

UDK 616.511
COBISS.SR-ID 278636044

ISSN 0350-2899. - Vol. 44, br. 2 (2019), str. 70-75.

ERITEMA NODOZUM U PEDIJATRIJI - PRIKAZ SLUČAJA

ERYTHEMA NODOSUM IN PEDIATRICS - CASE REPORT

Tanja Rožek Mitrović, Vesna Petrović, Danilo Višnjevac

DOM ZDRAVLJA "MILORAD MIKA PAVLOVIĆ", INĐIJA

Sažetak: Uvod: Eritema nodosum je upala potkožnog tkiva i javlja se kao reakcija preosetljivosti na neke infekcije, inflamatorne bolesti, malignitet, lekove ili može biti idiopatska bolest, a praćena pretibijalnim bolnim eritematiznim nodusima. Značaj eritema nodosuma je diferenciranje etiološkog faktora i pravovremena etiološka terapija. Prikaz slučaja: prikazan je slučaj devojke uzrasta 17 godina, koja se razbolela sa znacima akutne respiratorne infekcije (Ebstein Barr virus), mesec i po dana pre pojave prvih znakova eritema nodozuma. U toku akutne infekcije imala je i digestivne tegobe u vidu prolivastih stolica, a u laboratorijskim analizama nađene su povišene vrednosti reaktanata akutne faze i transaminaza uz pad vrednosti trombocita koji su se vratili na normalne vrednosti u roku od 4 dana. Na primenjenu antibiotsku i probiotsku terapiju dolazi do regresije svih simptoma. Dve nedelje posle nastaje eritemomakulozni osip u predelu podkolenica koji se ne povlači na primenu peroralnih antihistaminika i lokalnih kortikosteroida već progredira u nodularne lezije. Pojavile su se tipične eritematozno nodularne promene na podkolenicama i eritematozne promene na gornjim ekstremitetima. Zbog značaja trigger faktora upućena je na viši zdravstveni nivo. Daljom dijagnostičkom obradom isključena je tuberkuloza, malignitet, inflamatorne bolesti creva te se donosi zaključak da je najverovatniji trigger factor akutna infekcija Epstein Barr virus koja je prethodila. Zaključak: dijagnostička obrada kod eritema nodosuma treba da bude sveobuhvatna zbog mogućnosti dijagnostikovanja maligniteta, tuberkuloze, sarkoidoze, inflamatorne bolesti creva koji zahtevaju odgovarajući terapijski pristup.

Cljučne reči: eritema nodosum, Epstein Bar virus, prikaz slučaja u pedijatriji

Summary: Introduction: Erythema nodosum is an inflammatory condition of the subcutaneous tissue, manifesting as a reaction to infection hypersensitivity, other inflammatory conditions, malignancy, medication, or as an idiopathic disease, followed by pretibial, painful erythematous nodules. The importance of erythema nodosum lies in differentiating its etiological factor and administering timely etiological therapy. Case report: we present the case of a 17-year-old girl, with signs of an acute respiratory infection (the Epstein-Barr virus), a month and a half before the first symptoms of erythema nodosum. During this acute infection she exhibited digestion issues through diarrhea, while laboratory analysis found increased values of acute phase reactants and transaminases, with decreased thrombocyte levels which were restored to normal values within 4 days. Antibiotic and probiotic therapy then caused a regression of all symptoms. Two weeks later an erythematous rash on the shins appeared, which did not regress at the use of oral antihistamines and local corticosteroids, but instead progressed into painful nodular lesions. Typical erythematous nodular changes appeared on the shins, along with erythematous changes on the upper extremities. Due to the importance of trigger factors, she was directed to a higher level of healthcare. Through further diagnostic treatment tuberculosis, malignancy, inflammatory bowel diseases were excluded, drawing the conclusion that the most likely trigger factor would be the EBV infection. Conclusion: diagnostic treatment of erythema nodosum should be comprehensive, due to the possibility of diagnosing malignancy, tuberculosis, sarcoidosis, inflammatory bowel diseases which require appropriate therapy.

