στις υπόλοιπες 46 περιπτώσεις (ποσοστό 34,8%) δεν βρέθηκε η αιτία.

Από τις γνωστές αιτίες οξώδους ερυθήματος η σαρκοείδωση ήταν η πιο συχνή, σε 37 ασθενείς και ποσοστό 28,1%. Παλαιότερα, το 1971, ο Matti Hannuksela⁽⁹⁾ σε κλινική μελέτη 343 ενηλίκων ασθενών με οξώδες ερύθημα βρήκε τη σαρκοείδωση σαν αιτία του οξώδους ερυθήματος σε ποσοστό 47%. Ακόμη παλαιότερα, στην δεκαετία του 1960, άλλες σειρές δίνουν διάφορα ποσοστά που κυμαίνονται από 0% (Hochleitner)⁽¹⁴⁵⁾ μέχρι 74% (James),⁽¹⁴⁶⁾ αλλά με μέσο όρο στο 33%. Οι διαφορές αυτές υποστηρίζεται⁽⁹⁾ ότι οφείλονται αφ' ενός στη γεωγραφική κατανομή της σαρκοείδωσης (συχνή στη Βόρεια Ευρώπη (Σκανδιναβία), λιγότερο συχνή σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες και σπάνια στους νέγρους της Αμερικής), και αφ' ετέρου στην έλλειψη μέσων διάγνωσης της σαρκοείδωσης την περίοδο εκείνη (π.χ. δοκιμασία Kveim, διαβρογχική βιοψία κ.λ.π.). Επιπρόσθετα, την τελευταία δεκαετία (1986) ο Matti Hannuksela⁽¹⁰⁾ υποστηρίζει ότι το 1/3 των περιπτώσεων οξώδους ερυθήματος οφείλεται στην σαρκοείδωση. Φαίνεται, λοιπόν, ότι τα δικά μας ευρήματα, τα οποία σχετίζονται με την σαρκοείδωση δεν διαφέρουν με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας τουλάχιστον για την τελευταία δεκαετία.

Το 15% των περιπτώσεων οξώδους ερυθήματος της μελέτης μας οφειλόταν σε ιογενή λοίμωξη (αναπνευστικού ή γαστρεντερικού συστήματος). Τα τελευταία 20 χρόνια μεταξύ των αιτιολογικών παραγόντων του οξώδους ερυθήματος διάφοροι ιοί κερδίζουν έδαφος. Όμως και στις αρχές της δεκαετίας του 1950, έχει αναφερθεί ότι σε πολλές περιπτώσεις οξώδους ερυθήματος προηγήθηκε οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος⁽¹⁴⁷⁾. Επίσης, το 1946, ο Löfgren⁽¹¹⁸⁾ περιέγραψε 3 ασθενείς (από τους 184 της μελέτης του), οι οποίοι είχαν οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος (δεν αναφέρεται η αιτία των λοιμώξεων). Ένας ασθενής είχε λοιμώδη μονοπυρήνωση και ένας ασθενής είχε εμβολιασθεί για την ευλογιά πριν την εμφάνιση του οξώδους ερυθήματος. Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι συχνά πριν την διαπίστωση ότι ένας ασθενής πάσχει από σαρκοείδωση έχει συμπτώματα ιογενούς λοίμωξης (όπως το κοινό κρυολόγημα)⁽¹⁴⁹⁾. Στην παρούσα μελέτη ένας ασθενής είχε λοιμώδη μονοπυρήνωση, δύο ασθενείς είχαν μη μικροβιακή δυσεντερία (θεωρήθηκαν ιογενούς αιτίας).



12 ασθενείς θεωρήθηκαν ότι πάσχουν από ιογενή λοίμωξη του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος (δεν έγινε εκτεταμένος ορολογικός ιολογικός έλεγχος, αλλά τα συμπτώματα, ο κλινικός και υπόλοιπος εργαστηριακός έλεγχος συνηγορούσαν γι' αυτό, ενώ αποκλείσθηκε και η περίπτωση μικροβιακής λοίμωξης). Τέλος, σε πέντε ασθενείς θεωρήθηκε ότι είχαν ιογενή λοίμωξη του ανωτέρου αναπνευστικού συστήματος αλλά την ίδια περίοδο έπαιρναν και αντιβιοτικά φάρμακα (πενικιλίνη-κεφαλοσπορίνες), τα οποία θα μπορούσαν να ενοχοποιηθούν για πρόκληση οζώδους ερυθήματος. Αυτά τα αποτελέσματα διαφέρουν από τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας^(9,10) και φαίνεται ότι στη Β.Δ. Ελλάδα οι ιογενείς λοιμώξεις κατέχουν σημαντική θέση στις αιτίες του οζώδους ερυθήματος.

Από τις μικροβιακές λοιμώξεις, στρεπτοκοκκική λοίμωξη σαν αιτία του οζώδους ερυθήματος διαπιστώσαμε μόνο σε 8 περιπτώσεις (ποσοστό 6,1%). Στη διεθνή βιβλιογραφία οι στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις θεωρούνται σημαντική αιτία οζώδους ερυθήματος⁽¹⁰⁾. Από την ανασκόπηση μελετών της δεκαετίας του 1960⁽⁹⁾, φαίνεται ότι οι στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις ενοχοποιούνται σαν αιτία οζώδους ερυθήματος σε ποσοστό 23% κατά μέσο όρο (με ποσοστά που κυμαίνονται από 7%-50%)^(145,146,150). Το 1971, ο Matti Hannuksela⁽⁹⁾ στην ίδια μελέτη που αναφέρθηκε παραπάνω (στο τμήμα της σαρκοείδωσης) θεώρησε την στρεπτοκοκκική λοίμωξη σαν αιτία οζώδους ερυθήματος σε ποσοστό 9% των περιπτώσεων εύρημα το οποίο συμβαδίζει με αυτό της δικής μας μελέτης. Οι παραπάνω διαφορές πιθανόν να οφείλονται αφ' ενός στη συλλογή του υλικού και στη χρησιμοποίηση πιθανών διαφορετικών κριτηρίων διάγνωσης και αφ' ετέρου στα διαγνωστικά μέσα, τα οποία είναι στη διάθεση των ερευνητών στις διάφορες χρονολογικές περιόδους.

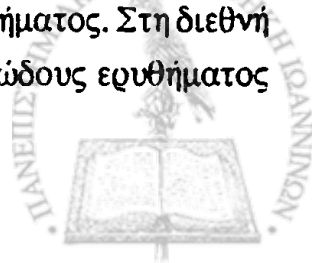
Στην παρούσα μελέτη διαπιστώσαμε έναν ασθενή με ενεργό φυματίωση και έναν ασθενή με πιθανή φυματίωση. Παλαιότερα, η φυματίωση αποτελούσε την κύρια αιτία οζώδους ερυθήματος. Στη δεκαετία του 1930 (κυρίως) αλλά και στην δεκαετία του 1940 η λοίμωξη από το βακτηρίδιο του Koch ήταν πολύ συχνή, η θεραπεία όχι αποτελεσματική και το οζώδες ερύθημα ήταν συχνή εκδήλωση αυτής της λοίμωξης⁽¹⁵²⁾. Στη δεκαετία του 1950 άρχισε να εμφανίζεται σχετική μείωση της εκδήλωσης αυτής⁽¹⁵³⁾, ενώ με την αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση της φυματίωσης μειώθηκε πολύ η συχνότητα εμφάνισης οζώδους ερυθήματος. Έτσι, στη δεκαετία του 1960, οζώδες ερύθημα με ενεργό φυματίωση είχαν πολύ λίγοι ασθενείς (σε ποσοστά από 2-10%)^(150,154,155). Το 1972 ο Hannuksela αναφέρει ίδια ποσοστά (2%) οζώδους ερυθήματος από ενεργό φυματίωση. Φαίνεται ότι την τελευταία 20ετία η φυματίωση είναι



πολύ σπάνια αιτία οζώδους ερυθήματος τόσο στην Βόρεια Ευρώπη (Φιλανδία) όσο και στην Νότια Ευρώπη (Ελλάδα).

Εκτός της στρεπτοκοκκικής και της φυματιώδους λοίμωξης, άλλη μικροβιακή λοίμωξη δεν διαπιστώσαμε αν και στη Βόρεια Ευρώπη η υερσίνια θεωρείται κατά το 1/10 κύρια αιτία οζώδους ερυθήματος^(9,118). Στη μελέτη μας θεωρήσαμε 2 περιπτώσεις διαρροϊκού συνδρόμου άγνωστης αιτίας και τις εντάξαμε στην ομάδα της ιογενούς αιτίας, αφού με τον εργαστηριακό έλεγχο δεν διαπιστώσαμε μικροβιακή λοίμωξη, ενώ και οι ασθενείς μας είχαν ενδείξεις ιογενούς λοίμωξης.

