

Eritema nodoso: Causas más prevalentes en pacientes que se hospitalizan para estudio, y recomendaciones para el diagnóstico

PABLO VARAS¹, ANDREA ANTÚNEZ-LAY^a, JOSÉ MIGUEL BERNUCCI¹, LAURA COSSIO², SERGIO GONZÁLEZ³, GONZALO EYMIN¹

Erythema nodosum. Analysis of 91 hospitalized patients

Background: Erythema Nodosum (EN) is an acute nodular erythematous cutaneous eruption. It is presumed to be a hypersensitivity reaction and it may be idiopathic, or occur in association with diverse diseases and medications. **Aim:** To identify the main etiologies of EN among patients admitted to a medicine service of a clinical hospital. **Material and Methods:** Analysis of medical records of patients discharged with the diagnosis of EN during a ten years period. Patients were considered to have secondary EN when an underlying condition was found, and to have idiopathic EN when no such condition was found. **Results:** One hundred twenty nine patients were identified, but 91, aged 38 ± 14 years (86% females) had available clinical information. The etiology was idiopathic in 32% and secondary in 68% of patients. The leading etiologies were post-Streptococcal in 32%, followed by sarcoidosis in 11%, primary tuberculosis in 7%, Mycoplasma infection in 3%, Bartonella infection in 3%, Behçet's syndrome in 2%, inflammatory bowel disease in 2%, drugs in 1% and other etiologies in 8%. Secondary cases of EN had higher levels of C Reactive Protein and leucocytes than idiopathic cases. **Conclusions:** The distribution of causes in our study population were similar to those reported in the literature (With smaller proportion of idiopathic), as was the man/woman (1/6) ratio, and the preponderance of cases in winter and spring. Infectious diseases were the leading causes of EN in this group of patients, and a reasonable initial approach in the hospital should include a diligent medical history and physical examination, complete blood count, ESR, titles ASO, PPD tuberculin skin test, chest X-ray or CT scan and, where deemed appropriate, specific autoimmune and infectious serology.

(Rev Med Chile 2016; 144: 162-168)

Key words: Erythema nodosum; Inflammatory bowel diseases; Sarcoidosis; Streptococcal Infections; Tuberculosis.

¹Departamento de Medicina. Escuela de Medicina de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Departamento de Dermatología. Escuela de Medicina, Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Departamento de Anatomía Patológica. Escuela de Medicina de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

^aInterna de Medicina. Escuela de Medicina, Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 4 de mayo de 2015, aceptado el 11 de noviembre de 2015.

Correspondencia a:

Dr. Gonzalo Eymin Lago
Hospital Clínico Red de Salud UC-Christus
Marcoleta 367, 5º piso, Santiago, Chile.
Teléfono: +562 23543152

El eritema nodoso (EN) es el tipo de paniculitis más frecuente. Se presenta como nódulos eritematosos violáceos de 1 a 5 cm, profundos, dolorosos, preferentemente en la cara anterior de las piernas, que evolucionan con apariencia de equimosis (coloración inicialmente

violácea, luego amarillo-verdosa) sin dejar cicatriz, desapareciendo en un período de 2 a 8 semanas. Las lesiones también pueden aparecer en muslos, tronco y extremidades superiores, pero su ausencia en piernas es poco habitual (Figura 1). Además de dolor local es frecuente la asociación de fiebre,