Key words: erythema nodosum, Epstein Bar virus, case report in pediatrics

UVOD

Eritema nodozum je najčešći klinički oblik panikulitisa, upala potkožnog masnog

tkiva, koji se pojavljuje kao eritematozno bolno zaobljeni duboki nodus, obično 1-6 cm u prečniku, uglavnom lokalizovanim na ekstenzornim stranama donjih ekstremiteta. Predstavlja reakciju preosetljivosti na neke

Adresa autora: Tanja Rožek Mitrović, Dom zdravlja "Milorad Mika Pavlović", ul. Srpskokrkvna 5, Indija
E-mail: rozekt@gmail.com

Rad primljen: 18.06.2019. Elektronska verzija objavljena: 21.08.2019.
www.tmg.org.rs

infekcije, inflamatorne bolesti, lekove ili može biti idiopatska bolest. Eritema nodozum se gotovo uvek nalazi simetrično na prednjoj površini donjih ekstremiteta, ali se može proširiti i na trup, ruke i vrat. Ove lezije nemaju tendenciju nekroze i spontano nestaju u roku od 2 do 8 nedelja bez ožiljaka. Može biti praćeno sistemskim simptomima kao što su groznica, slabost i artralgijska. [1-4].

Eritema nodozum može biti idiopatska bolest, bez očigledne etiologije do 55% slučajeva, ali može biti povezana i sa brojnim drugim bolestima. Najčešći uzročnik EN su bakterijske infekcije kao npr. streptokokni faringitis, posebno kod dece (do 48%) [5]. Ostali bakterijski uzroci su tuberkuloza, Yersinija enterocolitika, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Campylobacter, bolest mačjeg ogreba, Brucellosis i dr. Od virusnih uzročnika to su: HIV, Epstein Barr virus, herpes simplex virus, hepatitis B i C, gljivični uzročnici: Coccidioidomycosis, Histoplasmosis; neke parazitske infekcije [6]. Eritema nodozum je nekad prva manifestacija inflamatorne bolesti creva, sarkoidoze (11-25%), ili spondiloartropatije. Najčešći je dermatološki simptom kod pacijenata sa upalnom bolesti digestivnog trakta koja se javlja u 4-15% slučajeva Crohnove bolesti i kod 3-10% slučajeva Ulceroznog kolitisa. [7, 8]. Može biti povezan sa limfomima, leukemijom, drugim malignim bolestima ili čak i sa trudnoćom [9, 10]. Visoka incidenca eritema nodozuma kod žena ukazuje na to da je ona povezana sa polnim hormonima, što je potvrđeno češćom pojavom tokom trudnoće (4-5%) i upotrebom oralnih kontraceptivnih pilula [1]. Lekovi, uključujući i neke antibiotike (sulfonamidi, amoksicilin), mogu biti povezani sa eritema nodozumom (3-15%). Postoje zapisi da eritema nodozum, posebno rekurentni oblik sa povišenim markerima upale, može biti jedina manifestacija vaskulitisa. Na primer, učestalost lezije kože karakterističnih za eritema nodozum, kod Behçet bolesti je oko 50%, dok je kod Takayasu arteritisa 6-19% [1, 11-13].

Može se pojaviti u svim starosnim grupama, ali se obično javlja između 25 i 40 godine života. Smatra se da je povećana učestalost u prvoj polovini kalendarske godine povezana sa češćom etiologijom streptokokne infekcije za ovo doba godine. [14]

Učestalost eritema nodozuma je 1-5/100 000 osoba, a skoro polovina slučajeva navodi se da je idiopatska, što ukazuje da je moguće da je u dva slučaja sekundarna

posledica sistemskog stanja ili lekova.[15] Prevalenca eritema nodozuma u Engleskoj je 2,4/10000 godišnje, sa polnom razlikom, 3-5 puta češće kod žena. [4] U pedijatrijskoj populaciji nema polne predominacije.

Eritema nodozum nastaje kao rezultat nespecifične kožne reakcije na različite antigene, imunološki posredovan. Postoje dokazi da se radi o IV tipu reakcije preosetljivosti na antigene, gde dolazi do taloženja imunog kompleksa u venulama potkožnog masnog tkiva, proizvodnje slobodnih kiseoničkih radikala, formiranja TNF-alfa i granuloma. [6]

Klinička slika eritema nodozuma je karakteristična, bez obzira na uzrok. Počinje prodromalnom fazom od 3 do 6 dana, sa simptomima groznice, slabosti, malaksalosti, a može se javiti i artralgijska i/ili abdominalni bol. U roku od dan-dva dolazi sledeća faza sa pojavom eritematoznih makula i nodula od 2 do 6 cm. Tokom prve nedelje lezije postaju napete, tvrde i bolne. Pojedinačne lezije traju otprilike 2 nedelje, uz pojavu novih lezija narednih 3-6 nedelja (favorizovano ako pacijent ne miruje). Bilateralna hilarna limfadenopatija povezana je sa sarkoidozom, dok se unilateralne promene mogu pojaviti kod infekcija i malignosti. Artralgijska se javlja kod više od 50% pacijenata. Regresivna faza nastaje nakon nekoliko nedelja i ozdravljenje je spontano, može se ubrzati mirovanjem ili simptomatskom terapijom.