Η λήψη οιστρογόνων και η εγκυμοσύνη θεωρήθηκαν σαν αιτία οζώδους ερυθήματος σε 13 περιπτώσεις από τις 132 (ποσοστό 9,8%). Από τις 110 γυναίκες της μελέτης μας, οι 8 ήταν έγκυες κατά την εμφάνισή του οζώδους ερυθήματος, και 5 από τις 110 έπαιρναν αντισυλληπτικά κατά τον χρόνο της έκθυσης του οζώδους ερυθήματος, ενώ, ο υπόλοιπος κλινικοεργαστηριακός έλεγχος του πρωτοκόλλου μας δεν αποκάλυψε άλλη αιτία. Από πολύ παλαιά ήταν γνωστό ότι τα οιστρογόνα ήταν δυνατόν να αποτελούν αιτία οζώδους ερυθήματος⁽¹⁵¹⁾. Όμως για την εγκυμοσύνη σαν αιτία οζώδους ερυθήματος οι αναφορές μέχρι το 1970 ήταν λίγες και αυτές αφορούσαν κυρίως συνύπαρξη εγκυμοσύνης και σαρκοείδωσης ή εγκυμοσύνης και λοίμωξης από Υερσίνια σε ασθενείς με οζώδες ερύθημα⁽⁹⁾. Το 1971, ο Hannuksela⁽⁹⁾ περιέγραψε 19 γυναίκες από τις 227 της μελέτης του, οι οποίες ήταν έγκυες, όταν εμφανίσθηκε το οζώδες ερύθημα. Από τις 19 γυναίκες οι 17 ήταν στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και δύο στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Οι 7 από τις 19 είχαν την πρώτη τους εγκυμοσύνη και οι 12 είχαν μία ή περισσότερες. Στο τέλος της δεκαετίας του 1970 υπήρξαν επίσης μερικές αναφορές οζώδους ερυθήματος που οφειλόταν στην εγκυμοσύνη^(14,71,73). Στην μελέτη μας 5 από τις 8 γυναίκες ήταν έγκυες στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και οι υπόλοιπες τρεις στο δεύτερο τρίμηνο. Από την άλλη μεριά, όπως αναφέρθηκε, πέντε γυναίκες έπαιρναν οιστρογόνα κατά την εμφάνιση του οζώδους ερυθήματος. Το Ο.Ε. υφέθηκε με την διακοπή του φαρμάκου. Όμως, μια γυναίκα επανέλαβε τη χρήση του, αλλά το οζώδες ερύθημα δεν υποτροπίασε. Σ' αυτή την γυναίκα δεν υπήρχε άλλος εμφανής συνοδός παράγοντας υπεύθυνος για πρόκληση οζώδους ερυθήματος. Σ' αυτή την περίπτωση είναι δυνατό να υποθέσουμε ότι ναι μεν το φάρμακο "δείχνει" το οζώδες ερύθημα, όμως, πιθανόν κάποιος άλλος παράγοντας ή, ήταν ο κύριος υπεύθυνος της εμφάνισης του εξανθήματος (αλλά δεν ανακαλύφθηκε) ή "συνεργούσε" με το αντισυλληπτικό εκείνη την περίοδο στην παθογένεια του οζώδους ερυθήματος. Στη διεθνή βιβλιογραφία ο ρόλος των οιστρογόνων στην παθογένεια του οζώδους ερυθήματος



πρωτοπεριγράφηκε το 1949 από τον Sonck⁽¹⁵¹⁾. Στη δεκαετία του 1960 η χρήση των αντισυλληπτικών αύξησε την συχνότητα εμφάνισης οζώδους ερυθήματος που οφειλόταν σ' αυτά. Όμως, οι αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία ήταν λίγες. Πρώτος ο Holcomb⁽⁶⁶⁾ το 1965 περιέγραψε μία νεαρή γυναίκα, η οποία παρουσίαζε υποτροπιάζον οζώδες ερύθημα με την ταυτόχρονη λήψη του αντισυλληπτικού. Αμέσως μετά ακολούθησαν άλλες αναφορές^(67,68), όπου περιγράφεται ότι κατά το προεμμηνορρυσιακό ήμισυ εμφανιζόταν το εξάνθημα. Αργότερα, μερικοί ερευνητές σποραδικά περιέγραψαν έκθυση οζώδους ερυθήματος με την από του στόματος χρήση αντισυλληπτικού^(9,69-72). Το εξάνθημα συνήθως εμφανιζόταν 2-14 εβδομάδες μετά τη λήψη του φαρμάκου⁽⁹⁾. Φαίνεται λοιπόν, ότι όσον αφορά την ομάδα κύηση-οιστρογόνα σαν αιτία οζώδους ερυθήματος τα ευρήματά μας δεν διαφέρουν με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα. Κάποια διαφορά υπάρχει στον χρόνο έκθυσης του οζώδους ερυθήματος στις έγκυες γυναίκες (10-20 τρίμηνο κύησης), ενώ σημειώνεται ότι σε καμιά μελέτη δεν αναφέρεται οζώδες ερύθημα στο 3ο τρίμηνο της κύησης.

Μια άλλη αιτία οζώδους ερυθήματος, το σύνδρομο των Αδαμαντιάδη και Behcet, ενοχοποιήθηκε σε 5 ασθενείς σαν αιτία οζώδους ερυθήματος (ποσοστό 3,8%). Δύο από τους 5 ασθενείς διαγνώστηκαν για πρώτη φορά, ενώ οι υπόλοιποι είχαν ιστορικό αυτής της νόσου, η οποία ήταν σε έξαρση κατά την έκθυση του οζώδους ερυθήματος. Επίσης, σημειώνουμε ότι όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό υποτροπιάζοντος οζώδους ερυθήματος. Στη διεθνή βιβλιογραφία το σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behcet 'σαν αιτία οζώδους ερυθήματος αναφέρεται σχετικά σπάνια.⁽¹⁶⁾

Όπως αναφέραμε στα αποτελέσματα του δευτέρου κεφαλαίου αυτής της μελέτης, 21 ασθενείς έπαιρναν διάφορα αντιβιοτικά και 19 ασθενείς αντιφλεγμονώδη μη στεροειδή φάρμακα λίγες ημέρες πριν ή και κατά την έκθυση του οζώδους ερυθήματος. Όμως, στις περισσότερες περιπτώσεις βρέθηκε η γενεσιουργός αιτία του οζώδους ερυθήματος. Σε λίγες περιπτώσεις (σε 5 ασθενείς) υπήρχαν ενδείξεις ιογενούς λοίμωξης, ενώ την ίδια περίοδο και οι πέντε ασθενείς έπαιρναν αντιβιοτικά φάρμακα (πενικιλίνη ή κεφαλοσπορίνη). Έτσι, δεν μπορέσαμε να διαγνώσουμε σ' αυτές τις περιπτώσεις την ακριβή αιτία του οζώδους ερυθήματος και τις κατατάξαμε στην ομάδα αγνώστου αιτίας. Στην διεθνή βιβλιογραφία, από τα φάρμακα, οι σουλφοναμίδες, η πενικιλίνη, τα ιωδιούχα, τα βρωμιούχα και τα αντιφλεγμονώδη-αντιπυρετικά είναι τα πιο συχνά αίτια οζώδους ερυθήματος σ' αυτή την ομάδα, η οποία θεωρείται σχετικά σπάνια αιτία οζώδους ερυθήματος^(9,10).

Τέλος, από τις άλλες αναφερόμενες αιτίες οζώδους ερυθήματος στη διεθνή βι-



βιβλιογραφία (ρικέτσιες, μύκητες, πρωτόζωα, σπειροχαίτες, εντεροπαθητικές νόσοι, κακοήγη νοσήματα και άλλες σπάνιες αιτίες) δεν διαπιστώσαμε καμία από αυτές, ενώ, όπως αναφέρθηκε, στο 1/3 περίπου των ασθενών μας δεν διαπιστώσαμε την ακριβή αιτία του οξώδους ερυθήματος (οξώδες ερύθημα άγνωστης αιτίας). Στη διεθνή βιβλιογραφία, περίπου στο 1/5 των ασθενών με οξώδες ερύθημα δεν ανακαλύπτεται ο αιτιολογικός παράγοντας⁽⁹⁾. Στη μελέτη μας η διαγνωστική προσπάθεια ήταν λεπτομερής εκτός της ιολογικής μελέτης και δεν υστερούσε αυτής των άλλων ερευνητών. Σημειώνεται επίσης ότι τα δικά μας δεδομένα όσον αφορά τις ιώσεις σαν αιτία οξώδους ερυθήματος, όπως αναφέρθηκε, διαφέρουν θετικά (περισσότερες περιπτώσεις ιώσεων) από τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα. Έτσι, στα αγνώστου αιτίας οξώδη ερύθημα της μελέτης μας μπορούμε να πούμε ότι περιλαμβάνονται μερικά πιθανής ιογενούς αιτίας ή, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οξώδη ερύθημα λόγω λήψης φαρμάκων. Δεν μπορεί, όμως, να υποστηριχθεί ότι στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται ("εν κρυπτώ") οξώδη ερύθημα, τα οποία κατατάσσονται σ' άλλη ομάδα. Φαίνεται, λοιπόν, ότι στη χώρα μας τα αγνώστου αιτίας οξώδη ερύθημα κατέχουν σημαντική θέση (την πρώτη -σε ποσοστό 34,8%) στην αιτιολογία του οξώδους ερυθήματος, εύρημα που διαφέρει από τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα.

β. Επιδημιολογικά, υποκειμενικά και κλινικά ευρημάτα στους ασθενείς με οξώδες ερύθημα

Η ηλικία των ασθενών με σαρχοείδωση ήταν σχετικά μεγαλύτερη αυτής των άλλων ασθενών με οξώδες ερύθημα (κατά μ.ο. 6 χρόνια), ενώ η ηλικία των ασθενών στους οποίους το Ο.Ε. ανήκε στην ομάδα κύησης-οιστρογόνων ήταν μικρότερη αυτής των ασθενών των άλλων ομάδων (κατά μ.ο. 8 χρόνια). Μεταξύ των αιτιολογικών ομάδων του οξώδους ερυθήματος η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική μόνο για τις ομάδες σαρχοείδωσης-ορμονικής αιτίας ($p < 0.005$) και ορμονικής αιτίας-αγνώστου αιτίας ($p < 0.005$). Φαίνεται ότι η ηλικία δεν αναδεικνύεται ως χαρακτηριστική παράμετρος μιάς μόνο ομάδας οξώδους ερυθήματος. Παλαιότερα (1950), οι ασθενείς με Ο.Ε. ήσαν μικρότερης ηλικίας⁽¹⁵⁶⁾. Το 1971, ο Hannuksela δεν βρήκε στατιστικά σημαντική διαφορά, όσον αφορά την ηλικία, μεταξύ των αιτιολογικών ομάδων του οξώδους ερυθήματος⁽⁹⁾. Ανάλογα αποτελέσματα αναφέρονται και στην μελέτη του James το 1961⁽¹⁵⁴⁾.



