

BAZINS SJUKDOM – EN ÄKTA TUBERKULID

Bazins sjukdom betraktas allmänt vara ovanlig men är förmodligen underdiagnostiserad. Vid recidiverande, röda till rödbruna nodulära förändringar eller platta, rodnade infiltrat ofta med svårläkta sår på underbenen – särskilt hos kvinnor – bör erythema induratum, eller Bazins sjukdom, misstänkas.

Denna sjukdom uppfattas som en tuberkulid, dvs en allergisk reaktion på tuberkelbakterien hos en patient med moderat till kraftig immunitet. En kombinerad tuberkuloskemoterapi har visat sig ha god effekt.

Erythema induratum beskrevs första gången av fransmannen Bazin 1861 i samband med tuberkulos [1]. Efter Kochs upptäckt av tuberkelbakterien *Mycobacterium tuberculosis* 1882 kom sambandet att ifrågasättas, då man inte kunde isolera tuberkelbakterier från hudlesionerna. Med modern PCR-teknik (polymeraskedjereaktion) har man dock nyligen lyckats påvisa *Mycobacterium tuberculosis*-DNA i erythema induratum-lesioner [2, 3].

Sjukdomen anses sällsynt men är underdiagnostiserad. Det tar ofta lång tid innan diagnosen ställs. Den drabbar framför allt unga och medelålders kvinnor, sällan män (10–20 procent).

Förändringarna består av röda till rödbruna, subkutana noduli eller platta, rodnade infiltrat, ofta med sårbildning. Vanligaste lokaliseringen är underbenen, särskilt vaderna, men lesioner kan förekomma även på andra ställen, såsom lår och armar. Förändringarna läker ofta med typisk atrofisk ärrbildning, som är pigmenterad perifert. De kvin-

nor som drabbas är inte sällan överviktiga med tendens till svullna ben, en del har akrocyanos. Sjukdomsförloppet är i typiska fall kroniskt recidiverande.

Fallbeskrivningar

På hudkliniken i Sundsvall har vi under senare år haft några fall av erythema induratum varav tre redovisas här.

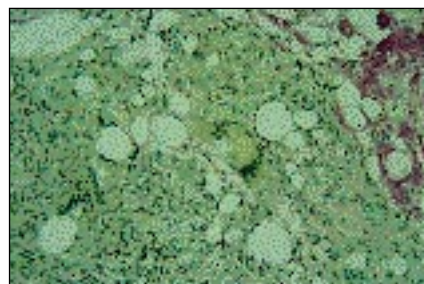
Fall 1. Den första patienten är en kvinna som är född 1914 och vars mor sannolikt dog i lungtuberkulos när patienten var 10 månader gammal. Patienten fick 1970 för första gången knölar på benen. Hon utreddes då vid lungkliniken vid Sundsvalls sjukhus, varvid man vid lungröntgen fann ett högersidigt primärkomplex. Inympat tuberkulinderivat, PPD, gav kraftigt positiv reaktion med en 17×17 mm stor yta. 1973 utreddes hon på infektionskliniken på grund av feber och förhöjd sänkningsreaktion, SR, dock utan positiva fynd.

Sedan början på 1970-talet hade kvinnan mer eller mindre täta recidiv av rödbruna, ömmande, upp till spelkulestora knölar på underbenen som ofta ulcererade och efterlämnade ärr. I början på 1980-talet uppkom knölar även på lår, armar och i mammae.

Patienten kom till hudkliniken första gången 1976. Hon utreddes då bland annat med lungröntgen som inte visade några aktuella förändringar. PPD-reaktionen var då 25×25 mm, SR lätt förhöjd (20–45 mm) samt antinukleära antikroppar (ANA) och reumatoid artritfaktor negativa. Tuberkelbakterieodling från sår var negativ. Inga syrafasta stavlar kunde påvisas vid direktmikroskopi.

Flera hudbiopsier togs som visade förändringar i dermis och subcutis i form av utbredd inflammation med markant vaskulit, nekroser och epiteloïdcellsgranulomatos (Figur 1). Bilden ansågs förenlig med erythema induratum. Histopatologisk undersökning av knöl i bröstet visade likartad bild. Immunpatologi visade kornig komplementfaktor C3 och fibrinogen längs basalmembranzonen och i kapillärer i övre corium. Bilden ansågs förenlig med komplementmedierad vaskulit.

Besvärerna med recidiverande knölar



Figur 1. Histopatologi vid erythema induratum. Pannikulit med epiteloïdcellig granulomatos. Kärln finns inte med här.

och sår fortsatte under flera år. Patienten behandlades med prednisolon per os vid flera tillfällen i högre doser på 30–40 mg/dag med måttlig effekt. Steroidinjektioner gavs också lokalt och dapson prövades en kortare tid utan effekt.

