

## **DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT LA O PACIENTĂ CU ERITEM NODOS MULTIPLU RECIDIVANT**

### **DIAGNOSIS AND TREATMENT DIFFICULTIES IN A MULTIPLE RELAPSING CASE OF ERYTHEMA NODOSUM**

IULIANA MIHAELA NEAGU\*, CRISTINA-RALUCA JITIAN (CĂS. MIHULECEA)\*,\*\*\*,  
MARIA ROTARU\*,\*\*,\*\*\*

#### **Rezumat**

Eritemul nodos (EN) reprezintă o reacție inflamatorie a pielii și a țesutului subcutanat, cu prezentare clinică sub formă de noduli eritematoși, dureroși, la nivelul fețelor anterioare ale gambelor. Poate să fie cauzat de diverse infecții, administrarea de medicamente, boli inflamatorii, neoplazii sau de o sarcină. În cele mai multe cazuri, este un proces acut cu evoluție clinică limitată. Metodele terapeutice includ: repaus la pat, antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS), colchicină sau iodură de potasiu pentru managementul durerii. În cazul unor simptome severe, și numai dacă au fost excluse infecțiile, sepsisul și malignitatea, se pot administra corticoizi sistemici.

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 26 de ani diagnosticată cu EN recidivant. În acest caz este posibil ca factorul declanșator al EN să fie infecția cu virusul SARS-Cov-2, ulterior întreținut de alți agenți infecțioși. Dificultățile de diagnostic și tratament s-au datorat contextului epidemiologic actual și a lipsei simptomelor faringiene și gastrointestinale.

Această lucrare este prima din România care prezintă o asociere între infecția Covid-19 și EN recidivant, la o pacientă tânără, fără alte comorbidități.

**Cuvinte cheie:** eritem nodos, infecție, diagnostic, tratament, Covid-19.

#### **Summary**

Erythema nodosum (EN) is an inflammatory reaction that involves the skin and subcutaneous fat, presenting as tender, erythematous nodules on both shins. It is associated with infection, drug intake, inflammatory conditions, malignancy, or pregnancy. In most cases, it is an acute process with self-limited clinical evolution. Therapeutic options include extended bed rest, NSAIDs, colchicine, or oral potassium iodide for pain management. Systemic corticosteroids may be prescribed in cases with severe symptoms, but only if infection, sepsis, and malignancy have been ruled out.

We present the case of a 26-years old female diagnosed with relapsing erythema nodosum. In this case, the Covid-19 infection might be the first trigger of EN, subsequently maintained by other infectious agents. Diagnosis and treatment difficulties were due to Covid-19 epidemiological context and lack of gastrointestinal and pharyngeal symptoms.

This paper is the first publication from Romania, presenting an association between Covid-19 infection and a relapsing EN case in a young patient without other diseases.

**Keywords:** erythema nodosum, infection, diagnosis, treatment, Covid-19

Intrat în redacție: 8.02.2021

Acceptat: 9.02.2021

Received: 8.02.2021

Accepted: 9.02.2021

\* Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu, Secția Dermatovenerologie.  
Emergency Clinical County Hospital of Sibiu, Dermatology Clinic.

\*\* Universitatea "Lucian Blaga" Sibiu, Facultatea de Medicină, Departamentul Dermatovenerologie.  
"Lucian Blaga" University of Sibiu, Faculty of Medicine, Dermatology Department.

\*\*\* Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara.  
"Victor Babeș" University of Medicine and Pharmacy of Timișoara.

## Introducere

Eritemul nodos reprezintă o reacție inflamatorie la nivelul pielii și a țesutului subcutanat, ca răspuns la diverși stimuli. Dovezile științifice susțin participarea reacției de hipersensibilitate întârziată de tip IV. [1-3]

Modificările caracteristice examenului histopatologic al unui nodul sunt paniculita septală, fără necroza țesutului grăos și prezența de granuloame Miescher la nivel septal. La debut, este prezent un infiltrat inflamator neutrofilic, dar în stadii avansate predomină limfocitele, histiocitele și celulele gigante. Pereții vasculari prezintă balonizarea celulelor endoteliale, infiltrat inflamator și hemoragii.[4-5]

