

## Revisión de tema

# Enfoque general del paciente con eritema nudoso

*General approach of the patient with erythema nodosum*

**Vanessa Pérez-Carrillo<sup>1</sup>, Julián Rondón-Carvajal<sup>2</sup>✉**

## Fecha correspondencia:

Recibido: octubre 17 de 2018.

Revisado: noviembre 12 de 2019.

Aceptado: noviembre 22 de 2019.

## Forma de citar:

Pérez-Carrillo V, Rondón-Carvajal J. Enfoque general del paciente con eritema nudoso. Rev CES Med 2020; 34(1): 53-63.

## Open access

© Derecho de autor

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.34.1.5)

[cesmedicina.34.1.5](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.34.1.5)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

## Sobre los autores:

1. Médica, Clínica Santa María S.A.S. Sincelejo, Sucre.

2 Especialista en Medicina Interna. Clínica El Rosario. Medellín, Antioquia.

## Comparte



## Resumen

El eritema nudoso es una reacción de hipersensibilidad cutánea consistente en nódulos eritematosos, sensibles a la palpación, que se encuentran generalmente sobre la región pretibial, aunque también pueden comprometer muslos, extremidades superiores, glúteos y rostro. La fiebre y las artralgias pueden ser manifestaciones concomitantes. Las lesiones tipo placa pueden aparecer de forma aislada o ser confluentes, evolucionando luego a nódulos dolorosos en el transcurso de varios días. Usualmente, tiene un curso agudo, aunque se han descrito presentaciones crónicas, recurrentes, poco frecuentes. La mayoría de las veces el examen microscópico de las lesiones muestra paniculitis septal sin vasculitis, siendo en ocasiones mixta (lobulillar y septal). Clásicamente, se ha considerado el heraldo de una condición sistémica subyacente (infecciosa o autoinmune) o un fenómeno reactivo tras la exposición a un tóxico o un fármaco. De allí la importancia de conocer su abordaje diagnóstico por parte del médico de atención primaria.

**Palabras clave:** Eritema nudoso; Paniculitis; Sarcoidosis.

## Abstract

Erythema nodosum is a reaction of cutaneous hypersensitivity consisting of erythematous nodules, sensitive to palpation, which are usually found on the pretibial region, but which can also involve thighs, upper limbs, buttocks and face. Fever and arthralgia can be concomitant manifestations. The lesions appear in the form of isolated plaques or become confluent, then evolve into painful nodules over several days. Usually, it has an acute course, although chronic, recurrent, rare presentations have been described. Microscopic examination of the lesions shows septal panniculitis without vasculitis. Classically, is considered the herald of an underlying systemic condition (infectious or autoimmune) or a reactive skin phenomenon after exposure to a toxic or drug has been considered; hence the importance of knowing its diagnostic approach by the primary care physician.

**Keywords:** Erythema nodosum; Panniculitis; Sarcoidosis.

## Introducción

El eritema nudoso se describió por primera vez en 1798 por Willan (1). En 1842, otros autores lo consideraron parte del eritema multiforme hasta que Lortat-Jacob lo separó definitivamente. En 1860, Hebra describió el

cambio de coloración que se presenta en las diferentes etapas, retomando el término "dermatitis contusiforme" (2). Si bien antes se asociaba con infección por *M. tuberculosis* en el espectro del denominado *eritema induratum*, tiene etiologías diferentes a las infecciosas (3). Corresponde a un fenómeno reactivo a varios procesos sistémicos, aunque no es inusual que se presente como una entidad aislada, razón por la que requiere de un estudio sistemático, según el grupo etario y la zona geográfica (4).

La biopsia de piel está indicada en casos seleccionados, buscando hallazgos patológicos que varían según el tiempo de evolución: desde paniculitis septal, con infiltrado linfocítico inflamatorio superficial leve e intenso en zonas perivasculares profundas, hasta fibrosis periseptal y aparición de agregaciones nodulares de pequeños histiocitos alrededor de vasos sanguíneos de mediano y pequeño calibre (granulomas radiales de Miescher) (5).

### Epidemiología

El eritema nudoso corresponde a un fenómeno reactivo a varios procesos sistémicos, aunque no es inusual que se presente como una entidad aislada, razón por la que requiere de un estudio sistemático, según el grupo etario y la zona geográfica.