Το Ο.Ε. στους ενήλικες είναι κυρίως νόσος των γυναικών. Στη μελέτη μας το 83% των περιπτώσεων ήταν γυναίκες (σχέση γυναίκες προς άνδρες= 5:1). Στην ομάδα της σαρκοείδωσης η σχέση αυτή ήταν μεγαλύτερη (11:1), ενώ η μικρότερη ήταν στην ομάδα του σ. Αδαμαντιάδη-Behcet (0.6:1). Στατιστικά σημαντική διαφορά στο φύλο υπήρχε μεταξύ των ομάδων σαρκοείδωσης-ιογενούς αιτίας ($p<0.025$) και σαρκοείδωσης-μικροβιακής αιτίας Ο.Ε. ($p<0.025$). Έτσι, δεν φαίνεται και εδώ υπεροχή αυτής της παραμέτρου σε μια ομάδα οξώδους ερυθήματος. Στη διεθνή βιβλιογραφία οι περισσότερες περιπτώσεις οξώδους ερυθήματος στους ενήλικες αφορούν γυναίκες (κατά μέσο όρο 91% στις διάφορες σειρές)⁽⁹⁾. Αντίθετα, στις περιπτώσεις οξώδους ερυθήματος στα παιδιά οι διαφορές στο φύλο είναι πολύ μικρές (Δοξιάδης-1951)⁽¹⁵⁷⁾. Η διαφορά μεταξύ αγοριών και κοριτσιών φαίνεται μόνο μετά την ηλικία των 5 χρόνων και γίνεται μεγαλύτερη μετά την εφηβική ηλικία⁽¹⁵⁶⁾. Στην εφηβική ηλικία υπάρχει μια αύξηση της συχνότητας του οξώδους ερυθήματος στις γυναίκες και ελάττωση στους άνδρες. Μετά την ηλικία των 40 χρόνων υπάρχει επίσης μια ελάττωση της συχνότητας του οξώδους ερυθήματος στις γυναίκες. Αυτό δείχνει ότι πιθανόν ορμονικός παράγοντας παίζει ρόλο στην παθογένεια του οξώδους ερυθήματος⁽¹⁵⁶⁾. Είναι, επίσης, γνωστό ότι το προγεστερονικό συστατικό των αντισυλληπτικών (ορμονικός παράγοντας) συμμετέχει στην παθογένεια του οξώδους ερυθήματος^(68,151).

Ο πυρετός είναι πολύ συχνό σύμπτωμα στο οξώδες ερύθημα. Στη μελέτη μας το 1/3 περίπου των ασθενών είχε πυρέτιο, το 1/4 θερμοκρασία ίση ή μεγαλύτερη των 38°C και η στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε κάποια ομάδα που να υπερέχει έναντι των άλλων σ' αυτή την παράμετρο. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Ο βήχας (ξηρός) και η δύσπνοια (στην κόπωση) που παρατηρήθηκαν συχνότερα στην σαρκοείδωση αναδεικνύονται σημαντικές παράμετροι στη διάγνωση του οξώδους ερυθήματος (με στατιστικά σημαντική διαφορά, $p<0.0001$). Σ' αυτή την περίπτωση ο βήχας προηγείται της εμφάνισης του οξώδους ερυθήματος κατά 1-2 μήνες περίπου, ενώ η δύσπνοια στην κόπωση ακολουθεί τον βήχα μετά πάροδο 2-4 εβδομάδων. Οι παρατηρήσεις αυτές δεν αναφέρονται στην διεθνή βιβλιογραφία.

Ο πονόλαιμος σαν σύμπτωμα δεν αναδεικνύεται χαρακτηριστική παράμετρος διάγνωσης μιας ομάδας οξώδους ερυθήματος, όμως οι ασθενείς με Ο.Ε. που οφείλεται στη σαρκοείδωση δεν εμφανίζουν πονόλαιμο με στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p<0.0001$). Αντίθετα, οι μυαλγίες οι οποίες παρατηρήθηκαν συχνότερα στην ομάδα της ιογενούς αιτίας, με στατιστική σημαντικότητα ($p<0.0001$), αναδεικνύονταν



χαρακτηριστική παράμετρος στη διάγνωση του οξώδους ερυθήματος ιογενούς αιτίας.

Τα συμπτώματα από τις αρθρώσεις (αρθραλγίες ή αρθρίτιδα) ήσαν σχετικά λιγότερα με αυτά του πυρετού. Το 40% περίπου των ασθενών είχε αρθραλγίες και μόλις το 11% είχε αληθινή αρθρίτιδα. Σημειώνεται ότι το 1/3 περίπου των ασθενών είχε οίδημα στα σφυρά και διδόταν η εντύπωση αρθρίτιδας. Αυτή η διάκριση περιφερικού οιδήματος και “πραγματικής” αρθρίτιδας πιθανόν να εξηγεί την διαφορά, η οποία υπάρχει στη μελέτη μας από την διεθνή βιβλιογραφία. Ο Löfgren το 1946 υποστηρίζει ότι το 57% των περιπτώσεών του είχε αρθρίτιδα⁽¹¹⁸⁾. Ο James το 1961 υποστηρίζει ότι η αρθρίτιδα είναι πολύ συχνή στο Ο.Ε. και ότι οι ασθενείς με σαρκοείδωση είχαν υψηλό ποσοστό αρθρίτιδας (70%) από ό,τι οι ασθενείς άλλων περιπτώσεων οξώδους ερυθήματος (36%)⁽¹⁵⁴⁾. Το 1971, ο Hannuksela υποστηρίζει το ίδιο και περιγράφει ότι τα 3/4 των ασθενών του με σαρκοείδωση και Ο.Ε. είχαν αρθρίτιδα⁽⁹⁾. Στην μελέτη μας μόνο το 13.5% των ασθενών με σαρκοείδωση είχε αρθρίτιδα, ενώ οίδημα των σφυρών είχε το 30% και αρθραλγίες είχε το 50% περίπου των ασθενών μας. Στην ομάδα της ιογενούς αιτίας το 10% είχε αρθρίτιδα, το 30% είχε οίδημα των σφυρών, ενώ το 65% περίπου είχε αρθραλγίες. Τα ίδια περίπου ποσοστά αναφέρονται και στις υπόλοιπες ομάδες της μελέτης μας. Φαίνεται, λοιπόν, ότι το οίδημα των σφυρών και οι αρθραλγίες αποτελούν συχνό εύρημα σ' όλες τις ομάδες των ασθενών, ενώ η αρθρίτιδα σχετικά σπάνιο εύρημα. Από την στατιστική ανάλυση των παραμέτρων αυτών φαίνεται ότι η αρθρίτιδα συσχετίζεται αρνητικά με την ομάδα της ιογενούς αιτίας ($p < 0.005$) και της μικροβιακής αιτίας ($p < 0.005$), ενώ συσχετίζεται θετικά με την ομάδα της σαρκοείδωσης ($p < 0.005$) αλλά και με την ομάδα της άγνωστης αιτίας ($p < 0.005$) και δεν συσχετίζεται με την ομάδα της κύησης-οιστρογόνων.

Αμυγδαλίτιδα παρατηρήθηκε στους περισσότερους ασθενείς με Ο.Ε. μικροβιακής αιτίας και από την στατιστική ανάλυση φαίνεται ότι αποτελεί χαρακτηριστική παράμετρο μιας ομάδας οξώδους ερυθήματος με στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p < 0.05$).

Άλλα κλινικά ευρήματα, όπως η φαρυγγίτιδα, η λεμφαδενοπάθεια, η σπληνομεγαλία και η ηπατομεγαλία, τα οποία παρατηρήθηκαν είτε συχνά (το πρώτο) είτε σπάνια (τα τρία τελευταία), μελετήθηκαν στατιστικά με την ίδια μέθοδο (χ^2 , με ανάλυση των υπολοίπων για πίνακες συνάφειας). Καμία από τις παραμέτρους αυτές δεν αναδείχθηκε χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα για μία μόνο ομάδα οξώδους ερυθήματος.



γ.Εργαστηριακά ευρήματα στους ασθενείς με Ο.Ε.

Η δοκιμασία mantoux φαίνεται ότι είναι αρνητική στην πλειονότητα των ασθενών με Ο.Ε. και σαρκοείδωση, με στατιστική σημαντικότητα ($p < 0.0001$). Το ίδιο εύρημα παρατηρείται και στην σαρκοείδωση χωρίς οξώδες ερύθημα. Είναι, λοιπόν, χαρακτηριστικό εύρημα της σαρκοείδωσης η αρνητική mantoux και φαίνεται ότι η παρουσία του οξώδους ερυθήματος δεν αλλάζει την συχνότητα θετικοποίησης της δοκιμασίας αυτής. Επίσης, η δοκιμασία mantoux βρέθηκε αρνητική στην πλειονότητα των ασθενών με Ο.Ε. οφειλόμενο στην κύηση ή στην λήψη οιστρογόνων αλλά χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Τα δεδομένα αυτά οδηγούν στην γνωστή άποψη ότι ανοσολογικοί μηχανισμοί (π.χ. καταστολή κυτταρικής ανοσίας) συμμετέχουν στις δύο ομάδες (σαρκοείδωσης-κύησης) με αποτέλεσμα η mantoux να είναι αρνητική σ' αυτές τις ομάδες.

Η ακτινογραφία θώρακα βρέθηκε παθολογική σ' όλους τους ασθενείς με σαρκοείδωση και με σημαντική στατιστική υπεροχή ($p < 0.0001$). Όμως, η παρουσία πυλαίων λεμφαδένων στην απλή ακτινογραφία θώρακα θεωρήθηκε από την αρχή διαγνωστική παράμετρος (κριτήριο) της σαρκοείδωσης και έτσι θεωρείται εξ ορισμού χαρακτηριστικό εύρημα στη διάγνωση του οξώδους ερυθήματος.

Η αναιμία και η λευκοκυττάρωση, οι οποίες παρατηρήθηκαν στο 12% και στο 17% αντίστοιχα των ασθενών με Ο.Ε., δεν βρέθηκαν στην ομάδα της σαρκοείδωσης και μάλιστα με σημαντική στατιστική διαφορά ($p < 0.001$). Στη μελέτη του Hannuksela⁽⁹⁾ η αναιμία αποτελεί σπάνιο εύρημα, ενώ η λευκοκυττάρωση, η οποία παρατηρήθηκε στο 20% των ασθενών, αποτελεί σχετικά συχνό εύρημα ίδιο με αυτό της δικής μας μελέτης.