Manifestările clinice distinctive sunt debutul brusc al unor noduli eritematoși, dureroși, localizați simetric la nivelul membrelor inferioare, pe fețele anterioare ale gambelor. Mai rar, se pot localiza la nivelul brațelor, trunchiului, capului și gâtului. Inițial, nodulii sunt fermi, dar în evoluție devin moi, cu vindecare completă în aproximativ 1-2 luni. În evoluție, capătă aspectul unei echimoze, patologie cunoscută și sub denumirea de "erythema contusiformis". Acest aspect, caracteristic pentru EN, poate fi folositor pentru diagnosticul retrospectiv. Nu apar ulceratii, supurație sau cicatrici, dar hiperpigmentarea reziduală poate persista câteva luni. [1,3,6]

Raportul femei:bărbați variază între 3-7: 1, cu apariția mai frecventă la persoanele de 20-30 de ani. [1,7,8]

## Descriere generală

Cauzele apariției EN se pot împărți în trei categorii: post-medicamentos, infecții și boli sistemice (frecvent boli inflamatorii). Medicamentele cel mai frecvent asociate sunt antibioticele și contraceptivele orale.

Agenții infecțioși asociați cu EN sunt adesea implicați în diverse afecțiuni respiratorii și gastrointestinale, fiind frecvent bacterii sau fungi. O mare varietate de agenți infecțioși au fost asociați, inclusiv streptococii, Chlamydia, Mycoplasma, Yersinia enterocolitica, virusul hepatic B, bacilul Koch, Bartonella henselae, Leptospira, Toxoplasma, Coxiella burnetii, Salmonella, Campylobacter, Francisella tularensis. De asemenea, infecțiile fungice profunde au fost

## Introduction

Erythema nodosum (EN) is an acute inflammatory reaction of the skin and subcutaneous fat in response to numerous stimuli. The evidence supports the involvement of type IV delayed hypersensitivity. [1-3]

Characteristic findings in a nodule biopsy are septal panniculitis without fat necrosis and scattered radial Miescher granulomas within the connective tissue septa. Early in the course, neutrophilic inflammation is common, but lymphocytes, histiocytes, and giant cells predominate in later stages. Vessels show endothelial cell swelling, inflammation in the vascular walls, and hemorrhage. [4-5]

The hallmark of erythema nodosum is the sudden onset of one or more tender, symmetric, erythematous nodules, located on the the lower extremities' ventral aspect and more rarely on the arms, trunk, head, and neck. Initially, the nodules are firm, but in evolution they become more fluctuant, healing completely in one-two months. As they are healing, they may assume an ecchymotic appearance. This bruise-like transformation, sometimes known as 'erythema contusiformis', is characteristic of EN and can be helpful for a retrospective diagnosis. Ulceration, supuration, and scarring do not occur, but residual hyperpigmentation can persist for weeks to months. [1,3,6]

The female: male ratio varies between 3- 7: 1 and occurs most frequently in persons between 20-30years.[1,7,8]

## General overview

The associated conditions can be divided into three categories: drug exposures, infections, and systemic diseases (frequently inflammatory disorders). The drugs most commonly associated are antibiotics and oral contraceptives.

The infectious agents associated with EN tend primarily to affect the respiratory or gastrointestinal tract and are most often bacterial or fungal. A variety of infectious agents have been associated including streptococcal infections, bacterial gastroenteritis, Chlamydia infections, Mycoplasma infections, Yersinia enterocolitica, hepatitis B, tuberculosis, Bartonella henselae, leptospirosis, toxoplasmosis, Q

asociate cu EN, în mod particular coccidoidomicoza, blastomicoza și histoplasmoza. [3,4,6]

Bolile non-inflamatorii asociate sunt sarcoidoza, boala inflamatorie intestinală, bolile reumatologice și autoimune (de exemplu, lupusul eritematos, boala Behcet, artrita reactivă) sarcina, neoplasmul leucemia și limfomul). EN este considerat idiopatic în 55% din cazuri. [2-6,8,9]

În lumina evenimentelor actuale, alte două cazuri de EN asociate cu infecția Covid-19 au fost descrise, ambele cu evoluție favorabilă. [10-11] Cu toate acestea, EN nu se regăsește printre manifestările cutanate întâlnite în infecția Covid-19. [12]

Indiferent de etiologie, prodromul se instalează cu 1-3 săptămâni înainte de debutul semnelor și simptomelor (scădere poderală, stare de rău, subfebrilități, mialgii și artralгии). [1,2,4]