compromiso del estado general y poliartralgias. El principal diagnóstico diferencial lo constituye el eritema indurado de Bazin, que suele comprometer la parte posterior de las piernas y tiende a ulcerarse más. Otros diagnósticos diferenciales son la tromboflebitis superficial, las celulitis y las vasculitis cutáneas. En el EN suele haber elevación de la velocidad de eritrosedimentación en hasta 80% de los casos. En la histopatología se observa una paniculitis septal, sin compromiso del centro del lobulillo, con un infiltrado de predominio linfocítico, con algunas células gigantes, eosinófilos e histiocitos, además de neutrófilos en las formas precoces. No hay vasculitis asociada, pero sí puede haber cambios inflamatorios inespecíficos en vasos pequeños¹⁻³. Su incidencia varía entre 1 y 5 por 100.000 habitantes y la distribución por género es predominante en mujeres, con una relación mujeres es a hombres de 3 a 6 es a 1, según las distintas series⁴⁻⁶. Afecta principalmente al grupo etario entre los 10 y 50 años, con un pico entre los 20 y 40 años, sin embargo puede presentarse a cualquier edad^{1,2,7}. La patogenia exacta es incierta, si bien se sabe que existiría a nivel hipodérmico una reacción de hipersensibilidad retardada (tipo IV) secundaria a antígenos de diferente origen, se han descrito además depósito de complejos inmunes y anticuerpos en ciertas etiologías. Sin embargo, a la fecha no se tiene claro el rol de cada uno de estos mecanismos en el desarrollo y recurrencia del EN. La identificación del agente causal en EN puede resultar particularmente difícil, encontrándose asociación con cuadros de origen infeccioso, inflamatorio, autoinmune, asociada al uso de fármacos (principalmente anticonceptivos, amoxicilina y sulfonamidas), terapias hormonales y el embarazo. A pesar de esto, muchas veces no se logra establecer la causa y no son pocos los

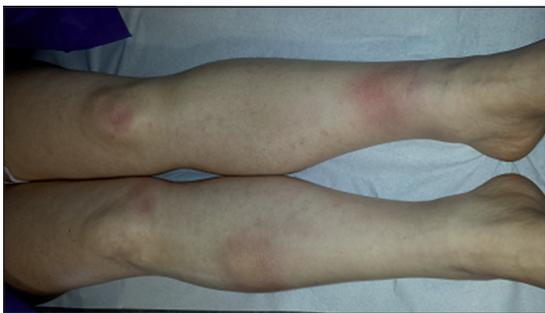


Figura 1. Eritema nodoso.

casos de origen idiopático^{4,8,9}. Adicionalmente, la mayoría de los estudios muestran que la etiología varía dependiendo de la época en que se llevan a cabo, de la epidemiología, y de la carga de enfermedad en las distintas áreas geográficas estudiadas, no existiendo a la fecha guías de práctica clínica que orienten en el estudio etiológico. Por lo anterior, nos parece muy importante conocer la distribución de causas encontradas en nuestro medio en pacientes con EN, de modo de generar recomendaciones para hacer un estudio costo efectivo basado en la mejor evidencia disponible.

Materiales y Métodos

Estudio retrospectivo de pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de eritema nodoso atendidos entre los años 2002 y 2012 en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Los pacientes se obtuvieron a partir de los registros de alta hospitalaria de nuestra institución y registro de biopsias del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Clínico. Se contó con aprobación del comité de ética institucional y se autorizó la dispensa de consentimiento informado, dada la naturaleza observacional del estudio y a que los identificadores fueron destruidos una vez extraídos los datos (Se solicitó consentimiento a paciente fotografiado). Se revisaron fichas clínicas, sistemas de exámenes de sangre y de radiología (en papel o electrónica). Se obtuvieron datos demográficos, características clínicas, exámenes de laboratorio, imágenes, resultados de biopsias (si disponible) y el tratamiento inicial indicado. El diagnóstico de EN se estableció por criterios clínicos, o por estudio histológico compatible cuando estuvo disponible. Las etiologías se definieron según los siguientes criterios:

Post estreptocócica (PS): Cuadro clínico de faringoamigdalitis o infección de partes blandas dentro de las 6 semanas previas al cuadro de EN más títulos de anti estreptolisina O (ASO) elevado; adicionalmente se definió como cuadro probable al cuadro clínico descrito con ASO (-) en contexto de uso previo de antibióticos, o bien, a títulos de ASO elevados sin clínica de infección estreptocócica reportada¹⁰.

Tuberculosis (TBC): A la presencia de prueba de tuberculina (PPD) > 10 mm o presencia de ba-

ciloscopia o cultivo de Koch o determinación por técnica de biología molecular positiva. Se determinó TBC activa o TBC latente según evidencias de infección clínicamente activa.

