



UNIVERSIDADE D
COIMBRA FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LISANDRA FILIPA NEVES GOUVEIA

Eritema Nodoso - Aspectos Clínicos

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Professor Doutor Ricardo José David Costa Vieira

[FEVEREIRO/2020]

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eritema Nodoso – Aspectos Clínicos

LISANDRA FILIPA NEVES GOUVEIA ¹

PROF. DOUTOR RICARDO JOSÉ DAVID COSTA VIEIRA ^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Morada Institucional do Orientador:

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra,
Azinhaga de Santa Comba
300-354, Coimbra, Portugal

E-mail do Orientador:

ricardo.jdc.vieira@gmail.com

Índice

Lista de abreviaturas.....	1
Lista de tabelas.....	3
1. Resumo	4
2. Abstract	5
3. Introdução.....	6
4. Materiais e Métodos	7
5. Desenvolvimento	8
5.1 Epidemiologia	8
5.2 Etiopatogenia	8
5.3 Clínica	17
5.5 Diagnóstico.....	19
5.6 Tratamento.....	26
6. Conclusão.....	29
7. Agradecimentos.....	30
8. Referências bibliográficas	31

Lista de abreviaturas

AINEs: Anti-inflamatórios não esteróides

ANCA: Anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos

BCG: *Bacillus Calmette-Guérin*

BPA: Bisfenol A

CMV: Citomegalovírus

CU: Colite ulcerosa

DC: Doença de Crohn

DII: Doença inflamatória intestinal

DNA: Ácido desoxirribonucleico

dTpa: Difteria, tétano e tosse convulsa

EBV: Vírus *Epstein-Barr*

EN: Eritema nodoso

h: Horas

G-CSF: Fator estimulador de colónias de granulócitos

HLA: Antígeno leucocitário humano

HPV: Vírus do papiloma humano

ICAM: Molécula de adesão intercelular

IGRA: Testes de libertação de interferão gama

IL(-1b,6,10,12): Interleucina

INF- γ : Interferão gama

MeSH: Medical subject headings

mg: miligramas

NF κ B: Fator Nuclear Kappa B

NK: Natural Killer

PCR: Proteína C reativa

RNA: Ácido ribonucleico

ROS: Espécies reativas de oxigênio

STAT3: *Signal transducer and activator of transcription 3*

TAC: Tomografia computadorizada

TASO: Título de antiestreptolisina O

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

TNF- β : Fator de necrose tumoral beta

TRAF3IP2: *TNF receptor associated factor 3 interacting protein 2*

VIH: Vírus da imunodeficiência humana

VS: Velocidade de sedimentação

Lista de tabelas

Tabela 1 - Etiologias de EN

Tabela 2 - Diagnóstico de EN

Tabela 3 - Diagnósticos diferenciais

Tabela 4 - Tratamento de EN

1. Resumo

O eritema nodoso é uma paniculite frequente, que resulta de um processo inflamatório dos septos da hipoderme, mais prevalente em mulheres adultas da segunda à quarta década de vida. O presente trabalho tem como objetivo uma revisão bibliográfica sobre o tema, para tal foi feita uma pesquisa na *PubMed* utilizando a seguinte equação de pesquisa: “*etiology(MeSH) OR diagnosis(MeSH) OR pathology(MeSH)*”, restringindo os resultados a um período de 10 anos, com um total de 19 artigos selecionados. Pensa-se que, o eritema nodoso tenha por base fenómenos de hipersensibilidade a uma vasta quantidade de antigénios. A etiologia é vasta, desde uma doença sistémica, a efeitos de fármacos a, inclusivamente, surgir de forma idiopática. Clinicamente, pode ser precedido por febre, mal-estar e artralguas, com o surgimento posterior de nódulos eritematosos dolorosos localizados simetricamente na face anterior das pernas. O diagnóstico é essencialmente clínico, no entanto multidisciplinar. O eritema nodoso é por norma autolimitado, com resolução dentro de 2 a 8 semanas. O tratamento é sintomático de acordo com as necessidades do doente. Habitualmente o eritema nodoso está associado a bom prognóstico.

Palavras-chave: Eritema nodoso, etiopatogenia, clínica, diagnóstico, paniculite.

2. Abstract

Erythema nodosum it's a common panniculitis resulting from an inflammatory process of the septa of the subcutaneous fat. It is more prevalent among young women with a peak of incidence during the second to the fourth decades of life. The aim of the present work is to perform a review of the literature about this topic. A bibliographic research was made using "etiology(MeSH) OR diagnosis(MeSH) OR pathology(MeSH)" on PubMed with a 10 years' timeline, resulting in the selection of 19 articles. Erythema nodosum results from a hypersensitivity reaction to a different type of antigens. Although mostly idiopathic, erythema nodosum can occur in association with a variety of causes, like underlying infections or drug intake. It is characterized by painful erythematous nodules mainly located symmetrically on the anterior aspect of the lower extremities. Fever, malaise and arthralgia can precede the cutaneous eruption. The diagnosis is based on clinical features. Erythema nodosum is a self-limited disease with resolution in 2 to 8 weeks. In general, the treatment is only symptomatic. Erythema nodosum is associated with a good prognosis.

Keywords: Erythema nodosum, etiopathogenesis, clinical, diagnosis, panniculitis.

3. Introdução

O eritema nodoso é a paniculite mais comum.^{1,2} Consiste num processo inflamatório que afeta os septos da hipoderme, especulando-se que tenha por base fenómenos de hipersensibilidade a uma vasta quantidade de antígenos.^{1,3} Pode relacionar-se, etiologicamente, com diversas doenças sistémicas (inflamatórias, autoimunes ou infecciosas) ou com fármacos, embora muitas vezes ocorra sem causa identificável (forma idiopática). É uma patologia que predomina no sexo feminino, atingindo um pico de incidência na faixa etária dos 18-34 anos.³ No entanto, existem algumas variações quanto ao sexo e à idade de apresentação, dependendo da etiologia.¹ O diagnóstico é sobretudo clínico, requerendo estudos complementares com intuito de determinar a causa subjacente.

A multiplicidade de doenças que podem cursar com eritema nodoso, assim como o carácter comum desta paniculite, conferem a este tema uma transversalidade que abrange diversas especialidades médicas.

O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre os aspetos clínicos do eritema nodoso referente a uma janela temporal de 10 anos.

4. Materiais e Métodos

Realizou-se uma revisão bibliográfica na base de dados *PubMed*, utilizando para tal a seguinte equação de pesquisa, que foi obtida após a verificação da existência dos termos *MeSH*, (*erythema nodosum(MeSH)*) *AND* (*etiology(MeSH)* *OR* *diagnosis(MeSH)* *OR* *pathology(MeSH)*). Filtrou-se a pesquisa com uso de uma linha temporal de 10 anos em idiomas inglês e português. Selecionou-se preferencialmente revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e meta-análises.

Percorrendo os passos descritos anteriormente, chegou-se a um total de 143 artigos, dos quais se selecionaram 19, considerados como relevantes para atingir o objetivo proposto.

Para complemento da pesquisa, foi utilizado um capítulo de um livro teórico respeitante ao eritema nodoso. E além desse, também foram utilizados artigos das listas de referências dos artigos selecionados.

5. Desenvolvimento

5.1 Epidemiologia

Estima-se que a prevalência do EN seja de 1 a 5 / 100.000 pessoas.^{1,3,4} Na população adulta é mais frequente no sexo feminino (à exceção da população pediátrica, em que não há variação por sexo) e no estrato etário que vai da segunda à quarta década de vida.³ Destaca-se que mediante a etiologia poderá existir uma maior ou menor incidência, de acordo com a região geográfica considerada, por exemplo a síndrome de Löfgren's é mais frequente nos países ocidentais, com destaque nos países nórdicos e na Irlanda, a infeção por *Coccidioides immitis* ocorre com maior incidência nas regiões oeste e sudoeste dos Estados Unidos, por outro lado a tuberculose é menos comum em países do sul da Europa.^{3,5-9}

Existe um relato de EN familiar que os autores correlacionam com a partilha de determinados padrões de HLA presentes entre os afetados, nomeadamente com a associação do HLA-A1 e HLA-B51, no entanto frisam a escassa evidência científica e sugerem mais estudos nesta área.^{1,3,10}

5.2 Etiopatogenia

O Eritema Nodoso, descrito pela primeira vez no séc. XVIII por Robert William,² relaciona-se intimamente com diversas patologias.