El eritema nudoso tiene una incidencia anual de 1 a 5 casos por 100 000 habitantes. Es más frecuente entre 20 a 40 años, con un predominio tres a cinco veces mayor en mujeres (previo a la pubertad la proporción entre sexos parecer ser similar), con diferencias etiológicas alrededor del mundo (6). Se considera que la infección *Streptococcus* del grupo A es la causa más frecuente de la enfermedad (7).

Szczech *et al.* (8) analizan 44 pacientes con eritema nudoso (95,5 % con nódulos subcutáneos dolorosos), encontrando una relación mujer/hombre de 4.5:1; causa subyacente establecida en 70,5 % de casos, predominando infecciones (bacterianas, virales). De 287 pacientes con la enfermedad, Ayse *et al.* reportan que 83,2 % eran mujeres. Las causas fueron descritas en el 42,85 % de casos, predominando infecciones (23,69 %); virus en 12,98 % (9).

Mert *et al.* (10), en 50 pacientes con eritema nudoso diagnosticado entre 1993-2002, seguidos por siete años (30 con biopsia de piel), encuentran que la relación mujer/hombre fue 6:1, de causa idiopática en 46%. En el grupo de eritema nudoso secundario se confirmó tuberculosis (18 %), infección por *Streptococcus* del grupo A en 16 % y sarcoidosis (12 %). Los autores reportan como predictores de eritema nudoso secundario: fiebre prolongada, tos, odinofagia, la falta de recurrencia de las lesiones, placa de tórax anormal, leucocitos mayores de 10 000/mm<sup>3</sup>, eritrosedimentación mayor de 50 mm/h o proteína C reactiva seis veces sobre el límite superior.

En Colombia existen pocos registros de la entidad. La mayoría corresponden a pacientes reclutados con diagnóstico de sarcoidosis (11) y estudios de correlación anatomopatológica (12) a partir de causas potenciales de paniculitis (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Reportes de caso de eritema nudoso en Colombia

	<b>Valovis (1977)<sup>11</sup></b>	<b>Rojas-Villarraga et al (2006)<sup>12</sup></b>	<b>Sánchez-Angarita (2007)<sup>13</sup></b>	<b>Chávez y González (2014)<sup>14</sup></b>	<b>Severiche-Hernández et al (2015)<sup>15</sup></b>	<b>Montoya-Castillo et al (2018)<sup>16</sup></b>
Tipo	Registro retrospectivo	Registro prospectivo	Reporte de caso	Serie de casos	Reporte de caso	Reporte de caso
No. de pacientes	51	60	1	2	1	1
Sexo	Mujer (24), hombre (27)	Mujer (55), hombre (5)	Hombre	1:1	Mujer	Mujer
Manifestaciones clínicas	Malestar general, fiebre, pérdida de peso, tos o disnea, poliartritis, parotidomegalia	Artralgias/artritis, odinofagia/eritema faríngeo, tos, disnea	Malestar general, fiebre, mialgias, adenopatías inguinal y submandibular izquierda	Antecedente de absceso en mama izquierda; Fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna	Fiebre, edema maleolar bilateral >> artritis en ambos tobillos	Fiebre, artralgias de tipo inflamatorio en carpos, codos, rodillas y tobillos >> oligoartritis de carpo derecho y ambos tobillos
Diagnóstico clínico (# casos)	*Sarcoidosis (51)	**EN idiopático (15), faringoamigdalitis (10), EN asociado con AR (3), LES (2), PAN (1) y SAF primario (1), medicamentos (24), otros (4)	Sarcoidosis (1)	Infección por E, faecium (1), sarcoidosis (1)	Sarcoidosis (1)	Sarcoidosis (1)
Hallazgos patológicos (biopsia de piel)	N/A	***Proceso inflamatorio en las tres zonas con fibrosis central, infiltración granulomatosa con células multinucleadas hacia la periferia.  Fibrosis septal con denso infiltrado inflamatorio mixto, muchas células gigantes multinucleadas, eosinófilos, pocos neutrófilos, lóbulos constreñidos por el compromiso septal. Células espumosas. Infiltrado difuso en la dermis.	Paniculitis septal, sin vasculitis, con infiltrado linfocitario y neutrofílico	Paniculitis lobulillar y septal; infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo compuesto de linfocitos.	Paniculitis septal con infiltrado con linfocitos, histiocitos, polimorfonucleares y granulomas con células gigantes multinucleadas	Paniculitis septal, con acumulo de linfocitos, plasmocitos y células gigantes multinucleadas; escasos neutrófilos

\*92,7 % tenían estudio anatomopatológico (16 eran biopsias de piel); los cuatro restantes, tenían adenopatías hiliares asociadas con eritema nudoso.

