

Aleksandra Kamińska-Sobczak^{1,2}, Ewelina Karska¹,
Agata Lange¹, Dorota Kardas-Sobantka¹

Otrzymano: 18.11.2020
Zaakceptowano: 12.03.2021
Opublikowano: 04.06.2021

Rumień guzowaty u dziecka w przebiegu zakażenia *Salmonella* Enteritidis

Erythema nodosum in a child with *Salmonella* Enteritidis infection

¹ Oddział Dziecięcy Pabianickiego Centrum Medycznego Sp. z o.o., Pabianice, Polska

² Zakład Żywienia i Epidemiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Aleksandra Kamińska-Sobczak, Oddział Dziecięcy, Pabianickie Centrum Medyczne, ul. Jana Pawła II 68, 95-200 Pabianice, tel.: +48 42 225 36 36, e-mail: aleksandra.kaminska@stud.umed.lodz.pl

Streszczenie

W pracy omówiony został przypadek rumienia guzowatego (*erythema nodosum*) u niespełna 2-letniego chłopca diagnozowanego z powodu gorączki oraz zmian skórnych na wyprostnych częściach podudzi. W toku pogłębionego wywiadu oraz rozszerzonej diagnostyki ustalono, że przyczyną objawów było zakażenie *Salmonella* Enteritidis. Chorobę tę rzadko obserwuje się w populacji dziecięcej, szczególnie przed 2. rokiem życia. Klinicznie objawia się ona występowaniem małych, bolesnych, czerwono-fioletowych guzów podskórnych, zlokalizowanych głównie na kończynach dolnych. W dostępnym piśmiennictwie opisano zaledwie kilka przypadków korelacji rumienia guzowatego ze wskazanym serotypem bakterii *Salmonella*. Przypomnienie lekarzom podstawowej opieki zdrowotnej oraz pediatrom podstawowych informacji na temat możliwego przebiegu schorzenia umożliwi wcześniejsze rozpoczęcie diagnostyki różnicowej oraz szybsze wdrożenie prawidłowego leczenia.

Słowa kluczowe: rumień guzowaty, salmonelloza, zapalenie tkanki podskórnej, biegunka

Abstract

The paper discusses a case of erythema nodosum in an almost 2-year-old boy diagnosed for fever and skin lesions on the extensor parts of the lower legs. Extended medical history and diagnosis allowed to identify *Salmonella* Enteritidis as the culprit of symptoms. This entity is rarely found in the paediatric population, especially in children <2 years of age. It clinically manifests with small, painful, red to purple subcutaneous nodules, mostly developing in the lower extremities. Only few cases of correlation between erythema nodosum and this serotype of *Salmonella* have been described in the available literature. Reminding general practitioners and paediatricians of the basic information about the possible course of the disease will allow for earlier differential diagnosis and more rapid and appropriate treatment.

Keywords: erythema nodosum, salmonellosis, panniculitis, diarrhoea

WSTĘP

Rumień guzowaty (*erythema nodosum*, EN) jest reakcją nadwrażliwości, która może być wywołana przez wiele różnych czynników, najczęściej infekcyjnych. W 1798 roku chorobę tę opisał po raz pierwszy angielski dermatolog Robert Willan. Występuje ona z częstością 1–5/100 000 osób, najczęściej między 18. a 34. rokiem życia, przy czym jest częstsza u kobiet niż u mężczyzn (3–5:1)⁽¹⁾. Zaobserwowano sezonowość występowania EN, z większą liczbą zachorowań w okresie od wiosny do jesieni, co może być związane ze wzrostem liczby przypadków infekcji paciorkowcowych w tym czasie⁽²⁾. Rumień guzowaty bardzo rzadko występuje w populacji pediatricznej, choć jednocześnie jest to najczęstsza forma zapalenia tkanki podskórnej (*panniculitis*) u dzieci. Dziewczynki chorują równie często jak chłopcy⁽¹⁾.

Patogeneza choroby nie jest do końca zbadana. Uważa się, że EN powstaje w wyniku reakcji nadwrażliwości typu IV według Coombsa, jako komórkowa odpowiedź na działanie różnych antygenów. Wiadomo, że zmiany skórne są wynikiem odkładania kompleksów immunologicznych w naczyniach i przegrodach zrazików tłuszczowych, a w badaniu histopatologicznym można stwierdzić nacieki zapalny składający się z neutrofilów, limfocytów i eozynofili. Charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej są dobrze odgraniczone w części centralnej skupiska histiocytów, tzw. ziarniniaki Mieschera^(1,2).