Θρομβοκυττάρωση παρατηρήθηκε σε διάφορα ποσοστά στις διάφορες ομάδες οξώδους ερυθήματος με υπεροχή στην ομάδα της ιογενούς αιτίας, ενώ δεν υπάρχει σχετική αναφορά στη διεθνή βιβλιογραφία.

Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) δεν αναδεικνύονται σε χαρακτηριστικές παραμέτρους κάποιας ομάδας οξώδους ερυθήματος. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται διάφορα αποτελέσματα όσον αφορά την ΤΚΕ. 68% των ασθενών της μελέτης Hannuksela είχαν παθολογική την ΤΚΕ ($> 30 \text{ mm/h}$), ενώ δεν αναφέρονται αποτελέσματα για την CRP. Μεγαλύτερα ποσοστά παθολογικής ΤΚΕ αναφέρονται παλαιότερα στις μελέτες του Löfgren⁽¹¹⁸⁾ το 1948 και των Bloch και Schuppli⁽¹⁵⁹⁾, επίσης την ίδια περίοδο.

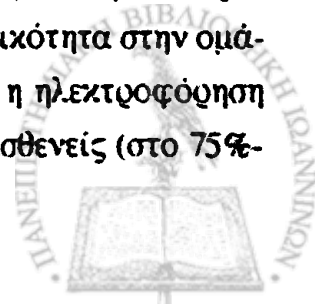


Οι τρανσαμινάσες ήσαν παθολογικές σε λίγους σχετικά ασθενείς με Ο.Ε. (9.2% κατά μέσο όρο) και κυρίως στην ομάδα της ιογενούς αιτίας με στατιστικά σημαντική διαφορά από τις άλλες ομάδες ($p=0.0042$). Από την άλλη μεριά, στις ομάδες της σαρκοειδωσης και της αγνώστου αιτίας οι τρανσαμινάσες είχαν αρνητική συσχέτιση ($p<0.001$). Στην διεθνή βιβλιογραφία για την SGOT αναφέρονται ίδια ποσοστά για το σύνολο των ασθενών με Ο.Ε. Υπάρχει όμως διαφορά όσον αφορά τις οριακές τιμές των ποσοστών για τις αιτιολογικές ομάδες οξώδους ερυθήματος. Στη δική μας μελέτη οι οριακές τιμές ήταν 2.2% μέχρι 40%, με την ομάδα της ιογενούς αιτίας να αντιστοιχεί στην μεγαλύτερη τιμή, ενώ στη μελέτη του Hannuksela οι αντίστοιχες τιμές ήταν 8% μέχρι 18% με την ομάδα της λοίμωξης από Υερσίνια στην μεγαλύτερη τιμή.

Η αλκαλική φωσφατάση (ALP) βρέθηκε αυξημένη μόνο σε 5 ασθενείς από τους 131 της μελέτης μας (ποσοστό 3.8%). Στη διεθνή βιβλιογραφία στη μελέτη του Hannuksela η ALP βρέθηκε σε μεγαλύτερη συχνότητα (13% κατά μ.ο. με όρια από 12%-24%). Στην ίδια μελέτη η αύξηση της SGOT και της ALP δεν συσχετίσθηκε με την σαρκοειδωση, αφού, στη βιοψία ήπατος σε 56 περιπτώσεις ασθενών με παθολογικές τρανσαμινάσες (ή και παθολογική ALP) βρέθηκαν 10 με αλλοιώσεις συμβατές μ' αυτή τη νόσο. Επίσης, 2 χρόνια νωρίτερα (το 1969) ο Selroos⁽¹⁰²⁾ βρήκε μόνο 3 ασθενείς με αυξημένη ALP από τις 167 περιπτώσεις σαρκοειδωσης χωρίς οξώδες ερυθήμα και σε κανέναν ασθενή αυξημένη την SGOT. Αυξημένη ALP, έχει βρεθεί σε ασθενείς με χρόνια σαρκοειδωση^(102,158). Φαίνεται, λοιπόν, ότι η παθολογική τιμή της ALP σπάνια βρίσκεται στους ασθενείς μας, σε αντίθεση με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας. Όμως, τα ευρήματά μας συμφωνούν με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας στο ότι οποιαδήποτε αύξηση αυτής της παραμέτρου δεν είναι ειδική για κάποια από τις υποκείμενες αιτίες οξώδους ερυθήματος.

Οι παράμετροι *monocytes* και A.S.O. δεν συσχετίσθηκαν στις διάφορες ομάδες οξώδους ερυθήματος, διότι θεωρήθηκαν από την αρχή διαγνωστικές παράμετροι της λοιμώδους μονοκυττάρωσης και της στρεπτοκοκκικής λοίμωξης αντίστοιχα.

Η ηλεκτροφόρηση των πρωτεϊνών του ορού βρέθηκε παθολογική σε αρκετούς ασθενείς με ιογενή λοίμωξη ή σαρκοειδωση και σε λίγους ασθενείς των άλλων ομάδων. Η παράμετρος αυτή δεν αναδείχθηκε χαρακτηριστική για μία μόνο ομάδα οξώδους ερυθήματος, όμως συσχετίζεται θετικά με στατιστική σημαντικότητα στην ομάδα ιογενούς αιτίας και σαρκοειδωσης. Στη διεθνή βιβλιογραφία, η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του ορού αναφέρεται παθολογική σε περισσότερους ασθενείς (στο 75%-

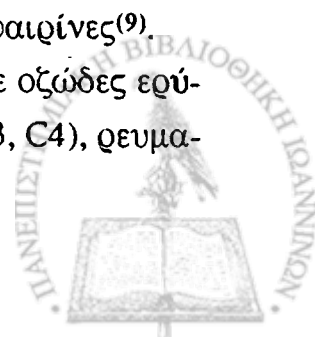


85% των ασθενών στις διάφορες ομάδες οξώδους ερυθρήματος στην μελέτη του Hannuksela το 1971⁽⁹⁾). Στην ίδια μελέτη, ανάλογη αύξηση παρατηρείται και στην επί μέρους ανάλυση της ηλεκτροφόρησης των πρωτεϊνών του ορού (ελάττωσης των λευκοματινών και αύξησης των α₂, β και γ-σφαιρινών), εκτός της ομάδας κύησης-οιστρογόνων στην οποία παρατηρούνται ίδια αποτελέσματα⁽⁹⁾). Αναλυτικότερα, ελαττωμένες αλβουμίνες βρέθηκαν στο 67% των ασθενών, ενώ στην μελέτη μας μόνο το 11.5% είχε ελαττωμένες αλβουμίνες. Αυξημένη α₂-σφαιρίνη βρέθηκε στο 70% των περιπτώσεων (100% σε λοίμωξη από Υερσίνια και στο 41% των ασθενών με Ο.Ε. άγνωστης αιτίας). Αντίθετα, στη δική μας μελέτη μόνο το 10.7% των ασθενών είχε αυξημένη την α₂-σφαιρίνη. Η β-σφαιρίνη ήταν αυξημένη κατά 30%, ενώ στη δική μας μελέτη μόνο στο 7.6% των ασθενών. Οι γ-σφαιρίνες ήσαν αυξημένες στο 30% των ασθενών της μελέτης Hannuksela, ενώ στη δική μας μελέτη στο 20% των ασθενών. Τέλος, σημειώνουμε ότι μεγαλύτερη υπεροχή χωρίς στατιστική σημαντικότητα στις διάφορες παραμέτρους της ηλεκτροφόρησης των ασθενών της μελέτης μας, είχαν οι ασθενείς της ιογενούς ομάδας, ενώ στην μελέτη του Hannuksela υπεροχή είχαν οι ασθενείς της ομάδας της στρεπτοκοκκικής λοίμωξης.

Φαίνεται, λοιπόν, ότι υπάρχουν διαφορές στα ευρήματά μας (όσον αφορά την συχνότητα παθολογικής ηλεκτροφόρησης) με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας. Όμως, δεν υπάρχει διαφορά όσον αφορά την ανάδειξη κάποιας χαρακτηριστικής παραμέτρου της ηλεκτροφόρησης των πρωτεϊνών του ορού για κάποια ομάδα οξώδους ερυθρήματος.

Οι ανοσοσφαιρίνες (IgG, IgA και IgM) προσδιορίστηκαν σε λίγους σχετικά ασθενείς με Ο.Ε. (23 από τους 131). Το 39% των ασθενών είχε αυξημένη την IgG, ενώ από τις άλλες ανοσοσφαιρίνες ένας μόνο ασθενής είχε παθολογική τιμή. Επίσης, 3 από τους 26 ασθενείς που ελέγχθηκαν για παρουσία κρυοσφαιρινών στον ορό του αίματός των τις είχαν θετικές (ποσοστό 11.5%). Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται περίπου ίδια ποσοστά αυξημένης IgG ανοσοσφαιρίνης (30%), όμως τα ευρήματά μας διαφέρουν όσον αφορά τις άλλες ανοσοσφαιρίνες. Ο Hannuksela αναφέρει ποσοστά 29% και 21% αύξησης των IgM και IgA ανοσοσφαιρινών αντίστοιχα, ενώ στη μελέτη μας, όπως αναφέρθηκε, ένας ασθενής από τους 23 είχε παθολογική (αυξημένη) IgM ανοσοσφαιρίνη. Από την άλλη μεριά κανένας ασθενής από τους 206 που ελέγχθηκαν για κρυοσφαιρίνες στην μελέτη του Hannuksela δεν είχε θετικές κρυοσφαιρίνες⁽⁹⁾.