På grund av patientens långvariga terapieresistenta besvär beslutades 1985 i samråd med lungkliniken om ett behandlingsförsök med tuberkuloskemoterapi i form av Tibinide och Rifadin i förening med vitamin B₆. Behandlingen måste dock avbrytas efter två månader på grund av transaminasstegring. Såren läkte på tre månader och patienten har varit besvärsfri sedan dess (tio års observationstid).

Fall 2. Denna patient är en kvinna, född 1922, som vid 16–17 års ålder fick knölar på underbenen vilka tolkades som erythema nodosum efter tuberkulosmitta. Efter 1970 hade patienten episoder med ömmande rödbruna knölar på underbenen. Hon sökte på vårdcentralen vid flera tillfällen och det hela tolkades som tromboflebiter eller erythema nodosum. 1978 sökte hon för knölar på bägge underbenen. Hon remitterades då till lungkliniken. PPD visade en magnifik reaktion med en diameter på 1 dm. Lungröntgen var utan anmärkning. I januari 1990 fick hon för första gången sår som var lokaliserade till baksidan av vaderna.

I december samma år kom hon till hudkliniken på remiss från medicinkliniken. På höger vad noterades en brunröd, indurerad förändring, stor som en enkrona (Figur 2). På vänster underbens

Författare

ÅSA STENBERG

överläkare, hudkliniken, Länssjukhuset Sundsvall–Härnösand, Sundsvall.



Figur 2. En för erythema induratum mycket typisk brunröd, nodulär förändring på vaden.

framsida fanns en likartad förändring. Dessutom noterades ärr med hyperpigmentering perifert efter gamla förändringar på vadera. Distalt på vänster fotrygg sågs ett område med cyanotisk färgton.

Stansbiopsi togs från en förändring som omfattade epidermis, dermis och ytliga delar av subcutis. I djupa dermis och anslutande ytlig subcutis sågs omfattande patologiska förändringar med öar av inflammatoriska celler, ett mindre nekrosområde, ett visst granulomatöst inslag samt troligen pannikulit. Bilden ansågs förenlig med erythema induratum/nodulär vaskulit.

Fortsatt utredning på lungkliniken visade kraftigt positiv PPD-reaktion med en yta på 20×18 mm. Dubbla tuberkelbakterieodlingar på sputum var negativa. Lungröntgen visade smärre förkalkningar basalt på vänster sida men inga aktuella förändringar. Patienten fick fullständig tuberkuloskemoterapi (Rifadin, Zinamid, Tibinide) i sex månader. Huden läkte och hon har varit recidivfri sedan dess, dvs i fem år.

Fall 3. Patienten är en kvinna som är född 1936 och som 1945 vårdades på sanatorium för lungtuberkulos och behandlades med gasning. 1986 hade hon lungförändringar som tolkades som pneumoni med hög SR i efterförloppet. Hon steroidbehandlades under diagnosen polymyalgia rheumatica under åren 1986 till 1988. Efter 1988 hade hon besvär med upprepade iriter (cirka 20 recidiv) som behandlades vid ögonkliniken.

Enligt patientens hudanamnes hade hon på 1960-talet recidiverande besvär

med ömmande, rodnade förändringar på benen, särskilt vänster ben, vilka tolkades som tromboflebit. Hon varixopererades 1967 med hög underbindning, stripping och lokala exstirpationer på vänster ben. Hon behandlades aldrig med tuberkuloskemoterapi.

1984 kom hon till hudmottagningen på grund av en kliniskt oklar 10-öringsstor, ljusbrun, fjällande förändring på vänster underbens framsida. Stansbiopsi togs och PAD visade endast lindrig dermatit.

I augusti 1993 remitterades patienten till hudkliniken på grund av ett och ett halvt års anamnes på indurerade rodnader med sårbildning på underbenen. Hon hade fått flera penicillinkurer utan effekt och sårerna ökade i storlek. Hon hade vissa allmänsymtom i form av ledbesvär.

I status noterades att patienten var överviktig. Hon hade tre sår på benen: ett flera cm stort oregelbundet sår på vänster vad (Figur 3), ett sår på framsidan av vänster underben och ett lateralt på höger underben. Samtliga sår hade en indurerad rodnad runtom.

PAD (knivbiopsi från sårkant) visade en inflammatorisk process som engagerade även djupa dermis och subcutis. Cellbildningen var blandad med rundceller, neutrofiler, histiocytansamlingar och jätteceller, foci av nekros samt vaskulitfynd. Inga syrafasta stavar kunde påvisas. Bilden bedömdes vara förenlig med erythema induratum. Immun-PAD visade rikligt med fibrinogen i kärnen och svagare fynd av C3, och bedömdes som komplementaktiverande vaskulit. PPD-reaktionen var kraftigt positiv, 17×17 mm. Lungröntgen visade fynd som vid utläkt tbc.