Apesar da sua patogénese não estar totalmente clarificada, pensa-se que poderá ocorrer por intermédio de uma resposta de hipersensibilidade a vários antigénios.^{1,3} A teoria de se tratar de uma resposta de hipersensibilidade tardia é apoiada por um estudo que analisou a expressão de mRNA de citocinas Th1 (INF- γ e IL-2) nas lesões cutâneas e na corrente sanguínea de doentes com EN, comparada com um grupo controlo.² Este estudo é significativo tendo em conta que o padrão de citocinas Th1 é associado à resposta de hipersensibilidade tardia.²

É igualmente descrita a possibilidade do EN resultar da deposição de imunocomplexos a nível das vénulas dos septos conjuntivos da hipoderme.^{3,5} Existem estudos que observaram a presença de imunocomplexos circulantes e ativação do complemento em doentes com EN.^{4,5}

Todo este processo imune é responsável pelo recrutamento de uma resposta neutrofílica, que resulta na formação de espécies reativas de oxigénio, na produção do TNF- α , na produção do fator de inibição dos macrófagos e na formação de granulomas.³

Adicionalmente, poderá existir alguma predisposição genética para o desenvolvimento de EN.¹¹ A informação anterior tem por base um estudo sobre um polimorfismo no promotor do gene TNF- α em dois grupos de doentes com EN, um com e outro sem sarcoidose subjacente.¹¹ O TNF- α é um mediador de reações inflamatórias e imunológicas, associado a doenças granulomatosas, como a sarcoidose, que se relaciona com o EN.¹¹ O objetivo dos autores, foi perceber se existia relação entre um polimorfismo da região promotora do TNF - α com patogénese do EN.¹¹ O locus do gene TNF- α localiza-se na região do complexo major de histocompatibilidade de classe III, no braço curto do cromossoma 6. Há um polimorfismo bialélico, já descrito na literatura, existente na posição -308 da região promotora do TNF- α , nomeadamente o alelo TNF A I (guanina na posição -308) e o alelo TNF A II (adenina na posição -308), que comparados entre si, o alelo TNF A II, embora mais raro, demonstra uma maior influência na produção do TNF- α .¹¹ Concluiu-se, neste estudo que o alelo TNF A II está envolvido apenas nos casos de EN associado à sarcoidose e que o desenvolvimento de EN nestes casos pode estar ligada à presença de um polimorfismo genético promotor de TNF- α .¹¹

O papel do TNF- α na patogénese do EN foi igualmente estudado pela sua associação com as DII.¹² Um dos estudo realizados, com o objetivo de encontrar associação com polimorfismos genéticos nos doentes com DII que desenvolviam EN, mostrou fraca associação com o HLA-B62 e com o rearranjo do locus HLA-B.¹² Posteriormente, os autores sugeriam que, provavelmente, o mais importante seria um gene próximo das respetivas regiões HLA estudadas.¹² Efetivamente, verificaram uma forte associação entre o EN e um polimorfismo (-1031C) na região promotora do TNF- α , localizado entre o HLA-B o HLA-DR.¹² Os autores referem que o envolvimento do TNF- α na patogénese do EN é apoiada pela resposta positiva ao tratamento com fármacos anti TNF- α usados no tratamento do doentes com DII e manifestações cutâneas. Contudo, o seu papel não é conclusivo, uma vez que durante a terapêutica com agentes anti TNF- α já foram relatados casos de EN.¹²

Segundo o estudo de Simone *et al*, realizado com objetivo de caracterizar o perfil clínico e patológico, o perfil de citocinas e o balanço de células T reguladoras e T-helper 17 no soro e nas lesões cutâneas de doentes com EN, verificou-se uma maior expressão de TNF- α no soro destes doentes.⁴ O aumento dos níveis de TNF- α induz as células com capacidade infiltrativa e queratinócitos a libertar G-CSF, explicando o aumento encontrado desta citocina.⁴ A atividade do G-CSF envolve a proliferação e diferenciação de células progenitoras da linhagem dos neutrófilos e a influência na função biológica dos neutrófilos já diferenciados.⁴

Por outro lado, outros estudos referem os neutrófilos como causadores primordiais de EN, sendo indutores da típica resposta inflamatória neutrofílica.⁴ Os neutrófilos são um componente major na resposta inflamatória e imunológica, produzindo ROS e enzimas líticas essenciais para a sua função.¹³ Podem estar presentes em três diferentes estados, nomeadamente quiescente, pré-ativado e ativado.¹³ Os neutrófilos pré-ativados tem capacidade de produzir uma quantidade pequena de ROS, sendo aqueles que irão progredir para o estado ativado com produção total dos elementos essenciais à sua função.⁽¹³⁾ Em doentes com EN foram encontrados níveis significativamente mais elevados de neutrófilos pré-ativados do que nos saudáveis, havendo uma correlação entre estes valores e a gravidade dos quadros clínicos manifestados.^{4,13} O estudo feito por Simone *et al*, mostrou que as citocinas com maior expressão tanto no soro como a nível cutâneo em doentes com EN eram as que se relacionavam com o recrutamento de neutrófilos e sua consequente ativação.⁴ Níveis mais elevados de IL-6 e IL-1b foram registados a nível cutâneo explicados pela sua produção neutrofílica sustentada, uma vez que quando ativados os neutrófilos possuem a capacidade de se auto ativar e ativar os adjacentes, por mecanismos autócrinos e parácrinos.⁴

Segundo este mesmo estudo, os resultados sugeriram que a via do IL-12/IFN- γ , envolvida na patogénese de doenças autoimunes e envolvida no recrutamento de neutrófilos, pode estar relacionada com a patogénese do EN.⁴ Por sua vez, o IL-12 induz a produção de INF- γ que numa fase seguinte promove a expressão de quimiocinas, o recrutamento e ativação de neutrófilos.⁴

É importante destacar a ação das ROS na patogénese do EN, uma vez que são responsáveis por lesões oxidativas dos tecidos (danificando o DNA, o RNA, as proteínas e as membranas lipídicas) resultando em inflamação.¹³ Os alvos celulares são nomeadamente as células do endotélio vascular e as células do músculo liso vascular, com especial destaque nestas últimas, uma vez que carecem de mecanismos de proteção como a ausência de agentes antioxidantes (como a catalase).¹³ O peróxido de hidrogénio é um dos ROS capaz de potenciar a expressão genética nas células endoteliais, promovendo especialmente a expressão de moléculas de adesão e de recetores de citocinas.¹³

O uso da colchicina em doentes com EN reforça indiretamente o papel da atividade neutrofílica na sua patogénese, uma vez que se trata de um fármaco inibidor da quimiotaxia neutrofílica, que dentro de outras funções mostrou diminuir a expressão de L-selectina na superfície dos neutrófilos, inibir a adesão dos neutrófilos ao endotélio pela via da E-selectina e diminuir a expressão do ICAM-1.² Igualmente, o relato de um caso de EN no decorrer de

tratamento com G-CSF é mais um elemento a favor da ação das células inflamatórias e respetivos mediadores na patogénese do EN.⁴

Outra teoria proposta para explicar a possível patogénese do EN tem por base um mecanismo não imune baseado no estudo realizado por Honma *et al.*^{2,14} Neste estudo os autores analisaram por microscopia eletrónica a vasculatura da derme e da hipoderme de biópsias de lesões cutâneas de doentes com EN, sem associação a doença de Behçet.¹⁴ O objetivo era o de verificar se nas lesões de EN haveria envolvimento vascular, como necrose de células endoteliais resultantes da lesão e degeneração celular, como existe nas lesões EN-*like* associadas à doença de Behçet, observadas num estudo anterior realizado pelos mesmos autores.^{2,14} Honma *et al.*, verificaram a existência de degeneração de células endoteliais lesadas com alterações morfológicas resultantes de necrose nas lesões de EN clássicas, embora com menor frequência que nas lesões EN-*like* da doença de Behçet. As células endoteliais necróticas podem extravasar para o lúmen, podendo contribuir como fator causal de obliteração luminal, no entanto a formação de trombos é de baixa incidência nas lesões de EN clássicas.¹⁴ As células endoteliais degeneradas são morfológicamente diferentes das células degeneradas por mecanismos imunológicos.¹⁴ Os autores descrevem uma morfologia caracterizada pela condensação nuclear e citoplasmática, com edema da mitocôndria e posterior vacuolização do citoplasma.¹⁴ Os autores revelam que a patogénese da degeneração de células endoteliais lesadas ainda permanece por esclarecer. Contudo existem razões suficientes para ponderar a possibilidade de que a proliferação de células endoteliais observada a nível vascular pode causar isquemia temporária.¹⁴ O ciclo transiente de oclusão, precedido de reperfusão após a remoção da oclusão, pode levar a lesão mediada por ROS.¹⁴ As células endoteliais são uma fonte de xantina oxidase, uma enzima que catalisa a formação de superóxido dentro da própria célula através do oxigénio reintroduzido durante o período de reperfusão.¹⁴ O superóxido produzido causa danos diretos à célula endotelial independente de outros elementos.¹⁴

