

# Трудности дифференциальной диагностики узловой эритемы: первичный миелофиброз как этиологический фактор

Абдулганиева Д.И.<sup>1</sup>, Файрушина И.Ф.<sup>1</sup>, Сухорукова Е.В.<sup>2</sup>, Сердюк И.Л.<sup>2</sup>, Кунст М.А.<sup>2</sup>,  
Абдракипов Р.З.<sup>2</sup>, Афанасьева М.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

<sup>1</sup>420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; <sup>2</sup>420064, Казань, ул. Оренбургский тракт, 138

Узловая эритема (УЭ) – наиболее частая форма панникулита, являющегося реактивным процессом, вызванным большим спектром этиологических факторов. Вопросы дифференциальной диагностики данной патологии не потеряли своей актуальности. В статье рассматривается клинический случай возникновения рецидивирующей УЭ в сочетании с иммунологическим феноменом (позитивность по ревматоидному фактору и антителам к митохондриям), длительной бессимптомной спленомегалией и развившимся впоследствии первичным миелофиброзом. Установление причины возникновения вторичной УЭ нередко вызывает трудности в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** узловая эритема; дифференциальная диагностика; первичный миелофиброз.

**Контакты:** Ирина Фанзиловна Файрушина; [sirenif@mail.ru](mailto:sirenif@mail.ru)

**Для ссылки:** Абдулганиева ДИ, Файрушина ИФ, Сухорукова ЕВ и др. Трудности дифференциальной диагностики узловой эритемы: первичный миелофиброз как этиологический фактор. Современная ревматология. 2017;11(2):54–56.

## *Difficulties in the differential diagnosis of erythema nodosum: Primary myelofibrosis as an etiological factor*

*Abdulganieva D.I.<sup>1</sup>, Fayrushina I.F.<sup>1</sup>, Sukhorukova E.V.<sup>2</sup>, Serdyuk I.L.<sup>2</sup>, Kunst M.A.<sup>2</sup>, Abdrapikopov R.Z.<sup>2</sup>, Afanasyeva M.A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; <sup>2</sup>Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

<sup>1</sup>49, Butlerov St., Kazan, 420012; <sup>2</sup>138, Orenburgsky Road, Kazan 420064

Erythema nodosum (EN) is the most common form of panniculitis that is a reactive process caused by a wide variety of etiological factors. The problems with the differential diagnosis of this abnormality have not lost its relevance.

The paper deals with a clinical case of recurrent EN concurrent with an immunological phenomenon (positivity for rheumatoid factor and antimitochondrial antibodies), long-lasting asymptomatic splenomegaly, and subsequently developed primary myelofibrosis. To ascertain the cause of secondary EN often causes difficulties in real clinical practice.

**Keywords:** erythema nodosum; differential diagnosis; primary myelofibrosis.

**Contact:** Irina Fanzilovna Fayrushina; [sirenif@mail.ru](mailto:sirenif@mail.ru).

**For reference:** Abdulganieva DI, Fayrushina IF, Sukhorukova EV, et al. Difficulties in the differential diagnosis of erythema nodosum: Primary myelofibrosis as an etiological factor. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(2):54–56.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-54-56>

Узловая эритема (УЭ) является наиболее часто встречающимся клинико-патологическим вариантом панникулита [1]. УЭ рассматривается как неспецифический иммуновоспалительный синдром, который может быть вызван широким спектром этиологических факторов [2].

Хотя УЭ встречается нередко и характеризуется яркой клинической симптоматикой, до настоящего времени не существует цельной и единой концепции ее этиологии и патогенеза, клинико-морфологического субстрата и терапии [3].

Нередко УЭ выступает как один из симптомов системной патологии. К числу наиболее частых причин возникновения УЭ относят саркоидоз, туберкулез, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, ревматические заболевания, паранеопластический процесс, что может привести к поздней диагностике. Почти в 30% случаев причи-

на УЭ остается неуточненной, и она расценивается как идиопатическая [4].

