

## **LUPUS ERITEMATOS PROFUND CU MANIFESTĂRI CLINICE NEOBIȘNUTE – CAZ CLINIC CE SUBLINIAZĂ O NOUĂ ABORDARE DIAGNOSTICĂ**

### **LUPUS ERYTHEMATOSUS PROFUNDUS WITH UNUSUAL CLINICAL MANIFESTATIONS – CASE REPORT HIGHLIGHTING A NEW DIAGNOSTIC APPROACH**

ANDREEA CIFREA\*, ANDRADA NICOARĂ\*, MARIA BUNGĂRDEAN\*\*, MARIA CRIȘAN\*\*\*

#### **Rezumat**

*Lupusul eritematos profund (LEP) reprezintă o formă rară de lupus eritematos cutanat cronic. Dorim să raportăm cazul unei femei cauziene în vârstă de 60 de ani care s-a prezentat pentru apariția unor plăci și noduli eritematoși localizați la nivelul abdomenului inferior precum și în regiunea lombară. În evoluție, leziunile eritematoase s-au extins la nivelul glandelor mamare precum și la nivelul feței însă fără prezența altor anomalii la examenul obiectiv. Ecografia de înaltă frecvență (HFUS) efectuată la nivelul leziunilor descrise evidențiază un proces vasculitic în dermul profund și hipoderm. Inițial, rezultatul histopatologic obținut în urma biopsiei tegumentului din zona abdominală a fost unul nespecific. Având în vedere aspectul ultrasonografic s-a solicitat medicului patolog să analizeze secțiuni mai profunde, inclusiv țesutul adipos. În urma reexaminării s-a descris un proces vasculitic și paniculită lobulară, cu infiltrat limfocitar dens, confirmând astfel diagnosticul de LEP. Examinările clinice și paraclinice au exclus lupusul eritematos sistemic. Inițial s-au administrat steroizi topici și sistemici, însă în urma confirmării histopatologice a diagnosticului s-a inițiat*

#### **Summary**

*Lupus erythematosus profundus (LEP) is a rare form of chronic cutaneous lupus erythematosus. We report the case of a 60-year-old Caucasian woman who presented with discrete erythematous patches and nodules, located on the lower abdomen and posterior lumbar region. Progressively, the red patches involved the mammary glands and the face. The clinical exam did not reveal any other abnormalities. High frequency ultrasound (HFUS) of the rash was performed and showed a vasculitic process in the deep dermis and hypodermis. A skin biopsy from the abdomen was initially nonspecific. Correlating the HFUS findings, we asked the pathologist to examine more profound sections, including the adipose tissue. Thus, the deeper sections revealed a vasculitic process and lobular panniculitis, with a dense infiltrate of lymphocytes, confirming the diagnosis of LEP. The clinical and laboratory examinations ruled out systemic lupus erythematosus. Treatment with topical and systemic steroids was first administered and once we had the histological confirmation of diagnosis, the patient was started on Hidroxychloroquine, with good clinical response.*

\* Clinica de Dermatologie și Venerologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca, România.

Clinic of Dermatology and Venerology, County Emergency Clinical Hospital, Cluj-Napoca, Romania.

\*\* Departamentul de Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România.

Histology Department, „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania.

\*\*\* Departamentul de Anatomie patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România.  
Pathology Department, „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania.

*tratamentul cu hidroxichlorochină, cu un răspuns clinic bun. Lucrarea de față evidențiază importanța utilizării de noi tehnici în vederea diagnosticului patologiilor cutanate.*

**Cuvinte cheie:** lupus eritematos profund, ultrasonografia de înaltă frecvență, paniculită, hidroxichlorochină.

Intrat în redacție: 18.12.2020

Acceptat: 21.01.2021

*Our case report highlights the importance of using new techniques (HFUS) for a more accurate diagnosis.*