Diagnosticul diferențial clinic se face cu alte patologii care se prezintă cu noduli eritematoși subcutanați. Cel mai frecvent, diagnosticul diferențial se efectuează cu eritemul indurat al lui Bazin (*Mycobacterium tuberculosis*), vasculita nodulară, poliarterita nodoasă cutanată. [13]

Vasculita și zonele de necroză sunt absente în EN și frecvente în eritemul indurat. În poliarterita nodoasă sunt afectate arterele medii cu necroza pereților vasculari. În vasculita nodulară predomină infiltratul inflamator limfocitar, îngroșarea și obstrucția lumenului vascular și necroza grăsoasă. [14]

Pentru a stabili diagnosticul pozitiv sunt necesare o serie de investigații paraclinice, de exemplu hemoleucograma completă, viteza de sedimentare a eritrocitelor, proteina C reactivă, exudatul faringian, anticorpii antistreptolizina O, radiografia toracică, evaluare pentru bolile inflamatorii intestinale la cei cu simptome sugestive. Biopsia excizională este indicată în cazul unui diagnostic neclar. [1,15]

Evoluția clinică este limitată cu rezolvare spontană în 4-6 săptămâni, fără sechele. În unele cazuri s-a descris forma cronică sau recurentă de eritem nodos, descrisă ca eritem nodos cronic, EN migrans, paniculita nodulară subacută migratorie (boala Vilanova), paniculita granulomatoasă septală. Forma cronică de EN apare mai frecvent la femeile de vârstă mijlocie și poate persista câțiva ani. [4]

fever, salmonellosis, *Campylobacter* spp., tularemia. Also, deep fungal infection has been associated with erythema nodosum, particularly coccidioidomycosis, blastomycosis, and histoplasmosis, [3,4,6]

Non-infectious inflammatory conditions, such as sarcoidosis, inflammatory bowel disease, and rheumatological and autoimmune diseases such as systemic Lupus erythematosus, Behçet disease, reactive arthritis, may trigger the reaction, pregnancy, and rarely malignancy such as leukemia and lymphoma. The causative factor could not be determined in 55% of patients. [8] [2-6,9]

In the light of previous events, two EN cases associated with Covid-19 infection were described, both with favorable evolution. [10-11] However, EN was not listed among cutaneous manifestations found in Covid-19 infection. [12]

One to three weeks before the onset, regardless of the etiology, a prodrome occurs. Specific symptoms may include weight loss, malaise, low-grade fever, myalgia, and arthralgia. [1,2,4]

Clinical differential diagnosis must be made with other diseases that may present as tender erythematous subcutaneous nodules. The most frequent are erythema induratum of Bazin (*Mycobacterium tuberculosis*), nodular vasculitis, cutaneous polyarteritis nodosa [13]. Vasculitis and zones of fat necrosis are absent in EN and frequent in erythema induratum. In polyarteritis nodosa, medium-sized arteries are affected with necrosis of the walls. Nodular vasculitis has mainly lymphocytic infiltration with fibrous thickening and obliteration of vascular lumens and fat necrosis. [14]

For the diagnosis, some paraclinical investigations must be undertaken, like complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein levels, evaluation of streptococcal infection using throat swab culture, antistreptococcal O titers, chest radiography to exclude sarcoidosis or tuberculosis, evaluation for inflammatory bowel disease for patients with gastrointestinal symptoms. When the diagnosis is in doubt, an excisional biopsy should be obtained. [1,15]

EN is usually an acute process, the clinical evolution is self-limited and spontaneously resolves in 4-6 weeks without any sequelae. In some cases, Chronic or recurrent EN has been

Fiziopatologia leziunilor cutanate nu este foarte bine înțeleasă, dar cercetările sugerează prezența imunoglobulinelor și a complementului la nivelul vaselor sangvine. Localizarea la nivelul membrelor inferioare poate fi legată de factori hemodinamici, cu depunerea complexelor imune la nivelul acestor vase în mod preferențial. [16]

Atunci când etiologia este cunoscută, tratamentul se adresează cauzei EN. În cazul EN idiopatic, tratamentul este în principal simptomatic. Managementul durerii se poate face cu AINS. Soluția de iodură de potasiu suprasaturată, 400-900 mg pe zi, timp de o lună, este o opțiune terapeutică pentru durere. Medicamentele corticosteroiene pot fi administrate dacă se exclud infecțiile, sepsisul și neoplaziile. De asemenea, tratamentul poate fi modelat în funcție de bolile asociate.[1]

### Prezentare de caz

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 26 de ani, internată în Secția Boli Infecțioase a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu (SCJUS), în urma unui test Covid-19 pozitiv și istoric recent de cefalee, oboseală, congestie nazală și anosmie. Pacienta observă apariția unui nodul eritematos, dureros, cu aproximativ 10 zile înainte de internare, cu ignorarea acestuia.