Ανοσολογικός έλεγχος έγινε στους περισσότερους ασθενείς με οξώδες ερυθρήμα. Από την στατιστική ανάλυση των παραμέτρων: συμπλήρωμα (C3, C4), ρευμα-



τοιδή παράγοντας (RF), αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), βρέθηκε ότι μόνο η τελευταία παράμετρος συσχετίζεται θετικά, με στατιστική σημαντικότητα ($p < 0.001$), στην ομάδα της σαρκοείδωσης. Συγκριτικά αποτελέσματα με την διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν, καθ' όσον δεν έγινε τέτοια μελέτη.

δ. Υποτροπιάζον Οξώδες ερύθημα

Υποτροπιάζον Ο.Ε. διαπιστώθηκε στο 39% των ασθενών της μελέτης μας. Στις επί μέρους ομάδες οξώδους ερυθήματος υποτροπή υπήρχε σε ποσοστά από 20%-100% χωρίς στατιστική σημαντικότητα για κάποια ομάδα. Υποτροπή παρατηρήθηκε μετά πάροδο 6 μηνών μέχρι 30 χρόνων. Στη διεθνή βιβλιογραφία υποτροπιάζον Ο.Ε. παρατηρείται σε μικρότερα ποσοστά (14.6% στη μελέτη του Hannuksela το 1971 σε 343 περιπτώσεις Ο.Ε.⁽⁹⁾ και ίδια περίπου ποσοστά σε διάφορες μελέτες από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επίσης από τον Hannuksela⁽⁹⁾). Από την άλλη μεριά, στην ίδια μελέτη το μεσοδιάστημα μεταξύ δύο υποτροπιάζόντων οξωδών ερυθημάτων ήταν 5.6 χρόνια (από 2 μήνες-29 χρόνια), εύρημα που συμφωνεί με την δική μας διαπίστωση.



3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στα περισσότερα περιστατικά οζώδους ερυθήματος δεν βρέθηκε η γενεσιουργός αιτία. Σήμερα, η φυματίωση δεν είναι συχνή αιτία οζώδους ερυθήματος. Αντίθετα, η σαρκοείδωση και οι ιογενείς λοιμώξεις είναι οι συχνότερες αιτίες οζώδους ερυθήματος στη Β.Δ. Ελλάδα.

Υποτροπιάζον οζώδες ερύθημα παρατηρήθηκε σε μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων (περίπου 40%) και φαίνεται να σχετίζεται με όλες τις αιτιολογικές ομάδες του οζώδους ερυθήματος. Αντίθετα, η παρουσία πολλών αιτιολογικών παραγόντων σε ένα υποτροπιάζον οζώδες ερύθημα είναι πολύ σπάνια.

Από τα υποκειμενικά συμπτώματα, τα κλινικά σημεία και τα εργαστηριακά ευρήματα δεν φαίνεται να αναδεικνύονται κάποιες ιδιαίτερα χαρακτηριστικές (διαγνωστικές) παράμετροι για τους περισσότερους ασθενείς με οζώδες ερύθημα. Όμως, ο ξηρός βήχας και η δύσπνοια στην κόπωση, όταν προηγούνται του οζώδους ερυθήματος, ίσως μας οδηγούν στη διάγνωση της σαρκοείδωσης. Επιπλέον, οι μεν μυαλγίες αποτελούν χαρακτηριστική παράμετρο στο οζώδες ερύθημα ιογενούς αιτίας, η δε αμυγδαλίτιδα μας οδηγεί στη διάγνωση του οζώδους ερυθήματος στρεπτοκοκκικής αιτίας.

Τέλος, φαίνεται ότι για τους περισσότερους ασθενείς με οζώδες ερύθημα δεν απαιτείται εξονυχιστικός εργαστηριακός έλεγχος εκτός αν υπάρχει συγκεκριμένη κλινική ένδειξη.

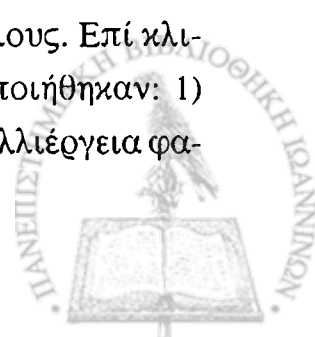


III. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία, στο γενικό μέρος, περιλαμβάνεται ανάλυση των απόψεων, που ίσχυαν κατά καιρούς για την έννοια και την επιδημιολογία του οξώδους ερυθήματος. Συνεχίζεται αναφορά πορισμάτων διαφόρων ερευνητών για την αιτιολογία και παθογένεια, την κλινική και παθολογοανατομική εικόνα, τις εργαστηριακές εξετάσεις, τη διάγνωση και τις βασικές αρχές θεραπείας του οξώδους ερυθήματος, καθώς και απόψεις για την πορεία και πρόγνωση αυτής της δερματικής εκδήλωσης. Έπειτα, με συντομία παρουσιάζονται οι απόψεις ερευνητών για το υποτροπιάζον οξώδες ερύθημα. Κατόπιν, στο ειδικό μέρος, αναφέρονται τα διαγνωστικά κριτήρια που υιοθετήσαμε για το οξώδες ερύθημα και για τους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες αυτού, το υλικό και τις μεθόδους που χρησιμοποιήσαμε για την αιτιολογική διάγνωση του οξώδους ερυθήματος, τα αποτελέσματα της έρευνας και συγκριτική διερεύνηση των αιτιολογικών, κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων μας σε σχέση με αντίστοιχα δεδομένα διαφόρων ερευνητών. Τέλος, διατυπώνονται ανάλογα συμπεράσματα από όλη την εργασία μας.

Σκοπός της έρευνάς μας ήταν να αναζητηθεί η αιτιολογία του οξώδους ερυθήματος στη Β.Δ. Ελλάδα.

Για τον σκοπό αυτό μελετήσαμε 132 ασθενείς με κλινική εικόνα οξώδους ερυθήματος, οι οποίοι προσήλθαν στην Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Ιωαννίνων, από τον Σεπτέμβριο του 1984 μέχρι τον Σεπτέμβριο του 1990. Στους 109 ασθενείς το οξώδες ερύθημα διαγνώσθηκε και ιστολογικά. Στους ασθενείς ανασκοπήθηκε το ατομικό και κληρονομικό ιστορικό, το ιστορικό αλλεργίας και λήψης φαρμάκων, έγινε πλήρης φυσική εξέταση και δερματοαντίδραση mantoux και πραγματοποιήθηκε εξονυχιστικός έλεγχος ήτοι: 1) απλή ακτινογραφία θώρακα, 2) αιματολογικός έλεγχος με προσδιορισμό Ht, Hb, λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, 3) μέτρηση της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, 4) βιοχημικός έλεγχος με προσδιορισμό των τρανσαμινασών, της αλκαλικής φωσφατάσης, του σακχάρου και ασβεστίου του ορού και 5) ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του ορού και γενική ούρων. Στους περισσότερους ασθενείς πραγματοποιήθηκε: 1) ανοσολογικός έλεγχος (CRP, RF, C3, C4, ANA), 2) ορολογικός έλεγχος (συγκολλητινοαντιδράσεις: ASO, Monotest, wright, widal, για σύφιλη), 3) Βιοψία επικουρικών σιελογόνων αδένων του χείλους. Επί κλινικών ενδείξεων σε διάφορο αριθμό περιπτώσεων (<50%) πραγματοποιήθηκαν: 1) ανίχνευση αντιγόνου Ηπατίτιδας Β (HbsAg), 2) δοκιμασία Kveim, 3) καλλιέργεια φα-



φυγγικού επιχρίσματος, 4) βιοψία ήπατος, 5) διαβρογχική βιοψία πνεύμονα και 6) οστεομυελική βιοψία. Τέλος, αρκετοί ασθενείς (περίπου 40%) υποβλήθηκαν σε οφθαλμολογική εξέταση για έλεγχο πρόσθιας ραγοειδίτιδας, κερατοεπιπεφυκίτιδας, ή χοριοαμφιβληστροειδίτιδας, δηλαδή για ευρήματα συμβατά με τη διάγνωση της σαρκοείδωσης.

Η πλειονότητα των ασθενών ήταν γυναίκες και η ηλικία των δύο φύλων κυμαίνονταν από 15-79 χρόνων. Το 38.6% των ασθενών εμφάνισε υποτροπιάζον οζώδες ερύθημα και κανένας απ' αυτούς δεν έπασχε από άλλη χρόνια νόσο. Το 10% των ασθενών ανέφερε ιστορικό αλλεργίας και το 8.3% των ασθενών είχαν συγγενείς 1ου βαθμού με ιστορικό οζώδους ερυθήματος. Η δερματοαντίδραση mantoux ήταν θετική στο 17% των ασθενών, όμως σε ένα μόνον ασθενή διαπιστώθηκε ενεργός φυματίωση και σε έναν άλλο πιθανή φυματίωση. Η διάγνωση της σαρκοείδωσης τέθηκε σε 37 ασθενείς (ποσοστό 28%) με θετική την ακτινογραφία θώρακα για πυλαία λεμφαδενοπάθεια και θετική (για την νόσο) είτε την βιοψία ενός τουλάχιστον πάσχοντος οργάνου (ήπατος ή χείλους ή πνεύμονα) είτε θετική την δοκιμασία Kveim. Δώδεκα ασθενείς εμφάνισαν εικόνα ιογενούς λοίμωξης, ενώ άλλοι 5 ασθενείς πιθανή ιογενή λοίμωξη αλλά συγχρόνως οι τελευταίοι έπαιρναν και αντιβιοτικά φάρμακα χωρίς να μπορεί να αποδοθεί το Ο.Ε. σ' αυτά. Η διάγνωση της λοιμώδους μονοπυρήνωσης τέθηκε σε έναν ασθενή, ενώ 2 ασθενείς εμφάνισαν εικόνα δυσεντερίας άγνωστης αιτίας. Πέντε ασθενείς είχαν σύνδρομο Αδαμαντιάδη- Behcet και ένας ασθενής (γυναίκα) είχε ευρήματα συμβατά με σ. Sjögren ή σαρκοείδωση. Οκτώ ασθενείς παρουσίασαν αυξανόμενους τίτλους A.S.O. και απ' αυτούς σε 4 βρέθηκε θετική για στρεπτόκοκκο η καλλιέργεια του φαρυγγικού επιχρίσματος. Σ' αυτούς τους 8 ασθενείς η κλινική τους συμπτωματολογία αποδόθηκε στον στρεπτόκοκκο. Σε 5 γυναίκες προηγήθηκε του οζώδους ερυθήματος λήψη οιστρογόνων και 8 γυναίκες ήσαν εγκυμονούσες στο 1^ο ή 2^ο τρίμηνο της κύησης. Στους υπόλοιπους 46 ασθενείς (ποσοστό 34.8%) δεν βρέθηκε ο αιτιολογικός παράγοντας.