Otras infecciones: Fueron definidas según la presencia de marcadores serológicos o cultivo de microorganismo, entre ellas búsqueda de *Mycoplasma pneumoniae*, *Bartonella henselae*, virus de Epstein Barr, citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia humana, virus hepatitis B y C.

Sarcoidosis: Se definió según la presencia de cuadro clínico-radiológico con biopsia de tejido compatible.

Enfermedad de Behçet: Cuadro clínico según los criterios diagnósticos del *International Study Group for Behçet Disease*¹¹.

Enfermedad inflamatoria intestinal: Cuadro clínico endoscópico compatible y biopsia confirmatoria.

Otras enfermedades autoinmunes: según criterios clínicos y serológicos.

Drogas: Inicio dentro de 3 meses previo al cuadro de EN. Entre ellas: antibióticos (énfasis en penicilinas y sulfas), antiinflamatorios no esteroideos, anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal, paracetamol, inhibidores de bomba de protones, entre otros.

Como causa idiopática se definió todos aquellos casos con estudio etiológico negativo, considerando como estudio mínimo: historia y examen físico en búsqueda de causas conocidas de EN, fármacos, estudio de TBC, ASO e imagen de tórax (radiografía o tomografía computarizada).

Se obtuvo el estudio de laboratorio incluyendo hemograma, velocidad de eritrosedimentación (VHS), proteína C reactiva (PCR), serologías autoinmunes y virales nivel de ASO y PPD, estudio de imágenes como radiografía de tórax y tomografía computarizada de estar disponibles. Adicionalmente se registró el tratamiento utilizado en el cuadro agudo.

Este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del Centro de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina de nuestra Universidad.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron en porcentajes y variables continuas a través de medias y desviación estándar (DE), en los casos de n pequeño se expresó la mediana en vez de la media

como debidamente se señala. Se realizó un análisis de variables continuas con test no paramétrico ante la duda de distribución normal de nuestra población utilizando el método de Mann Whitney, a fin de observar diferencias entre casos idiopáticos y secundarios de EN en relación a parámetros inflamatorios. En este caso un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Se encontraron 129 pacientes con diagnóstico inicial de EN, excluyéndose 34 casos por no encontrarse registros clínicos o por no tener el estudio mínimo previamente descrito, y 4 pacientes por diagnóstico definitivo distinto a EN según biopsia cutánea, resultando la cohorte final en 91 pacientes. De estos, 84,6% eran mujeres (relación mujer:hombre = 6:1), con una media de edad 38 ± 14 años (rango 16-76 años). El 67% de los pacientes se presentó con fiebre ($> 38^\circ\text{C}$), 74% con artralgias y 21% con tos. A 50 pacientes se les practicó biopsia cutánea según criterio del tratante. El compromiso cutáneo fue el motivo de consulta inicial en 82% de los casos, siendo en todos ellos lesiones bilaterales en extremidades inferiores (sólo 4 casos presentaron además compromiso de extremidades superiores). En cuanto a la etiología, 68,1% de los casos se consideró secundario y 31,9% idiopático. El 48,35% de los casos se consideró asociado a infección: 31,9% post estreptocócico, 6,6% tuberculosis (4 pacientes TBC latente, 2 TBC activa ganglionar) y 18,7% a enfermedades autoinmunes (11% sarcoidosis). Sólo 1 caso se estimó que fue secundario a drogas (Tabla 1). Dentro del grupo post estreptocócico (29 casos) se identificaron 8 casos (28%) como cuadro probable (3 con ASO elevado sin clínica y 5 con cuadro clínico con ASO negativo y uso de antibióticos previos), y los otros 21 (72%) como definitivo. No se encontraron en nuestra serie casos de infección por virus de hepatitis B, C ni VIH, linfoma de Hodgkin, histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis ni yersiniosis.

De los 27 casos con ASO (+), destacan dos casos de sarcoidosis confirmada y un caso de infección por *Mycoplasma pneumoniae*.

Las características de la población estudiada, su distribución etiológica (secundario vs idiopático) y estacionalidad de aparición se detallan en

la Tabla 1 y Figura 2 respectivamente. Dentro del análisis de causa se establecieron diferencias en los valores de parámetros inflamatorios (leucocitosis, VHS y PCR) (Tabla 2), destacando que los casos secundarios tuvieron valores de VHS y leucocitosis significativamente más altos que los casos idiopáticos ($p < 0,05$).