Se administrează combinația de hidroxichloroquină 400 mg/zi și lopinavir/ritonavir 400/100 mg de 2 ori/zi, conform protocolului de tratament al Secției Boli Infecțioase Sibiu pentru infecția Covid-19 de la momentul respectiv. După 2 zile, tratamentul este oprit datorită dispepsiei severe.

Pacienta este externată cu test Covid-19 pozitiv și izolată la domiciliu. Ulterior, observă prezența a patru noduli eritematoși, sensibili la palpare, la nivelul fețelor anterioare ale gambelor, însoțiți de artralгии și mialгии, dar fără febră (fig. 1). Se adresează Secției Dermatologie SCJUS, iar diagnosticul stabilit în urma consultului prin telemedicină este de eritem nodos. În acest caz, apariția primului nodul a coincis cu perioada prodromală a infecției Covid-19, cu apariția ulterioară a celorlalți noduli.

Tratamentul dermatologic al EN a fost inițiat cu Metilprednisolon 32 mg pe zi, cu reducerea treptată a dozelor pe parcursul a 12 zile (testul

described using terms such as chronic EN, EN migrans, subacute nodular migratory panniculitis (Vilanova disease), or septal granulomatous panniculitis. Most frequently occurs in middle-aged women and may be present for several years.[4]

The cutaneous lesions' pathophysiology is not well understood, but evidence suggests that immunoglobulins and complement are present in blood vessels. The localization on lower limbs may be related to hemodynamic factors with deposition of immune complexes in those vessels [16]

Therapy addresses the underlying cause when known. If idiopathic, treatment is mainly symptomatic. Pain can be managed with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Oral potassium iodide in a 400-900mg dosage per day for one month is a therapeutic option for pain if administered at the onset. If malignancy, infection risk of bacterial dissemination, and sepsis have been excluded, systemic steroids can be a therapeutic option. Treatment also may be tailored to disease-specific regimens.[1]

### Case report

We present a case of a 26-year-old woman admitted to the infectious diseases department with a positive Covid-19 test and a recent history of headache, fatigue, nasal congestion, and anosmia. The patient noticed the presence of an erythematous, painful nodule ten days before admission to the hospital, but ignored it.

She was treated with a combination of hydroxychloroquine 400 mg per day and lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily according to the local hospital Covid-19 protocol for 2 days, but due to severe dyspepsia, the treatment was stopped.

The patient was discharged positive for Covid-19 and isolated at home. Two days later she noticed the appearance of four painful erythematous nodules, on the anterior shins of both lower limbs accompanied by arthralgia, myalgia, without fever (fig. 1). She addressed the Dermatology department and the diagnosis via telemedicine was erythema nodosum. In this case, the first nodule appeared in the Covid-19 infection prodromal period with subsequent appearance of the rest of the nodules.

Treatment started with Methylprednisolone 32mg a day, lowering the dose within 12 days

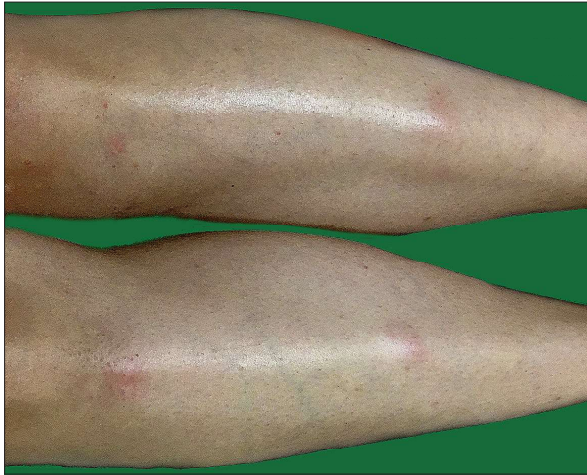


Figura 1. Leziuni eritem nodos la debut.  
Figure 1. Onset of erythema nodosum lesions.