**Keywords:** lupus erythematosus profundus, high frequency ultrasound, panniculitis, Hydroxychloroquine.

Received: 18.12.2020

Accepted: 21.01.2021

## Introducere

Paniculita lupică, cunoscută și sub numele de lupus eritematos profund, este o variantă rară a lupusului eritematos cutanat cronic (CCLE), care afectează în principal grăsimea subcutanată. LEP debutează frecvent între a treia și a șasea decadă din viață, cu predilecție femeii. Cele mai frecvente manifestări cutanate sunt reprezentate de plăcile indurate sau nodulii subcutanați și, uneori, ulcerările. Leziunile apar predominant pe față, porțiunea superioară a brațelor și a trunchiului, sâni, regiunea fesieră și coapse [1-5]. Leziunile pot fi sensibile și dureroase și se vindecă frecvent cu atrofie și cicatrice [4]. Este o patologie cu aspect clinic variabil, iar leziunile nu sunt întotdeauna detectate în timpul examenului obiectiv, astfel, în unele cazuri, diagnosticul poate fi o provocare [6]. Pacienții cu LEP se prezintă cel mai frecvent fără niciun alt semn asociat sau doar cu ușoare manifestări sistemice. În timp ce LEP poate fi găsit doar la 2-5% dintre pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES), 10-50% dintre pacienții cu LEP au sau dezvoltă în cele din urmă LES [7]. Diagnosticul clinic trebuie confirmat histologic. Se recomandă o biopsie tisulară profundă pentru a avea disponibil suficient țesut adipos.

## Material și metodă

Prezentăm cazul unei femei cauziene în vârstă de 60 de ani, cu LEP, cu manifestări atipice. Ea a prezentat inițial plăci eritematoase discrete și noduli, localizați pe abdomenul inferior și în regiunea lombară. În evoluție, leziunile eritematoase s-au extins și la glandele mamare și la nivelul feței. Plăcile și nodulii erau ușor indurați, cu inflamație intermitentă, dar nu prezintă sensibilitate sau prurit (figura 1). Pacienta a negat

## Introduction

Lupus erythematosus panniculitis, also called lupus erythematosus profundus, is a rare variant of chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE), that primarily affects subcutaneous fat. LEP commonly presents in the third-to-sixth decades of life, with a female predilection. The most frequent cutaneous manifestations are indurated plaques or subcutaneous nodules, and sometimes ulcerations. The lesions occur predominantly on the face, upper arms, upper trunk, breasts, buttocks, and thighs [1-5]. Lesions may be tender and painful and frequently heal with atrophy and scars [4]. It is a disorder with variable presentation and the lesions are not always detected during the physical examination, thus in some cases, diagnosis can be a challenge [6]. Patients with LEP present most commonly without any or only mild signs of systemic manifestations. While LEP can only be found in 2-5% of patients with systemic lupus erythematosus (SLE), 10-50% of patients with LEP have or eventually develop SLE [7]. The clinical diagnosis must be confirmed by histology. A deep tissue biopsy is recommended to provide enough adipose tissue.

## Material and method

We present a 60-year-old Caucasian woman with LEP with unusual manifestations. She presented initially with discrete erythematous patches and nodules, located on the lower abdomen and posterior lumbar region. Progressively, the red patches involved the mammary glands and the face. The plaques and nodules were slightly indurated and inter-mittently inflamed, but not tender or itchy (figure 1). She

orice alte simptome asociate (poliartralgii, fotosensibilitate, fenomen Raynaud, xerostomie, erupție malară, ulcere orale sau ulceratii digitale, febră, frisoane, transpirații nocturne, scădere în greutate, slăbiciune / oboseală). Nu au existat antecedente familiale de lupus sau boli autoimune. Rezultatele testelor de laborator au fost ne semnificative. Hemo-leucograma completă, probele ce evidențiază funcția hepatică și renală, nivelul complementului, proteina C reactivă, titrul anticorpilor antinucleari, anticorpii ADN anti-dublu catenar, anticorpii anti SSA / RO și anti SSB / LA au fost negative. Analiza urinei a fost în limitele normale. Serologia sifilisului a fost negativă. În această etapă,



Figura 1. Aspect clinic: plăci eritematoase și noduli, localizați pe abdomenul inferior.

Figure 1. Clinical aspect: erythematous patches and nodules, located on the lower abdomen.

denied any other symptoms (polyarthralgias, photosensitivity, Raynaud's phenomenon, xero-stomia, malar rash, oral ulcers or digital ulcerations, fevers, chills, night sweats, weight loss, weakness/fatigue). There was no family history of lupus or autoimmune diseases. Laboratory test results were fairly unremarkable. Full blood count, liver and kidney function tests, complement levels, C-reactive protein, anti-nuclear antibody titer, anti-double stranded DNA antibodies, anti SSA/RO and anti SSB/LA antibodies were negative. Urinalysis was within normal range. Syphilis serology was negative. At this stage, the differential diagnosis was quite extensive and we needed histology,