A patogénese do EN ainda permanece por clarificar, embora as várias teorias mencionadas, este facto poderá dever-se à grande quantidade de agentes causais de EN que envolvem mais que um único mecanismo patológico.¹³

No que diz respeito à etiologia do EN, esta é ampla e variada, incluindo diversas patologias, agentes e fatores possíveis. (Tabela 1)

Tabela 1- Etiologia de EN

Etiologias de EN	
Idiopática	Vacinas
Infeções	<ul style="list-style-type: none"> • dTpa • BCG • Febre tifóide • Raiva • Cólera • Hepatite B • HPV
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus</i> β- hemolítico do grupo A • Tuberculose • Tularémia • <i>Yersinia spp.</i> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>Bartonella henselae</i> • <i>Bordetella pertussis</i> • <i>Candida albicans</i> • <i>Coccidioides immitis</i> • <i>Giardia lamblia</i> • EBV • CMV • Parvovírus B19 • VIH 	Doenças Neoplásicas
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma Hodgkin • Linfoma Não-Hodgkin • Leucemia
<ul style="list-style-type: none"> • Contraceptivos orais • Sulfonamidas • Penicilina • Aspirina • Azatioprina • Valproato 	Miscelâneas
	<ul style="list-style-type: none"> • Doença de Behçet • Arterite de Takayasu • Sarcoidose – Síndrome de Löfgren • DII • Gravidez

EBV - vírus *Epstein-Barr*; CMV – citomegalovírus; VIH - vírus da imunodeficiência humana; dTpa - difteria, tétano e tosse convulsa; BCG - *Bacillus Calmette-Guérin*; HPV - vírus do papiloma humano; DII- doença inflamatória intestinal.

Primeiramente, destaca-se a forma idiopática de EN, que representa aproximadamente pouco mais que metade dos casos.³

As infeções são outra das causas de EN, com destaque para as causadas pelo *Streptococcus* β-hemolítico do grupo A, principalmente as que atingem o trato respiratório superior.^{2,3} Estas representam a causa mais comum de EN em idade pediátrica (até 68% dos casos).^{1,3,4} A relação entre a infeção estreptocócica e o EN é bem conhecida nas crianças e jovens adultos.⁵ As lesões cutâneas aparecem habitualmente 2 a 3 semanas após a infeção estreptocócica, sendo confirmada retrospectivamente pela medição do TASO.⁵

Para além desta, existem outras causas bacterianas, como por exemplo, a tuberculose, a tularémia, a infeção por *Yersinia spp.* (mais frequente na Europa e nas crianças), a infeção por *Mycoplasma pneumoniae* e, mais raramente, infeções causadas pela *Bartonella henselae*, pela *Bordetella pertussis*, entre muitas outras.^{1,3,7}

Estudos sugerem que o *Mycobacterium tuberculosis* use o tecido adiposo como reservatório.¹⁵ E que a presença de antígenos livres do bacilo e de ácidos micólicos oxigenados induzam respostas de hipersensibilidade do tipo III a IV, com formação de macrófagos em *foam cells*.¹⁵

A *Yersinia enterocolitica* é uma bactéria gram-negativa, cujos reservatórios naturais são os porcos, os cães, os roedores e o gado.¹⁶ A infeção causada por esta bactéria é adquirida principalmente através do consumo de alimentos ou líquidos (leite não pasteurizado ou água não tratada) contaminados.¹⁶ A associação da infeção por *Yersinia enterocolitica* com EN foi descrita pela primeira vez por Hassing em 1949, os sintomas característicos são essencialmente gastrointestinais (dor abdominal acompanhada de febre), podendo variar de acordo com serotipo da bactéria em causa.¹⁶ A realçar que, por vezes, as lesões cutâneas do EN podem ter uma distribuição menos típica.¹⁶

Acrescentam-se, também, infeções causadas por fungos, como por exemplo, pela *Candida albicans*, pelo *Coccidioides immitis*, este último, em particular, quando associado à presença de EN apresenta uma menor probabilidade de doença disseminada.²

Tanto as infeções por protozoários (por exemplo *Giardia lamblia*) como as infeções por vírus (por exemplo EBV, CMV, parvovírus B19, VIH) representam causas de EN.^{1,3}

Dentro das causas infecciosas, poderá existir uma variação geográfica na incidência de infeções, mesmo nas causadas pelo mesmo agente, como por exemplo na infeção pelo *Mycobacterium tuberculosis* que é mais rara em países desenvolvidos contrastada pela elevada incidência em países como a Tailândia, a Índia, a Turquia e a África do Sul.^{1,3,5,17}

Os medicamentos são igualmente causa de EN (até 15%), com especial destaque nos contraceptivos orais. Os casos têm vindo a diminuir progressivamente desde 1980 devido à introdução de contraceptivos de baixa-dose hormonal.^{1,3} Mesmo assim, os contraceptivos orais continuam a ser considerados como a principal causa farmacológica de EN, especialmente em casos recorrentes.^{18,19}

O mecanismo que explica o envolvimento das hormonas sexuais (estrogénio e da progesterona) no desenvolvimento de EN não é totalmente conhecido.¹⁹ Dados mais recentes apontam para uma resposta de hipersensibilidade ou de deposição de imunocomplexos (com ativação do complemento).^{18,19} As hormonas sexuais têm efeitos imunomoduladores, os estrogénios podem alterar o sistema imunitário induzindo uma resposta a favor de células T-*helper* 2, acelerar a maturação das células B e promover a linfopoiese fora da medula óssea (contribuindo para produção de células auto-reativas).¹⁸ Ambas as hormonas são capazes de aumentar a produção de citocinas produzidas pelas células T e pelos macrófagos (como IL-10 e IL-6).¹⁷

Existe um caso de EN reportado durante o uso de terapia hormonal com estrogénios no tratamento de cancro da próstata, coincidente com o início e suspensão da terapêutica, os autores referem que embora uma causa infecciosa não possa ser totalmente excluída, o contexto é suficiente para os levar a considerar a terapêutica utilizada como um potente agente causal.²⁰

Pode-se citar outros fármacos causadores de EN, como as sulfonamidas, a penicilina, a aspirina, a azatioprina, o valproato, entre outros.¹⁻³

A sarcoidose, caracterizada por um fenómeno inflamatório crónico, constitui outras das causas relativamente frequentes de EN, representando 10 a 25/35 % dos casos.^{1,3,17} Esta patologia é caracterizada pela presença de granulomas não caseosos, que pode afetar múltiplos órgãos.²⁰ A sua patogénese tem por base uma reação imunitária, com participação essencial das células T CD4.²¹ É importante referir que o EN é a afeção cutânea mais característica e comumente associada à sarcoidose.³

Estudos recentes provaram que a ocorrência de EN na sarcoidose está associada à presença de um polimorfismo na região promotora do gene TNF na posição (-308), com incidência em ambos os sexos.¹⁷ No entanto, no sexo feminino além do polimorfismo anterior, pode existir uma associação com o polimorfismo do intrão I no gene TNF- β (linfotóxina- α) que se localiza junto ao gene do TNF- α .^{9,16} E, ainda o estradiol pode adotar o papel de *up-regulator* do TNF, constituindo um potencial fator na diferença de EN entre sexos.^{9,17}

De realçar, a existência da síndrome de Löfgren, descrita pela primeira vez por Sven Halvar Löfgren em 1953, conhecida como a forma aguda de sarcoidose.²¹ Clinicamente é caracterizada pela presença de uma tríade da qual o EN faz parte. Na maioria dos casos, inclui também a presença de artralguas, que mais frequentemente acometem as tibiotársicas

sendo por norma a primeira manifestação. E, ainda por linfadenopatias hilares bilaterais que, classicamente, têm uma apresentação assintomática.²¹ Alguns autores referem estudos que comprovam a ligação desta patologia com uma componente genética, apontando associações com HLA-DQB1*0201 e com HLA-DQB1*03, para além da influência dos fatores ambientais na sua patogénese.^{6,21}