Figura 2. Aspect leziuni eritem nodos la o luna de la debut.

Figure 2. Erythema nodosum lesions at one month after onset.

RT-PCR pentru Covid-19 pozitiv), și tratament local cu antiinflamatorii topice și heparină. Evoluția pe termen scurt a fost favorabilă cu remisia durerii și a nodulilor, dar în evoluție, a prezentat două recurențe ușoare, tratate cu AINS COX2, cu evoluție nesatisfăcătoare, ceea ce a dus la reluarea tratamentului cu Metilprednisolon 32 mg/zi, cu reducerea foarte lentă a dozelor (fig. 2) Testul RT-PCR la patru săptămâni de la internare a fost negativ.

Investigațiile paraclinice (inițiale) prezintă fibrinogen normal, viteza de sedimentare a eritrocitelor crescută, anemie, limfocitopenie, leucopenie cu neutropenie. Radiografia toracică arată inflamație interstițială fără alte modificări. Anticorpii antistreptolizina O sunt nedetectabili.

După trei luni, datorită recăderilor multiple, planul de investigații a fost extins, cu testare pentru hepatita B și C, culturi faringiene, nazale și vaginale, antigenul *Helicobacter Pylori* din scaun, examen de urină și sediment, uro- și coprocultură pentru bacterii și fungi, examen coproparazitologic și screening pentru sifilis (fig. 3). Enzima angiotensin-convertaza și testul QuantiFERON TB Gold au fost normale și s-au exclus sarcoidoza și tuberculoza. Pannel-ul tiroidian cu ATPO, T4 liber și TSH a fost normal. Complementul C3, C4, autoanticorpii anti-nucleari, factorul reumatoid, celulele lupice,

(RT-PCR for Covid-19 still positive), and local treatment with topical anti-inflammatory and heparin. The evolution was favorable in the short term with the remission of pain and nodules, but in evolution, two mild relapses occurred and were treated with COX2 NSAIDs without resolution, which led to the resumption of Methylprednisolone 32 mg a day treatment with slowly lowering the dose (fig. 2). Also, after 4 weeks the test for Covid-19 was negative.

The laboratory findings (at the beginning) showed normal fibrinogen, elevated erythrocyte sedimentation rate, anemia, lymphocytopenia, leucopenia with neutropenia. Chest radiography showed interstitial inflammation with no other abnormalities. Antistreptolysine antibodies were undetectable.

After three months, due to multiple relapsing disease, the investigation panel was extended, including an infectious panel with viral B and C hepatitis workup, nasal, pharyngeal, and vaginal swabs culture, *Helicobacter pylori* antigen, urinalysis, urine and stool culture for bacteria, fungus and parasites and lues screening (fig. 3). Angiotensin-converting enzyme and QuantiFERON Test were normal and sarcoidosis and tuberculosis were excluded. Thyroid panel testing for ATPO, Free T4, and TSH were normal. Complement C3, C4, antinuclear antibodies, rheumatoid factor, lupus cells, cryoglobulins and cryofibrinogen, immunoglobulins IgG and IgA



*Figura 3. Noduli eritem nodos cu aspect contuziform (la 3 luni post-debut).*

*Figure 3. Erythema nodosum nodules with bruise-like appearance (at 3 months after onset).*

crioglobulinele și criofibrinogenul, imunoglobulinele IgG și IgA au fost normale, cu excepția IgM (252 mg/dl). Anticorpul anti-Covid-19 la patru luni de la primele simptome au fost pozitivi pentru IgM și IgG.

În plus, testele inflamatorii au fost normale, cu limfocitoză, monocitoză, feritină scăzută, coprocultură pozitivă pentru *Pseudomonas aeruginosa*, exudatul faringian și nazal pozitive pentru *Staphylococcus aureus*. Tratamentul a fost restabilit apoi conform antibiogramei, cu administrarea de Ciprofloxacina 1g pe zi, Fluconazol 150 mg la 2 zile, probiotic și aplicații intranasale cu Acid Fusidic, în asociere cu o doză redusă de corticosteroid sistemic, cu remisia rapidă a nodulilor (fig. 4).

were normal, except for IgM (252 mg/dl). Anti-Covid-19 antibodies at four months after first symptoms were positive for both IgM and IgG.