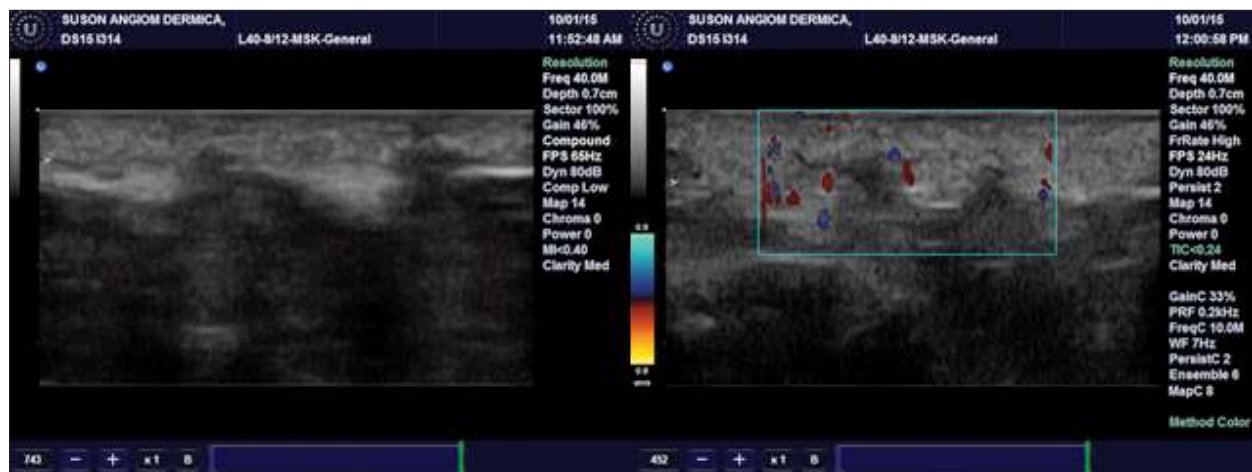


Figura 2. Imagini de HFUS efectuate în regiunea infraombilicală ce evidențiază mici hernieri ale hipodermului în dermis hiperecogen supraiacent, asociat cu flux vascular crescut în examinarea Doppler color.

Figure 2. HFUS images performed over the sub-umbilical region demonstrates small hernias of the hypodermis in the hyperechoic suprajacent dermis associated with increased vascular flow on Color Doppler.



diagnosticul diferențial a fost destul de vast și a fost necesară efectuarea unei examinări histopatologice care, la prima vedere, a oferit un rezultat neconcludent. HFUS (15 MHz) a relevat aspecte importante „*in vivo*” care au ghidat diagnosticul (figura 2). La nivelul abdomenului, în regiunea infraombilicală, au existat mici hernieri ale hipodermului în derm, sub formă de mase hipodermice cu vascularizație intensă, în dermul profund și hipoderm. Vase de sânge au fost evidențiate în septurile țesutului adipos. Această constatare a restrâns diagnosticul la vasculită, hipodermită sau angiomatoză. Chiar dacă biopsia tisulară de la nivel abdominal a fost raportată inițial de către patolog ca având trăsături neconcludente și care se caracteriza printr-un proces inflamator localizat în derm, după corelarea cu aspectul ultra-sonografic, au fost analizate secțiuni mai profunde, iar raportul suplimentar a descris caracteristici histologice sugestive lupusului eritematos profund (figura 3). Aspectul histologic și imunohistochimia (CD20+, CD3+, SMA, CD31 și CD34) au prezentat un infiltrat inflamator mixt, confirmând diagnosticul de LEP.

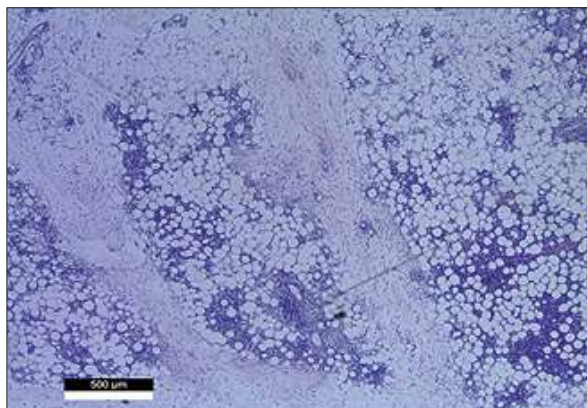


Figura 3 A. Colorație HE: infiltrat inflamator limfocitar abundent, în special perivascular, în hipoderm; vase cu aspect de endarterită obliterantă; densitate mare de collagen în dermul profund și septurile interlobulare, cu fibroză și infiltrat inflamator.