Приводим наблюдение УЭ как одного из ассоциированных симптомов при первичном миелофиброзе (ПМФ).

**Пациентка А.**, 58 лет, считает себя больной с 2011 г., когда впервые при плановом УЗИ органов брюшной полости было выявлено бессимптомное увеличение селезенки (162x66 мм), отмечалась позитивность по ревматоидному фактору – РФ (96 мЕ/мл). Для исключения заболеваний системы крови проведена стерильная пункция (миелокардиоциты – 48 тыс.). Данных, указывающих на заболевание крови, не обнаружено.

Находилась под динамическим наблюдением гематолога. В 2012 г. размеры селезенки не изменились (153x54 мм). Проводилась дифференциальная диагностика спленомегалии с целью исключения цирроза печени. Исследование печени с использова-



УЗИ селезенки пациентки А.

нием аппарата «Фиброскан» фиброза не выявило. Функциональные пробы печени (ФПП) — в пределах нормы.

В 2013 г. впервые обнаружено повышение уровня лактатдегидрогеназы — ЛДГ (438 Ед/л); ФПП без изменений. Повторно была проведена стерильная пункция, признаков онкогематологических заболеваний не выявлено. При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости отмечались явления портальной гипертензии: воротная вена (VP) — 15 мм, селезеночная вена (VL) — 16 мм. Активных жалоб пациентка не предъявляла, оставалась под динамическим врачебным наблюдением.

В июне 2014 г. впервые появилось ускорение СОЭ (51 мм/ч), сохранялась РФ-позитивность (130,9 Ед/л).

В январе 2015 г. для очередного выяснения причины спленомегалии пациентка в плановом порядке госпитализирована в гематологическое отделение. В общем анализе крови наблюдались лимфопения (9%), нормохромная анемия, ускорение СОЭ (50 мм/ч). По-прежнему отмечалась РФ-позитивность. Ввиду 4-летнего доброкачественного течения спленомегалии, а также исключения гематологической патологии был установлен диагноз: тромбофлебитическая селезенка на фоне варикоза сосудов селезенки с явлениями гиперспленизма.

В декабре 2015 г. появились летучие артралгии, сухость во рту, сохранялась РФ-позитивность, антитела к циклическому циркулирующему пептиду (АЦЦП) не обнаружены. Данных в пользу системной красной волчанки, смешанного заболевания соединительной ткани, ревматоидного артрита, синдрома Шёгрена не получено. Наличие спленомегалии, признаков портальной гипертензии, сухости во рту позволяло предполагать диагноз первичного билиарного цирроза печени, который был исключен. При исследовании крови обнаружены антимитохондриальные антитела (АМА-R2). Таким образом, у пациентки наблюдались лабораторные признаки синдрома иммунных нарушений (РФ- и АМА-R2-позитивность).

В марте 2016 г. впервые на коже обеих голеней появились горячие плотные узелки, болезненные при пальпации, диаметром 1–1,5 см. Заподозрена УЭ.

Наличие УЭ подтверждено результатами УЗИ мягких тканей голеней: визуализировались утолщение подкожной жировой клетчатки до 8,5 мм справа (4,1 мм — слева), гиперэхогенное, с потерей нормальной эхоструктуры, расширенные до 1,8 мм сосуды.

Поскольку у пациентки имелсяотяоженный семейный анамнез по саркоидозу (верифицированный диагноз у сына), проводилась дифференциальная диагностика УЭ с саркоидозом и туберкулезом. При рентгеновской КТ легких эти заболевания не обнаружены.

Ввиду длительной бессимптомной спленомегалии для исключения онкогематологических заболеваний проведено иммунофенотипирование периферической крови методом проточной цитометрии, выявлены нейтрофильный лейкоцитоз с левым ядерным сдвигом нейтрофилов, лимфопения, резкое снижение уровня субпопуляции CD19+ лимфоцитов, повышение содержания субпопуляций CD3+, CD16+56+(NKT)-лимфоцитов. Признаков пролиферативной экспансии субпопуляций лимфоцитов не наблюдалось, как и клеток с aberrантным дифференцировочным фенотипом.