El estudio de laboratorio para etiologías infecciosas y autoinmunes se detalla en las Tablas 3A y 3B, respectivamente.

Con respecto al tratamiento, los casos de causa secundaria recibieron tratamiento según la etiología identificada, los de origen infeccioso fueron

tratados con antibióticos, incluyendo inicio de tratamiento anti-TBC o quimioprofilaxis en los 6 casos correspondientes. En 7 pacientes de causa idiopática se dio tratamiento antibiótico empírico. El manejo farmacológico consistió principalmente en analgesia con antiinflamatorios no esteroideos (56,9%), paracetamol (39,5%), yoduro de potasio (11,6%), opiáceos (4,3%), corticoides orales (33,7%), colchicina (4,3%). Un paciente recibió pentoxifilina y otro azatriopina.

En nuestros registros no fue posible establecer con certeza el porcentaje de recurrencia de EN ni el tiempo de resolución del cuadro.

Tabla 1. Características demográficas y causas de EN separados entre causas idiopáticas y secundarias

| Etiologías EN | n | % | Edad | Rango etario | Sexo (M/F) | Biopsia (n) |
|----------------------|----|-------|---------|--------------|------------|-------------|
| Idiopático | 29 | 31,87 | 41,34 | (17-76) | (3/26) | 18 |
| Secundario | 62 | 68,13 | 37,32 | (16-72) | (11/51) | 32 |
| 1. Infeccioso | 44 | 48,35 | 37,9 | (16-72) | (8/36) | 27 |
| PS | 29 | 31,86 | 35,2 | (16-60) | (5/24) | 18 |
| TBC | 6 | 6,6 | 52,67 | (34-72) | (1/5) | 5 |
| <i>Mycoplasma</i> | 3 | 3,3 | 27,33 | (18-33) | (1/2) | 2 |
| <i>Bartonella</i> | 3 | 3,3 | 40 | (28-50) | (0/3) | 1 |
| Otros* | 3 | 3,3 | 42,4 | (39-49) | (1/2) | 1 |
| 2. Autoinmune | 17 | 18,7 | 35,82 | (22-61) | (3/14) | 5 |
| Sarcoidosis | 10 | 11,0 | 36,2 | (26-51) | (3/7) | 4 |
| EI** | 2 | 2,2 | 28,5 | (22-35) | (0/2) | 0 |
| Enfermedad de Behçet | 2 | 2,2 | 29 | (24-34) | (0/2) | 0 |
| Otros*** | 3 | 3,3 | 44 | (28-61) | (0/3) | 1 |
| 3. Drogas | 1 | 1,1 | 37 | | (0/1) | 0 |
| Total | 91 | | 38 ± 14 | (16-76) | (1:6) | (50) |

*Otros infecciosos: uretritis por *Streptococcus* grupo B (SGB), espondilodiscitis sin agente identificado y Salmonellosis. **Enfermedad Inflamatoria Intestinal. ***Otros Autoinmune: Enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis reumatoídea juvenil, sobreposición hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria.

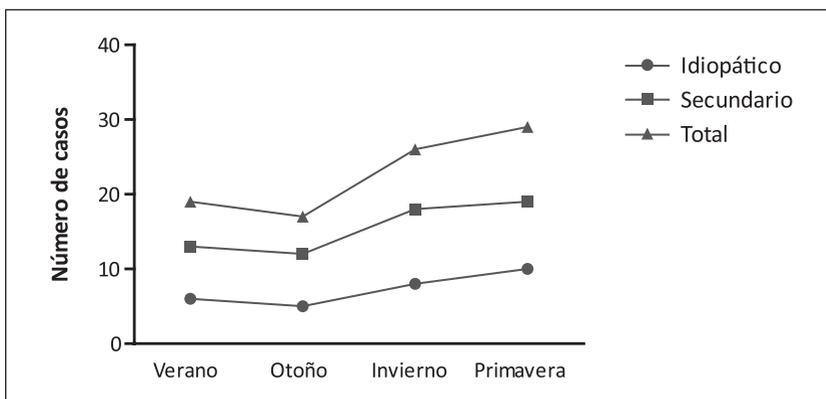


Figura 2. Estacionalidad.