Figure 3 A. Skin histological section, HE stain: an abundant lymphocytic inflammatory infiltrate, especially perivascular, in the hypodermis; vessels with the appearance of obliterating endarteritis; high density of collagen in the deep dermis and the interlobular septa, with fibrosis and inflammatory infiltrate.

which, at first glance did not offer any specific result. HFUS (15 MHz) revealed important “*in vivo*” aspects that guided the diagnosis (figure 2). At the sub-umbilical abdomen, there were small hernias of the hypodermis in the dermis, in the form of hypodermic masses with intense vascularization, in the deep dermis and hypodermis. Vessels were seen in the septa of adipose tissue. This finding narrowed the diagnosis to vasculitis, hypo-dermitis or angiomatosis.

A tissue biopsy from the abdomen was initially reported by the pathologist as having inconclusive features, that supported an inflammatory process localized into the dermis. After correlation with the ultrasonographic aspect, deeper sections were analysed and the supplemental report showed histological features suggesting LEP (figure 3). Histological aspect and immunohistochemical stains (CD20+, CD3+, SMA, CD31 and CD34) showed a mixed inflammatory infiltrate, confirming the diagnosis of LEP.

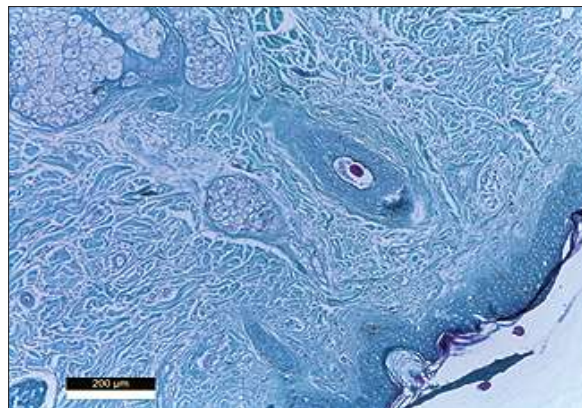


Figura 3 B. Colorație albastru alcian: mucinoza dermică ușoară, accentuată perifolicular.

Figure 3 B. Alcian blue stain: mild dermal mucinosis, accentuated perifollicularly.

## Discuții

LEP a fost pentru prima dată descris în anul 1883 de Kaposi [8], dar termenul de paniculită lupică a fost introdus pentru prima dată de Irgang în anul 1940 [9]. De atunci, această entitate este cunoscută și sub numele de „boala Kaposi – Irgang”. Ulterior, LEP a fost descris în absența lupusului eritematos discoid (LED) și stabilit ca subtip de lupus eritematos [10]. Când LEP se prezintă în combinație cu LES, se pare că paniculita este un marker sugestiv pentru variante mai puțin severe de LES [11].

Ecografia reprezintă o metodă imagistică modernă, neinvazivă, care oferă date cu privire la aspectul morfologic al leziunilor cutanate precum și modificări ale țesutului subiacent [12]. Caracteristicile imagistice ale LEP sunt extrem de rare în literatura de specialitate. Ecografia evidențiază cu acuratețe crescută modificările inflamatorii și hiperemia [13]. În cazul nostru, imaginile ultrasonografice au schimbat radical managementul cazului, ajutând la restrângerea posibilităților de diagnostic diferențial și îndreptând patologul să analizeze secțiuni hipodermice mai profunde și colorații speciale. Esențială a fost excluderea unor diagnostice precum limfomul cu celule T manifestat sub formă de paniculită subcutanată, morfeea profundă, eritem nodos, eritem indurat Bazin, paniculită post-steroidică, boala Weber-Christian și sarcoidoza [14-16].

Examenul histopatologic al pacienților cu LEP se caracterizează prin paniculită lobulară sau mixtă cu celule inflamatorii limfocitare ale lobulului gras [17-18]. Alte caracteristici cuprind modificări dermoepidermice și vasculită limfocitară în vasele mici ale lobulului gras. Necroza hialină este un semn distinctiv al paniculitei de lupus [19]. Aspectul histopatologic rezultat în urma biopsierii a fost în concordanță cu descrierile din LEP.