A relação entre o HLA-DRB1*03 e a síndrome de Löfgren não é igual em todas as regiões do mundo, é caracteristicamente mais prevalente na Europa e nos Estados Unidos, enquanto que no Japão é o HLA-DR12 apontado como possível fator genético envolvido.⁶

As doenças reumatológicas e autoimunes são responsáveis por cerca de 5% dos casos de EN.¹

A doença de Behçet (EN até 50% dos casos) é uma patologia inflamatória caracterizada por vasculite, hiperfunção neutrofilica e respostas auto-inflamatórias.^{17,22} O quadro clínico inclui aftas orais e genitais, lesões cutâneas e envolvimento ocular.²² A grande maioria dos autores faz questão de clarificar que as lesões cutâneas são designadas como EN-*like*, porque apesar de clinicamente semelhantes, diferem a nível histológico. Estão envolvidos fenómenos de vasculite e a predominância do infiltrado é lobular ou mista.^{5,22}

Outro exemplo é a arterite de Takayasu (EN pode ocorrer de 6 a 19% dos casos), uma arterite (inflamação granulomatosa crónica) de grandes vasos que ocorre predominantemente no continente Asiático, especialmente em mulheres em idade reprodutiva.^{17,23} Muitas vezes é assintomática e as manifestações extravasculares, como o EN, podem funcionar como um sinal de alerta para a sua presença.²³ Foi proposto um processo idiopático autoimune caracterizado pela presença de anticorpos reativos circulantes e amplificação de citocinas inflamatórias como um dos desencadeantes do processo inflamatório comum entre esta patologia e o EN.²³

Nas DII o EN é uma manifestação muito característica (3-10% na CU e 4-15% na DC), considerado o elemento cutâneo mais frequente.^{3,12} Ocorre tanto na CU, como na DC, sendo ligeiramente superior nesta última.^{3,12} O EN funciona como indicador do estado da doença (exacerbações), mas não de severidade ou de extensão da DII.^{3,12} E pode muitas vezes, instalar-se previamente ao diagnóstico da DII.⁵

Existem estudos que propõem uma resposta imune mediada pelas células T a antigénios comuns da flora intestinal e cutânea, como mecanismo patológico para a associação de DC e EN.²⁴ Verifica-se, inclusivamente, a presença de fatores que podem

predispor geneticamente o desenvolvimento EN em doentes com DII, como a associação com o HLA B27, o HLA-B62 (relacionada com o polimorfismo (-1031C) na região promotora do gene TNF- α) e a variações do alelo TRAF3IP2.^{12,24}

Num estudo por Vavricka *et al*, verificou-se no contexto de EN na DII uma expressão aumentada de TNF- α , do eixo TNF- α / NF κ B e do STAT3, que segundo os autores podem ser informações úteis na escolha da terapêutica.²⁵ As hormonas sexuais parecem ter um papel na associação destas duas patologias, verificando-se um maior número de casos no sexo feminino, principalmente em idade reprodutiva (14-40 anos), ultrapassada esta idade a prevalência iguala a do sexo masculino.¹² Simone *et al*, refere a possibilidade do efeito mediado pelos estrogénios na produção de citocinas inflamatórias pelo tecido adiposo e indução da expressão de recetores de TNF- α .¹²

A gravidez,^{1,3} também considerada uma causa de EN, ocorre em 2% a 5% dos casos,¹⁹ com maior incidência durante o primeiro trimestre de gravidez.^{7,17,18} Foi proposto o efeito imunomodulador dos estrogénios, com efeito na produção de citocinas inflamatórias pelas células T e pelos macrófagos, como já anteriormente mencionado.¹⁷ Alguns autores acreditam que a proporção de estrogénios/progesterona poderá ser mais relevante que a quantidade individual de cada hormona no desenvolvimento do EN, tendo ambas influência no mecanismo fisiopatológico de base.¹⁷

Adicionalmente, pensa-se que também o INF- γ contribua na patogénese de EN durante a gravidez.¹⁷ Esta especulação depreende-se de casos de EN ocorridos no seguimento de tratamento com tamoxifeno.¹⁷ O INF- γ é produzido pelas células *NK* a nível uterino durante a gestação, causando vasodilatação e espessamento das artérias espiraladas proporcionando um melhor aporte nutricional para o feto.¹⁷

Atualmente, foi proposta a associação entre EN e *triggers* ambientais, presumindo como um possível *trigger* o BPA.²⁶ O BPA foi estudado inicialmente como sendo um potencial estrogénio sintético para uso farmacêutico em 1930.²⁶ Hoje em dia o BPA é um químico usado na produção de plásticos e *epoxy resin*, presentes nas garrafas de plástico e nas latas.²⁶ Podem encontrar-se noutros produtos, como em cosméticos e protetores solares.²⁶ Este químico já é um disruptor endócrino conhecido implicado na puberdade precoce, infertilidade, cancro da mama, obesidade, entre outras.²⁶ Existe a preocupação de que os efeitos hormonais do BPA possam ocorrer mesmo dentro dos valores considerados como seguros.²⁶

Foram reportados, embora raros, casos de EN associado a algumas vacinas, nomeadamente, dTpa, BCG, contra a febre tifóide, contra a cólera, hepatite B, HPV e contra a raiva, entre outras.^{3,27} O mecanismo que explica este acontecimento permanece desconhecido. Equaciona-se que possa estar relacionado com a reação aos antígenos da respetiva doença infecciosa, no entanto não se pode excluir a possibilidade de se tratar de uma reação de hipersensibilidade a componentes adjuvantes da vacina.²⁷

O EN pode estar associado a neoplasias, ocorrendo como uma síndrome paraneoplásica, com destaque nos casos de linfoma Hodgkin, de linfoma não-Hodgkin e de leucemia.³ Esta pode ser a primeira manifestação de doença neoplásica subjacente, devendo alertar para a sua exclusão, principalmente em situações recorrentes associadas a um contexto de febre, perda ponderal e idade avançada.¹⁷ Mais uma vez, o mecanismo ainda não está totalmente esclarecido, todavia coloca-se a hipótese do efeito da neoplasia sobre o sistema imunitário.¹⁷ O EN pode estar ligado com a atividade da doença, por tal razão é visto como um elemento de mau prognóstico.¹⁷

5.3 Clínica

O EN é clinicamente caracterizado pelo surgimento de nódulos subcutâneos dolorosos, de instalação súbita, por norma múltiplos, medindo cerca de 1 a 5 centímetros de diâmetro, redondos a ovais, quentes, eritematosos a violáceos e moles, sendo mais perceptíveis à palpação.^{1-4,12,28} Costumam atingir, em 98% das vezes, a região tibial anterior, sendo tipicamente bilaterais e simétricos.¹⁻⁴ Por vezes, pode-se observar placas pela possibilidade de confluência das lesões.¹⁻⁴ Ocasionalmente, poderá ocorrer o envolvimento de outras regiões, como por exemplo dos braços, dos antebraços, das coxas, dos joelhos, dos tornozelos, dos gastrocnémios, das nádegas, do tronco e da face, que devem levar à colocação de outros diagnósticos possíveis.¹⁻⁴ Do mesmo modo, a distribuição unilateral, embora menos comum, já foi relatada.³

Antecedendo 1 a 3 semanas o surgimento dos nódulos cutâneos, os doentes podem apresentar febrícula, mal-estar, perda de peso, fadiga, artralgias e sintomas do trato respiratório superior, considerados como pródromos.^{1,3,8}

Sintomas sistémicos como febre recorrente, mal-estar, cefaleias, artralgias e artrite podem coexistir com o EN, com maior frequência nos adultos do que nas crianças.¹⁻⁵

As artralguas podem permanecer até 2 anos após a resolução das lesões cutâneas (fator reumatóide negativo) e por vezes ocorrem alterações destrutivas não específicas das articulações.^{7,19}

Adicionalmente, em consequência de reações de hipersensibilidade, podem surgir adenopatias hilares observadas maioritariamente em contextos de sarcoidose.¹ Por vezes, ocorrem também manifestações gastrointestinais, como dor abdominal, vômitos e diarreia.⁵