Tabla 2. Parámetros inflamatorios según causas de EN

| Etiologías EN | Leucocitos (media ± DE) | VHS (media ± DE) | PCR (media ± DE) |
|----------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|
| Idiopático | 8.017 ± 2.217 (n:24)* | 40,65 ± 28,13 (n:23)* | 8,5 ± 5,78 (n:16) |
| Secundario | 9.842 ± 3.537 (n:55)* | 59,14 ± 34,11 (n:57)* | 9,26 ± 6,98 (n:45) |
| 1. Infeccioso | 9.842 ± 3.822 (n:38) | 65,98 ± 35,69 (n:41) | 8,75 ± 7,5 (n:32) |
| PS | 10.052 ± 3.315 | 62,5 ± 30,6 | 9,04 ± 5,28 |
| TBC | 9.975 ± 8.135 | 62,8 ± 32,9 | 9,17 ± 13,12 |
| <i>Mycoplasma</i> ** | 8.100 | 83 | 7,7 |
| <i>Bartonella</i> ** | 10.200 | 76 | 4,3 |
| Otros | NA | NA | NA |
| 2. Autoinmune | 9.806 ± 2.993 (n:16) | 39,46 ± 21,62 (n:15) | 10,13 ± 7,27 (n:12) |
| Sarcoidosis | 10.400 ± 2872 | 42,3 ± 19,3 | 10,59 ± 5,64 |
| EII*** | 12.800 | 44 | 18,8 |
| Behçet*** | 13.300 | 30 | 3,75 |
| Otros | NA | NA | NA |
| 3. Drogas | 10.400 | 74 | 15 |
| Total | 9.287 ± 3.289 | 53,83 ± 33,41 | 9,06 ± 6,65 |

*p < 0,05. **: Se muestra la mediana dado n pequeño. ***Se muestra la media, n = 2 no permite cálculo de mediana ni análisis de DE. NA: no aplica por múltiples patologías.

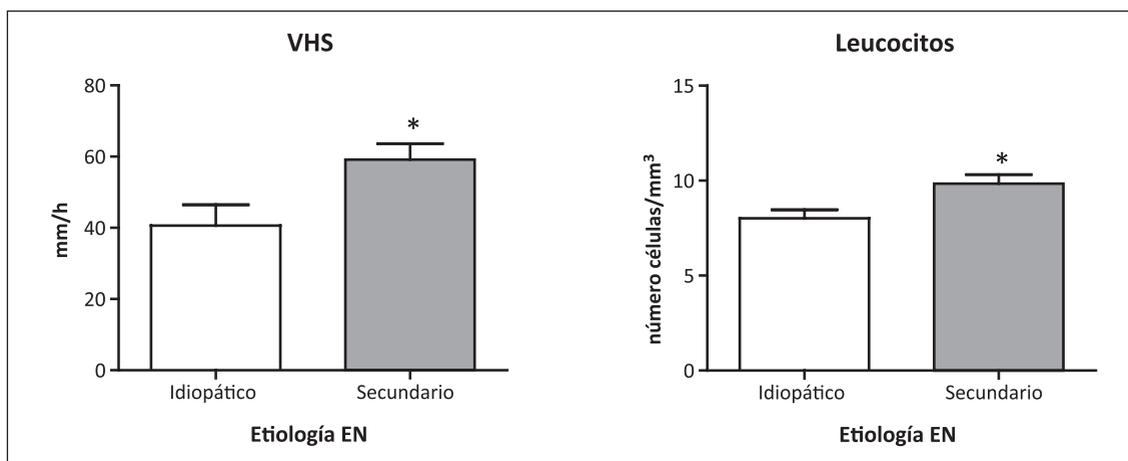


Figura 3. Parámetros inflamatorios. Diferencias entre etiologías idiopática y secundaria de EN. Se expresan medias y error estándar de la media. *p < 0,05.