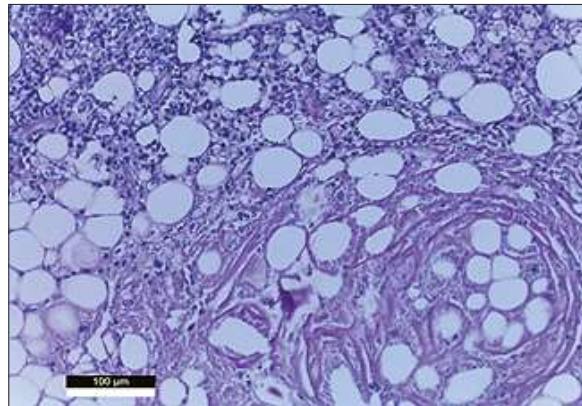


Figura 3 C. Colorație HE: necroză hialină.  
Figure 3 C. HE stain: hyaline necrosis

## Discussions

Lupus profundus was first reported in 1883 by Kaposi [8], but the term lupus erythematosus panniculitis was first introduced by Irgang in 1940 [9]. Since then, this entity is also known as “Kaposi-Irgang disease”. Later, LEP was described in the absence of discoid lupus erythematosus (DLE) on the overlying skin and established as a subtype of lupus erythe-

matosus [10]. When LEP presents in combination with SLE, it seems to be that the panniculitic disease is a marker for less severe variants of SLE [11].

Ultrasound represents a modern, non-invasive imaging method, which provides the morphological appearance of the skin lesions, together with changes of the underlying tissue [12]. Imaging features of LEP are extremely scarce in the literature. Ultrasound shows with high accuracy the inflammatory changes and hyperemia [13]. In our case, ultrasonographic images were a game-changer, helping to narrow the differential diagnosis and pointing the pathologist towards deeper hypodermic sections and special stains. It was crucial to rule out differential diagnosis such as subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma, deep morphea, erythema nodosum, erythema induratum of Bazin, post-steroid panniculitis, Weber-Christian disease and sarcoidosis [14-16].

Histopathologic findings in LEP patients are characterized by lobular or mixed panniculitis with lymphocytic inflammatory cells of the fat lobule [17-18]. Other features encompass dermoepidermal changes and lymphocytic vasculitis in the small vessels of the fat lobule. Hyaline necrosis is a hallmark of lupus panniculitis [19]. The histopathological pattern of our patient was consistent with LEP.

Regarding the treatment of LEP, antimalarials are the first therapy option. Corticosteroids are

În ceea ce privește tratamentul, anti-malaricele reprezintă prima opțiune de terapie, iar corticosteroizii, a doua. În cazurile refractare la terapie, opțiunile de tratament includ talidomidă, metotrexat, micofenolat mofetil, ciclosporină și ciclofosfamidă intravenoasă. Protecția solară este recomandată în toate cazurile [20]. Majoritatea cazurilor de LEP au un prognostic bun. În cazul de față, tratamentul a cuprins hidroxichlorochina, cu reevaluare la fiecare 3-6 luni și cu o evoluție bună, tabloul clinic s-a îmbunătățit, și nu au existat semne de progresie către LES.

### Concluzie

LEP este o afecțiune rară, greu de diagnosticat, mai ales atunci când caracteristicile clinice sunt neobișnuite. Ecografia este un instrument de diagnostic modern, neinvaziv, capabil să ghideze diagnosticul și să ajute clinicianul și patologul. Prezența lobulilor adipoși hipertrofici și a septurilor de țesut conjunctiv care conțin vase de sânge proeminente au condus patologul către secțiuni multiple ale planului profund care implică o cantitate mai mare de țesut adipos.

HFUS este ușor acceptată de pacient, nu prezintă risc de iradiere și este ușor disponibilă, oferind date măsurabile de bună calitate. Poate fi considerat un „bisturiu virtual”, care ghidează, completează și susține diagnosticul histologic.

the second line of therapy. In refractory cases, treatment options include thalidomide, methotrexate, mycophenolate mofetil, cyclosporin and intravenous cyclophosphamide. Sunscreens are recommended in all cases [20]. Most cases of LEP have good prognosis. Our patient was treated with hydroxychloroquine and had follow-ups every 3-6 months. She continued the treatment with hydroxychloroquine and the clinical picture improved, with no signs of progression towards LES.

### Conclusion

LEP is a rare condition, which is hard to diagnose especially when the clinical features are unusual. Ultrasound is a modern, non-invasive diagnostic tool, capable of guiding the diagnosis and helping the clinician and pathologist. The presence of hypertrophic adipose lobules and the connective tissue septa containing prominent blood vessels steered the pathologist towards serial sections involving a deeper, larger amount of adipose tissue.

HFUS is easily accepted by the patient, has no risk of irradiation and is readily available almost everywhere, providing good quality measurable data. It can be considered as a “virtual scalpel”, that guides, completes and supports the histological diagnosis.