A alteração da coloração das lesões fornece informação sobre a evolução natural das mesmas, assemelhando-se estas a equimoses. Vão adquirindo uma tonalidade esverdeada ou amarelada até resolução total, podendo esta hiperpigmentação permanecer durante semanas a meses.^{1-3,8} Verifica-se a inexistência de fenómenos atróficos durante este processo.¹⁻³ Igualmente não ocorrem ulceração, necrose ou cicatrização, ao contrário de outras paniculites.⁵ A resolução ocorre dentro de 2 a 8 semanas.^{1,3,8} Contudo, as lesões podem surgir até à sexta semana.^{3,29} Esta evolução colorimétrica, por vezes, adquire a designação de “eritema *contusiformis*”, constituindo um sinal importante de diagnóstico tardio/retrospectivo de EN.^{1,3,5}

A duração das lesões está relacionada com a causa que esteve na base do EN. Geralmente, nas crianças o período de resolução é mais curto, presumivelmente pela etiologia aguda ser predominante (infecção estreptocócica).^{1,3,5}

Mais detalhadamente, o EN é um sinal importante de doença sistémica. A sua presença pode estar associada a determinadas fases de doença, exemplificando, na DII pode representar uma exacerbação.^{2,3,7,12,24} Igualmente, manifesta um papel relevante no prognóstico em determinados casos, por exemplo, surge com fator protetor de doença disseminada em doente com coccidioidomicose.² Para além deste é também associado a quadros mais benignos e auto-limitados na sarcoidose.^{2,6,7,17,21}

De facto, não nos podemos esquecer que existe uma fatia considerável de casos idiopáticos de EN, no entanto achados como sinovite, diarreia, radiografia do tórax anormal, infecção anterior do trato respiratório superior, anti-DNase B elevada ou prova cutânea à tuberculina positiva são elementos que sugerem uma causa sistémica subjacente.²

O eritema *nodosum migrans*, uma variante relevante de EN (descrita por Bafverstedt em 1954),² designada igualmente de EN crónico ou paniculite subaguda migratória, caracteriza-se tipicamente por lesões migratórias, unilaterais, com localização preferencial à face lateral da perna, adquirindo um carácter mais crónico que o EN clássico.^{1-3,5,7,29,30} É

caracterizado, por lesões com crescimento centrífugo que adquirem uma coloração amarelada ou aspeto morfeiforme, com clareamento central formando lesões em anel, mais firmes que as lesões clássicas de EN.^{2,3,29,30} Por norma, são mais duradouras e menos numerosas, além de que os sintomas gerais são menos frequentes e a maioria dos casos idiopáticos (podem no entanto estar relacionados com infeções estreptocócicas ou patologia da tiroide).^{2,3,30} Em termos histológicos são semelhantes, embora nesta variante haja alterações mais marcadas (por exemplo um espessamento maior do septos, inflamação granulomatosa mais intensa). Também pode estar associada à elevação de anti-DNase B e da VS.^{2,3,31}

De notar a existência de uma forma rara de EN, mais incidente em contexto pediátrico e em adultos jovens, caracterizada por lesões unilaterais que atingem as regiões palmo-plantares, de surgimento frequente após o exercício físico.^{1,3,5,31} Não difere do EN clássico a nível histológico.^{1,3,5,31}

5.5 Diagnóstico

O diagnóstico do EN (Tabela 2) é essencialmente clínico, sendo fundamental a colheita de uma história clínica completa.^{1,3,8,28}

O processo de diagnóstico inicia-se pela realização de uma história clínica completa, na qual é possível explorar determinadas etiologias prováveis, nomeadamente a toma de medicamentos, doenças conhecidas, viagens ao estrangeiro e ainda sinais sugestivos (por exemplo, odinofagia, diarreia, perda de ponderal, entre outros) de uma patologia subjacente.^{1,5,8,18,29,32}

Adicionalmente, os achados encontrados no exame físico podem corroborar a hipótese de EN ou até torná-la menos provável, por exemplo aftas genitais e orais sugerem doença de Behçet (com maior probabilidade em determinadas regiões como na Turquia), já a presença de artrite ou inflamação periarticular a nível das tibiotársicas pressupõe investigação da síndrome de Löfgren.³²

No que diz respeito aos exames complementares de diagnóstico, estes podem ser solicitados com o intuito de conhecer a etiologia. Apesar de não ser consensual na literatura, destacam-se alguns dos exames que são requisitados, nomeadamente: hemograma completo com leucograma e contagem de plaquetas; VS e/ou PCR; avaliação da função renal e hepática; um teste rápido de deteção de antigénios e posterior cultura com identificação do

gérmen (zaragatoa da orofaringe); TASO; urinálise; radiografia do tórax e teste tuberculínico ou IGRA.^{1,3,5,7,8,24,32,33}

Dependendo do contexto específico de cada doente, a realização de exames complementares de diagnóstico adicionais pode ser ponderada, nomeadamente um teste de gravidez em casos sugestivos, uma coprocultura e/ou exame parasitológico das fezes na presença de sintomas gastrointestinais típicos e ainda outras serologias consoante o quadro clínico.^{1,7,8}

Relativamente ao hemograma completo com leucograma e contagem de plaquetas, a neutrofilia e o aumento do número de neutrófilos em banda (imaturados) ou presença de granulações tóxicas indicam uma provável infeção bacteriana, no entanto a presença de linfocitose com linfócitos atípicos já sugere uma infeção vírica por EBV.^{3,5,33} Anemia pode sugerir uma DII silenciosa.³² Níveis elevados de plaquetas estão presentes em casos de EN (mais nos casos de infeção ou doença inflamatória subjacente).¹⁵ A existência de um predomínio de eosinófilos é sugestivo de quadros de alergia, de infeções por parasitas ou de infeção por *Chlamydia*.³ Algumas alterações podem sugerir a presença de uma neoplasia, por exemplo, a possibilidade de leucemia deve ser considerada na presença de pancitopenia, leucocitose ou de blastos.³ A elevação de marcadores inflamatórios como a VS e a PCR pressupõem existência de uma inflamação, infeção bacteriana ativa ou doença sistémica, salienta-se o facto do valor da VS estar relacionado com o número de lesões cutâneas presentes em crianças, regressando ao normal quando estas desaparecem.^{3-5,33,34}

A realização de zaragatoa da orofaringe para pesquisa do *Streptococcus* β-hemolítico do grupo A justifica-se pela sua elevada frequência e pela sua associação ao EN ser comum. Para tal poderá ser feito um teste rápido de deteção de antigénios e uma posterior cultura (método ideal segundo Leung *et al*).³

Nos casos em que o EN é uma complicação tardia da infeção estreptocócica, a avaliação por serologia tais como anti-DNase B, anti-hialuronidase e TASO, podem ser úteis como ferramentas do diagnóstico retrospectivo. É necessário realizar duas medições consecutivas de TASO, com um intervalo de 2 a 4 semanas, considerando-se um teste positivo se houver uma diferença de 30% entre as suas medições.^{3,5,7,32}

As alterações encontradas na radiografia do tórax vão sugerir qual a hipótese mais provável, mais especificamente, detetada uma linfadenopatia hilar bilateral sugere um quadro de sarcoidose (corroborado pela existência simultânea de um quadro artralguas, no sexo

feminino, a favor de síndrome de Löfgren), enquanto se unilateral sugere tuberculose, brucelose ou coccidioidomicose.^{3,5,17,24}

Na suspeita de linfoma ou tuberculose deve-se proceder a estudos preconizados para cada uma das patologias em questão.¹⁷ No caso de tuberculose, o teste tuberculínico e o IGRA estão aconselhados incluindo, segundo alguns autores, uma análise à expetoração para detecção de bacilos típicos e atípicos (como a *Mycobacterium marinum*).^{3,5,7,17}

Quando não existem alterações radiográficas e permanece uma forte suspeita de sarcoidose opta-se pela TAC do tórax, cuja performance na detecção de alterações hilares e infiltrados nodulares é superior.^{17,21}

A grande maioria dos autores prescinde da realização de biópsia apenas em casos cuja forma de apresentação é considerada típica.^{1,3,7,8,18,19,29,34} Por outro lado, uma minoria dos autores considera a biópsia um exame essencial no diagnóstico definitivo, independentemente do quadro clínico.^{4,12,32,33,35}

A realizar uma biópsia é importante que a amostra seja representativa do tecido a estudar, sendo este um fator de sucesso na análise histológica subsequente. Blake *et al* aponta a preocupação dos profissionais com intercorrências na cicatrização ou a falha na técnica usada como causas de colheita de fragmentos inadequados. A biópsia incisional até o limite superior da fáscia é a melhor opção para uma amostra completa da hipoderme.^{1,3,18,29}