IV. SUMMARY

Erythema nodosum (E.N.) is an inflammatory subcutaneous lesion of the skin which is characterized by painful bright red nodules of different size, that are mainly situated on the extended surfaces of the legs and particularly of the calves.

Studies have shown that most frequent factors for EN are sarcoidosis, streptococcal infections, Yersinia infection, some other infections and the use of contraceptives. However, in about the 1/5 of the EN cases the factor can't be detected.

In Greece there is not complete study concerning the aetiology of EN so far. Thus, the purpose of the investigation is to find the aetiological factors of EN in a wide area of Greece, the North West part of it. For this reason we've studied 132 patients who visited the University Hospital of Ioannina from Sept. 84 to Sept. 90 with a clinical picture of EN.

The individual and hereditary past history as well as the use of drugs were reviewed in all patients; in addition they underwent a complete physical examination and PPD test. The following tests were also performed; 1) chest X-Ray, 2) hematocrit, hemoglobin, white blood cells and platelets, 3) erythrocyte sedimentation rate 4) basic biochemical tests for serum transaminases, alkaline phosphatase and calcium 5) electrophoresis of serum proteins and 6 urinalysis.

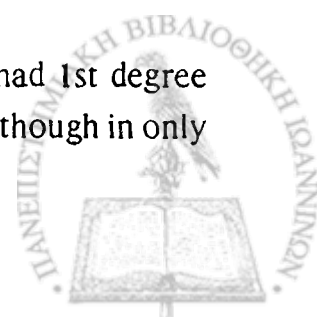
Most of the patients, (75-85%), underwent; 1) immunological tests consisting of the C-reactive protein, the rheumatoid factor, the C3 and C4 factors of the complement and the antinuclear antibodies, 2) serological tests for streptococciosis, mononucleosis, Brucellosis, salmonellosis and syphilis, 3) skin biopsy of the nodules, 4) labial minor salivary gland biopsy.

Less than 50% of patients, where it was necessary, underwent; 1) a detection of HbsAg, 2) a Kveim test, 3) a throat swab culture, 4) a liver biopsy, 5) a transbronchial lung biopsy (by fiberoptic bronchoscope), 6) a bone marrow biopsy.

Finally, several patients, about 40%, underwent an ophthalmological examination for anterior uveitis, ceratoconjunctivitis or chorioretinitis, findings compatible with the diagnosis of sarcoidosis.

From the analysis of the results it was observed that the majority of the patients were women (female/male: 5/1). The middle age of the patients was 41 ± 14 years and their age was ranged between 15-79 years old. Thirty nine percent of the patients showed a relapse of EN and none of them suffered from any other chronic disease.

Ten percent of the patients gave an history of allergy and 8% had 1st degree relatives with history of EN. PPD test was positive in 17% of the patients, though in only



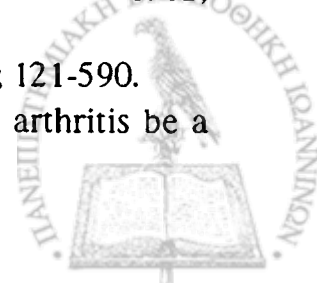
one patient active tuberculosis was detected and in another a diagnosis of possible tuberculosis was suspected. The diagnosis of sarcoidosis was set in 37 patients (28%). Twelve patients (9%), showed a picture of virus infection, while other 5 patients (4%), showed a picture of possible virus infection. These patients were also taking antibiotics so the precise aetiology of EN was doubtful. The diagnosis of infectious mononucleosis was set in one patient. Two other patients, the (1,5%), showed a picture of dysentery of unknown aetiology. Five patients (4%), had Adamantiadis-Behcet syndrome and one female patient had findings compatible with Sjögren syndrome or sarcoidosis. The diagnosis of streptococcal infection, was set in 8 patients (6%). Eight female patients were pregnant in the 1st or 2nd trimester and the EN was attributed to the pregnancy, since the rest of the examination didn't reveal any other factor. Furthermore in 5 women (4%), the use of estrogens had preceded the clinical picture and the EN was attributed to them. Finally, in 35% of the patients any aetiological factor for the EN was not revealed.

In conclusion, it seems that in many cases of EN the aetiological factor can't be found. Nowadays, sarcoidosis, virus infections and streptococcal infections are the most frequent causes for EN in the North West part of Greece. In contrast, tuberculosis, as well as Yersiniosis are rare causes for EN, in this part of Greece.

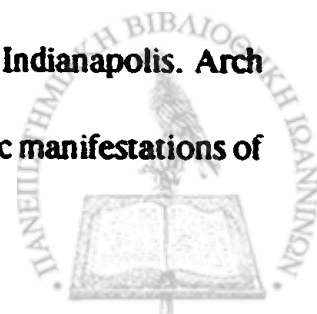


V. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

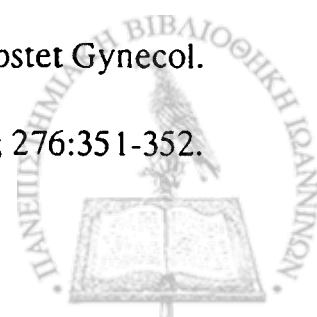
1. Willan R.: On cutaneous Diseases. London: Johnson ; 1798
2. Willan R. Cited by Vesey CMR, Wilkinson DS. Erythema nodosum (EN): a study of seventy cases. Br. J. Dermatology 1959; 71:139-155
3. Wilson E.: A practical and Theoretical Treatise on the diagnosis, pathology, and treatment of diseases of the skin. London: Churchill; 1842
4. Hebra F.: Exsudative Dermatosen Handb. sper. Path. u. Therap. (Virchow) 1860, III
5. Båfrerstedt B.: EN. migrans. Acta Derm Venereol. (Stockh). 1954; 34: 181-193.
6. Vilanova X., et al: Subacute nodular migratory panniculitis. Br. J. Dermatol. 1959; 71:45-50.
7. Hannuksela M.: EN. migrans. Acta Derm Venereol (Stockh). 1973; 53:313-7.
8. Förström L., Winkelmann R.K.: Grannulamatus panniculitis in EN. Arch. Dermatol. 1975; 111:335-340.
9. Hannuksela M.: EN. with special reference to sarcoidosis (dessertation). Ann. Clin. Res. 1971; 3 (suppl): 1-64.
10. Hannuksela M.: Erythema Nodosum. Clinics in Dermatology. Oct-Dec. 1986;4:88-95.
11. Michelson H.E.: EN. Arch. Dermatol. 1958; 77: 546-553.
12. Hellerström S.: EN. Acta Derm Venereol (Stockh). 1966; 46: 469-472.
13. Frank H., Metz J.: Immunofluorezenzmikroskopische untersuchungen bei EN. und vasculitis allergica. Z Hant Geschlechtskr. 1973; 48:419.
14. Niemi KM. Förström L., Hannuksela M., et al. Nodules on the legs. Acta Derm. Venereol (Stockh). 1977; 57: 145-154.
15. Agner E., Larsen J.H. Yersinia enterocolitica infection and sarcoidosis. Scand J. Respir Dis. 1979; 60: 230-234.
16. White JM. Jr: EN. Dermatol Clin. 1985; 3:119-127.
17. Luqmani RA., Dawes PT.: Yersinia arthritis with EN. Postgad Med. J. 1986; 62:45.
18. Mygind N., Thulin H.: Yersinia enterocolitica. A new cause of EN. Br. J. Dermatol. 1970; 82:351.
19. Morrison WM., Matheson JAB., Hutchison RB., et al: Salmonella gastroenteritis associated with EN. Br. Med. J. 1983; 286:765.
20. Grossman ME., Katz B.: Salmonella enteritidis enterocolitis: another cause of diarrhea and EN. Cutis. 1984; 34:402-403.
21. Hannu TJ., Leirisalo-Repo M. clinical picture of reactive salmonella arthritis J. Rheumatol. 1988; 15:1668-1671.
22. Ellis ME., Pope J., Mokashi A., et al: Campylobacter colitis associated with EN. Br. Med. J. 1982; 285:937.
23. Eastmond CJ., Reid TM.: Campylobacter enteritis and EN. Br. Med. J. 1982; 285:1421-1422.
24. Tami LF.: EN. associated with shigella colitis. Arch Dermatol 1985; 121-590.
25. Neithercut WD.; Hudson MA.; Smith CC. Can EN. and reactive arthritis be a



