


e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Erythema multiforme: Literature analysis

Diana Bukauskaitė¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Background. EM is a hypersensitivity reaction that varies in the intensity of clinical signs between patients. Disease recognition and timely treatment remain a major challenge today due to the multifaceted etiology and wide range of treatment options.

Aim. To review the principles of etiology, clinical manifestation, diagnostics and treatment of erythema multiforme.

Methods. Literature sources were selected from PubMed and UpToDate scientific databases, using the keywords and their combinations: erythema multiforme, etiology, diagnostics, treatment.

Results. EM is a polyethiological syndrome, but as many as 90% of cases are associated with infectious origin. EM is characterized by up to 10% damage to the skin area. The typical feature of EM is a target-type rash, where the rash elements are round and have three color concentric zones. Mucosal lesions are seen in 25 – 60% patients with erythema multiforme. EM is usually diagnosed based on the patient's medical history and physical examination, mild EM does not require treatment and resolves spontaneously but symptomatic treatment is needed.

Conclusions. A majority of EM cases are related to infections, mostly HSV infection, as well as medication use. The typical feature of EM is a target-type rash, where the rash elements are round and have three color concentric zones. EM is usually diagnosed on the basis of the patient's medical history and physical examination, and in unclear cases laboratory tests and skin biopsy should be performed to eliminate other dermatoses. Most cases do not require treatment and resolves spontaneously, although symptomatic treatment is significant.

Keywords: erythema, diagnostics, treatment.

Daugiaformė raudonė: literatūros apžvalga

Diana Bukauskaitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Daugiaformė raudonė (DR) yra padidėjusio jautrumo reakcija, kurios klinikinių požymių intensyvumas varijuoja tarp pacientų. Ligos atpažinimas ir laiku skiriamas gydymas išlieka dideliu iššūkiu šiandieną dėl etiologijos įvairiapusiškumo ir plataus spektro gydymo galimybių.

Tikslas. Apžvelgti daugiaformės raudonės etiologijos, klinikinių išraiškų, diagnostikos ir gydymo principus.

Metodai. Literatūros apžvalga atlikta naudojant PubMed ir UpToDate duomenų bazes. Paieškos metu naudoti raktiniai žodžiai ir jų kombinacijos: daugiaformė raudonė, etiologija, diagnostika, gydymas.

Rezultatai. Daugiaformė raudonė – polietiologinis sindromas, tačiau net 90% atvejų siejamas su infekcine kilme. DR būdinga, kad odos ploto pažeidimas siekia iki 10%. Klasikinis DR požymis yra taikinio tipo bėrimas, kuomet bėrimo elementai apvalūs ir trijų spalvų koncentrinė zonų. Gleivinių pažeidimai yra matomi 25 – 60 % sergančiųjų DR. Daugiaformė raudonė dažniausiai diagnozuojama remiantis paciento anamneze ir fizinio ištyrimo duomenimis, lengvos formos DR nereikalauja gydymo ir išnyksta savaime, tačiau tikslingas simptominis gydymas.

Išvados. Didžioji dalis DR atvejų yra susiję su infekcijomis, tarp kurių dažniausia HSV infekcija, taip pat medikamentų vartojimu. Klasikinis daugiaformės raudonės požymis yra taikinio tipo bėrimas - bėrimo elementai apvalūs ir trijų spalvų koncentrinė zonų. DR dažniausiai diagnozuojama remiantis paciento anamneze ir fizinio ištyrimo duomenimis, neaiškiais atvejais, siekiant atmesti kitas dermatozes, turėtų būti atliekami laboratoriniai tyrimai ir odos biopsija. Dažniausiai DR nereikalauja gydymo ir išnyksta savaime, tačiau reikšmingas simptominis gydymas.

Raktiniai žodžiai: raudonė, diagnostika, gydymas.