I samråd med lungkliniken inleddes tuberkuloskemoterapi (Rifadin, Tibinide och Zinamid). Tibinide utsattes senare på grund av allergisk reaktion och ersattes med Myambutol. Sårerna läkte helt på tre månader med typisk ärrbildning som var pigmenterad perifert (Figur 4). Patienten blev allmänt piggare och hon har under två års uppföljningstid inte fått något sårrecidiv. Hennes iritbesvär har också avklingat.

En omdiskuterad diagnos

Sambandet mellan erythema induratum och tuberkulos kom att ifrågasättas efter Kochs upptäckt av *Mycobacterium tuberculosis* 1882, och Montgomery myntade 1945 uttrycket icke tuberkulös nodulär vaskulit.

Senare kom dock studier som gav stöd för ett samband mellan erythema induratum och tuberkulos. 1970 presenterade Förström och Hannuksela [4] en retrospektiv studie omfattande 72 patienter. Patienterna hade typisk klinik i form av blåaktiga eller brunröda noduli på under-



Figur 3. Oregelbunden ulceration på vaden omgiven av indurerat erytem.

benen, histopatologiskt tuberkuloida infiltrat, ofta med ostiga nekroser och vaskulära förändringar, samt kraftigt positiv PPD-reaktion eller aktiv tuberkulos. Man studerade effekten av den tuberkuloskemoterapi som givits. 52 patienter hade fått enbart isoniazid (INH), 20 hade erhållit INH plus streptomycin och/eller paraaminosalicylsyra (PAS).

För samtliga patienter utom fyra läkte förändringarna inom ett år. Recidiv noterades hos en tredjedel av patienterna under uppföljningstiden, som var i medeltal 6,5 år. Frekvensen recidiv minskade med ökande behandlingstid.

Anmärkningsvärt är att författarna

Figur 4. Typisk ärrbildning med perifer hyperpigmentering vid erythema induratum.



rekommenderade kombinerad tuberkuloskemoterapi trots att man inte kunde hitta tuberkulosfokus.

Fler stöd för tuberkulid

På 1980-talet kom ytterligare ett antal fallrapporter samt en retrospektiv studie omfattande 26 patienter från London som gav starkt stöd för att erythema induratum, Bazins sjukdom, är en äkta tuberkulid [5]. 1993 beskrevs två kvinnliga patienter med lång anamnes på recidiverande noduli på benen, kraftigt positiv PPD-reaktion och läkning på tuberkuloskemoterapi [6]. Man utförde T-lymfocytproliferationstest och fann ett ökat T-lymfocyt svar vid stimulering med PPD hos dessa båda patienter jämfört med tre friska kontroller. Som kontrollantigen användes tetanus-toxoid.

Samma år, dvs 1993, kom två rapporter i Lancet där man påvisat Mycobacterium tuberculosis-DNA med PCR-teknik i erythema induratum-lesioner. I och med detta torde den långa diskussionen angående den tuberkulösa genesen till erythema induratum närma sig sitt slut.

Histopatologi

Den histopatologiska bilden vid erythema induratum är inte patognomon enligt Lever och Schaumburg-Lever [7] och den varierar med lesionens ålder. Tidiga förändringar involverar bara subcutis och kan vara ospecifika med ett infiltrat inom fettlobuli (lobulär pannikulit), bestående av lymfocytceller och plasmaceller. Senare sprider sig infiltratet till dermis, och en del områden visar tuberkulösa granulom. De vaskulära förändringarna är utbredda och ofta uttalade. I väggarna på små och medelstora artärer samt vener ses ett tätt inflammatoriskt infiltrat som leder till endotelsvullnad och ödem av kärlväggen. Resultatet kan bli trombos och ocklusion av lumen. Ostig nekros utvecklas relativt sent och saknas i hälften av fallen.

Fall med vaskulit, men bara mindre uttalade tuberkulösa förändringar och smärre eller inga ostiga nekros, har kallats nodulär vaskulit av icke tuberkulös typ (Montgomery). Författarna anser dock denna indelning vara onödigt eftersom de tvivlar på att erythema induratum har en tuberkulös genes.

Patogenes

Patogenesen är inte klarlagd men mycket talar för att erythema induratum utgör en sk tuberkulid, dvs en allergisk reaktion på tuberkelbakterien eller delar av denna via hematogen spridning av bakterier från ett i regel latent tuberkulosfokus hos en patient med moderat till stark immunitet. Patientens immu-

status är av betydelse för hur lesionerna utvecklas.