Diferencijalnu dijagnozu čini: akutna urtikarija, erisipel, eritem induratum (nodularni vaskulitis), celulitis, ujed insekata, sarkoidoza, periarteritis nodosa, tromboflebitis, gljivične infekcije kože. Eritema nodosum se lako prepoznaje klinički, mada druge subkutane lezije, posebno nodularni vaskulitis i Schönlein-Henoch purpura, moraju biti isključene patohistološkom obradom, posebno u slučajevima atipične prezentacije ili dugotrajnosti. [16]

Laboratorijske obradu čini: sedimentacija eritrocita, CRP, fibrinogen, KKS, ASTO. Mikrobiološki nalazi, bris grla, deo je početne obrade kako bi se isključila beta-hemolitičku streptokoknu infekciju grupe A. Dalja dijagnostika uključuje: koprokultura, OKS, fekalni kalprotektin (IBC), hemokultura prema preliminarnim indikacijama i nalazima, serologija na viruse, PPD. RTG grudnog koša kao deo početne obrade kako bi se isključila sarkoidoza i tuberkuloza i našla hilarna adenopatija, kao i UZ abdomena. Biopsija kože se radi u atipičnim slučajevima.

Kod većine pacijenata, eritema nodozum je samoograničavajuća bolest i zahteva samo simptomatsko lečenje. Etiološki tretman je od suštinske važnosti u nekim slučajevima. Preporučuju se NSAIL (npr. ibuprofen, naproksen, indometacin, acetil salicilna kiselina). Kortikosteroidi su efikasni, ali retko potrebni u samoograničavajućim tipu. Ponavljanje eritema nodozuma nakon prekida terapije je uobičajeno. Kalijum jodid može da ublaži osetljivost, artralgiiju i temperaturu. [21] Kolhicin (1 to 2 mg/day) je korišćen u nekoliko refraktornih slučajeva sa dobrim rezultatima. Akcenat je da neki od lekova koji se koriste za lečenje eritema nodozuma mogu biti i retki uzroci eriteme nodozuma kod osoba sa preosetljivošću na lekove. [17,18]

Kod pacijenata sa nodozom eritemom, prognoza je odlična. Kod većine pacijenata nodozni eritem nestaje bez neželjenih reakcija ili ožiljaka.

CILJ RADA: prikazati pacijenta sa retkim tipom eritema nodozuma, ukazati na značaj diferencijalne dijagnoze i raznolikost etiologije i mogućnosti okidača drugih težih bolesti.

METOD RADA: analizirani su podaci iz medicinske dokumentacije.

PRIKAZ SLUČAJA

Prikazujemo devojkicu uzrasta 17 godina, koja se razbolela tokom zime. Dolazi sa anamneznim podacima: slabost, malaksalost, čeona glavobolja, zapuštenost nosa, gušobolja, bol u trbuhu, jedna prolivasta stolica. Kliničkim pregledom utvđuje se da je pacijentkinja bleđa, adinamična, urednih vitalnih parametara, hiperemija tonsila, postoperativni ožiljak u