Further results showed normal inflammation tests, lymphocytosis, monocytosis, low iron deposits (low ferritin), stool culture positive for *Pseudomonas aeruginosa*, and nasal and pharyngeal swabs for *Staphylococcus aureus*. Treatment was directed by antibiogram which showed sensibility, for both *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*, for Ciprofloxacin. It was prescribed Ciprofloxacin 1g per day, Fluconazole 150 mg every 2 days, probiotic and intranasal application with Fusidic acid in association with a low corticosteroid dose, fact that conducted to rapid remission of nodules (fig. 4).



*Figura 4. Noduli eritem nodos la 7 luni de la debut.*

*Figure 4. Erythema nodosum lesions at 7 months after onset.*

## Discuții

În acest caz, apariția nodulilor s-a suprapus cu perioada prodromală a infecției Covid-19, iar evoluția EN s-a întins pe o perioadă de șapte luni.

Recidivele apărute imediat după întreruperea tratamentului cu Metilprednisolon se pot datora stimulării antigenice prelungite (timp de 28 de zile) și prezenței anticorpilor anti-Covid-19 de tip IgM pentru o perioadă de peste 4 luni. De asemenea, lipsa anginei și a simptomelor gastrointestinale care să sugereze implicarea altor agenți etiologici, a făcut acest caz dificil.

Este importantă efectuarea unui set de investigații extinse, care să includă căutarea infecțiilor oculte atunci când ne aflăm în fața unui pacient cu EN. Este imposibil de determinat care dintre agenții infecțioși a fost cel care a declanșat EN, însă remisia rapidă după antibioterapia specifică sugerează etiologia infecțioasă bacteriană.

În cazul EN factorii etiologici sunt multipli, iar cauza infecțioasă trebuie întotdeauna luată în considerare în diagnosticul diferențial.

În literatura de specialitate disponibilă la momentul actual, există cercetări limitate în legătură cu manifestările cutanate în infecția Covid-19. Alte două cazuri de eritem nodos asociate cu Covid-19 au fost raportate, ambele cu evoluție favorabilă. [10-11]

Într-un studiu retrospectiv, 26,6% dintre cazurile de EN au fost recidivante, cel mai frecvent de etiologie infecțioasă sau medicamentoasă. Cu excepția cazurilor de cauză medicamentoasă, factorii responsabili pentru recidive au fost diferiți față de cei inițiali.[17]

În populația pediatrică, printre cei mai frecvenți factori etiologici se numără infecțiile gastrointestinale cu *Salmonella enteritidis* și *Yersinia enterocolitica*. [18-20]

## Concluzii

Este posibil ca infecția Covid-19 să fie primul factor declanșator al EN, ulterior susținut de agenții infecțioși de la nivel gastrointestinal.

Aceasta lucrare este prima publicată în România ce prezintă o asociere între infecția Covid-19 și eritemul nodos recidivant, la o pacientă tânără, fără comorbidități.

Este dificil de demonstrat legătura dintre un agent infecțios și EN. În mod frecvent, se presupune că agenții virali sau bacterieni reprezintă factori cauzali atunci când debutul precede EN și alte cauze pot fi excluse.

## Discussions

In this particular case, the appearance of nodules overlapped with the Covid-19 prodromal period with an evolution of over seven months of relapsing disease.

Relapses that appeared immediately after Methylprednisolone discontinuance may be due to prolonged antigenic stimulation (28 days) and the presence of anti-Covid-19 IgM antibodies. Also, the lack of angina and gastrointestinal symptoms suggesting another infectious trigger, made this case difficult.

It is important to extend the investigation panel, inclusively searching for occult infectious agents when an erythema nodosum diagnosis is concluded. It cannot be determined which of the infectious agents acted as the first trigger, but rapid remission of nodules after specific antibiotherapy suggests the infectious etiology.

The list of possible etiologic factors in EN is extensive and infectious agents should always be considered in the differential diagnosis.

In the currently available literature, there is little research on skin manifestations associated with Covid-19. Two more cases of erythema nodosum associated with Covid-19 were reported, both with favorable evolution. [10-11].

In a retrospective cohort study, EN relapsed in 26.6% of cases and was mostly attributed to infectious and drugs. Except for drug-induced EN, factors responsible for EN' first manifestation frequently differed from those causing relapses in the same patients.[17]

In the pediatric population, among the most frequent etiologic factors for EN are gastrointestinal infections with *Salmonella enteritidis* and *Yersinia enterocolitica* [18-20].