\*\*80 % diagnosticados clínicamente como paniculitis cursaron con nódulos dolorosos en diferentes estadios, cuadro compatible con eritema nudoso.

\*\*\*Se realizó estudio histológico con hematoxilina/eosina a 52 % con diagnóstico clínico de eritema nudoso, clasificándolo según tiempo de evolución (clasificación de Ackerman-Ragaz).

N/A: No disponible

## Enfoque clínico

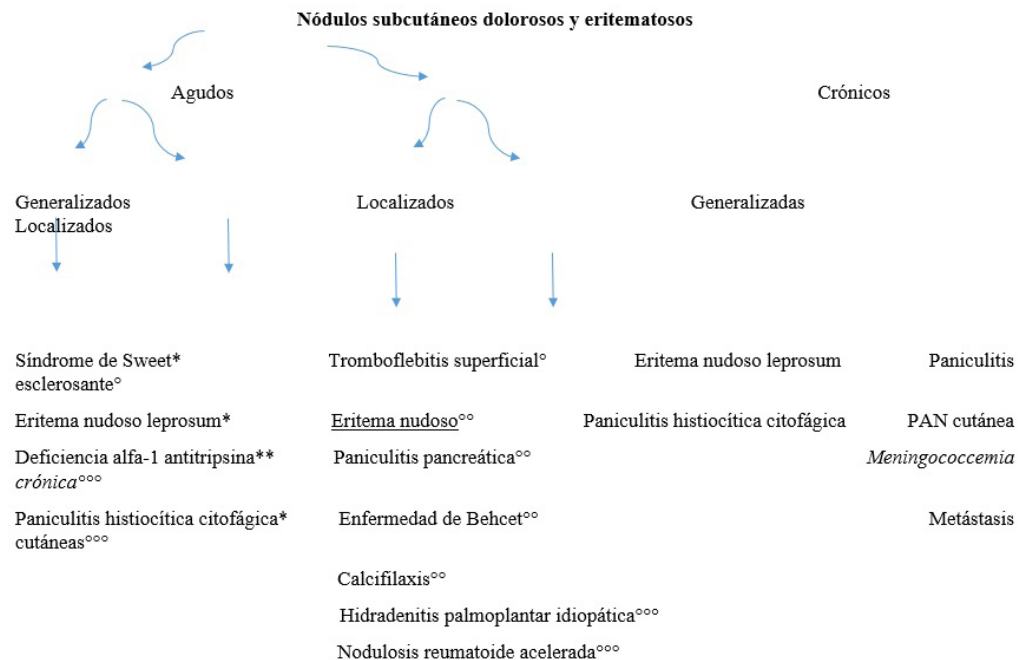
Las paniculitis se clasifican según el compromiso de la unidad básica de la hipodermis afectada por el componente inflamatorio, lo que permite enfocar cada caso de acuerdo con las múltiples causas conocidas. Se dividen en *lobulillar* y *septal* (17).

Posteriormente, debe definirse si hay componente vasculítico asociado. El eritema nudoso es la principal causa de paniculitis septal sin vasculitis, grupo en el que aparecen también morfea y necrobiosis lipoidica.

En paniculitis septales solo dos entidades se asocian a presencia concomitante de vasculitis: poliarteritis nodosa (PAN) cutánea y tromboflebitis migratoria superficial. (18); en estos casos, deben descartarse coagulopatías adquiridas o neoplasia activa, especialmente de tracto gastrointestinal (asociación con tromboflebitis migratoria superficial). El diagnóstico histológico diferencial se realiza fundamentalmente con PAN cutánea, que afecta a las arterias y no a las venas, como en la tromboflebitis. Generalmente, la PAN cutánea cursa con ANCA negativos; 30% de casos tienen anticuerpos anti-fosfolípidos positivos, por lo que se requiere de correlación clínico-patológica, valiéndose de manifestaciones extracutáneas, como síntomas constitucionales, mialgias, artralgias y parestesias. (19).