A nível histológico o EN apresenta uma infiltração neutrofílica e linfo-histiocítica localizada aos septos interlobulares da hipoderme, caracteristicamente na ausência de vasculite, designado globalmente de paniculite septal.^{1,3-5,7,8,12,18,22,28,29,33,35} Por vezes, o processo poderá decorrer com envolvimento periférico das áreas lobulares circundantes entre os adipócitos, no entanto com predominância septal.^{1,2,5,8,18} Foram reportados casos que os eosinófilos eram as células predominantes do infiltrado inflamatório inicial, sendo esta uma apresentação rara.⁵

Podem observar-se, por vezes, fenómenos de vasculite secundária quando o infiltrado inflamatório é denso, misto ou intensamente neutrofílico e ainda a presença de tromboflebite na maioria associada ao contexto de EN na doença de Behçet (lesões EN-*like*).^{5,8,22}

Existem alterações histológicas diferentes com a evolução das lesões. Os granulomas radiais de *Miescher*, caracteristicamente associados ao EN, consistem em conjuntos de pequenos histiócitos e macrófagos, que envolvem neutrófilos ou espaços pequenos em fenda

existentes a nível septal e na transição septo-lobular, formando agregações nodulares. As células que os constituem numa fase mais tardia adquirem um aspeto epitelióide e de células gigantes multinucleadas ou em “*foam cell*”.^{1-5,7,8,12,18,22,29} Podem estar presentes fenómenos de infiltração linfocítica perivascular na derme adjacente, bem como espessamento e fibrose do septo (estas duas últimas numa fase tardia).^{2,3,5,7,8,18,22,29} Com a evolução observam-se fenómenos de proliferação vascular e alteração do infiltrado inflamatório com predomínio de linfócitos e histiócitos (infiltrado granulomatoso) diferindo do inicial, tipicamente rico em neutrófilos, com edema e hemorragia.^{1-3,5,7,8,12,18,29}

Tabela 2 - Diagnóstico de EN

Diagnóstico de EN
História clínica
Exame físico
Exames laboratoriais
<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma completo com leucograma e contagem de plaquetas • PCR e VS • Função renal e hepática
Radiografia do tórax
TASO (deve ser repetido dentro de 2 a 4 semanas)
Anti-DNase B; anti-hialuronidase
Teste rápido de deteção de antígenos; cultura da orofaringe
Teste tuberculínico e/ou IGRA
Urínalise
Outros
<ul style="list-style-type: none"> • Coprocultura e exame parasitológico das fezes (ponderar investigação para DII) • Teste de gravidez • Outras serologias
Biópsia das lesões (apresentação atípica)

PCR - proteína C reativa; VS - velocidade de sedimentação; IGRA - testes de libertação de interferão gama; TASO - título de antiestreptolisina O; DII – doenças inflamatórias intestinais.

Existem várias entidades patológicas que se devem considerar como diagnóstico diferencial de EN. (Tabela 3)

O eritema nodoso leproso, considerado um dos diagnósticos diferenciais, baseia-se numa reação imuno-mediada com repercussões sistémicas.³ As lesões surgem em agregados, sob a forma de placas eritematosas ou nódulos subcutâneos, localizadas a nível da face e região extensora dos membros, diferente das lesões de EN clássicas.^{3,36} Por adquirir uma amplitude sistémica, pode-se acompanhar de febre, cansaço, neurite, artrite, orquite, dactilite, entre outras.^{3,36} A nível histológico, as alterações são preferencialmente localizadas à derme, contudo se atingir a hipoderme haverá presença de necrose fibrinóide e trombos nos pequenos vasos.^{31,36}

A vasculite nodular ou eritema *induratum* (de *Bazin*) é uma paniculite lobular que ocorre em associação a infeções (em destaque a tuberculose), a fármacos (por exemplo propiltiouracilo) e, inclusivamente, pode surgir de forma idiopática.^{1,8,29} É mais frequente em mulheres (entre 30-40 anos).² Propõe-se que resulte de uma vasculite por imunocomplexos, embora a maioria dos investigadores acredite que envolva uma resposta de hipersensibilidade do tipo IV.^{2,29} Clinicamente, apresenta-se por agrupados de placas ou nódulos dolorosos e eritematosos recorrentes, localizados na face posterior das pernas, acompanhando-se por fenómenos de ulceração e de cicatrização escleroatrófica, com hiperpigmentação pós-inflamatória.^{2,8,31,33 35,36} Apresenta-se histologicamente por uma paniculite lobular (na maioria) ou mista, vasculite neutrofílica da parede dos vasos (artérias e veias) e infiltrado inflamatório misto (neutrófilos, linfócitos, macrófagos/histiócitos e células gigantes multinucleadas).^{2,29,31,36}

Outro diagnóstico a considerar é a infeção da hipoderme (paniculite infecciosa) causada por fungos, bactérias (gram-positivas e gram-negativas) e micobactérias. Apresenta-se com sinais inflamatórios (edema e eritema) e lesões nodulares flutuantes que podem ulcerar e drenar, localizadas predominantemente nos membros inferiores.^{1-3,8} Em muitos casos os doentes são imunocomprometidos ou apresentam uma comorbilidade predisponente (por exemplo diabetes *mellitus*).² No que concerne à histologia, verifica-se um infiltrado neutrofílico, fenómenos de necrose celular (incluindo necrose de glândulas sudoríparas), proliferação vascular e hemorragia.² Métodos de coloração de organismos ou estudos microbiológicos podem ser essenciais no processo de diagnóstico diferencial.²

A poliarterite nodosa cutânea é a forma de poliarterite nodosa mais comum em idade pediátrica, associando-se frequentemente à infeção estreptocócica.³⁶ Caracteriza-se clinicamente por nódulos subcutâneos dolorosos bilaterais, localizados na região posterior

das pernas.^{3,8,31,36} Pode verificar-se a presença de livedo reticular, de necrose e de ulceração, bem como de sintomas gerais (por exemplo febre, mialgias) e alterações da sensibilidade (neuropatia periférica), entre outras.^{8,36} A nível histológico destaca-se a presença de vasculite arterial necrosante segmentar de vasos de médio calibre e arteríolas, formando-se um anel de necrose fibrinóide ao longo da túnica íntima.^{8,31}

Os infiltrados subcutâneos malignos, apresentam-se de maneira semelhante ao EN. No caso do linfoma subcutâneo de células B, a distinção é feita a nível histológico pela presença de atipia celular e de características arquiteturais, utilizando-se métodos imunohistoquímicos na deteção de marcadores tumorais específicos, com o intuito de confirmar malignidade.^{2,8,31}

A paniculite citofágica histiocitária é outra patológica que se relaciona com a presença de doença neoplásica (linfoma de células T) e com a síndrome hemofagocítica (também com infeções e lúpus eritematoso). Caracteriza-se por nódulos subcutâneos inflamatórios recorrentes, localizados nas extremidades e tronco.^{2,7,36} Pode ocorrer ulceração e drenagem de conteúdo. Acompanha-se, dependendo dos casos, de febre, anemia, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, falência renal, coagulação intravascular e diátese hemorrágica.^{2,36} Existem forma fulminantes da doença.² No que diz respeito à histologia, observa-se uma paniculite lobular (ou mista), por vezes focos de necrose gordurosa, macrófagos (com atividade citofágica ativa) alargados contendo eritrócitos, linfócitos ou fragmentos nucleares designando-se de “*bean bag cells*”.^{2,36} Linfócitos atípicos identificam-se nos casos de linfoma de células T paniculite-like, complementando o diagnóstico por estudos de imunofenotipagem.²

A paniculite pancreática ou enzimática, associa-se à presença de nódulos eritematosos subcutâneos, na presença de distúrbios pancreáticos, como pancreatite (crónica e aguda), carcinoma, pseudoquistos ou trauma pancreático.^{8,36} As lesões tendem a localizar-se nos membros inferiores, com menor frequência no tórax, braços, abdómen e couro cabeludo. Encontra-se flutuação, ulceração e, inclusivamente, drenagem de conteúdo (de aspeto oleoso), com subsequente cicatrização das lesões.^{2,3,8,33,35,36} Habitualmente a paniculite pancreática precede as manifestações típicas da doença pancreática 1 a 7 meses.³⁶ O quadro acompanha-se, por vezes, de sintomas como febre, artrite, serosite e dor abdominal e ,frequentemente, de alterações laboratoriais (elevação da lípase, da amílase e/ou da tripsina).^{2,8,33} Histologicamente, a paniculite pancreática, apresenta-se inicialmente semelhante ao EN de predomínio septal, no entanto com a evolução, verifica-se a presença

de processos necróticos do tecido adiposo (por vezes já presente desde início), de saponificação (por sais de cálcio) e formação de “*ghost cells*” (adipócitos sem núcleo e paredes espessas).²