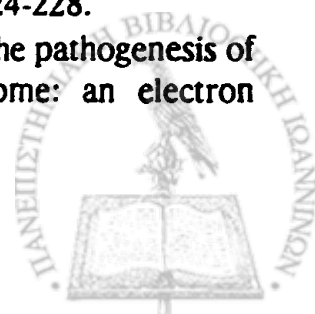
- sequel to shigella flexneri gastroenteritis? Scott Med. J. 1984; 197-199.
26. Daniels WB., Mac Marray FG.: Cat scratch disease: report of one hundred and sixty cases. JAMA 1954; 154:1247-1251.
 27. Carithers HA., Carithers CM., Edwards RO.: Cat-scratch disease. JAMA. 1969; 267 (2) 312- 316.
 28. Sundaresh KV., Madjar DD., Camisa C., Carvallo E.: Cat-scratch disease associated with EN. Cutis. 1986; 38 (5): 317-319.
 29. Ryan TJ., Wilkinson DS. Cutaneous vasculitis: angitis. In: Rook A, Wilkinson DS., Elding FJG, Champion RH, Burton JL; eds. Textbook of Dermatology 4th ed. Oxford. Blackwell Scient Publ. 1986; 1.121-1.185.
 30. Goldstein RS. EN. and Brucellosis. Br. Med. J. 1976; 1:809.
 31. Pérez Avellano JL., et al. Eritema nudoso y brucelosis. Med. Clin (Barc). 1988; 90:181.
 32. Alinovi A., Lui P., Benoldi D. Syphilis-still a cause of EN. Int J. Dermatol. 1983; 22:310-311.
 33. Silber TJ.; Kastrinakis M., Taube O.: Painful red leg nodules and syphilis: a consideration in patients with EN -like illness. Sex Transm. Dis. 1987; 14 (1):52-53.
 34. Derham RLJ., Owens GC., Wooldridge MAW. Leptospirosis as a cause of EN. Br. Med. J. 1976; 2:403-404.
 35. Mikkelsen VM. E.N. Arthritis Rheum. 1981; 24:246.
 36. Bondi EE., Lazarus GS. Panniculitis. In: Fitzpatrick TB; Eisen AZ., Wolff K., Freedberg IM., Austen KF.; eds., Dermatology in general medicine. 3d ed. Nueva York: McGraw-Hill, 1987; 1.131-1.151.
 37. Conget I; Mallolas J., Mensa J., Rovira M. EN. and Q fever Arch. Dermatol. 1987; 123:867.
 38. Kousa M., et al: EN. in chlamydial infection. Acta. Derm. Venereol (Stockh). 1980; 60:319-322.
 39. Soderstrom RM., Krull EA EN. A review Cutis. 1978; 21:806-810.
 40. Hellerström S. A contribution to the knowledge of lymphogranuloma inguinale (dissertation). Acta Derm Venereol [Suppl] (Stockh). 1929; 1:1-224.
 41. Sarner M., Wilson RJ. EN and psittacosis: report of five cases. Br. Med. J. 1965; 2:1469-1470.
 42. Cassell GH., Cole BC. Mycoplasmas as agents of human disease N. Engl. J. Med. 1981; 304:80-89.
 43. Smith CE.: Epidemiology of acute coccidioidomycosis with E.N. Am. J. Public Health. 1940; 30:600.
 44. Medeiros AA., Marty SD; Tosh FE. et al: EN. and Erythema multiforme as clinical manifestations of histoplasmosis in a community outbreak. N. Engl. J. Med. 1966; 274:415-420.
 45. Ozols IL., Wheat LJ. EN. in an epidemic of histoplasmosis in Indianapolis. Arch Dermatol. 1981; 117:709-712.
 46. Rosenthal J., Brandt KD., Wheat LJ., Slama TG. Rheumatologic manifestations of



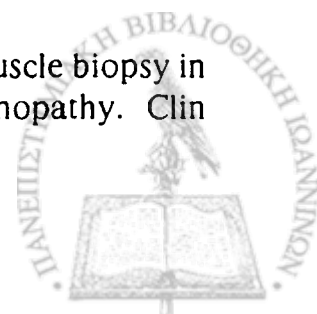
- histoplasmosis in the recent Indianapolis epidemic. *Arthritis Rheum.* 1983; 26:1.065-1.070.
47. Miller DD., Davies SF., Sarosi GA. EN and blastomycosis *Arch Intern. Med.* 1982; 142:1.839.
 48. Witorsch P. Utz JP.: North American blastomycosis. A study of forty patients. *Medicine.* 1968; 47:169.
 49. John H. Hicks: EN in patients with tinea pedis and onychomycosis *Southern Medical Journal.* 1977; 70 (1): 27-28.
 50. Dickey RF.: EN caused by trichophyton mentagrophytes granuloma (Kerion) *Cutis.* 1972; 9:679-682.
 51. Longmore HJA. Toxoplasmosis and EN. *Br.Med.J.* 1977;1:490.
 52. Harries AD., Taylor J. EN associated with invasive amoebiasis and giardiasis (letter) *Br.J. Dermatol.* 1986; 114:394.
 53. Bodansky HJ. EN and infections mononucleosis *Br. Med. J.* 1979; 2:1.263.
 54. Lorens-Terol J; Martinez-Roig A. EN associated with infection mononucleosis. *Helv. Pediatr. Acta.* 1983; 38 (1) 91-94.
 55. Maggiore G., Grifeo S., Marzani MD. EN and hepatitis B virus infection. *J. Am. Dermatol.* 1983; 9:602-603.
 56. Chiba S., Ikeda S., Agatsuma Y., et al: Active infection with cytomega-lovirus and herpes group viruses in children receiving corticosteroid therapy. *Tohoku J. Exp. Med.* 1972; 106:265.
 57. Linaker BD. EN presenting before inflammatory bowel disease. *Lancet.* 1977; 2:931.
 58. Gellert A., Green ES., Beck ER., Ridley CM. EN progressing to pyoderma gangrenosum as a complication of Crohn's disease. *Postgrad Med. J.* 1983; 59 (698):791-793.
 59. Mir-Madjlessi SH., Taylor JS., Farmer RG. Clinical course and evolution of EN and pyoderma gangrenosum in chronic ulcerative colitis: a study of 42 patients. *Am. J. Gastroenterol.* 1985; 80 (8):615-620.
 60. Brook PA.: EN-like lesions in chronic ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 1933; 209:233.
 61. Jacobs WH.: EN in inflammatory diseases of the bowel. *Gastroenterology.* 1959; 37:285.
 62. Kelley ML. Skin lesions associated with chronic ulcerative colitis. *Am. J. Dig. Dis.* 1962; 7:255.
 63. Sams WM Jr., Winkelmann RK.: The association of EN. with ulcerative colitis. *South Med. J.* 1968; 61:676.
 64. Mc Ewen C.: Arthritis accompanying ulcerative colitis. *Clin Orthop.* 1968; 57:9.
 65. Haim S., Friedman-Birnbaum R., Alroy G.: Cutaneous manifestations presenting prodromal symptoms of ulcerative colitis. Report of three cases. *Am J. Gastroenterol.* 1971; 56:157.
 66. Holcomb FD. EN associated with the use of an oral contraceptive *Obstet Gynecol.* 1965; 25(2):156-157.
 67. Matz MH: EN and contraceptive medication *N. Engl. J. Med.* 1967; 276:351-352.



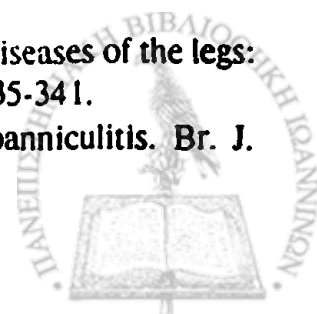
68. Baden HP., Holcomb FD.: EN from oral contraceptive. *Arch Dermatol.* 1968; 98:634-5.
69. Kirby JF., Kraft GH.: Oral contraceptives and EN *Obstet Gynecol.* 1972; 40:409.
70. Kariher DH: EN and oral contraception. *Obstet Gynecol.* 1973; 42:323-324.
71. Bombardieri S., Di Munno O., Di Punzio C. et al. EN associated with pregnancy and oral contraceptives. *Br Med. J.* 1977; 1:1509-1510.
72. Taaffe A., Finlay AY., Marks R.: EN and oral contraceptives. *Br. Med. J.* 1977; 2:1353.
73. Langer R., et al: EN associated with pregnancy. Case report *Eur J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* 1979; 9 (6) 399-401.
74. Adams DH., Hubscher SG., Scott DGI. Grannulomatus mastitis a rare cause of EN. *Postgrad. Med. J.* 1987; 63:581-582.
75. Chalmers RJG., Proctor SJ., Marks JM. EN and Hodgkin's disease. *Br. J. Dermatol.* 1982; 106:593-596.
76. Simons S., Azevedo SJ., Byrnes JJ. EN heralding recurrent Hodgkin's disease. *Cancer.* 1985; 56:1470-1472.
77. Akihiko Sato, et al: Non-Hodkgin's Lymphoma simulating EN. *The J. Dermatol.* 1983; 10:167-176.
78. Pinski JB., Stansifer PD: EN as the initial manifestation of leukemia. *Arch Dermatol.* 1964; 89:339-341.
79. Weinstein A., et al: EN in a patient with renal cell carcinoma treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *JAMA.* 1987; 258:3120-3121.
80. Di Giusto CA., Bernhard JD.: EN. provoked by hepatitis. B vaccine *Lancet.* 1986; 2:1.042.
81. BJ. Thomson and G. Nuki: EN following Typhoid vaccination. *Scott Med. J.* 1985; 30:173.
82. Chisholm JC., Hepner M.: Nitrofurantoin induced EN *J. National Med. Assoc.* 1981; 73 (1):59-61.
83. Stone RL.: EN. Following gold sodium thiomalate therapy. *Arch. Dermatol.* 1973; 107:602.
84. Grauer JL., et al: Erythème nouveau et hépatite cholestatique au cours d' un traitement par D-Pénicillamine. *Press Med.* 1983; 12:1.997.
85. Viraben R., Dupré A., EN following thalidomide therapy for Behcet's disease. *Dermatologica.* 1988; 176:107.
86. Kellet JK., et al: EN and circulating immune complexes in ane fulminans after treatment with isotretinoin. *Br. Med. J.* 1985; 290:820.
87. Keven G., et al: EN related to propylthiouracil treatment for thyroto-xicosis. *Isr. J. Med. Sci.*, 1985; 21:62-63.
88. Frayha RA., Nasr FW. EN. arthropathy complex as an initial presentation of Behcet's disease. Report of five cases. *J. Rheumatol.* 1978; 5:224-228.
89. Bang D.; Homma J; Saito T., Nakayawa S., Ueki H., Lee S.: The pathogenesis of vascular changes in EN. -like lesions of Behcet's syndrome: an electron



