

Диференциална диагноза на еритродермиите при възрастни

К. Семкова, Ж. Казанджиева, С. Марина

Катедра по дерматология и венерология, Медицински университет – София

Differential Diagnosis of Erythroderma in Adults

K. Semkova, J. Kazandjieva, S. Marina

Department of Dermatology and Venereology, Medical University – Sofia

Резюме

Еритродермията е реактивно възпалително състояние на кожата, което може да се развие при почти всички инфламаторни, някои инфекциозни и някои малигнени заболявания. При възрастни най-чести са псориазис, atopичен дерматит, кожен Т-клетъчен лимфом и лекарствени реакции, и в по-редки случаи – саркоидоза, дерматомиозит, хиперееозинофилни синдроми и др. При неустановен тригериращ

фактор еритродермията се определя като идиопатична. Изясняването на подлежащото състояние определя диагностичния подход и терапевтичното поведение. Въпреки че това е предизвикателство, някои клинични и лабораторни характеристики могат да насочат клинициста към правилната диагноза.

Ключови думи: еритродермия, диференциална диагноза

Abstract

Erythroderma is a reactive, inflammatory skin disorder which could result from almost all inflammatory, some infectious and some malignant diseases. In adults, the commonest causes for erythroderma are psoriasis, atopic dermatitis, cutaneous T-cell lymphoma and drug reactions. Rarer causes include sarcoidosis, dermatomyositis, hypereosinophilic syndromes, etc. In case the trigger remains uniden-

tified, the erythroderma is defined as idiopathic. The diagnostic and therapeutic approach depends on elucidation of the underlying condition. Even though this might be challenging, there are several clinical and laboratory characteristics to lead the clinician to the correct diagnosis.

Keywords: erythroderma, differential diagnosis

Еритродермията е възпалително състояние, което засяга повече от 90% от общата повърхност на кожата. Клинично се проявява с еритем и различна по характер и степен десквамация. Еритродермията е потенциално животозастрашаваща, тъй като е свързана с усложнения като хипотермия, електролитен и воден дисбаланс, хипоалбуминемия, сърдечна недостатъчност и повишен риск от развитие на септицемия.

Етиология

Еритродермията е реактивен процес, който може да се развие при почти всички инфламаторни, някои инфекциозни и някои малигнени заболявания. При неустановен тригериращ фактор се определя като идиопатична. Изясняването на подлежащата патология при еритродермията е едно от най-големите предизвикателства в дерматологията, което

има значително прогностично и терапевтично значение.

Почти всички дерматози могат да прогресират до еритродермия (табл. 1). Най-чести при възрастни са псориазис, atopичен дерматит, кожен Т-клетъчен лимфом и лекарствени реакции, и в по-редки случаи – саркоидоза, дерматомиозит, хиперезинофилни синдроми и др. [1–4]. При новородени еритродермия най-често се развива в резултат на генодерматози, ихтиози, имунодефицитни състояния и инфекции [5].

Специфични характеристики на подлежащата патология

Еритродермията е полиетиологичен и мономорфологичен процес. Подлежащото заболяване обикновено определя диагностичния подход и терапевтичното поведение. При изяснени подлежащи дерматози или лекарствена анамнеза не се налага провеждане на обширни изследвания за определяне на най-подходящата терапия, тъй като тя е съответстваща на самото заболяване. Не трябва да се забравя обаче, че в някои случаи еритродермията може да се развие *de novo* от друг триггер, независимо от налично доказано кожно заболяване.

Въпреки общата клинична картина, специфична информация за подлежащия процес могат да дават някои допълнителни характеристики.

Псориазис

Псориазисът е най-често срещан в групата на еритродермии от дерматологичен произход. Според различни клинични и епидемиологични проучвания честотата на подлежащ псориазис е от 30 до 55% [1–4]. Пациентите най-често са с доказан *Psoriasis vulgaris* и епизодът се провокира от емоционален стрес, развитие на съпътстващо заболяване или преустановяване

на системна терапия с кортикостероиди или метотрексат. Ключови морфологични характеристики за диагнозата са нокътните промени, пахионихията и палмоплантарната кератодермия [2, 6, 7]. Хистологичната находка в повечето случаи е променена, но към диагнозата насочват супрапапиларното изтъняване на епидермиса, неутрофилната екзоцитоза и едемът в папиларната дерма [8].

Атопичен дерматит/екзема

Всички видове дерматит могат да прогресират до еритродермия, включително атопичен, контактен и себорейен. При пациентите в напреднала възраст най-честа причина е стазната екзема, докато при по-младите пациенти това е атопичният дерматит. Еритродермичната екзема представлява около 10% от всички случаи на еритродермия. При еритродермичната екзема, подобно на псориазиса, обикновено има анамнеза за предшестващи лезии и поставена диагноза. Специфични характеристики са силен сърбеж, вторични ексориации, в комбинация еозинофилия и повишени серумни нива на IgE [9].