A paniculite por défice de α -1-antitripsina é outro diagnóstico diferencial que se manifesta por nódulos ou placas subcutâneas eritematosas (a purpúricas), dolorosas, que podem ulcerar e drenar, com cicatrização subsequente.^{2,3,7,8,36} A gravidade do quadro relaciona-se com o genótipo presente (mais grave se homocigótico para o alelo Z).² As consequências do défice desta protease incluem outras patologias como, por exemplo, a doença hepática (cirrose), renal (glomerulonefrite membranoproliferativa), pulmonar (enfisema), entre outras.^{2,8,36} Quanto à histologia, observa-se uma paniculite lobular neutrofílica aguda com destruição lobular (necrose liquefactiva da derme e dos septos da hipoderme é uma característica principal na maioria dos casos).^{2,36}

Tabela 3 - Diagnósticos diferenciais

Diagnósticos diferenciais
<ul style="list-style-type: none">▪ Eritema nodoso leproso▪ Eritema <i>induratum</i>/vasculite nodular▪ Paniculite infecciosa▪ Poliarterite nodosa▪ Infiltrados subcutâneos malignos▪ Paniculite citofágica histiocítica▪ Paniculite pancreática ou enzimática▪ Paniculite por défice de α-1 antitripsina▪ Outros: Síndrome da criança batida, púrpura de Henoch-Schönlein, urticária, entre outras.

Além do supramencionado, outros diagnósticos considerados são, nomeadamente, síndrome da criança maltratada (idade pediátrica), púrpura de Henoch-Schönlein, urticária,

morfeia, paniculite eosinofílica, paniculite induzida pelo frio, picadas de inseto, tromboflebitas, nódulos reumatóides, entre outras.^{1,3,7,31}

Por fim, o EN está associado a um ótimo prognóstico, por norma com ausência de complicações, porém o quadro de artralguas, quando presente, pode se prologar até 2 anos, adicionalmente se existir hiperpigmentação residual no local das lesões pode levar semanas a meses a resolver.^{3,8,17,29,32} Cerca de 1/3 dos casos de EN tem tendência a recorrer,^{1,2,28,29} estes na sua grande maioria tem por base uma etiologia desconhecida, medicamentosa ou eventualmente patologias crônicas.^{3,5,7,8,17,24,28,29,31}

5.6 Tratamento

O EN é habitualmente auto-limitado, com resolução completa, dentro de 2 a 8 semanas, sem necessidade de tratamento na grande maioria dos casos.^{1,3,8} (Tabela 4)

Contudo, o tratamento sintomático é adequado, com foco sobretudo nas medidas não farmacológicas, como o descanso, a elevação dos membros inferiores (localização típica de EN) e o uso de meias ou ligaduras de compressão, com o objetivo comum de redução do edema e da dor.^{3,5,8,15} A elevação dos membros inferiores é aconselhada pelo menos durante 30 minutos, com os tornozelos acima do nível do peito.²⁸ Simultaneamente deve-se realizar movimentos de extensão e flexão com os pés potenciando o aumento do retorno venoso pela ação propulsora dos músculos.²⁸ As meias/ligaduras elásticas são indicadas para alívio sintomático nos períodos de atividade.²⁹

Destaca-se que o tratamento deverá ser dirigido à etiologia quando identificada.^{1,3,8}

Não existem estudos suficientemente robustos, no que diz respeito ao tratamento farmacológico de EN.⁸ As medidas farmacológicas encontram-se particularmente indicadas em situações de desconforto intenso, envolvimento cutâneo extenso, casos de recorrência e/ou cronicidade.⁸

Os AINEs são considerados fármacos de primeira linha no tratamento do EN. Atuam na resposta inflamatória inibindo a produção de prostaglandinas, com conseqüente alívio da dor e resolução das lesões.¹⁸ Como opções consideram-se a indometacina (100-150 mg/24h), o naproxeno (250 mg/12-12hh) ou o ibuprofeno (400 a 800 mg/4-4h ou 6-6h), as doses e o número de administrações ficam a critério do médico responsável.^{1,5,8,18} A aspirina pode ser uma das opções, no entanto deve ser evitada em idade pediátrica.³ Outros grupos de risco a ter em atenção são, nomeadamente, doentes renais crônicos ou agudos (pelo efeito constritor

dos AINEs na perfusão renal), patologias gástricas, e grávidas.²⁹ Os AINEs não estão recomendados durante gravidez, sendo contraindicados no terceiro trimestre (relação com o encerramento precoce do canal arterial, hipertensão pulmonar fetal, hemorragia intracraniana e toxicidade renal fetal, atraso do trabalho de parto e prolongamento da gravidez).^{18,29}

O iodeto de potássio (2 a 10 gotas / 400- 900mg/24h) é considerado na ausência de melhoria com anti-inflamatório.^{5,18} O mecanismo de ação no tratamento EN não é totalmente compreendido. Contudo, parece causar a liberação de heparina pelos mastócitos, que suprime respostas de hipersensibilidade tardia, outra teoria proposta assenta no possível efeito modelador inibitório de fenómenos de quimiotaxia dos neutrófilos e da formação de ROS.^{5,18,29} Este fármaco não está recomendado em casos de tuberculose subjacente.⁸ Outras situações que requerem cuidado são, por exemplo, doentes com função renal afetada ou que tomam habitualmente um diurético poupador de potássio. Estão contraindicados durante a gravidez por possibilidade de hipotiroidismo neonatal.^{8,18}

Os corticoides sistêmicos, considerados como opção de segunda linha, pelos seus mecanismos imunossupressores (lise e redistribuição de linfócitos e modelação da resposta imunitária), têm efeito rápido na diminuição da dor e na resolução das lesões.⁸ A prednisona (20 – 60 mg/24h) é recomendada pela maioria dos autores.^{7,18} Deve ser excluída uma causa infecciosa antes da sua administração e de outras comorbilidades que possam aumentar os efeitos adversos.⁸ Os corticoides sistêmicos não devem ser usados se tuberculose e não estão recomendados durante a gravidez pelo risco de malformações fetais (como fendas orofaciais).⁸ Corticoides intralesionais podem ser utilizados, como por exemplo, a triamcinolona acetonido injetável (10-20 mg/ml) no centro das lesões.^{1,5,8}

A dapasona (100 mg/24h), a colchicina (0.6 – 1.2 mg/12-12h) e a hidroxicloroquina (200 mg/12-12h) são agentes farmacológicos considerados no tratamento de formas crónicas, recorrentes ou recalcitrantes, embora raramente utilizadas.^{1,5,8}

Outros agentes tópicos, nomeadamente heparinóide (pomada), é descrito como possível opção terapêutica.^{1,8} Por fim, fármacos biológicos, como o anticorpo monoclonal anti-TNF- α são uma opção, particularmente, no EN associado à DII.^{1,8} Além destes, o uso de metotrexato, de ciclosporina e de talidomida foi sugerido no tratamento do EN associado à doença de Behçet ou DII, com base na experiência clínica.^{1,8}

Tabela 4 - Tratamento de EN

Tratamento de EN
Medidas não farmacológicas
<ul style="list-style-type: none">• Compressão local (meias ou ligaduras de compressão nos adultos)• Elevação dos membros• Repouso
Medidas farmacológicas
<ul style="list-style-type: none">• 1ª LINHA<ul style="list-style-type: none">- AINEs- Iodeto de potássio• 2ª LINHA<ul style="list-style-type: none">- Corticoides sistêmicos (casos mais graves; excluir infeções)- Corticoides intralesional• Agentes tópicos<ul style="list-style-type: none">- Heparinóide• EN recalcitrante, crónico ou recorrente<ul style="list-style-type: none">- Dapsona- Colchicina- Hidroxicloroquina• Outros agentes: anti TNF- α; metotrexato; talidomida
Nota: O ácido acetilsalicílico deve ser evitado em idade pediátrica.