predelu desnog ingvinuma (imala je operaciju apendiksa 5 meseci pre pregleda), ostali pedijatrijski nalaz neupadljiv. Rađena je laboratorijska analiza: CRP 24 mg/l, Le 19,4 G/l (neut 55,8%, ly 31,1%, mon 8,1%, eoz 0,2%, baz 1,2%) (aps.br.neut 10,8 G/l, aps.br.ly 6,0), Er 5,09 T/l, Hgb 131 g/l, Hct 0,41, Tr 306 G/l; biohemijski nalaz krvi: šuk 5,68 mmol/l, ALT 81 U/l (r.v. ≤45), AST 75 U/l (r.v. ≤35), ser Fe 2,6 μmol/l; biohemijski nalaz urina uredan. Sutradan se pojavljuje povišena temperatura 38,8C, pogoršanja kliničkih simptoma: gušobolja, glavobolja, bol u trbuhu, 4-5 prolivastih stolica dnevno i uz patološke nalaze laboratorije u terapiju se uključuje peroralni antibiotik cefiksime, probiotski preparat, lozenge. Zbog povišenih vrednosti transaminaza rađen je UZ abdomena koji je bio uredan. Na kontrolnom pregledu za 6 dana pacijentkinja afebrilna, i dalje gušobolja, pojava afti u usnoj duplji, prolivaste stolice i dalje. U terapiju se uključuje diosmektit, traži se analiza koprokultura, kontrolna KKS i biohemijski nalaz krvi. Devetog dana bolesti a sedmog dana pod antibiotskom terapijom nalazi laboratorije: CRP <6mg/l, Le 8,7 G/l (neut 34,7%, ly 52,9%), nalazi crvene loze bo, Tr 75 G/l; ALT 44 U/l, AST 32 U/l. Zbog niskih vrednosti trombocita laboratorijske analize se ponovljaju sutradan i ponovo za tri dana: Tr 101 G/l i potom opet za tri dana: Tr 214 G/l. Mikrobiološki nalaz stolice: negativan nalaz. Postepeno dolazi do poboljšanja opšteg stanja pacijentkinje.

Nakon dve nedelje od ozdravljenja dolazi do pojave sitne makulopapulozne ospe u predelu prednje strane podkolenica i podlaktica koje svrbe. Slike 1, 2

Slika 1.



Slika 2.



Promene su tretirane kortikosteroidom lokalno i antihistaminikom peroralno nekoliko dana. Na primenjenu terapiju promene se ne povlače i u daljem toku se menjaju u modro lividne čvorove bolne na palpaciju dimenzija

oko 3 cm u promeru u predelu prednje strane podkolenica sa ekskoriacijama, uz pojavu mnoštva afti u usnoj duplji, te je pacijentkinja upućena u dečiju bolnicu sa sumnjom na nodularni eritem na dalja ispitivanja. Slika 3, 4

Slika 3.



Slika 4.



Podaci od značaja iz lične anamneze: BCG dat po rođenju, ožiljak se ne prikazuje, redovno je vakcinisana po kalendaru vakcinacije, bez alergijskih reakcija na hranu i lekove. Negira kontak sa obolelima od tuberkuloze.

Po prijemu u bolnicu urađena detaljna laboratorijska analiza: CRP, SE, fibrinogen blago povišeni, KKS sa diferencijalnom formulom, glikemija, elektroliti seruma, ukupni protein, neorganski fosfat, urea, kreatinin, mokraćna kiselina, bilirubini, AST, ALT, GGT, CK, ALP, LDH, amilaza, lipaza, PT(s), INR, aPTT u referentnim vrednostima. IgA, IgG, IgM, ukupni IgE, C3 u granicama referentnih vrednosti. C4 0,45 g/l (r.v. 0,10-0,40). ASTO negativan, Waller Rose test, Latex RF negativan, Enzimski skrining test, indirektni i direktni Coombs-ov test negativni. CIC 0,1000 (r.v. <0,04). Virusološke analize iz krvi: IgG na Coxsackie B, Cytomegalovirus, Chlamydia pneumonia negativni, Adeno IgG 1,95 (pozitivan >1,1), IgM negativan, E.Barr IgG 4,86 (pozitivan >1,1), IgM 1,01 (graničan 0,8-1,1), Mycoplasma pneumonia IgG 0,95 (graničan 0,8-1,1), IgM negativan, Anti-HAV IgG i IgM, Anti-HCV, HBsAg: negativni. Agna H.pylori u

stolici negativan. ANA, ACA, aCLA, beta 2 GPI negativni. CIC Combs ponovljen nalaz uredan. Biohemijski nalaz urina: uredan nalaz. Bris grla i nosa: uredan nalaz. Mikroskopskim pregledom stolice nisu nađene ciste patogenih crevnih protozoa, stolica i perianalni bris na jaja crevnih parazita (3X): negativan nalaz, koprokultura stolice na Yersiniu, Campilobacter negativna, stolica na gljivice negativan nalaz. Okultna krv u stolici pozitivna 3X, 4X negativna. PPD3 proba: negativna. RTG pluća i srca: uredan nalaz. UZ abdomena sa debljinom crevnog zida: uredan nalaz. Kardiološki pregled, EKG i echokardiografija uredni.