Discusión

Las características demográficas de nuestra cohorte son similares a las reportadas en la mayoría de los estudios, con media de edad de 38 años y un rango amplio (16 a 75 años), siendo preferentemente una patología de predominio en mujeres (relación 6:1) y de mayor ocurrencia en invierno y primavera, tal cual se reporta en múltiples estudios. Dentro de las etiologías en-

contradas, existe una menor proporción de causas idiopáticas a las reportadas en otros trabajos, sin embargo es posible que este dato tenga el sesgo de que sólo se incluyeron pacientes hospitalizados, en los que el estudio etiológico probablemente fue más exhaustivo que en pacientes que se estudian y manejan de manera ambulatoria. En relación al resto de causas, nuestra serie presenta de igual manera una alta proporción de causas infecciosas, con los cuadros post estreptocócicos como los

Tabla 3A. Estudio etiológico infeccioso

| Estudio | Solicitado (n pacientes) | Positivo |
|-------------------|--------------------------|----------|
| ASO | 59 | 27 |
| VIH | 31 | 0 |
| EBV | 12 | 0 |
| CMV | 12 | 0 |
| VHC | 21 | 0 |
| VHB | 21 | 0 |
| <i>Mycoplasma</i> | 10 | 3 |
| <i>Bartonella</i> | 11 | 3 |

más frecuentes, seguidos de TBC y una no menor proporción de cuadros secundarios a *Mycoplasma* o *Bartonella*, agentes previamente descritos pero de muy baja frecuencia. En nuestra serie los 2 casos potencialmente estreptocócicos (un caso de uretritis por *Streptococcus* grupo B (SGB) y un caso de espondilodiscitis sin agente identificado) no fueron considerados dentro de los post estreptocócicos clásicos, ya que estos hacen referencia principalmente a los cuadros secundarios a faringoamigdalitis purulenta por *Streptococcus* Beta hemolítico grupo A o a infección de partes blandas seguidas de positividad del ASO (ASO se eleva en grupo A y algunos C y G) y no a infecciones mediadas por *Streptococcus* grupo B¹².

En el grupo de causas autoinmunes, la sarcoidosis, al igual que en otros reportes, ocupa un lugar preponderante, seguida por la enfermedad de Behçet y cuadros de enfermedad inflamatoria intestinal, destacando en nuestro registro la aparición de un cuadro de enfermedad mixta del tejido conectivo, otro de artritis reumatoidea juvenil y un caso de síndrome de sobreposición hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria, asociaciones descritas en la literatura¹³⁻¹⁵.

Respecto al laboratorio es interesante destacar que los parámetros inflamatorios, como leucocitosis y VHS, están significativamente más elevados en los casos secundarios que en los idiopáticos, sin encontrar diferencias significativas de éstos entre las distintas causas secundarias. No se detectaron diferencias significativas en los niveles de PCR.

Considerando los resultados obtenidos en el presente estudio, las causas infecciosas siguen

Tabla 3B. Estudio etiológico autoinmune

| Estudio | Solicitado | Positivo |
|---------------------------|------------|----------|
| Anticuerpos antinucleares | 60 | 10 |
| Niveles de C3 | 40 | 25 |
| Niveles de C4 | 40 | 5 |
| Factor reumatoideo | 31 | 1 |
| Anti DNA | 30 | 1 |
| Perfil ENA | 21 | 0 |
| ANCA | 35 | 0 |

Niveles de C3 y C4 son niveles elevados y en múltiples condiciones. ANA: 3 idiopáticos, 2 TBC, 2 Sarcoidosis, 2 PS y 1 EMTC. FR: 1 Idiopático título 1:8. Anti DNA: 1 EMTC.

siendo las más frecuentes en nuestra población, por lo que recomendamos que el estudio inicial incluya, un hemograma, VHS, títulos ASO, PPD, radiografía de tórax, y de estimarse pertinente serologías para *Mycoplasma pneumoniae*, *Bartonella henselae*, etc. Dado que las enfermedades del sistema inmune aparecen segundas en frecuencia, nos parece razonable solicitar serología autoinmune en los casos en que la clínica lo sugiera y no haya sospecha de causa infecciosa. El estudio histológico sigue siendo necesario sólo en casos de presentación clínica atípica.