En la paniculitis septal sin vasculitis debe indagarse por diabetes mellitus (sospecha de necrobiosis lipoidica) y descartar fenómeno de Raynaud, esclerodactilia o telangiectasias periungueales que sugieran esclerosis sistémica (20) (figura 1).

El eritema nudoso consiste en la aparición de nódulos dolorosos simétricos, entre 1-6 cm de diámetro, en región anterior de miembros inferiores, extendiéndose en ocasiones a muslos, brazos y cuello.



Rash centrípeto\* Rash centrífugo\*\*. Compromiso unilateral° Compromiso bilateral°°.

Puede comprometer cabeza y cuello, tronco, muslos y brazos°°°

*Meningococemia crónica: Cuadro febril de 2 a 7 días, asociado a artritis, esplenomegalia y rash, sin meningitis asociada.*

**Figura 1.** Enfoque del paciente con nódulos subcutáneos dolorosos y eritematosos.

El eritema nudoso consiste en la aparición de nódulos dolorosos simétricos, entre 1-6 cm de diámetro, en región anterior de miembros inferiores, extendiéndose en ocasiones a muslos, brazos y cuello. Durante la primera semana, las lesiones son eritematosas, tensas, dolorosas; luego, azuladas, fluctuantes, hasta tornarse equimóticas,

con descamación residual en collarete (21). Resuelven espontáneamente entre dos a ocho semanas, siendo precedidas (entre una a dos semanas) por artralgias, malestar y fiebre, en ocasiones.

Las artralgias ocurren en más del 50 % de casos, comprometiendo tobillos, rodillas y carpos. Puede presentarse sinovitis por dos semanas; la rigidez articular puede persistir más de seis meses, sin cambios articulares destructivos ni líquido sinovial inflamatorio. Las lesiones pueden tardar hasta 18 semanas en resolver (22).

Hasta 30 % de casos idiopáticos duran más de seis meses, con alta tasa de recurrencia durante el primer año. Fine *et al* (23) reportaron en 1969 una serie de nueve pacientes (ocho mujeres) entre 20-50 años, quienes persistieron o recurrieron por varios meses o incluso, más de ocho años. Aunque los nódulos recurrentes presentaban cambios en su configuración, la biopsia fue compatible con eritema nudoso. Otras causas de paniculitis se presentan en el cuadro 2.

**Cuadro 2.** Diagnósticos diferenciales de eritema nodoso como causa de paniculitis

Condición	Detalles clínicos relacionados
Eritema nudoso <i>leprosum</i>	Asociación con lepra borderline y lepra lepromatosa (reacción tipo 2). Lesiones evanescentes, generalizadas, eruptivas. Compromiso predominante en zonas extensoras de brazos y aspecto medial de muslos. Biopsia: paniculitis septal (en presencia de vasculitis leucocitoclástica y necrosis de dermis superficial, sugiere fenómeno de Lucio)
Paniculitis esclerosante (lipodermatoesclerosis)	Mujeres obesas, mediana edad. Historia personal de hipertensión venosa crónica en miembros inferiores. Asociación con trayectos varicosos, úlceras venosas y dermatitis por estasis. Biopsia: necrosis isquémica de lóbulos grasos + infiltrado linfocítico septal; esclerosis de septos interlobulillares.
Paniculitis pancreática	Precede enfermedad pancreática (usualmente, neoplasia) de 1 a 7 meses; en caso de confirmarse cáncer, indica compromiso metastásico a distancia. Nódulos se ulceran y brotan material oleoso. Además de miembros inferiores, puede comprometer muslos, abdomen y tórax. Biopsia: paniculitis lobulillar, con extensa necrosis de grasa enzimática rodeada por áreas con infiltrado inflamatorio y cariorrexis.
Paniculitis histiocítica citofágica	Asociación con síndrome hemofagocítico y linfoma de células T. Erupciones recurrentes, asociadas a fiebre, artritis, hepatoesplenomegalia y anemia/pancitopenia. Nódulos se ulceran y brotan material oleoso. Biopsia: proliferación de histiocitos en dermis profunda con extensa fibrosis, vacuolas grasas aisladas e infiltrado inflamatorio linfocitocitario. Eritroleucocitosis.
Paniculitis asociada a deficiencia de alfa-1 antitripsina	Se asocia a compromiso hepático, renal y pulmonar. Nódulos que evolucionan a úlceras indoloras, que vierten material oleoso. Compromiso de tronco y segmento proximal de extremidades. Biopsia: paniculitis lobulillar neutrofílica, con destrucción de lóbulos grasos.