Den primära händelsen är troligen en vaskulit med deposition av immunkomplex i kärl och subkutan vävnad [8]. Det föreligger också ett T-cellsmedierat immunsvar som visats både in vivo (positiv/kraftigt positiv PPD-reaktion) och in vitro med lymfocytproliferationstest.

Diskussion

De här rapporterade fallen hade en för erythema induratum typisk anamnes och klinik. I två fall i form av recidiverande, rödbruna, nodulära förändringar, ibland med sårbildning, framför allt lokaliserade till underbenen. I ett fall förekom också förändringar på armar och i mammae. Kvinnan i fallbeskrivning nr 3 hade vid tidpunkten för diagnosen platta, rodnade infiltrat med svårläkta sår. Denna patient hade också tätt recidiverande iriter innan hon fick behandling med tuberkuloskemoterapi. Irit är inte beskrivet tidigare i samband med erythema induratum men förekommer vid lungtuberkulos i en frekvens av mindre än 1 procent. Det är dock rimligt att anta att frekvensen är högre vid erythema induratum som är en immunologisk sjukdom.

Histopatologisk undersökning av hudbiopsier visade en bild förenlig med nodulär vaskulit/erythema induratum. Patienterna hade kraftigt positiv PPD-reaktion, lungröntgenfynd talande för tidigare tbc-infektion och i ett fall icke kemoterapibehandlad lung-tbc enligt anamnesen. Aktuellt tuberkulosfokus hittades inte i något av fallen. Patienterna erhöll kombinerad tuberkuloskemoterapi och läktes utan recidiv (observationstid två till tio år).

Differentialdiagnoser

Tromboflebit med ömmande, strängformad rodnad och infiltration torde kunna uteslutas vid den kliniska undersökningen. Erythema nodosum har rodnade, värmeökade, oftast symmetriska förändringar lokaliserade till framsidan av underbenen, utan ulcerationer eller ärrbildning.

Vid kutan polyarteritis nodosa, som är en sällsynt sjukdom, har man ömmande palpabla noduli längs kärlsträngarna. Histopatologiskt föreligger en leukocytoklastisk vaskulit i medelstora dermala och subkutana artärer samt avsaknad av påtagliga visceral symtom (tarm, njure, lungor) som vid klassisk polyarteritis nodosa. Andra differentialdiagnoser är icke tuberkulösa nodulära vaskuliter (Montgomery) och pannikuliter.

Sammanfattning

Överväg diagnosen erythema induratum, Bazins sjukdom, när patienten

(framför allt kvinnor) har recidiverande, röda till rödbruna, nodulära förändringar eller platta rodnade infiltrat, ofta med sårbildning på underbenen – särskilt vaderna. Histopatologin är oftast ospecifik och visar en bild av nodulär vaskulit. Om PPD ger kraftigt positiv reaktion bör man ge kombinerad tuberkuloskemoterapi, som i regel leder till utläkning. Tuberkulosfokus hittas sällan hos dessa patienter.

Man bör i detta sammanhang ha i minnet att många något äldre svenskar är smittade av tuberkulos och är potentiella bärare av tuberkelbakterier. Den ökade invandringen från länder med hög tuberkulosprevalens föranleder också en skärpt uppmärksamhet vad gäller tuberkulos och dess olika kliniska manifestationer.

Litteratur

1. Bazin E. Leçons théoriques et cliniques sur le scrofulé. 2nd ed. Paris: Delahaye, 1861: 146.
2. Degitz K, Steidl M, Thomas P, Plewig G, Volkenandt M. Aetiology of tuberculids. Lancet 1993; 341: 239-40.
3. Schneider JW, Geiger DH, Rossouw DJ, Jordaan HF, Victor T, van Helden PD. Mycobacterium tuberculosis DNA in erythema induratum of Bazin. Lancet 1993; 342: 747-8.
4. Förström L, Hannuksela M. Antituberculous treatment of erythema induratum Bazin. Acta Derm Venereol (Stockh) 1970; 50: 143-7.
5. Rademaker M, Lowe DG, Munro DD. Erythema induratum (Bazin's disease). J Am Acad Dermatol 1989; 21: 740-5.
6. Ollert MW, Thomas P, Korting H, Schraut W, Braun-Falco O. Erythema induratum of Bazin. Arch Dermatol 1993; 129: 469-73.
7. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Histopathology of the skin. 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1990: 272-4.
8. Parish WE, Rhodes EL. Bacterial antigens and aggregated gammaglobulin in the lesions of nodular vasculitis. Br J Dermatol 1967; 79: 131-47.