- microscopic study. *Hum Pathol.* 1987; 18 (11): 1172-1179.
90. Homma T., Bang D., Saito T., Nakayawa S., Ueki H., Lee S.: Ultrastructure of lymphocyte-mediated fat-cell lysis in EN-like lesions of Behcet's syndrome. *Arch. Dermatol.* 1987; 123 (12): 1650-1654.
 91. Kalbian VV., Challis MT.: Behcet's disease. Report of twelve cases with three manifesting as papilledema. *Am. J. Med.* 1970; 49:823.
 92. Cervia M., Pavodi A., Rebora A.: Chronic active hepatitis and Erythema Nodosum. *Arch Dermatol.* 1982; 118:878.
 93. Spätz SA.: EN in Sweet's syndrome. *Cutis* 1985; 35:327-330.
 94. Blaustein A., Monero A., Noguera J., de Moragas JM: Septal granulomatous panniculitis in Sweet's syndrome. Report of two cases. *Arch. Dermatol.* 1985; 121 (6):785-788.
 95. Goldberg JW, Lee ML, Sajjad SM. Giant cell arteritis of the skin simulating EN. *Ann Rheum. Dis.* 1987; 46: 706-708.
 96. Dux S. Grosskopf I., Rosenfeld JB.: Recurrent EN, arthritis and IgA nephropathy. *Dermatologica.* 1988; 176:293-295.
 97. Gouet D., Anquez M., Risse JF., Becq-Giraudon B. Association d' une maladie de Vogt-Koyanagi d' un syndrome de Gougerot-Sjögren et d' un érythème noueux. *Press. Med.* 1984; 13: 624.
 98. Löfgren S., Lundback H.: Bilateral hilar lymphoma syndrome (BHL) *Acta Med. Scand.* 1952; 142:259.
 99. Löfgren S., Primary pulmonary sarcoidosis. Early signs and symptoms. *Acta. Med. Scand.* 1953; 145:424.
 100. Siltzbach LE., Duberstein JL.: Arthritis in sarcoidosis. *Clin. Orthop.* 1968; 57:31.
 101. Blomgren SE. Conditions associated with EN. *N.Y. State J. Med.* 1972; 72:2302.
 102. Selroos O.: The frequency clinical picture and prognosis of pulmonary sarcoidosis in Finland. *Acta. Med. Scand.* 1969; [Suppl.]: 503:1.
 103. Sharma O.P.: Cutaneous sarcoidosis. Clinical features and management. *Chest* . 1972; 61:320.
 104. James DG: Sarcoidosis, In: Fitzpatrick TB; eds. *Dermatology in general medicine.* New York Mc Graw. Hill. 1971; p.1549.
 105. Viskum K., Thygesen K.: Vital prognosis in intrathoracic sarcoidosis. *Scand J. Respir. Dis.* 1972; 53:181.
 106. Hannuksela et al. The prognosis of acute untreated sarcoidosis. *Ann Clin Res.* 1979; 2: 57-61.
 107. Israel HL.: Prognosis of sarcoidosis. *Ann Intern. Med.* 1970; 73:1038.
 108. Gumpel JM. Johus CT., Shulman LE.: The joint disease of sarcoidosis *Ann. Rheum. Dis.* 1967; 26:194.
 109. Israel HL.: Sones M: Selection of biopsy procedures for sarcoidosis diagnosis. *Arch Intern. Med.* 1964; 113:255.
 110. Andonopoulos AP; et al.: The diagnostic value of gastrocnemius muscle biopsy in sarcoidosis presenting with erythema nodosum and hilar adenopathy. *Clin*



- Rheumatol. 1987; 6 (2): 192-196.
111. James DG. et al: Sarcoidosis, N.Y. Acad. Sci. 1976; 278:321.
 112. Favour CB., Sossman MC.: EN. Arch. Intern. Med. 1947; 80:435.
 113. Vesey CM., Wilkinson DS. Erythema nodosum: study of 70 cases. Br. J. Dermatol. 1959; 71: 139-155.
 114. Perry CB: the etiology of EN. Br. Med. J. 1944; 2:843
 115. Doxiadis SA: Etiology of erythema nodosum in children. Br. Med. J. 1949; 2:844.
 116. Gelpi AP. First-attack rheumatic fever in Arabs. Trop. Geogr. Med. 1971; 23:220.
 117. Kibel MA. EN in children. S. Afr. Med. J. 1970; 44:873.
 118. Löfgren S. EN: Studies on etiology and pathogenesis of 185 adult cases (dissertation). Acta Med. Scand. 1946; 124 (Suppl 174): 1-197.
 119. Ustvedt HJ. Further investigations concerning the relation between EN. and tuberculous. Tubercle 1947; 28: 247.
 120. Wallgren A.: EN and pulmonary tuberculosis. Lancet 1938; 1:359.
 121. Daw E. Recurrent EN of pregnancy. Br. Med. J. 1971; 2:44.
 122. Wetherill JH: Recurrent EN of pregnancy. Br. Med. J. 1971; 3:535.
 123. Löfgren S., Wablgrén F.: On the histopathology of erythema nodosum. Acta Derm Venereol. 1949; 29:1.
 124. Winkelmann RK. and Förström L. New observations in the histopathology of EN. Journal Invest. Dermatol. 1975; 65:441-446.
 125. Reed RJ et al. Disorders of the panniculus adiposus. Hum Pathol. 1973; 4:219.
 126. De Moragas JM. Nodules on the leg syndromes. In: Fitzpatrick TB; eds. Dermatology in general medicine. New York, McGraw-Hill. 1971; p. 1471.
 127. Ahvonen P. Human yersinosis in Finland: I. Bacteriology and Serology. Ann. Clin. Res. 1972; 4:30-38.
 128. Ahvonen P., Sievers K. Yersinia enterocolitica infection associated with brucellaagglutinin: clinical features of 24 patients. Acta Med. Scand. 1969; 185: 121-125.
 129. Refvem O., Bjornstad RT., Loe K. The ornithosis complement fixation test in sarcoidosis. Ann NY. Acad. Sci. 1976; 278:225-232.
 130. Agner E., Larsen JH. Yersinia enterocolitica infection and sarcoidosis. Scand J. Respir Dis. 1979; 60:230-234.
 131. Båfrerstedt B. EN. migrans. Acta Derm. Venereol (Stockh). 1968; 48: 381-384.
 132. Hannuksela M. EN. migrans. Acta Derm Venereol (Stockh). 1973; 53:313-317.
 133. Förström L., Hannuksela M. Antituberculous treatment of erythema induratum Bazin. Acta Derm. Venereol (Stockh). 1970; 50:143
 134. Ryan TJ., Wilkinson DS. Cutaneous Vasculitis: "angitis". In: Rook A., Wilkinson DS., Ebling FJG; eds. Textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1979: 993-1037.
 135. Montgomery H., O' Leary PA., Baker NW. Nodular vascular diseases of the legs: erythema induratum and allied conditions. JAMA. 1945; 128:335-341.
 136. Vilanova X., Pinol Aguade J. Subacute nodular migratory panniculitis. Br. J.



- Dermatol. 1959; 71:45-50.
137. De Moragas J.M. Disorders of subcutaneous tissue: panniculitis. In: Fitzpatrick TB; eds. *Dermatology in general medicine*. New York McGraw-Hill. 1979; 784-794.
 138. Voegtlin R. et al. Les manifestations cutanées des pancreatites aiguës. *Strasbourg Med.* 1962; 13: 363-373.
 139. Morgan GJ. Panniculitis and EN. In: Kelley WN, Harris ED Ruddy S., Sledge CB; eds. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia WB Saunders. 1985; 1178-1182.
 140. Schulz EJ. and Whiting DA. Treatment of EN and nodular vasculitis with potassium iodide. *Br. J. Dermatol.* 1976; 94:75-78.
 141. Horio T. et al. Potassium iodide in the treatment of EN and nodular vasculitis. *Arch. Dermatol.* 1981; 117:29-31.
 142. Wallace SL. EN. treatment with colchicine. *JAMA.* 1967; 202: 1056.
 143. Brown CH., Achkar E.: Azathioprine therapy for inflammatory bowel disease. A preliminary report. *Am. J. Gastroenterol* 1970; 54:363.
 144. Wilson JW., Plunket OA.: *The fungous diseases of man*. Barkeley, Univ. of Calif. Press. 1965 p. 29.
 145. Hochleitner H.: Zur Klinik des Erythema nodosum. *Derm Wschr.* 1963; 147:418.
 146. James DG: Erythema nodosum. *Brit. Med. J.* 1961; 1:853.
 147. Johnson CC, Hanson NO, Good CA.: E.N. The possible significance of associated pulmonary hilar adenopathy. *Ann. Intern. Med.* 1951; 34:983.
 148. Löfgren S: False positive seroreactions for syphilis in connection with E.N. *Acta Dermatovener (Stockholm)*. 1946; 26:243
 149. Putkonen T: Symptomenkomplexe der beginnenden Sarkoidose. *Arch Klin. Exp. Derm.* 1966; 227:116.
 150. Macpherson P: The changing pattern of E.N. in the Western Highlands. *Tubercle.* 1967; 48:54.
 151. Souck CE: On the provocative effect of synthetic estrogen on erythema nodosum. *Acta Allerg (Kobenhavia)*. 1949; 2:268.
 152. Emberg H: EN and tuberculosis. *Amer J. Dis. Child.* 1933; 46:1297
 153. Macpherson P: EN in Argyll. *Tubercle.* 1961; 42: 341.
 154. James DG: EN *Brit. Med. J.* 1961; 1:353.
 155. Macpherson P: A survey of EN in rural community between 1954 and 1968. *Tubercle.* 1967; 48:54.
 156. Löfgren S: Age distribution of erythema nodosum. *Acta Med. Scand.* 1950; 136:241.
 157. Doxiadis SA: EN in children. A review *Medicine (Balt)*. 1951; 30:283.
 158. Ingestad R, Tryding N: Serum proteins and liver function in sarcoidosis. *Acta Med. Scand.* 1966; 180:449.
 159. Bloch W, Schuppli R: Untersuchungen an 132 Fällen von Erythema nodosum. *Dermatologica (Basel)*. 1948; 97:Suppl; 1:11.
 160. International Study Group for Behcet's disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-80.