\*Adaptado de: Inamadara AC, Adya KA. The rash with painful and erythematous nodules. Clin Dermatol. 2019; 37(2):129-135. (20)

Las artralgias ocurren en más del 50 % de casos, comprometiendo tobillos, rodillas y carpos. Puede presentarse sinovitis por dos semanas; la rigidez articular puede persistir más de seis meses, sin cambios articulares destructivos ni líquido sinovial inflamatorio. Las lesiones pueden tardar hasta 18 semanas en resolver

La disposición de lesiones en región pretibial se ha explicado por falta de bomba muscular en zonas extensoras, con pobre suplencia arterial relativa, sistema linfático óptimo y dificultad en el retorno venoso por efecto gravitacional, favoreciendo procesos inflamatorios en el tiempo (24, 25).

Las lesiones típicas parecen corresponder a una reacción de hipersensibilidad tipo IV (26), mediada por linfocitos Th1 en respuesta a antígenos adyacentes a las vénulas del septo de tejido celular subcutáneo, favoreciendo un aumento en producción local de IL-2 e interferón gamma (INF- $\gamma$ ), que activan células del linaje monocito/macrófago, hasta la generación de células gigantes multinucleadas que, al reclutarse, forman granulomas (27).

Parece que algunas terapias anti estrogénicas perpetúan el descenso concomitante de IL-10, IL-1 y TNF alfa, cuando el nivel de progestágenos es bajo. Por lo anterior, debe descartarse embarazo en una mujer en edad fértil con nódulos dolorosos, subcutáneos (28).

Se sugiere iniciar con búsqueda activa de infección por *Streptococcus* del grupo A, puesto que las lesiones cutáneas aparecen entre dos y tres semanas después de la resolución de los síntomas, y títulos normales de anticuerpos antiestreptolisina O no descartan infección activa. La prueba debe repetirse entre dos y cuatro semanas, siendo positiva si los títulos aumentan al menos 30 % (29). El hisopado faríngeo y cultivo pueden realizarse simultáneamente.

Se recomienda radiografía de tórax para descartar sarcoidosis o tuberculosis, además de histoplasmosis, coccidioomicosis e infección por *Chlamydia pneumoniae*. (30) Adenopatías asimétricas parahiliares obligan a descartar trastorno linfoproliferativo. En caso de persistir sospecha de sarcoidosis, debe complementarse con tomografía de tórax de alta resolución (31).

La biopsia de piel se sugiere en los siguientes casos: compromiso de brazos y tórax, lesiones ulceradas y con diámetro mayor a 5 cm.

La enfermedad no solo se asocia a tuberculosis activa: también se ha descrito en respuesta a la vacunación con BCG o a pruebas de tuberculina (PPD), así como en infección por micobacterias no tuberculosas. Paradójicamente, la PPD tiene mayor tasa de falsos negativos para tuberculosis en pacientes con eritema nudoso comparada con la prueba de liberación de INF- $\gamma$ . Al parecer, los péptidos *ESAT-6* y *KatG* de micobacterias inducen mayores concentraciones de esta citoquina, llevando a formación de granulomas (32).

Posteriormente, debe indagarse por exposición a tóxicos o fármacos (incluyendo anticonceptivos orales) (33); igualmente, por síntomas sistémicos: diarrea inflamatoria, asociada a dolor abdominal y pérdida de peso; oligo o poliartritis, con compromiso periarticular en tobillos (figura 2); úlceras orales y genitales (dolorosas o no), livedo reticularis, fenómeno de Raynaud. Personas mayores de 50 años con síntomas sistémicos y sin respuesta a AINE's o esteroides a dosis bajas, además de anemia, trombocitopenia e hipergammaglobulinemia, deben ser estudiados para neoplasia (34) (cuadro 3).