В сентябре 2016 г. зафиксировано увеличение селезенки до 21х78 мм, в октябре 2016 г. — до 23х74 мм (см рисунок), VP — 12 мм, VL — 12 мм. Пациентка впервые отметила появление постоянной ноющей боли в левом подреберье. В ноябре 2016 г. обнаружены бласты (5%) в периферической крови. По рекомендации гематолога проведена молекулярная диагностика крови на наличие JAK2 (V617F) и получен положительный результат. В январе 2017 г. был установлен предварительный диагноз: миелопролиферативное заболевание. ПМФ?

**Обсуждение.** Учитывая длительное существование бессимптомной спленомегалии, иммунологического феномена (АМА-R2-, РФ-позитивность), УЭ исключали как вторичное проявление при ряде возможных заболеваний — синдроме Шёгрена, саркоидозе, ревматоидном артрите (вследствие появления суставного синдрома, РФ-позитивности), первичном билиарном циррозе печени (АМА-R2-позитивность). Пациентка находилась под постоянным динамическим контролем гематолога, ревматолога, терапевта. Диагноз ПМФ вызывал сомнения. Выдвинуто предположение, что в данном случае УЭ выступает как симптом системной патологии, вероятнее всего, ПМФ.

Следует отметить, что в последние годы возможности диагностики хронических миелопролиферативных заболеваний расширились благодаря внедрению в практику молекулярных методов исследования. В нашем наблюдении длительное отсутствие бластов в периферической крови, изменений в результатах стерильной пункции, а также несоответствие диагностическим критериям затруднило своевременную диагностику заболевания.

Для постановки диагноза ПМФ ВОЗ были разработаны диагностические критерии (см. таблицу) [5]. Необходимо наличие как минимум 3 больших и 2 малых критериев. У нашей пациентки присутствовали все малые критерии, 2-й и 3-й большие критерии. Для подтверждения наличия 1-го большого критерия и, соответственно, верификации диагноза ПМФ требуется проведение трепанобиопсии костного мозга, однако возникли технические препятствия для выполнения данной манипуляции.

ПМФ — клональная миелопролиферация, проявляющаяся реактивным фиброзом костного мозга, остеосклерозом, ангиогенезом, экстрамедуллярным гемопоэзом и аномальной экспрессией цитокинов. У пациентов с ПМФ выявляются клинические (артрит, васкулит и УЭ) и лабораторные (циркулирующие иммунные комплексы, антинуклеарные и других антитела, положительная проба Кум-

## К Л И Н И Ч Е С К И Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Я

## Диагностические критерии ПМФ [5]

Большие критерии	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пролиферация и атипия мегакариоцитов, сочетающиеся с ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом костного мозга; при отсутствии выраженного ретикулинового фиброза – повышенная клеточность костного мозга с пролиферацией клеток гранулоцитарного ряда и угнетением эритропоэза (префиброзная клеточная фаза ПМФ)</li> <li>2. Отсутствие критериев ИП, <i>BCR-ABL1</i> + ХМЛ, МДС или других миелопролиферативных заболеваний</li> <li>3. Наличие мутаций <i>JAK2V617F</i>, <i>MPLW515L</i> или <i>MPLW515K</i>, <i>CALR</i>, а при их отсутствии – исключение реактивного фиброза (инфекции, аутоиммунные заболевания, хроническое воспаление, волосатоклеточный лейкоз, другие лимфопролиферативные заболевания, метастазы солидных опухолей, токсические миелопатии)</li> </ol>
Малые критерии	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Лейкоэритробластоз</li> <li>2. Повышение активности ЛДГ</li> <li>3. Анемия</li> <li>4. Пальпируемая селезенка</li> </ol>

**Примечание.** ИП – истинная полицитемия; МДС – миелодиспластический синдром; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; *BCR-ABL1* – химерный ген, который несет филадельфийская хромосома при ХМЛ.