Uključena je peroralni antihistaminik desloratidin i nesteroidni antiinflamatorna terapija ibuprofen uz zaštitu želudacne sluznice inhibitorom protonske pumpe pantoprazol. Sprovođen je lokalni tretman kožnih promena rivanolskim oblozima i kortikosteroidnom kremom fluocinolonacetomid. Spontano i uz primenjenu terapijske mere došlo je do postepene regresije makulopapulozne ospe na trupu i ekstremitetima kao i nodusa na podkolenicama tokom 15 dana. Osmog dana hospitalizacije

žalila se na gušobolju uz pojavu sekreta u nosu. Izmerena je povišena telesna temperature do 38C, a u laboratorijskim nalazima registrovan je porast parametara akutne faze zapaljenja. Na podkolenicama i dorzumu stopala primećeni su novi nodusi, te je uvedena parenteralna antibiotska terapija ceftazidimom 6 dana uz probiotski preparat. Svakodnevno je kontrolisan urin i stolica na okultno krvarenje, uredni nalazi. Kontrolni laboratorijski nalazi na otpustu: CRP 25,9 mg/l, KKS uredan nalaz. Na dan otpusta pacijentkinja je bila dobrog opšteg stanja sa eritematoznim nodusima u regresiji.

DISKUSIJA

Eritema nodozum se kod dece javlja mnogo ređe nego kod odraslih. Jedan članak navodi učestalost u uzrastu ≥ 14 godina $\sim 5/100.000$ u severozapadnoj Španiji, a u region Negev u Izraelu $2/100.000$. [19] Podaci incidence eritema nodosuma kod dece u Srbiji se ne mogu naći. Za razliku od odraslih eritema nodosum kod dece nema polnu predominaciju.

Kao što je već navedeno, etiologija eritema nodozuma uključuje nekoliko faktora. Kod naše pacijentkinje je najverovatniji trigger factor akutna respiratorna infekcija koja je predhodila mesec i po dana pre pojave tipičnim simptomima za eritema nodozum. Serološkim analizama dokazano je da se radilo o infekciji Ebstein Barr virusom. Jedna studija u Izraelu je obuhvatila period od 10 godina, nađeno je 24 dece sa eritema nodozumom; Streptokokna infekcija je bila najčešći uzrok (25%), zatim Epstein-Barr virusna infekcija (18%) i upalna bolest crijeva (13%) i u jednoj trećini slučajeva ne može se utvrditi specifičan uzrok. [20]

Tokom inicijalne faze infekcije EBV u laboratorijskim nalazima pojavljuju se leukocitoza sa povećanim brojem i limfocita i granulocita, povišene vrednosti transaminaza i CRP, a u daljem toku dolazi i do trombocitopenije (Tr 75 G/l). U literaturi se navodi da 25-30% osoba obolelih od EBV ima blaži stepen trombocitopenije a teži stepen je izuzetno redak. [21] Sve vreme akutnih simptoma EBV infekcije pacijentkinja je imala prolivaste stolice. Mikrobiološkim analizama je isključena bakterijska, mikološka, parazitološka i protozoalna infekcija

digestivnog trakta. S obzirom na široku simptomatologiju infekcije EBV, može se zaključiti da su prolivaste stolice zbog istog virusa.

Pacijentkinja se na primenjenu terapiju u daljem toku oporavlja, dolazi do regresije kliničkih simptoma i normalizacije laboratorijskih vrednosti. Nakon dve nedelje pojavljuju se makulopapulozne promene na podkolenicama koje imponuju kao ujed insekta što se i navodi u stručnoj literaturi kao diferencijalna dijagnoza eritema nodozuma. [16] Navedene promene nisu reagovala na primenu peroralnog antihistaminika i lokalnog kortikosteroida već su nastajale nove makulopapulozne promene na gornjim ekstremitetima, što je klinički retko, a na podkolenicama su stare napredovale u nekoliko lividnih bolnih nodula veličine 3 cm. Ova klinička slika je bila jasna u pravcu eritema nodozuma.