1. Įvadas

Daugiaformė raudonė (DR) yra padidėjusio jautrumo reakcija, kurios klinikinių požymių intensyvumas varijuoja tarp pacientų (1). Ligos atpažinimas ir laiku skiriamas gydymas išlieka dideliu iššūkiu šiandieną dėl etiologijos įvairiapusiškumo ir plataus spektro gydymo galimybių. Ligos metu stebimas tipiškas taikinio pobūdžio bėrimas su koncentriniais spalvų pokyčiais ir kartais kartu esantis burnos, genitalijų, akių gleivinės pažeidimas (2). Ilgą laiką DR, toksinė epidermio nekrolizė ir Stivenso-Džonsono sindromas buvo laikomas tuo pačiu skirtingo sunkumo susirgimu, tačiau dabar daugiaformė raudonė yra pripažinta atskira liga, kadangi minimaliai pažeidžiamos gleivinės ir apimama tik 1 – 2% kūno paviršiaus (3,4). DR dažnis yra mažesnis nei 1% (5,6), moterys serga nežymiai dažniau ir sergamumo skirtumo tarp skirtingų rasių nenustatyta (6,7). Liga būdingiausia jaunesniems nei 40 metų asmenims (6). Tuo tarpu, priešingai nei suaugusiems, vaikų DR dažniausiai būdinga vyriškosios lyties pacientams, dažniau sukelia hospitalizacijas, turi mažesnę atsaką į gydymą (8).

2. Tyrimo tikslas: apžvelgti daugiaformės raudonės etiologijos, klinikinių išraiškų, diagnostikos ir gydymo principus.

3. Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros apžvalga atlikta naudojant PubMed ir UpToDate duomenų bases. Paieškos metu naudoti raktiniai žodžiai ir jų kombinacijos: daugiaformė raudonė, etiologija, diagnostika, gydymas. Stengtasi koncentruotis į paskutinių 5 metų publikacijas, tačiau citavimo laikotarpis nebuvo ribojamas.

4. Etiologija

Daugiaformė raudonė – polietiologinis sindromas, susijęs su imuniniu atsaku (9). Didžioji dalis atvejų (90%) siejami su infekcijomis (10). Herpes simplex 1 tipo (HSV-1) virusas yra dažniausia nustatoma priežastis, tačiau stebima ir 2 tipo (HSV-2) sukelti ligos atvejai (7). Taip pat yra nustatyta daugiaformės raudonės genetinė sąsaja su HLA-DQw3, ypač pacientams su HSV siejama DR (11). Izoliuota tik gleivinės pažeidžianti DR dar vadinama Fuchs sindromu, kuris yra siejamas ne tik su HSV, bet ir su *Mycoplasma pneumoniae* infekcija (12). Vaikams būdingesnė infekcinė priežastis – *Mycoplasma pneumoniae* infekcija, o priežastinis ryšys su HSV kontroversiškas (13,14). Taip pat literatūroje aprašoma ir daug kitų infekcinių ligų sukėlėjų, provokuojančių DR išsivystymą, tokie kaip Varicella zoster, adenovirusai, žmogaus imunodeficitas, citomegalo virusai bei dermatofitiniai grybeliai (13). Be to, nustatyta sąsaja ir su įvairiomis vakcinomis, pavyzdžiui, difterijos ir stabligės, hepatito, tymų, pneumokoko, gripo, Haemophilus influenzae (15-17). Nors vaistai sukelia mažiau nei 10% DR atvejų, tačiau nustatyta sąsaja su šių neretai vartojamų medikamentų grupėmis: NVNU, antibiotikais, statiniais, TNF- α inhibitoriais, barbitūratais, fenotiaziniais (10). Retesniu atveju daugiaformė raudonė siejama su autoimuninėmis, uždegiminėmis žarnyno, onkologinėmis ligomis (10,18). Taip pat stebimas DR pasireiškimas dėl daug taurino turinčių energinių gėrimų vartojimo (19) ir autoimuninio progesterono dermatito (20).

5. Klinikinės išraiškos

Daugiaformės raudonės klinikinė išraiška varijuoja tarp individų (21). DR būdinga, kad odos ploto pažaida siekia iki 10%, jei