La biopsia de piel se sugiere en los siguientes casos: compromiso de brazos y tórax, lesiones ulceradas y con diámetro mayor a 5 cm (33,34). En países endémicos se considera que todo eritema nudoso que comprometa más allá de miembros inferiores debe ser estudiado para lepra (35). La figura 3 resume el enfoque general del eritema nudoso.



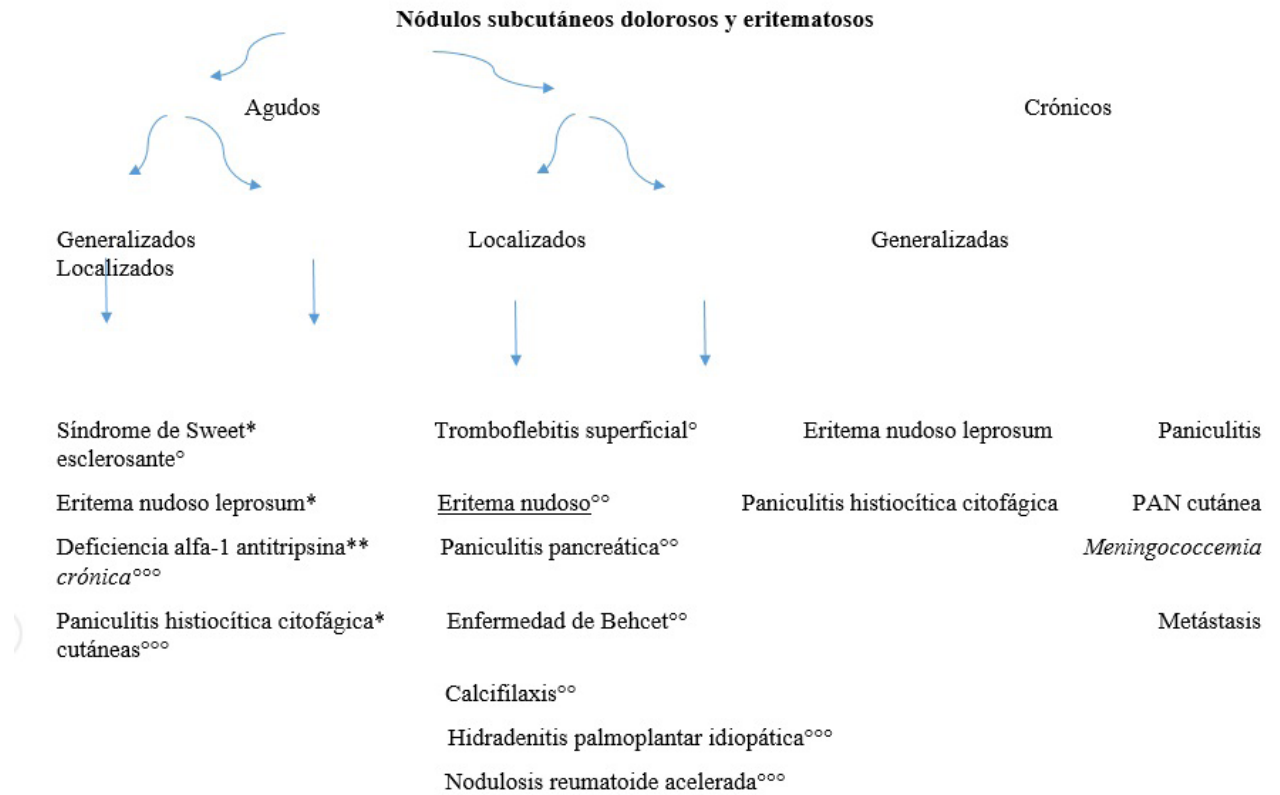
**Figura 2.** Reseña de caso clínico.