AINEs - anti-inflamatórios não esteróides; TNF- α – fator de necrose tumoral alfa

6 Conclusão

Resumindo, realça-se a transversalidade do EN, como patologia abrangente de diversas áreas da medicina, justificando-se o seu conhecimento por diferentes especialidades médicas.

Vários mecanismos foram propostos para explicar a patogénese do EN, no entanto atualmente ainda não existem certezas sobre qual estará na sua base, acredita-se que muito provavelmente resultará do facto de estarem envolvidas várias etiologias cada uma com os seus mecanismos próprios de doença.

O diagnóstico é outra questão que não há consenso, nomeadamente, a nível dos exames complementares a realizar numa primeira abordagem, contudo por dependerem do contexto do doente (e área geográfica), muitas vezes, ficarão a critério do médico responsável. A necessidade de biópsia como ferramenta de diagnóstico não é consensual, todavia uma grande parte dos autores refere que o seu uso deverá ser reservado aos casos que suscitem dúvidas.

7. Agradecimentos

Primeiramente, agradeço ao meu orientador, o Professor Doutor Ricardo Vieira pela paciência e compreensão em todos os meus momentos de incerteza, pela orientação dotada de uma exímia sapiência, pelos conhecimentos partilhados e oportunidade de aquisição de competências imprescindíveis para o futuro.

O processo de aprendizagem é uma longa jornada, marcada pela partilha contínua e mútua de conhecimentos. Para tal, capacidades como a perseverança e motivação são chaves para o sucesso. Características estas que por vezes se esvanecem, e que retornam com força quando podemos contar com o apoio incondicional da nossa família. Um agradecimento especial, do fundo do coração, à minha família que foi, é e continuará a ser as minhas raízes, que me mantêm segura e incentivam a crescer, partilhar e receber de sorriso nos lábios e de coração valente. Obrigada pela inspiração, dedicação e confiança.

Por fim, não poderia deixar de agradecer aos meus amigos, pelos quais nutro um inestimável apreço, carinho e orgulho, por transformarem a nossa amizade em energia propulsora que me impulsiona e me faz estar mais perto dos meus objetivos. Agradeço pelo por me fazerem acreditar.

8. Referências bibliográficas

1. Blake T, Manahan M, Rodins K. Erythema nodosum - a review of an uncommon panniculitis. *Dermatol Online J*. 2014;20(4):22376.
2. Patterson JW. Panniculitis. In: *Dermatology*, 1st ed, Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (Eds), London: Mosby; 2003, Vol 2, section 16, chapter 101, p.1551-1574.
3. Leung AKC, Leong KF, Lam JM. Erythema nodosum. *World J Pediatr*. 2018;14(6):548-54.
4. De Simone C, Caldarola G, Scaldaferrri F, Petito V, Perino F, Arena V, et al. Clinical, histopathological, and immunological evaluation of a series of patients with erythema nodosum. *Int J Dermatol*. 2016;55(5):e289-94.
5. Requena L, Yus ES. Erythema nodosum. *Dermatol Clin*. 2008;26(4):425-38, v.
6. Ishimatsu Y, Koyama H, Tomonaga M, Harada T, Nakashima S, Hara A, et al. A Japanese patient with Lofgren's syndrome with an HLA-DR12 allele and review of literature on Japanese patients. *Tohoku J Exp Med*. 2014;234(2):137-41.
7. Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Fam Physician*. 2007;75(5):695-700.
8. Kroshinsky D. Erythema Nodosum. In: Post T, editor. *UpToDate*. UpToDate, Waltham, MA: UpToDate; 2019.
9. Papagrigoraki A, Gisoni P, Rosina P, Cannone M, Girolomoni G. Erythema nodosum: etiological factors and relapses in a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol*. 2010;20(6):773-7.
10. Elkayam O, Caspi D, Segal R, Brautbar C, Ben-Chetrit E, Yaron M. Familial erythema nodosum. *Arthritis Rheum*. 1991;34(9):1177-9.

11. Labunski S, Posern G, Ludwig S, Kundt G, Brocker EB, Kunz M. Tumour necrosis factor-alpha promoter polymorphism in erythema nodosum. *Acta Derm Venereol.* 2001;81(1):18-21.
12. De Simone C, Sollena P, Coco V, Caldarola G. Psoriasis and erythema nodosum: two comorbidities of inflammatory bowel diseases. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013;148(2):175-84.
13. Kunz M, Beutel S, Brocker E. Leucocyte activation in erythema nodosum. *Clin Exp Dermatol.* 1999;24(5):396-401.
14. Honma T, Bang D, Lee S, Saito T. Ultrastructure of endothelial cell necrosis in classical erythema nodosum. *Human Pathology.* 1993;24(4):384-90.
15. Dogan S, Karaduman A, Evans SE. Clinical and Laboratory Characteristics of Patients With Erythema Nodosum. *Skinmed.* 2016;14(2):99-103.
16. Yotsu R, Mii S, Hayashi R, Harada H, Furukawa K, Eto H. Erythema nodosum associated with *Yersinia enterocolitica* infection. *J Dermatol.* 2010;37(9):819-22.
17. Chowaniec M, Starba A, Wiland P. Erythema nodosum - review of the literature. *Reumatologia.* 2016;54(2):79-82.
18. Acosta KA, Haver MC, Kelly B. Etiology and therapeutic management of erythema nodosum during pregnancy: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(3):215-22.
19. Min MS, Fischer R, Fournier JB. Unilateral Erythema Nodosum following Norethindrone Acetate, Ethinyl Estradiol, and Ferrous Fumarate Combination Therapy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2016;2016:5726416.
20. Coyle C, Mangar S, Abel P, Langley RE. Erythema nodosum as a result of estrogen patch therapy for prostate cancer: a case report. *J Med Case Rep.* 2015;9:285.
21. Kirresh O, Schofield J, George G. Acute sarcoidosis: Lofgren's syndrome. *Br J Hosp Med (Lond).* 2015;76(3):154-8.

22. Misago N, Tada Y, Koarada S, Narisawa Y. Erythema nodosum-like lesions in Behcet's disease: a clinicopathological study of 26 cases. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(6):681-6.
23. Gupta M, Singh K, Lehl SS, Bhalla M. Recurrent erythema nodosum: a red flag sign of hidden systemic vasculitis. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
24. Faulkes RE. Upper limb erythema nodosum: the first presentation of Crohn's disease. *Clinical case reports.* 2014;2(5):183-5.
25. Vavricka SR, Galvan JA, Dawson H, Soltermann A, Biedermann L, Scharl M, et al. Expression Patterns of TNFalpha, MAdCAM1, and STAT3 in Intestinal and Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12(3):347-54.
26. Horwitz R, Maizes V. Environmental sensitivity as a trigger of erythema nodosum and perimenopausal symptoms. *BMJ Case Rep.* 2017;2017.
27. Cohen PR. Combined reduced-antigen content tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (tdap) vaccine-related erythema nodosum: case report and review of vaccine-associated erythema nodosum. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2013;3(2):191-7.
28. Aydin-Teke T, Tanir G, Bayhan GI, Metin O, Oz N. Erythema nodosum in children: evaluation of 39 patients. *Turk J Pediatr.* 2014;56(2):144-9.
29. Gilchrist H, Patterson JW. Erythema nodosum and erythema induratum (nodular vasculitis): diagnosis and management. *Dermatol Ther.* 2010;23(4):320-7.
30. Lazaridou E, Apalla Z, Patsatsi A, Trigoni A, Ioannides D. Erythema nodosum migrans in a male patient with hepatitis B infection. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(4):497-9.
31. Requena L, Requena C. Erythema nodosum. *Dermatol Online J.* 2002;8(1):4.
32. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Pujol RM, Salvarani C. Erythema nodosum: a clinical approach. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(4):365-8.

33. Borroni G, Giorgini C, Tomasini C, Brazzelli V. How to make a specific diagnosis of panniculitis on clinical grounds alone: an integrated pathway of general criteria and specific findings. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013;148(4):325-33.
34. Wallis P, Starr M, Phillips RJ. An uncommon cause of erythema nodosum. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(10):961-3.
35. Chopra R, Chhabra S, Thami GP, Punia RP. Panniculitis: clinical overlap and the significance of biopsy findings. *J Cutan Pathol*. 2010;37(1):49-58.
36. Inamadar AC, Adya KA. The rash with painful and erythematous nodules. *Clin Dermatol*. 2019;37(2):129-35.