Typowy przebieg EN obejmuje nagłe wystąpienie bolesnych, ucieplonych, słabo odgraniczonych, czerwono-fioletowych guzków podskórnych. Zwykle są one zlokalizowane symetrycznie na wyprostnych powierzchniach podudzi, znacznie rzadziej na udach, pośladkach, tułowi, ramionach, przedramionach, szyi i twarzy. Średnica zmian wynosi 1–5 cm. Guzki zwykle utrzymują się przez 2–6 tygodni, z czasem stają się płaskie i zmieniają barwę, w pierwszej kolejności na brunatno-zieloną, następnie na żółtą^(1,2). Analizując piśmiennictwo, można wysunąć wniosek, że czas utrzymywania się zmian skórnych ma związek z etiologią choroby – wynosi on średnio 12 dni u pacjentów z ostrymi chorobami infekcyjnymi i 21 dni u pacjentów z chorobami przewlekłymi⁽³⁾. Zmiany ustępują bez pozostawienia blizn, nie ulegają martwicy. Pojawieniu się guzków mogą towarzyszyć objawy ogólne, takie jak gorączka, osłabienie oraz ból stawów, głowy czy brzucha. Ponadto, w zależności od czynnika etiologicznego, występują m.in. objawy nieżyty górnych dróg oddechowych, zapalenie spojówek lub biegunka^(1,2). W diagnostyce różnicowej zmian skórnych powinno się uwzględnić m.in. chorobę Schönleina–Henocha, zespół maltretowanego dziecka, pokrzywkę, różę, ukąszenie przez owady, guzki reumatoidalne, zakrzepowe zapalenie żył, guzkowe zapalenie tętnic, nacieki skóry wywołane przez choroby rozrostowe, rodzinną gorączkę śródziemnomorską^(1,4).

Mimo że infekcje są najważniejszą przyczyną występowania EN, nie można zapominać o innych czynnikach

Czynniki infekcyjne	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus</i> spp. • <i>Yersinia enterocolitica</i> • <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • <i>Salmonella</i> spp. • <i>Campylobacter jejuni</i> • <i>Chlamydia trachomatis</i> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>Helicobacter pylori</i> • <i>Giardia lamblia</i> • <i>Bartonella henselae</i> • <i>Toxoplasma gondii</i> • EBV • CMV • HBV • HCV • Parwowirus B19 • HIV
Nieswoiste zapalenia jelit	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba Leśniowskiego–Crohna • Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Choroby z autoagresji	<ul style="list-style-type: none"> • Celiakia • Toczeń układowy • Zespół Sjögrena • Choroba Behçeta • Zapalenie wielomięśniowe • Zapalenie skórno-mięśniowe • Zapalenia naczyń
Choroby nowotworowe	<ul style="list-style-type: none"> • Białaczki • Chłoniaki
Leki	<ul style="list-style-type: none"> • NLPZ • Paracetamol • Antybiotyki (m.in. amoksycylina)
Szczepienia przeciwko chorobom zakaźnym	<ul style="list-style-type: none"> • Gruźlica • Błonica, tężcowi, krztuścowi • WZW B • Wścieklizna • Wirusowi brodawczaka ludzkiego
<p>CMV – cytomegalovirus, wirus cytomegalii; EBV – Epstein–Barr virus, wirus Epsteina–Barr; HBV – hepatitis B virus, wirus zapalenia wątroby typu B; HCV – hepatitis C virus, wirus zapalenia wątroby typu C; HIV – human immunodeficiency virus, ludzki wirus niedoboru odporności; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; WZW B – wirusowe zapalenie wątroby typu B.</p>	

Tab. 1. Diagnostyka różnicowa przyczyn EN u dzieci

etologicznych – nieswoistych zapaleniach jelit czy chorobach z autoagresji, tj. celiakii, toczeniu układowym, reumatoidalnym zapaleniu stawów, zespole Sjögrena, chorobie Behçeta, zapaleniu wielomięśniowym i skórno-mięśniowym lub zapaleniach naczyń^(2,4-6) (tab. 1). Rumień guzowaty może być pierwszym sygnałem chorób o charakterze układowym, dlatego przy dłuższym czasie utrzymywania się objawów wskazana jest wnikliwa diagnostyka⁽³⁾.