Las limitaciones de nuestro estudio son el carácter retrospectivo que pudo haber incidido en pérdida de información relevante como datos de recaída, uso de drogas (lo cual hubiese disminuido el porcentaje de casos idiopáticos) y duración de la enfermedad, y que las conclusiones obtenidas sólo pueden extrapolarse al ambiente hospitalario. Por otro lado, no todos los casos de EN se diagnosticaron con biopsia (Lo cual podría haber llevado a imprecisiones diagnósticas). Sin embargo, todos nuestros pacientes fueron evaluados por dermatólogos con vasta experiencia clínica, y siendo la placa eritematosa dolorosa tan característica, es poco probable el error diagnóstico en ausencia de diagnóstico cutáneo alternativo.

Conclusión

El eritema nodoso es un cuadro frecuente que plantea un amplio diagnóstico diferencial para el internista. Las diferencias en cuanto a la etiología

del EN con otras series reportadas se dan fundamentalmente porque nuestra cohorte se generó en el escenario hospitalario. Es así como causas frecuentes de eritema nodoso, como son el uso de anticonceptivos orales y el embarazo, casi no se dieron en nuestra serie. En nuestro escenario hospitalario, aproximadamente un tercio de los casos fueron idiopáticos, y los casos secundarios se asociaron en su mayoría a cuadros infecciosos, siendo la sarcoidosis el cuadro no infeccioso más frecuentemente involucrado. La presencia de VHS elevada y leucocitosis tiende a hacer pensar más en cuadros secundarios que en idiopáticos. Una aproximación inicial razonable en pacientes hospitalizados por EN sería realizar una historia clínica y examen físico acucioso, un hemograma, VHS, títulos ASO, PPD, una imagen de tórax, y de estimarse pertinente según la clínica, solicitar otras serologías infecciosas e inmunológicas. No recomendamos realizar serologías de virus de hepatitis B, C ni VIH salvo que la sospecha clínica sea alta.

Referencias

1. Requena L, Sánchez E. Erythema Nodosum. *Sem Cutan Med Surg* 2007; 26: 114-25.
2. Requena L, Sánchez E. Erythema Nodosum. *Dermatol Clin* 2008; 26: 425-38.
3. Mana J, Marcoval J. Erythema nodosum. *Clin Dermatol* 2007; 25: 288-94.
4. García-Porrua C, González-Gay M, Vázquez-Caruncho M, López-Lázaro L, Lueiro M, et al. Erythema Nodosum: etiologic and predictive factors in a defined population. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 584-92.
5. Mert A, Kumbasar H, Ozaras R, Erten S, Tasli L, et al. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 563-70.
6. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37: 667-72.
7. Kakourou T, Drosatou P, Psychou F, Aroni K, Nicolaidou P. Erythema Nodosum in children: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 17-21.
8. Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema Nodosum: A Sign of Systemic Disease. *Am Fam Physician* 2007; 75: 695-700.
9. Papagrigoriaki 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: 773-7.
10. Amal A, Mamdouh N, Ezz Sahar. Antistreptolysin O titer in health and disease: levels and significance. *Pediatr Rep* 2012; 4 (1): e8.
11. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.
12. Uçkaya I, Ferry T, Stern R, Ambrosioni J, Gamulin A, Andrey A, et al. Use of serum antistreptolysin O titers in the microbial diagnosis of orthopedic infections. *IJID* July 2009, Volume 13, Issue 4, Pages 421-4.
13. Torinuki W, Funyu T. Adult Still's disease manifesting as erythema nodosum. *Med Clin (Barc)*. 1991; 97 (19): 757.
14. Manresa JM, Caballol R, Grau A, Piñas I. Association of mixed connective tissue disease and erythema nodosum. *Med Clin (Barc)* 1991; 97 (19): 757.
15. Grunewald RW, Fiedler GM, Stöckmann F, Schauer A, Müller GA. Unusual diagnosis in recurrent arthritis, erythema nodosum and arrhythmia. *Dtsch Med Wochenschr*. 1997; 122 (49): 1516-20.