pažeidimas apima 10-30% - tai atspindi Stivenso-Džonsono sindromą arba toksinę epidermio nekrolizę, bei daugiau nei 30% apimantis odos pažeidimas – toksinę epidermio nekrolizę (22). Retai pacientams esant DR būdingas savaitę trunkantis ligos prodromas - bendras negalavimas, karščiavimas, raumenų skausmas, kuris pasireiškia 7 - 14 dienų prieš odos pažeidimą (23). Būdingi odos pažeidimai, kurių išvaizda kinta ligos metu bei gali sukelti deginimo ir niežėjimo pojūtį. Iš pradžių atsiranda raudonų paburkusių 5 - 20 milimetrų dydžio dėmių, jos virsta papulėmis bei dažnai gali tiesiog priminti vabzdžio įgėlimą ar papulinę dilgėlinę. Klasikinis daugiaformės raudonės požymis – taikinio tipo bėrimas, kuomet centrinėje dalyje esanti epidermio nekrozė stebima kaip tamsi melsvai raudonos spalvos sritis, kartais su centre esančia pūsle, aplink - šviesesnis edeminis žiedas, toliau - jį ribojanti eriteminė zona (6). Atipiniai bėrimai gali būti tik dviejų spalvų arba su neaiškiais bėrimo elementų kraštais (24). Esant atipiniams bėrimams, DR būdingi pakilę palpuojami odos pažeidimai, atsirandantys pirmiausia galūnėse, priešingai nuo Stivenso-Džonsono sindromo, kurio metu bėrimo elementai nepakilę nuo odos paviršiaus ir tipiškai prasideda liemens srityje (20). DM bėrimo elementai dažniausiai lokalizuojasi viršutinėse galūnėse, dažnai apatinėse galūnėse, liemenyje ir veido srityse (atitinkamai 80%, 70%, 56,7% ir 23,3%) (14). Tipiškai bėrimai pirmiausia būna simetriški ant galūnių, ypač tiesiamųjų kūno paviršių. Būdinga, kad praėjus bėrimui lieka hiperpigmentacija (6). Gleivinių pažeidimai yra matomi 25 – 60 % sergančiųjų DR ir pasireiškia eriteminiais, edeminiais pokyčiais, kurie gali virsti erozijomis, formuotis pseudomembranos, bei gali

sąlygoti skausmą, apsunkintą maisto ir skysčių vartojimą. Dažniausiai pažeidžiama burnos gleivinė, taip pat gali būti apimta akių, lytinių organų, viršutinių kvėpavimo takų ar ryklės gleivinė (8,13,23). Dažniausiai ligos simptomai išnyksta per mažiau nei keturias savaites, tačiau esant sunkiai ligos eigai gali užsitęsti ir iki šešių savaičių, daliai pacientų gali atsirasti pasikartojanti DR forma ir nedidelei daliai – nepertraukiama liga (6,10,21).

6. Diagnostika

Daugiaformė raudonė dažniausiai diagnozuojama remiantis paciento anamneze ir fizinio ištyrimo duomenimis ir įprastai nėra atliekami diagnostiniai testai (1,21), kadangi laboratoriniai tyrimai nespecifiški ligai – tik sunkiais atvejais stebimas padidėjęs eritrocitų nusėdimo greitis, leukocitozė, padidėję kepenų fermentų lygiai (6). Taip pat Herpes simplex etiologiją gali patvirtinti serologiniai tyrimai, tačiau, esant tipiškam klinikam, neturėtų būti atliekami (10). Labai svarbu anamnezės metu išsiaiškinti apie neseniai buvusią infekciją, gretutines ligas, medikamentų vartojimą. Serumo antinuklearinių antikūnių tyrimas gali padėti diferencijuoti bėrimą nuo raudonosios vilkligės (6). Neaiškiais atvejais, siekiant atmesti kitas dermatozes, turėtų būti atliekama odos biopsija. Odos biopsijos rezultatai skiriasi priklausomai nuo biopsijos paėmimo vietos ir nuo pažeidimo laiko: ankstyvoje raudonų dėmių ir papulių stadijoje stebima perivaskulinė mononuklearų infiltracija, taikinio bėrimo edeminėje srityje matomi ryškūs edeminiai požymiai, tuo tarpu centrinėje dalyje – nekrotiniai keratinocitai ir bazinių epidermio ląstelių degeneracija (10,25). Taip pat tiesioginė imunofluorescencija gali padėti

diferencijuoti nuo autoimuninių pūslių ligų, tokių kaip pūslinis pemfigoidas (21).