Rumień guzowaty może wystąpić w przebiegu stosowania niektórych leków. W populacji dziecięcej największe znaczenie mają antybiotyki (amoksycylina, ciprofloksacyna, lewofloksacyna), niesteroidowe leki przeciwzapalne i paracetamol⁽²⁾.

Opisywano również przypadki koincydencji występowania EN z przeprowadzonymi szczepieniami. Wymienia się szczepienia przeciwko: gruźlicy, błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, wściekliznie i wirusowi brodawczaka ludzkiego⁽¹⁾. Mimo stosowania coraz dokładniejszych metod diagnostycznych etiologia około 50% przypadków EN pozostaje nieznaną⁽¹⁾.



Ryc. 1. Zmiany guzowate w obrębie goleni (5. doba choroby)

Podstawowe badania, które powinny zostać wykonane u pacjenta z EN, to: morfologia z rozmazem białokrwinkowym, oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP), odczyn Biernackiego (OB), wymaz z gardła w kierunku zakażenia paciorkowcem beta-hemolizującym grupy A, odczyn antystreptolizynowy (*anti-streptolysin O*, ASO) i zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej. Pozostałe doбира się indywidualnie na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego i podejrzewanej etiologii^(1,7). Biopsja zwykle nie jest potrzebna do ustalenia rozpoznania; obraz histopatologiczny jest typowy dla *panniculitis*^(4,7).

Leczenie przyczynowe zależy od choroby podstawowej, w ramach leczenia objawowego natomiast stosuje się odpoczynek^(2,8), niesteroidowe leki przeciwzapalne, a miejscowo – glikokortykosteroidy o słabej sile działania i maści z zawartością heparynoidów⁽²⁾. Podawanie glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych nie jest zalecane ze względu na możliwą etiologię zakaźną schorzenia, ale może być konieczne w sytuacji, gdy zmiany utrzymują się ponad 6 tygodni⁽²⁾.



Ryc. 2. Ewolucja zmian skórnych w obrębie goleni (9. doba choroby)

OPIS PRZYPADKU

Chłopiec w wieku 22 miesięcy został przyjęty do szpitala z powodu utrzymujących się od 4 dni gorączki i zmian skórnych. Z wywiadu wynikało, że od około 2 tygodni dziecko oddawało luźniejsze stolce, a w 10. dobie nieżytu żołądkowo-jelitowego dołączyły gorączka (wartości temperatury ciała do 39,5°C, nawracające co 8 godzin) oraz niebolesne zmiany guzowate na wyprostnych częściach podudzi. Pacjent był w tym czasie dwukrotnie konsultowany przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, a wykonane ambulatoryjnie badania laboratoryjne (morfologia, CRP) nie wykazały istotnych odchyleń. Zalecono antybiotyk (przyjął 2 dawki cefuroksymu – 30 mg/kg m.c./dobę), a na zmiany skórne miejscowo preparat dimetyndenu i hydrokortyzonu. W toku pogłębionego wywiadu okazało się, że tydzień przed wystąpieniem objawów u chłopca dziadkowie opiekujący się wnukiem prezentowali objawy infekcji z gorączką i bólami mięśniowymi, a u babci wystąpił dodatkowo kilkudniowy epizod biegunki.

Chłopiec urodził się o czasie, drogą cięcia cesarskiego, z masą ciała 3290 g, został oceniony na 10 punktów w skali Apgar. Został zaszczepiony zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (1 × BCG, 3 × Hexacima, 3 × Synflorix, 2 × Rotarix); ostatnie szczepienie miało miejsce 5 miesięcy wcześniej (Hexacima). Dziecko dotychczas poważnie nie chorowało.