Eritema nodozum je samoograničavajuća bolest kod koje se simptomi spontano povlače u roku od nekoliko nedelja. Srednja dužina trajanja kožnih manifestacija kod dece je 18 dana. Kod naše pacijentkinje kožne promenu su se povukle u roku od tri nedelje bez sekvela.

Značaj eritema nodozuma je u trigger faktoru, pogotovo u pedijatrijskom uzrastu. S obzirom da etiološki factor može biti tuberkuloza, sarkoidoza, inflamatorna bolest creva, malignitet, trudnoća veoma je važno diferencirati (i isključiti) ova stanja. Kod naše pacijentkinje su isključena svi ovi etiološki faktori.

ZAKLJUČAK

Eritema nodozum je retka bolest koja se najčešće javlja kod mlađih odraslih osoba ali postoji mogućnost da se javi i kod dece. Razni etiološki faktori uzrokuju eritema nodozum, kod dece su to najčešće infekcije streptokokom i Ebstein Barr virusom. Veoma je važno primeniti interdisciplinarni pristup i uraditi sveobuhvatnu dijagnostiku kako bi se isključili drugi ozbiljniji faktori kao što su malignitet, upalna bolest creva, tuberkuloza. Eritema nodozum je samoograničavajuća bolest koja nestaje za nekoliko nedelja bez posledica.

REFERENCE

1. Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Fam Physician*. 2007;75:695-700.
2. Blake T, Manahan M, Rodins K. Erythema nodosum – a review of an uncommon panniculitis. *Dermatol Online J*.2014;20:22376.
3. Cowan JT, Graham MG. Evaluating the clinical significance of erythema nodosum. *Patient Care*. 2005:56-58.
4. Acosta KA, Haver MC, Kelly B. Etiology and therapeutic management of erythema nodosum during pregnancy: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14:215-220.
5. 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.
6. Wissem Hafsi; Talel Badri. Erythema Nodosum, StatPearls. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470369/>
7. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87(5):281-93.
8. Richter L, Rappersberger K. [Cutaneous involvement in chronic inflammatory bowel disease: Crohn's disease and ulcerative colitis]. *Hautarzt*. 2016;67(12):940-7.
9. Patel RR , Kirkland EB, Nguyen DH, Cooper BW, Baron ED, Gilliam AC. Erythema nodosum in association with newly diagnosed hairy cell leukemia and group C streptococcus infection. *Am J Dermatopathol* 2008;30:160-2.
10. Luqmani RA, Dawes PT. Yersinia arthritis with erythema nodosum. *Postgr Med J* 1986;62:405.
11. Francès C, Boisnic S, Blétry O, et al. Cutaneous manifestations of Takayasu arteritis. A retrospective study of 80 cases. *Dermatologica*. 1990;181:266-72.
12. Pascual-López M, Hernández-Núñez A, Aragüés-Montañés M, et al. Takayasu's disease with cutaneous involvement. *Dermatology*. 2004;208:10-15.
13. Gupta M, Singh K, Lehl SS, Bhalla M. Recurrent erythema nodosum: a red flag sign of hidden systemic vasculitis. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.
14. Requena L, Sánchez YE. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg*. 2007;26:114-22.
15. Eleftherios Kritsotakis, Erythema nodosum as sign of primary tuberculosis, *Oxford Medical Case Reports*, 2017;8:41.
16. Labbé L1, Perel Y, Maleville J, Taïeb A. Erythema nodosum in children: a study of 27 patients. *Pediatr Dermatol*. 1996;13(6):447-50.
17. Sterling JB, Heymann WR. Potassium iodide in dermatology: a 19th century drug for the 21st century-uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43(4):691-7.
18. Gilchrist H, Patterson JW. Erythema nodosum and erythema induratum (nodular vasculitis): diagnosis and management. *Dermatol Ther*. 2010;23(4):320-7.
19. A.Mert1 , H. Kumbasar1 , R. Ozaras1 , S. Erten2 , L. Tasli 3 , F. Tabak1 , R. Ozturk1, Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases, *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25: 563-570.
20. Garty BZ1, Poznanski O. Erythema nodosum in Israeli children. *Isr Med Assoc J*. 2000;2(2):145-6
21. William Tilden, Shahnawaz Valliani; Severe thrombocytopenia and recurrent epistaxis associated with primary Epstein-Barr virus infection; *BMJ Case Rep*. 2015 Apr 9;2015. pii: bcr2014208018. doi: 10.1136/bcr-2014-208018.