### Bibliografie/Bibliography

1. Arai S, Katsuoka K. Clinical entity of Lupus erythematosus panniculitis/lupus erythematosus profundus. *Autoimmun Rev* 2009; 8:449–452.
2. Park HS, Choi JW, Kim BK, et al. Lupus erythematosus panniculitis: clinicopathological, immunophenotypic, and molecular studies. *Am J Dermatopathol* 2010; 32:24–30.
3. Ng PP, Tan SH, Tan T. Lupus erythematosus panniculitis: a clinicopathologic study. *Int J Dermatol* 2002; 41:488–490.
4. Strober, B. E. (2001). Lupus panniculitis (lupus profundus). *Dermatology Online Journal*, 7(2). Retrieved from <https://escholarship.org/uc/item/8f30c7rd>.
5. Martens PB, Moder KG, Ahmed I. Lupus panniculitis: clinical perspectives from a case series. *J Rheumatol* 1999; 26:68–72.
6. A. Kuhn, M. Sticherling, G. Bonsmann, Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus, *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 5 (2007), pp. 1124-1137.
7. Steven R. Feldman, Omar P. Sanguenza, Rita Pichardo-Geisinger, Megan Kinney, Ashley Feneran, Swetha Narahari, *Dermatopathology Primer of Inflammatory Diseases* (CRC Press, 2013), pp 78.
8. M. Kaposi, *Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten*, (2<sup>nd</sup> ed.), Urban & Schwarzenberg, Viena (1883), p. 642.

9. S. Irgang, Lupus erythematosus profundus: report of an example with clinical resemblance to Darier Roussy sarcoid *Arch. Dermatol. Syph.*, 42 (1940), pp. 97-108
10. H.L. Arnold Jr., Lupus erythematosus profundus; commentary and report of four more cases, *AMA. Arch. Derm.*, 73 (1956), pp. 15-33
11. P.B. Martens, K.G. Moder, I. Ahmed, Lupus panniculitis: clinical perspectives from a case series, *J. Rheumatol.*, 26 (1999), pp. 68-72
12. Wortsman X, Wortsman J, Carreño L. Sonographic Anatomy of the Skin, Appendages, and Adjacent Structures. In: Wortsman X, Jemec GBE. *Dermatologic Ultrasound with Clinical and Histologic Correlations*. New York, Springer 2013: pp 15-38.
13. Kimball, H., Kimball, D., Siroy, A., Tuna, I. S., Boyce, B. J., & Albayram, M. S. (2019). Novel diagnostic imaging features of facial lupus panniculitis: ultrasound, CT, and MR imaging with histopathology correlate. *Clinical Imaging*. doi:10.1016/j.clinimag.2019.07.006..
14. McDivitt Duncan L, Kumar S. Primary cutaneous T-cell lymphomas: rare subtypes. In: Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW, Campo E, Arber DA, eds. *Hematopathology*. 1st ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011:617–628.
15. Pincus LB, LeBoit PE, McCalmont TH, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma with overlapping clinicopathologic features of lupus erythematosus: coexistence of 2 entities? *Am J Dermatopathol*. 2009;31(6):520–526.
16. Guitart J. Subcutaneous lymphoma and related conditions. *Dermatol Ther*. 2010;23(4):350–355.
17. R.E. LeBlanc, et al., Useful parameters for distinguishing subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma from lupus erythematosus panniculitis, *Am. J. Surg. Pathol.*, 40 (2016), pp. 745-754.
18. C. Velter, D. Lipsker, Panniculites cutanées, *Rev. Med. Interne*. (2016), 10.1016/j.revmed.2016.05.008.
19. H.S. Chung, S.K. Hann, Lupus panniculitis treated by a combination therapy of hydroxychloroquine and quinacrine, *J. Dermatol.*, 24 (1997), pp. 569-572.
20. Ben Dhaou, B., kefi, A., Aydi, Z., Rachdi, I., Hammami, H., Daoud, F., ... Boussema, F. (2017). Lupus erythematosus panniculitis: A case report. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*, 21(2), 110–112.

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

*Adresa de corespondență:* Andrada Nicoară  
Clinica de Dermatologie și Venerologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca, România  
e-mail: andrada.savianu@umfcluj.ro

*Correspondance address:* Andrada Nicoară  
Clinic of Dermatology and Venerology, County Emergency Clinical Hospital, Cluj-Napoca, Romania  
e-mail: andrada.savianu@umfcluj.ro