

Eritema nudoso: modificación etiológica en las dos últimas décadas

I. Sota Busselo, E. Oñate Vergara, E.G. Pérez-Yarza, F. López Palma, A Ruiz Benito e Y. Albisu Andrade

Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

Objetivo

Estudiar los factores etiológicos asociados a eritema nudoso, en niños hospitalizados entre enero de 1985 y diciembre de 2003.

Material y métodos

Diseño retrospectivo, descriptivo, por revisión de historias clínicas con el diagnóstico de eritema nudoso (CMBD-ICD 9-MC, código 6952). Se ha estudiado (n = 45) a 27 varones y 18 mujeres con edades comprendidas entre 10 meses y 14 años. Se han analizado las siguientes variables: edad, sexo, síntomas acompañantes, exámenes complementarios (hemograma, velocidad de sedimentación globular, frotis faríngeo, radiología de tórax, prueba de Mantoux, antiestreptolisina O, coprocultivo, serología) y diagnóstico final.

Resultados

La infección tuberculosa fue la etiología asociada más frecuente (10 casos), seguida de *Salmonella enteritidis* (7 casos), estreptococo β -hemolítico del grupo A (3 casos), *Salmonella typhimurium* (2 casos), *Campylobacter jejuni* (2 casos), *Yersinia enterocolitica* (1 caso), mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr (1 caso), enfermedad por arañazo de gato (1 caso), vacunación por BCG (un caso), asociado a hepatitis B crónica (1 caso) y asociado a tratamiento con amoxicilina (1 caso). La etiología fue desconocida en 15 de los casos. El último caso de eritema nudoso asociado a infección tuberculosa data de 1991, fecha a partir de la cual los patógenos digestivos pasan a ser la causa etiológica asociada más frecuente de eritema nudoso.

Conclusiones

Según nuestros resultados, la infección gastrointestinal es en la actualidad el factor etiológico predominante, lo que hace imprescindible la realización de coprocultivos, sobre todo si existe clínica digestiva asociada.

Palabras clave:

Eritema nudoso. Etiología. Niños.

ERYTHEMA NODOSUM: ETIOLOGICAL CHANGES IN THE LAST TWO DECADES

Objective

To study the etiological factors associated with erythema nodosum in children hospitalized between January 1985 and December 2003.

Material and methods

We performed a retrospective, descriptive study through review of the medical records of children with a diagnosis of erythema nodosum (MBDS-ICD 9-CM, code 6952). Forty-five patients (27 boys and 18 girls) aged between 10 months and 14 years were studied. The following variables were analyzed: age, sex, associated symptoms, complementary investigations (blood count, erythrocyte sedimentation rate, throat swab, chest x-ray, Mantoux test, ASLO titer, stool culture, serology) and final diagnosis.

Results

The most frequent etiology was tuberculosis (10 patients), followed by *Salmonella enteritidis* (7 patients), group A β -hemolytic *Streptococcus* (3 patients), *Salmonella typhimurium* (2 patients), *Campylobacter jejuni* (2 patients), *Yersinia enterocolitica* (1 patient), infectious mononucleosis caused by Epstein Barr virus (1 patient), cat scratch disease (1 patient), BCG vaccination (1 patient), associated chronic hepatitis B infection (1 patient), and associated amoxicillin treatment (1 patient). Etiology was unknown in 15 patients. The last case of erythema nodosum associated with tuberculous infection dated back to 1991, after which the most frequent etiologic factors associated with erythema nodosum were gastrointestinal pathogens.

Conclusions

According to our results, the main etiological factor currently associated with erythema nodosum is gastrointestinal infection. Consequently, stool cultures, especially when there are associated gastrointestinal symptoms, are essential.

Correspondencia: Dra. I. Sota Busselo.
Servicio de Pediatría. Hospital Donostia.
Pº Dr. Beguiristain, s/n. 20014 San Sebastián. Guipúzcoa. España.
Correo electrónico: isota@chdo.osakidetza.net

Recibido en junio de 2004.
Aceptado para su publicación en julio de 2004.