**Cuadro 3.** Causas de eritema nudoso

Etiología	Causas específicas
Infecciones (28-48 %)	<i>Streptococcus del grupo A (betahemolítico)</i> <i>M. tuberculosis</i> Enterobacterias: <i>Yersinia spp</i> , <i>Salmonella spp</i> , <i>Campylobacter spp</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Coccidioides immitis</i> y <i>posadasii</i> (4-10 % casos) <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i> Menos frecuentes: CMV, virus de hepatitis B
Enfermedades sistémicas  ** Idiopática (55 %)	Sarcoidosis (10-22 %) >> <i>síndrome de Löfgren (EN, adenopatías hiliares, artritis)</i> Enfermedad inflamatoria intestinal (1-4 %) >> <i>colitis ulcerativa (3-10 %), Crohn (4-15 %)</i> Enfermedad de Behcet Síndrome de Sweet Enfermedades del tejido conectivo: <i>LES, artritis reumatoide</i>
Neoplasias (<1 %)	Neoplasias hematolinfoides: <i>linfoma no Hodgkin, leucemia mieloide aguda (LMA)</i> Tumores sólidos: riñón, páncreas, colon, neuroendocrinos
Tóxicos/medicamentos (3-10 %)	Derivados de sulfonamidas (sulfamidas, sulfonilúreas) Betalactámicos (penicilina, amoxicilina) Anticonceptivos orales (macro dosis), AINE
Embarazo (2-5 %)	Usualmente, primer trimestre (menores niveles de progestágenos)

En países endémicos se considera que todo eritema nudoso que comprometa más allá de miembros inferiores debe ser estudiado para lepra.

\*Adaptado de: González Miguel A, García Carlos, Pujol Ramón M, Salvarani Carlo. Erythema nodosum: A clinical approach. Clinical and Experimental Rheumatology 2001; 19: 365-368. (24)



Rash centrípeto\* Rash centrífugo\*\*. Compromiso unilateral° Compromiso bilateral°°.

Puede comprometer cabeza y cuello, tronco, muslos y brazos°°°

*Meningococcemia crónica: Cuadro febril de 2 a 7 días, asociado a artritis, esplenomegalia y rash, sin meningitis asociada.*

**Figura 3.** Enfoque general del paciente con EN.

### Conclusiones

El eritema nudoso es un diagnóstico clínico, multicausal. La biopsia de piel está indicada en casos seleccionados. Es la principal causa de paniculitis septal sin vasculitis. Su enfoque clínico implica una anamnesis y examen físico rigurosos, dirigido a descartar las causas más frecuentes, toda vez que su presentación idiopática, presente en la mitad de los casos, se asocia a mayor tasa de recurrencia. En nuestro medio faltan registros para conocer su epidemiología local. Adherencia a estándares éticos.

### Conflicto de intereses

Ninguno de los autores declara.



## Bibliografía

1. Osler W. Classics: On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. William Osler. Lond. Am J Med Sci. 1976; 271(1):106-17.
2. Asz-Sigall D, López-García L, Vega-Memije ME, Arenas R. Eritema nudoso. Dermatología CMQ 2005;3(3):276-285.
3. Feuer J, Phelps RG, Kerr LD. Erythema Nodosum versus erythema induratum: a crucial distinction enabling recognition of occult tuberculosis. J Clin Rheumatol. 1995;1(6):357-63.
4. Bondi EE, Margolis DJ, Lazarus GS. Dermatology in general medicine. 5th ed. New York (USA): McGraw-Hill, Health Professions Division, 1999. Panniculitis; 1284-8.
5. Ackerman AB. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases: an algorithmic method based on pattern analysis. 2nd revised edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1997: 779-825.
6. Ríos Blanco JJ, Sendagorta Cudós E, González-Beato Merino MJ. Erythema nodosum. Med Clin (Barc) 2009;132(2):75-9.
7. González-Álvarez T, Cardona-Castro N. Eritema nudoso y su asociación con infecciones micóticas. Rev CES Med 2010; 24(2):47-60.
8. Szczęch J, Matławska M, Rutka M, Reich A. Clinical presentation of erythema nodosum. Post N Med 2018; XXXI(1A): 25-28.
9. Ayse O, Pinar IU, Buket S, Basak Y. Data analysis of 287 patients present with erythema nodosum: A closer look at associations. Our Dermatol Online. 2018;9(1):1-6.
10. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Pekmezci S, Cuyan Demirkesen C, Ozturk R. Erythema Nodosum: An Experience of 10 Years. Scand J Infect Dis. 2004;36(6-7):424-7.
11. Valovis R. Sarcoidosis: estudio clínico de 51 casos y revisión de la literatura. Acta Med Colomb 1977; 2(2): 101-110.
12. Rojas-Villarraga A, Restrepo JF, Méndez-Patarroyo PA, Rondón-Herrera F, Sánchez-Contreras A, Ricaurte O et al. Panniculitis y eritema nudoso. Un estudio de correlación clínico-biológica. Rev.Colomb.Reumatol 2006; 13 (4): 253-263.
13. Sánchez-Angarita X, Aristizábal-Franco L. Eritema nudoso secundario a sarcoidosis con compromiso extrapulmonar. Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. Cir. Dematol. 2007; 15 (2); 141-144.
14. Chaves W, González J. Eritema Nudoso. Repert. Med y Cir. 2015;24(1): 56-59.
15. Severiche-Hernández D, Severiche-Bueno DF, Rey-Ordoñez D. Síndrome de Löfgren Una variante clínica de la sarcoidosis caracterizada por eritema nudoso, artritis y adenomegalias mediastinales. Presentación de casos. Acta Med Colomb. 2015; 40 (4): 345-348.