Przy przyjęciu w badaniu przedmiotowym stwierdzono na obu podudziach obecność wypukłych zmian guzowatych, niebolesnych podczas palpacji; skóra nad nimi była sino-czerwona. Ponadto występowały cechy nieżytu gardła i odwodnienie w stopniu lekkim. Wyniki badań laboratoryjnych wykazały wzrost wskaźników zapalnych: CRP (27,6 mg/l; N: <5 mg/l), OB (56 mm/h) oraz nieznacznie wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (*activated partial thromboplastin time*, APTT) (39,5 s). Z uwagi na sytuację epidemiologiczną wykonano badania w kierunku SARS-CoV-2: przeciwciała total IgG/IgM były nieobecne, badanie wymazu z nosogardła metodą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (*real time polymerase chain reaction*, RT-PCR) dało wynik negatywny. W toku diagnostyki różnicowej EN wykluczono kolejno zakażenia bakteriami atypowymi (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), *Bartonella henselae*, infestacje pasożytnicze (pasożyty przewodu pokarmowego, *Toxoplasma gondii*) oraz zakażenia wirusowe [wirus Epsteina–Barr (*Epstein–Barr virus*, EBV) i wirus cytomegalii (*cytomegalovirus*, CMV)]. Badania kału w kierunku rota-, adeno-, norowirusów i *Campylobacter* sp. również były ujemne. W ramach badania przesiewowego w kierunku chorób zapalnych jelit oznaczono stężenie kalprotektyny (wartość prawidłowa). W badaniu RTG klatki piersiowej radiolodzy wskazali na cień śródpiersia o nietypowej konfiguracji (wykonane ambulatoryjnie po zakończonej hospitalizacji badanie echokardiograficzne serca nie wykazało nieprawidłowości). W leczeniu początkowo stosowano cefuroksym drogą parenteralną (w dawce 30 mg/kg m.c./dobę), a następnie – od 5. doby – ceftriakson (w dawce 50 mg/kg m.c./dobę), którego podawanie kontynuowano po uzyskaniu informacji o dodatnim posiewie kału (*Salmonella* Enteritidis). Wyniki pozostałych posiewów (krew, mocz, wymaz z gardła) były ujemne.

W trakcie hospitalizacji pacjent początkowo gorączkował, oddawał nieliczne, luźne stolce, wymiotował, wymagał nawadniania drogą parenteralną. W tym czasie pojawiały się nowe zmiany skórne, a dotychczasowe rozszerzały się i zmieniały swoją morfologię (od różowych plam po początkowo czerwone, a następnie sine guzy) (ryc. 1, 2). Od momentu zmiany antybiotyku stan zdrowia chłopca zaczął ulegać dość szybkiej poprawie – ustąpiły gorączka i biegunka, powróciło łaknienie, a zmiany guzowate stopniowo się zmniejszały i po 16 dniach zniknęły całkowicie.

Uwzględniając obraz kliniczny i wywiad rodzinny, za przyczynę objawów chorobowych, w tym EN, uznano zakażenie *Salmonella* Enteritidis.

OMÓWIENIE

Z analizy piśmiennictwa wynika, że obecnie w krajach rozwiniętych główną przyczyną występowania EN są zakażenia *Streptococcus pyogenes* (22–48%), a w regionach endemicznych, takich jak Indie, Tajlandia, Turcja, Południowa Afryka, ważnym czynnikiem pozostaje wciąż gruźlica⁽¹⁾. W populacji dziecięcej związek z EN mają również infekcje *Yersinia enterocolitica* oraz *Yersinia pseudotuberculosis*. Wskazuje się też m.in. na *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae*, *Helicobacter pylori*, *Giardia lamblia*, *Toxoplasma gondii*, EBV, CMV, wirusy zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus*, HBV) i typu C (*hepatitis C virus*, HCV), parwowirus B19, wirus ludzkiego niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus*, HIV), parapokswirus⁽¹⁾. W badaniu w grupie dzieci szwajcarskich najczęstszą etiologię EN stanowiły infekcje paciorkowcowe⁽⁵⁾. Podobne obserwacje poczynili badacze tureccy^(3,7) i greccy⁽⁹⁾. W pracy obejmującej dzieci z Izraela autorzy wymieniali na pierwszym miejscu zakażenia paciorkowcowe, w następnej kolejności zaś wywołane EBV⁽⁴⁾.