Лекарствени реакции

Множество лекарства са асоциирани с развитие на еритродермия. Най-честите са карбамазепин, антибиотици, алопуринол и невролептици. Високата честота на реакции към карбамазепин може да се дължи на генетично определена хиперсензитивност към лекарството [3]. Лекарствено асоциираната еритродермия се среща по-често при деца и при носители на HIV в сравнение с общата популация пациенти [3, 7]. В проучване при 82 пациенти еритродермията от лекарства е била свързана с повишена температура и хиперезинофилия [2]. Трябва да се подчертае обаче, че хиперезинофилията не е специфична находка, тъй като може

Таблица 1. Етиологични причини за развитие на еритродермиите по честота

Етиологични причини за развитие на еритродермиите по честота		
Чести	Редки	Много редки
Псориазис	Други екзема	Лихен планус
Атопичен дерматит	Питириазис рубра пиларис	Еритродермии от инфекциозен произход
Лекарствени реакции	Паранеопластични	Еритродермии при съединителнотъканни заболявания
Кожен Т-клетъчен лимфом	Еритродермии при булозни дерматози	Вродени ихтиози
Идиопатична еритродермия		Graft-versus-host disease

да се открие и при псориазис, екзема и кожен Т-клетъчен лимфом, а в редки случаи и при хиперозинофилни синдроми.

Обривът при лекарствено-индуцираната еритродермия обикновено започва de novo, най-често като морбилиформен или скарлатиниформен екзантем, първоначално в гънките или по трункуса и крайниците. Често обривите с лекарствена генеза се придружават от патологична хематологична находка или данни за хепатит и/или нефрит.

Прогнозата обикновено е добра. При спиране на suspectния медикамент лезиите преминават за 2–6 седмици без нови рецидиви [2]. В редки случаи, при съпътстващи прояви на хиперсензитивност, може да настъпи екзистус [4].

Кожен Т-клетъчен лимфом и други злокачествени заболявания

Кожният Т-клетъчен лимфом, и по-специално синдромът на Сезари, е най-честият подлежащ неопластичен процес при еритродермиите. В различните проучвания честотата му варира между 2 и 10% [1–4]. По-рядко може да се развие еритродермия при малигнени заболявания на вътрешните органи и кръвта – като лимфом на Ходжкин, левкемии, миелодисплазии, карцином на дебелото черво [10], бърбреците [11] или черния дроб [12].

Към специфичните клинични характеристики, отгиферениращи кожния Т-клетъчен лимфом от инфламаторните дерматози, спадат изразената лимфаденопатия и циркулиращите атипични Т-лимфоцити [2]. Диференциално-диагностични при хистологично изследване са микроабсцесите на Путрие, атипичните лимфоцити, изразеният лимфоцитен инфилтрат в дермата, отношение CD8:CD3 в епидермиса <10%, повишеното отношение CD4/CD8 и положителен резултат за CCR10 [8, 13]. Могат да се наблюдават и неспецифични симптоми, асоциирани със злокачественото заболяване, като загуба на тегло, уморяемост и обща отпадналост.

Едни от най-съвременните методи за диагностициране на кожен лимфом при наличие на еритродермия са мултипараметровата флуоцитометрия, при която се идентифицират специфични антигени на повърхността на атипичните Т-лимфоцити, и молекулярните биологични техники, при които се идентифицира пренареждане на Т-клетъчния рецептор при клонална Т-клетъчна популация в кожата и кръвта [14].

Диагностицирането на кожен Т-клетъчен лимфом при пациенти с еритродермия е от из-

ключителна важност за започване на подходящо лечение. В ерата на лечение с биологични средства е необходимо да се докаже или изключи диагнозата лимфом преди започване на терапия [15].

Питириазис рубра pilaris

Еритродермичните форми на питириазис рубра pilaris (ПРП) могат да се проявят в детска или средна възраст. Характерно при подлежаща ПРП е наличието на фоликуларни кератотични папули на колената, лактите, гърба на дланите и пръстите на краката. Кожата обикновено има оранжев оттенък, с острови от незасегната кожа и палмоплантарна хиперкератоза с подобен оранжев цвят [16].

Булозни дерматози

От булозните дерматози еритродермия най-често се развива при Pemphigus foliaceus [17, 18]. Обикновено предхождащи са импетигоподобни лезии по лицето и трункуса.

В литературата са описани и случаи на еритродермичен булозен пемфигус [19, 20], паранеопластичен пемфигус [21], болест на Hailey-Hailey [22]. Диагнозата се потвърждава чрез директно имунофлуоресцентно изследване на кожа и индиректна имунофлуоресценция с наличие на циркулиращи антитела към компоненти на базалната мембрана в периферната кръв.