7. Gydymas

Daugiaformės raudonės gydyme svarbiausias veiksnys yra etiologinio veiksnio išaiškinimas, įtariamos infekcijos gydymas ar bėrimą sukėlusio medikamento nutraukimas. Dažniais atvejais lengvos formos DR nereikalauja gydymo ir išnyksta savaime, tačiau simptomų sumažinimui tikslingas geriamųjų antihistamininių preparatų, analgetikų, priešuždegiminių, vietinių steroidų ir antiseptikų skyrimas (1,21). Pacientams su persistuojančia ar buvusia Herpes simplex infekcija ankstyvas geriamojo acikloviro skyrimas gali sumažinti odos pažeidimo apimtį ir trukmę bei sumažina atkryčio tikimybę (26). Nedidelės apimties tyrimas parodė naudą ilgalaikio gydymo valcikloviru, kombinuoto su pakaitiniu imunoglobulinu, trims pacientams su IgG1 poklasio trūkumu bei nustatė teigiamą poveikį dviems pacientams gydant ežiulės preparatais (27). Kitame tyrime įrodyta, kad esant gydymo valcikloviru atsparumui, turėtų būti taikoma terapija famcikloviru (28). Pacientai, kuriems neveiksmingas antivirusinis gydymas, pasikartojančios DR metu turėtų būti apsvaistytas gydymas dapsonu, antimaliariniais preparatais, talidomidu, adalimumabu, imunosupresiniais vaistais – azatioprinu, ciklosporinu (26,29,30). Sunkesnei formai ir didesniai odos gleivinių pažeidimui svarbu užtikrinti mitybą ir hidraciją, galimi skirti sisteminiai gliukokortikosteroidai – prednizolonas 40-60 mg per parą 1 – 2 savaites (25). Tyrime, kuriame buvo atliekamas genomo sekvenavimas, nustatyta su DR susijusi heterozigotinė missense mutacija TRPS-1 gene, lemianti Janus-kinazės signalo

perdavimo ir transkripcijos aktyvaciją, todėl buvo gauti sėkmingi rezultatai DR gydant su Janus-kinazės inhibitoriumi tofacitinibu. (31). Viena naujausių studijų taip pat atskleidžia, kad sėkmingai DR galima išgydyti su fosfodiasterazės inhibitoriumi apremilastu (32).

8. Išvados

- 1) Didžioji dalis daugiaformės raudonės atvejų yra susiję su infekcijomis, tarp kurių dažniausia Herpes simplex infekcija, taip pat medikamentų vartojimu.
- 2) Klasikinis daugiaformės raudonės požymis yra taikinio tipo bėrimas - bėrimo elementai apvalūs ir trijų spalvų koncentrinė zonų.
- 3) Daugiaformė raudonė dažniausiai diagnozuojama remiantis paciento anamneze ir fizinio ištyrimo duomenimis, neaiškiais atvejais, siekiant atmesti kitas dermatozes, turėtų būti atliekami laboratoriniai tyrimai ir odos biopsija.
- 4) Dažniausiai DR nereikalauja gydymo ir išnyksta savaime, tačiau reikšmingas simptominis gydymas.

9. Literatūra

1. Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Dent Clin North Am.* 2013 Oct;57(4):583-96.
2. Kempton J, Wright JM, Kerins C, Hale D. Misdiagnosis of erythema multiforme: a literature review and case report. *Pediatr Dent.* 2012 Jul-Aug;34(4):337-42.
3. Klimas N, Quintanilla-Dieck J, Vandergriff T. Stevens–Johnson

- Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Cutaneous Drug Eruptions*. 2015;259-269.
4. Watanabe R, Watanabe H, Sotozono C, Kokaze A, Iijima M. Critical factors differentiating erythema multiforme majus from Stevens-Johnson syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN). *Eur J Dermatol*. 2011 Nov-Dec;21(6):889-94.
 5. Nilsson K, Skoog E, Jones V, et al. A comprehensive clinical and laboratory evaluation of 224 patients with persistent symptoms attributed to presumed tick-bite exposure. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247384.
 6. Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol*. 1983 Jun;8(6):763-75.
 7. Kamala KA, Ashok L, Annigeri RG. Herpes associated erythema multiforme. *Contemp Clin Dent*. 2011;2(4):372-375.
 8. Heinze A, Tollefson M, Holland KE, Chiu YE. Characteristics of pediatric recurrent erythema multiforme. *Pediatr Dermatol*. 2018 Jan;35(1):97-103.
 9. Sanchis JM, Bagán JV, Gavaldá C, Murillo J, Diaz JM. Erythema multiforme: diagnosis, clinical manifestations and treatment in a retrospective study of 22 patients. *J Oral Pathol Med*. 2010 Nov;39(10):747-52.
 10. Traves KP, Love G, Studdiford JS. Erythema Multiforme: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2019 Jul 15;100(2):82-88.
 11. Kämpgen E, Burg G, Wank R. Association of herpes simplex virus-induced erythema multiforme with the human leukocyte antigen DQw3. *Arch Dermatol*. 1988 Sep;124(9):1372-5.
 12. Gossart R, Malthiery E, Aguilar F, Torres JH, Fauroux MA. Fuchs Syndrome: Medical Treatment of 1 Case and Literature Review. *Case Rep Dermatol*. 2017 Apr 18;9(1):114-120.
 13. Amode R, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Bounfour T, Pereyre S, Schlemmer F, Bequignon E, Royer G, Wolkenstein P, Chosidow O. Clinical and histologic features of Mycoplasma pneumoniae-related erythema multiforme: A single-center series of 33 cases compared with 100 cases induced by other causes. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jul;79(1):110-117.
 14. Siedner-Weintraub Y, Gross I, David A, Reif S, Molho-Pessach V. Paediatric Erythema Multiforme: Epidemiological, Clinical and Laboratory Characteristics. *Acta Derm Venereol*. 2017 Apr 6;97(4):489-492.
 15. Rosenblatt AE, Stein SL. Cutaneous reactions to vaccinations. *Clin Dermatol*. 2015 May-Jun;33(3):327-32.
 16. de Risi-Pugliese T, Sbidian E, Ingen-Housz-Oro S, Le Cleach L. Interventions for erythema multiforme: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 May;33(5):842-849.
 17. Monastirli A, Pasmatzis E, Badavanis G, Tsambaos D. Erythema multiforme following pneumococcal vaccination. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2017 Mar;26(1):25-26.
 18. Ohtani T, Deguchi M, Aiba S. Erythema multiforme-like lesions associated with lesional infiltration of tumor cells occurring with adult T-cell

- lymphoma/leukemia. *Int J Dermatol.* 2008 Apr;47(4):390-2.
19. Begolli Gerqari AM, Ferizi M, Halimi S, Daka A, Hapciu S, Begolli IM, Begolli M, Hysen Gerqari I. Erythema exsudativum multiforme induced by a taurine-containing energy drink. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2016 Dec;25(4):83-84.
 20. Elcin G, Gülseren D, Bayraktar M, Gunalp S, Gurgan T. Autoimmune estrogen dermatitis in an infertile female. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017 Jun;36(2):195-198.
 21. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol.* 2012 Aug;51(8):889-902.
 22. Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, Emmert S. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis - diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020 Jun;18(6):547-553.
 23. Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Dent Clin North Am.* 2013 Oct;57(4):583-96.
 24. French LE, Prins C. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Bologna JL, Jorizzo JJ, Schaffer JV, editors. *Dermatology.* 3rd ed. London: Elsevier; 2012. pp. 319–34.
 25. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 6th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill, 2003:585–96.
 26. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, w T. Current Perspectives on Erythema Multiforme. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Feb;54(1):177-184.
 27. Staikuniene J, Staneviciute J. Long-term valacyclovir treatment and immune modulation for Herpes-associated erythema multiforme. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40(3):387-90.
 28. Routt E, Levitt J. Famciclovir for recurrent herpes-associated erythema multiforme: a series of three cases. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Oct;71(4):e146-7.
 29. Oak AS, Seminario-Vidal L, Sami N. Treatment of antiviral-resistant recurrent erythema multiforme with dapsone. *Dermatol Ther.* 2017 Mar;30(2).
 30. Baillis B, Maize JC Sr. Treatment of recurrent erythema multiforme with adalimumab as monotherapy. *JAAD Case Rep.* 2017 Mar 2;3(2):95-97.
 31. Damsky W, King BA. Idiopathic erythema multiforme: Evidence of underlying Janus kinase-signal transducer and activator of transcription activation and successful treatment with tofacitinib. *JAAD Case Rep.* 2016 Dec 7;2(6):502-504.
 32. Chen T, Levitt J, Geller L. Apremilast for treatment of recurrent erythema multiforme. *Dermatol Online J.* 2017 Jan 15;23(1):13030/qt15s432gx.