16. Montoya M, Herrera S, Berlinghieri JD. El síndrome de Löfgren como presentación aguda de la sarcoidosis. *Rev.Colomb.Reumatol.* 2018; 25(2):126–131.
17. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol* 1998;37(9):667-72.
18. Weinstein L. Erythema nodosum. *Dis Mon* 1969; 15: 1–30.
19. Morgan AJ, Schwartz RA. Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review. *Int J Dermatol.* 010 Jul;49(7):750-6.
20. Inamadar AC, Adya KA. The rash with painful and erythematous nodules. *Clin Dermatol.* 2019; 37(2):129-135.
21. García-Porrúa C, González-Gay MA, Vázquez-Caruncho M, López-Lazaro L, Lueiro M, Fernández ML et al. Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in a defined population. *Arthritis Rheum.* 2000;43(3):584-92.
22. Truelove LH. Articular manifestations of erythema nodosum. *Ann. rheum. Dis.* (1960), 19, 174-180.
23. Fine RM, Meltzer H. Chronic Erythema Nodosum. *Arch Dermatol.* 1969;100(1):33-38.
24. Requena L, Sanchez YE. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26: 114-125.
25. Babamahmoodi F, Babamahmoodi A, Barani H, Delavarian L. Simultaneous occurrence of erythema nodosum in monozygotic twin sisters. *Case Rep Med.* 2012; 2012:109427.
26. Biedermann L, Kerl K, Rogler G, Hofbauer GFL. Drug-induced erythema nodosum after the administration of certolizumab in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(1):E4-6.
27. Bleeker-Rovers CP, De Vries HJC. *Infectious Diseases (Fourth Edition)*. USA: Elsevier Academic Press; 2017. Pages 113-121.
28. Jhaveri K, Halperin P, Shin SJ, Vahdat L. Erythema nodosum secondary to aromatase inhibitor use in breast cancer patients: case reports and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 106(3):315-8.
29. González MA, García C, Pujol RM, Salvarani C. Erythema nodosum: A clinical approach. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2001; 19: 365-368.
30. Koufakis T, Gabranis I. Erythema nodosum leads to the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Pan Afr Med J.* 2014; 18: 291.
31. Cowan JT, Graham MG. Evaluating the clinical significance of erythema nodosum. *Patient Care* 2005; 56-58.

32. Ahmadzai H, Cameron B, Chui JJY, Lloyd A, Wakefield D, Thomas PS. Peripheral blood responses to specific antigens and CD28 in sarcoidosis. *Respir Med* 2012; 106:701–9.
33. Andrews C, Mathew J. The morning after rash: Erythema nodosum due to emergency contraception. *Journal of Case Reports and Images in Medicine*. 2018; 4: 1-4.
34. Chowaniec M, Starba A, Wiland P. Erythema nodosum – review of the literature. *Reumatologia*. 2016; 54(2): 79–82.
35. Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema Nodosum: A Sign of Systemic Disease. *Am Fam Physician* 2007; 75: 695-700.