Лихен планус

Лихен планус е често срещана инфламаторна дерматоза, но рядко води до развитие на еритродермия. Клиничната прогресия може да се дължи на неконтролиране на заболяването или екзацербация след прием на медикаменти. Отгиференирането на лихен планус от лихеноидна лекарствена реакция е трудно, защото няма точни клинични и хистологични критерии. Лихеноидните лекарствени реакции обикновено се появяват при средна възраст 66 години. В повечето случаи са генерализирани, могат да имат някои белези на псориазис или атопичен дерматит и не засягат лигавиците. Лихен планус се развива най-често на средна възраст 50 години. В някои случаи може да се наблюдава характерен обрив от плоски, полигонални, ливидни папули, както и засягане на лигавиците [23].

Еритродермии от инфекциозен произход

Дерматофитози

Дерматофитозите рядко се представят с еритродермия. При клинично съмнение за дерматофити трябва да се направят съответните изследвания за микроскопско и културелно потвърждаване [24].

Скабиес

Крустозната форма на скабиес може да се изяви с клиничната картина на еритродермия в комбинация с характерните хиперкератоза на длани и стъпала и задебеляване на ноктите [25]. Диагнозата трябва да се обсъжда главно при имунокомпроментирани пациенти. При съмнение е необходимо да се направи микроскопско изследване.

Инфекция с HIV

Изразената имуносупресия и приемът на множество медикаменти са основните причини за развитие на еритродермия при HIV-инфектирани пациенти. При заразените пациенти, за разлика от HIV-негативната популация, най-честата причина за еритродермия са лекарствата, следвани от псориазис и дерматит [7]. В районите с висока честота на HIV-инфекция е препоръчително да се провежда серологично изследване при млади мъже с еритродермия. В допълнение, в литературата има единични съобщения за развитие на еритродермия при лечение със специфична анти-HIV терапия [26], като например efavirenz [27], nevirapine [28, 29] и indinavir [30].

Клиничната картина може да е типична за еритродермия или атипична. Описана е и пигментна форма, или „псевдо-синдром на Сезари“, наподобяваща лимфом [31, 32]. Тя се развива в терминалния стадий на инфекцията и се характеризира с наличие на CD8 + клетъчен инфилтрат в дермата без атипизъм и без епидермотропизъм.

Идиопатична еритродермия

Въпреки разширения етиологичен скрининг, при някои пациенти не може да се установи причината за развитие на еритродермия. Тези идиопатични случаи са около 10% от всички пациенти (между 7% и 46% в различните проучвания) [2] и за тях се използва терминът red-man syndrome. Тази терминология обаче трябва да се избягва, тъй като в медицината с това понятие се обозначава и специфична лекарствена реакция при прием на ванкомицин [33].

Пациентите с идиопатична еритродермия най-често са мъже в напреднала възраст. Състоянието може да претърпи спонтанно обратно развитие без рецидиви или да прогресира до позната дерматоза. Основните три причини за развитие на това състояние са сенилен атопичен дерматит, прием на лекарства или пре-лимфом [34]. Пациентите с хронична, персистираща еритродермия са с повишен риск от развитие на кожен Т-клетъчен лимфом и трябва да бъдат проследявани във времето.