бса и др.) признаки иммунологической дисфункции, которая играет важную роль в формировании ПМФ. Механизмы развития состояний, ассоциированных с ПМФ, связаны также с активацией системы комплемента [6]. Патологическая продукция цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ при ПМФ может участвовать в измененном межклеточном взаимодействии нейтрофилов, моноцитов и мегакариоцитов, приводя к выходу CD34+ миелоидных предшественников и эндотелиальных клеток в периферическую кровь [7–9]. При УЭ клинические проявления возникают в результате осаждения иммунных комплексов в венах перегорной подкожной жировой клетчатки, а также выраженной инфильтрации пораженной ткани нейтрофилами [10]. Патогенез УЭ связан также с активацией цитокиновой сети, которая мало изучена при данной патологии [11]. Согласно этим данным, можно предположить, что возникающая при ПМФ иммунологическая дисфунк-

ция может спровоцировать развитие УЭ. Однако данная гипотеза требует более глубокого изучения.

Таким образом, особенностью описанного случая является то, что УЭ является симптомом системной патологии, в частности, гематологического заболевания. На протяжении 5 лет пациентка наблюдалась с бессимптомной спленомегалией без каких-либо проявлений, однако уже через 6 мес после появления УЭ отмечено увеличение исходно измененных размеров селезенки, а еще через некоторое время – выход бластов в периферическую кровь. Наличие синдрома иммунных нарушений лишь подтверждает существование иммунологической дисфункции, характерной для ПМФ, а появление УЭ указывает на то, что эта дисфункция стала критической и привела к повышению активности заболевания (ПМФ).

Описание данного случая представляется важным для диагностического поиска редких причин УЭ.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Requena L, Yus SE. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg.* 2007 Jun;26(2):114-25.
2. Chowanec M, Starba A, Wiland P. Erythema nodosum – review of the literature. *Reumatologia.* 2016;54(2):79-82. doi: 10.5114/reum.2016.60217. Epub 2016 Jun 3.
3. Гришаева ТП, Белов БС. Узловатая эритема. Русский медицинский журнал. 2005;(8):565-9. [Grishaeva TP, Belov BS. Erythema nodosum. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2005;(8):565-9. (In Russ.)].
4. Bohn S, Büchner S, Itin P. Erythema nodosum: 112 cases. Epidemiology, clinical aspects and histopathology. *Schweiz Med Wochenschr.* 1997, Jul 8;127(27-28):1168-76.
5. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood.* 2007 Aug 15;110(4):1092-7. Epub 2007 May 8.
6. Gordon BR, Coleman M, Kohan P, Day NK. Immunologic abnormalities in myelofibrosis with activation of the complement system. *Blood.* 1981 Nov;58(5):904-10.
7. Cho SH, Xu M, Roboz J, et al. The effect of CXCL 12 Processing on CD 34+ Cell Migration in Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer Res.* 2010 Apr 15;70(8):3402-10. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3977. Epub 2010 Apr 13.
8. Schmitt A, Helene J, Josette G, et al. Pathologic interaction between megakaryocytes and polymorphonuclear leukocytes in myelofibrosis. *Blood.* 2000 Aug 15;96(4):1342-7.
9. Massa M, Rosti V, Ramajoli I, et al. Circulating CD 34+, CD 133+ and Vascular endothelial Growth Factor Receptor-2 Positive Endothelial Progenitor Cells in Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 20;23(24):5688-95.
10. De Simone C, Caldarola G, Scaldaferrri F, et al. Clinical, histopathological, and immunological evaluation of a series of patients with erythema nodosum. *Int J Dermatol.* 2016 May;55(5):e289-94. doi: 10.1111/ijd.13212. Epub 2016 Feb 24.
11. Llorente L, Richaud-Patin Y, Alvarado C, et al. Elevated Th1 cytokine mRNA in skin biopsies and peripheral circulation in patients with erythema nodosum. *Eur Cytokine Netw.* 1997 Mar;8(1):67-71.

Поступила 12.01.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.