## Conclusions

The Covid-19 infection might be the first trigger of EN, subsequently maintained by gastrointestinal and pharyngeal infectious agents.

This paper is the first Romanian publication presenting an association between Covid-19 infection and relapsing EN, in a young patient without other diseases.

It is extremely difficult to prove that there is a true link between infectious disease and EN. Usually, viral or bacterial infections are assumed to be a causal factor when they occur a few days before EN onset, and when other classical causes of EN can be ruled out.

## Bibliografie/Bibliography

1. Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Fam Physician*. 2007, p 695-700;
2. Blake T, Manahan M, Rodins K. Erythema nodosum - a review of an uncommon panniculitis. *Dermatol Online J*. 2014. p 22376.
3. Anthony C. Chu, Danielle T. Greenblatt, Chapter 12 - Dermatologic manifestations of systemic infections *Infectious Diseases (Third Edition)*, Jonathan Cohen, Steven M. Opal, William G. Powderly eds, Mosby, 2010, p 140-146.
4. Jeffrey P. Callen, Luis Requena, 162 - Cutaneous vasculitis and panniculitis, *Rheumatology Sixth Edition*, Marc C. Hochberg, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman eds, Mosby, 2015, 1344-1353.
5. Bernard A. Cohen, Chapter 7 - Reactive Erythema, *Pediatric Dermatology (Fourth Edition)*, Bernard A. Cohen eds, W.B. Saunders, 2013, p 169-210.
6. Jennifer L. Sorrell, Christine T. Lauren, 73 - Papules, Nodules, and Ulcers, *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fifth Edition)* Sarah S. Long, Charles G. Prober Marc Fischer eds Elsevier, 2018, p 460-466.
7. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; p 163-183;
8. Cribier, B., Caille, A., Heid, E. and Grosshans, E. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol*. 1998 p 667-672.
9. John E. Tetzlaff, Paul X. Benedetto, Chapter 10 - Skin and Bone Disorders, *Anesthesia and Uncommon Diseases (Sixth Edition)*, Lee A. Fleisher eds, W.B. Saunders, 2012, 319-349.
10. Suter P, Mooser B, Pham Huu Thien HP. Erythema nodosum as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection. *BMJ Case Reports*. 2020.
11. Ordieres?Ortega, L, Toledo?Samaniego, N, Parra?Virto, A, . Atypical erythema nodosum in a patient with COVID?19 pneumonia. *Dermatologic Therapy*. 2020; p 13658.
12. Recalcatti S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; p 212-213.
13. De Simone, C., Caldarola, G., Scaldaferrri. Clinical, histopathological, and immunological evaluation of a series of patients with erythema nodosum. *Int J Dermatol*; 2016; p289-294.
14. Neil Scott McNutt, Maxwell A. Fung, 2 - Panniculitis, *Foundations in Diagnostic Pathology, Dermatopathology*, Klaus J. Busam, eds W.B. Saunders, 2010, p 82-104.
15. A. K. C. Leung, K. Fon, and L. Joseph, "Erythema nodosum," *World J. Pediatr*. 2018 p 2-8.
16. James G. Marks, Jeffrey J. Miller, chapter 15 - Localized Erythema, *Lookingbill & Marks' Principles of Dermatology (Fourth Edition.)* 2006, James G. Marks, Jeffrey J. Miller, eds W.B. Saunders, p 213-221.
17. Papagrigoraki A, Gisondi P, Rosina P, Erythema nodosum: etiological factors and relapses in a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol*. 2010 p 773-777.
18. Polcari, I.C. and Stein, S.L. Panniculitis in childhood. *Dermatologic Therapy* 201, p 356-367.
19. Sota B, Onate Vergara E, Perez-Yarza EG, Erythema nodosum: etiological changes in the last two decades. *Anales de Pediatria* 2004 p 403-407.
20. Mantadakis, E et al. Erythema nodosum associated with Salmonella enteritidis, *Hippokratia* vol. 14, 2010 p 51-53.

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Neagu Iuliana Mihaela  
Sibiu, str, Fundătura Brazilor, Nr. 19, Sc. B, ap. 7  
e-mail: tarceaiulianamihaela@gmail.com

Correspondance address: Neagu Iuliana Mihaela  
Sibiu, Fundătura Brazilor street, no 19, Sc. B, ap. 7  
e-mail: tarceaiulianamihaela@gmail.com