Книзопус

1. Yuan, X. Y., Guo, J. Y., Dang, Y. P., et al. Erythroderma: A clinical-etiological study of 82 cases. *Eur J Dermatol.*, 2010; 20: 373–377.
2. Khaled, A., Sellami, A., Fazaa, B., et al. Acquired erythroderma in adults: a clinical and prognostic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2010; 24: 781–788.
3. Akhyani, M., Ghodsi, Z. S., Toosi, S., Dabbaghian, H. Erythroderma: a clinical study of 97 cases. *BMC Dermatol.*, 2005; 9: 5.
4. Li, J., Zheng, H. Y. Erythroderma: a clinical and prognostic study. *Dermatology*, 2012; 225: 154–162.
5. Fraitag, S., Bodemer, C. Neonatal erythroderma. *Curr Opin Pediatr.*, 2010; 22: 438–444.
6. Rym, B. M., Mourad, M., Bechir, Z., et al. Erythroderma in adults: a report of 80 cases. *Int J Dermatol.*, 2005; 44: 731–735.
7. Morar, N., Dlova, N., Gupta, A. K., et al. Erythroderma: a comparison between HIV positive and negative patients. *Int J Dermatol.*, 1999; 38: 895–900.
8. Ram-Wolff, C., Martin-Garcia, N., Bensussan, A., et al. Histopathologic diagnosis of lymphomatous versus inflammatory erythroderma: a morphologic and phenotypic study on 47 skin biopsies. *Am J Dermatopathol.*, 2010; 32: 755–763.
9. Frenk, E., Gueissaz, F., Vion, B. Senile erythroderma with serum hyper-IgE. *Dermatologica*, 1991; 183: 72–73.
10. Chong, V. H., Lim, C. C. Erythroderma as the first manifestation of colon cancer. *South Med J.*, 2009; 102: 334–5.
11. Keqiang, Y., Cheng, L., Zhonghua, X., et al. Renal cell carcinoma presenting as exfoliative dermatitis (erythroderma) – a case report. *Clin Nephrol [Epub ahead of print]*. 2012.
12. Peng, C. Z., How, C. K., Chen, S. C., Chern, C. H. A man with hepatocellular carcinoma presenting as erythroderma. *Dig Liver Dis.*, 2011; 43: e28.
13. Miyagaki, T., Sugaya, M. Erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: how to differentiate this rare disease from atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.*, 2011; 64: 1–6.
14. Bernengo, M. G., Quaglino, P. Erythrodermic CTCL: updated clues to diagnosis and treatment. *G Ital Dermatol Venereol.*, 2012; 147: 533–544.
15. Zattra, E., Belloni Fortina, A., et al. Erythroderma in the era of biological therapies. *Eur J Dermatol.*, 2012; 22: 167–171.
16. Rothe, M. J., Bialy, T. L., Grant-Kels, J. M. Erythroderma. *Dermatol Clin.*, 2000; 18: 405–415.
17. Miyakura, T., Yamamoto, T., Okubo, Y. Pemphigus foliaceus with prominent neutrophilic pustules initially presenting as erythroderma. *Clin Exp Dermatol.*, 2009; 34: e46–9.
18. Connolly, E. A., Aber, C., Kleiner, G., et al. Generalized erythrodermic pemphigus foliaceus in a child and its successful response to rituximab treatment. *Pediatr Dermatol.*, 2007; 24: 172–176.
19. Amato, L., Gallerani, I., Mei, S. Erythrodermic bullous pemphigoid. *Int J Dermatol.*, 2001; 40: 343–346.

20. Alonso-Llamazares, J., Dietrich, S. M., Gibson, L. E. Bullous pemphigoid presenting as exfoliative erythroderma. *J Am Acad Dermatol.*, 1998; 39: 827–830.
21. Fukumoto, T., Shiroyama, Y., Niizeki, H., et al. Paraneoplastic pemphigus presenting as erythrodermic lichenoid dermatitis with concomitant features of pemphigus foliaceus. *J Dermatol.*, 2007; 34: 645–649.
22. Marsch, W. C., Stüttgen, G. Generalized Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol.*, 1978; 99: 553–560.
23. Rose, A. E., Patel, U., Chu, J., et al. Erythrodermic lichen planus. *Dermatol Online J.*, 2011; 17: 26.
24. Gupta, R., Khera, V. Erythroderma due to dermatophyte. *Acta Derm Venereol.*, 2001; 81: 70.
25. Mehta, V., Balachandran, C., Monga P., et al. Images in clinical practice. Norwegian scabies presenting as erythroderma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.*, 2009; 75: 609–10.
26. Salami, T. A., Enahoro, Oziegbe, O., Omeife, H. Exfoliative dermatitis: patterns of clinical presentation in a tropical rural and suburban dermatology practice in Nigeria. *Int J Dermatol.*, 2012; 51: 1086–1089.
27. Zhang, J. C., Sun, Y. T. Efavirenz-induced exfoliative dermatitis. *Scand J Infect Dis.*, 2013; 45: 70–72.
28. Bhandarkar, A. P., Kop, P. B., Pai, V. V. Nevirapine induced exfoliative dermatitis in an HIV-infected patient. *Indian J Pharmacol.*, 2011; 43: 738–789.
29. Ramírez-Hernández, M., Sánchez-Sierra, B., Martínez-Escribano, J. A. Widespread vitiligo after erythroderma caused by nevirapine in a patient with AIDS. *Acta Derm Venereol.*, 2007; 87: 442–3.
30. Rietsema, W. J. Fever, erythroderma, abdominal pain, and renal failure following initiation of indinavir therapy. *Clin Infect Dis.*, 1997; 25: 1268–9.
31. Picard-Dahan, C., Le Guyadec, T., Grossin, M., et al. Pigmented erythroderma in AIDS. 5 cases. *Ann Dermatol Venereol.*, 1996; 123: 307–13.
32. Janier, M., Katlama, C., Flageul, B., et al. The pseudo-Sézary syndrome with CD8 phenotype in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med.*, 1989; 110: 738–740.
33. Myers, A. L., Gaedigk A., Dai, H., et al. Defining risk factors for red man syndrome in children and adults. *Pediatr Infect Dis J.*, 2012; 31: 464–468.
34. Botella-Estrada, R., Sanmartín, O., Oliver, V., et al. Erythroderma. A clinicopathological study of 56 cases. *Arch Dermatol.*, 1994; 130: 1503–1507.