Pierwszy przypadek współwystępowania EN z salmonellozą został opublikowany w 1984 roku przez Grossmana i Katza⁽¹⁰⁾. Analizując piśmiennictwo anglojęzyczne, można znaleźć niewiele opisów przypadków rozpoznania EN u pacjentów, u których stwierdzono zakażenie *Salmonella*^(9–13). Najczęściej jako przyczynę EN wymienia się serotypy S. Typhimurium i S. Typhi⁽¹³⁾, serotyp S. Enteritidis jest rzadziej wskazywany⁽¹⁰⁾. Grecy naukowcy wysunęli wniosek, że częstość, z jaką salmonelloza wiąże się z EN, zależy zarówno od częstości występowania salmonellozy, jak i od czynników genetycznych w danej populacji⁽⁹⁾. Podstawą rozpoznania są objawy kliniczne i dodatni wynik bakteriologicznego posiewu stolca. Zmiany guzowate na goleniach pojawiały się zwykle w okresie od 3 dni do 2 tygodni od początku objawów ze strony przewodu pokarmowego i utrzymywały się do 2–7 tygodni. W niektórych przypadkach opisywano towarzyszące zapalenie stawów. W większości sytuacji nie było konieczności stosowania antybiotykoterapii i objawy ustępowały samistnie⁽¹³⁾. Jednak w ciężkich przypadkach, gdy objawy infekcji przewodu pokarmowego były nasilone, z długo utrzymującą się gorączką i towarzyszącymi dolegliwościami pozajelitowymi, podanie antybiotyku mogło być uzasadnione^(13,14).

WNIOSKI

Podstawowe znaczenie w ustaleniu przyczyny występowania EN i postawieniu trafnej diagnozy ma szczegółowo zebrany wywiad lekarski. W trakcie diagnostyki należy pamiętać o uwzględnieniu różnych czynników etiologicznych tej rzadko spotykanej w populacji pediatrycznej choroby.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Leung AKC, Leong KF, Lam JM: Erythema nodosum. *World J Pediatr* 2018; 14: 548–554.
2. Potempa-Jeziorowska M, Sedlaczek K, Jonczyk P et al.: Rumień guzowaty – jeden objaw, wiele przyczyn? *Pediatr Med Rodz* 2018; 14: 381–385.
3. Cengiz AB, Kara A, Kanra G et al.: Erythema nodosum in childhood: evaluation of ten patients. *Turk J Pediatr* 2006; 48: 38–42.
4. Garty BZ, Poznanski O: Erythema nodosum in Israeli children. *Isr Med Assoc J* 2000; 2: 145–146.
5. Hassink RI, Pasquinelli-Egli CE, Jacomella V et al.: Conditions currently associated with erythema nodosum in Swiss children. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 851–853.
6. Litwin L, Machura E: The etiology and clinical manifestation of erythema nodosum in hospitalized children – analysis of 12 cases. Preliminary report. *Dev Period Med* 2014; 18: 506–512.
7. Aydın-Teke T, Tanır G, Bayhan GI et al.: Erythema nodosum in children: evaluation of 39 patients. *Turk J Pediatr* 2014; 56: 144–149.
8. Kakourou T, Drosatou P, Psychou F et al.: Erythema nodosum in children: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 17–21.
9. Mantadakis E, Arvanitidou V, Tsalkidis A et al.: Erythema nodosum associated with *Salmonella enteritidis*. *Hippokratia* 2010; 14: 51–53.
10. Hassan A, Alsaihati A, Al Shammari M et al.: Erythema nodosum: a manifestation of *Salmonella* infection. *Case Rep Gastroenterol* 2019; 13: 456–461.
11. Al Benwan K, Al Mulla A, Izumiya H et al.: Erythema nodosum and bilateral breast abscesses due to *Salmonella enterica* serotype Poona. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 3786–3787.
12. Castilla Cortázar A, Pastor Rodríguez A, Montejo Baranda M et al.: *Salmonella* gastroenteritis and erythema nodosum. *Can Med Assoc J* 1985; 133: 120.
13. Haider S, Brar I, Mateo NB et al.: Erythema nodosum and *Salmonella enteritidis*: a rare clinical association. *Infect Dis Clin Pract* 2000; 9: 223–224.
14. Wen SC, Best E, Nourse C: Non-typhoidal *Salmonella* infections in children: review of literature and recommendations for management. *J Paediatr Child Health* 2017; 53: 936–941.