Key words:***Erythema nodosum. Etiology. Children.*****INTRODUCCIÓN**

El eritema nudoso (EN) es la paniculitis aguda más frecuente. Afecta más a adultos que a niños¹⁻⁵. Es un cuadro de hipersensibilidad celular retardada que se caracteriza por la aparición brusca de nódulos eritematosos, subcutáneos, simétricos, calientes, dolorosos, de bordes mal definidos, localizados en la superficie de extensión de las extremidades, sobre todo en la superficie pretibial. Las lesiones persisten entre 2 y 6 semanas, la piel que las recubre es roja, suave, brillante y en su evolución sufren cambios de coloración, a violeta, púrpura, a amarillo-marrón similares a las que presentan las lesiones por contusión tan frecuentes en los niños^{1-3,6-10}. Puede afectar, con menor frecuencia, a otras localizaciones (extremidades superiores y muslos)^{1,2,7}. El diagnóstico es clínico en la mayoría de los casos.

Constituye una reacción de hipersensibilidad causada por ciertas infecciones y enfermedades inflamatorias o por determinados fármacos^{1,2,5-7,9,11,12}. Aquí es donde radica su importancia, ya que su aparición obliga a descartar la existencia de enfermedades susceptibles de tratamiento etiológico.

La mayoría de los trabajos publicados se refieren a adultos, existiendo pocos estudios realizados en niños que recojan muestras amplias. Hace unos años tuvimos la oportunidad de comunicar una serie (1985-1990)⁶ que hemos revisado y ampliado con la casuística de los últimos 13 años, para exponer las modificaciones etiológicas observadas, los datos epidemiológicos, clínicos y la orientación diagnóstica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo en niños y niñas hospitalizados, realizado mediante la revisión de historias clí-

nicas a partir del diagnóstico de eritema nudoso por el conjunto mínimo básico de datos (CMBD-ICD 9-MC código 6952).

Se han analizado 45 casos durante el período de 19 años (enero de 1985 a diciembre de 2003), una parte de ellos (n = 21) se había publicado previamente⁶. Se han revisado los datos de la cohorte histórica (1985-1990), ampliada con 7 casos más, y se ha excluido un caso secundario a enfermedad de Crohn por falta de datos suficientes.

Se ha definido al eritema nudoso como lesiones nodulares eritematovioláceas, dolorosas, en región pretibial, que curan sin dejar cicatriz ni ulceración.

Se han evaluado las variables: fecha de ingreso, edad, sexo, temperatura cutánea igual o superior a 37 °C axilar y duración, síntomas acompañantes, exámenes complementarios (hemograma, velocidad de sedimentación globular [VSG], frotis faríngeo, radiología de tórax, prueba de Mantoux, antiestreptolisina O [ASLO], coprocultivo y serología para virus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica* y otras) y diagnóstico final.

RESULTADOS

Durante el período de estudio (19 años), la cohorte de eritemas nudosos estudiados (n = 45) se distribuyó en 27 varones y 18 mujeres (relación 1,5:1). Las edades oscilaron entre los 10 meses y los 14 años (media, 2,8 ± 3,3). La distribución por años se observa en la figura 1 y por edades en la figura 2. No se ha encontrado una relación estacional, aunque sí existió un mayor número de casos en la época comprendida entre noviembre y abril (64,5%).

La infección tuberculosa ha sido la etiología asociada más frecuente, que se ha establecido en 10 de los casos (22,2%), seguida de *Salmonella enteritidis*, 7 casos (15,5%); el resto de etiologías se puede ver en la figura 3. La etiología fue desconocida en 15 pacientes (33%), incluido en este grupo un paciente que padeció un síndrome hemolítico urémico. En la figura 4 se observa la rela-

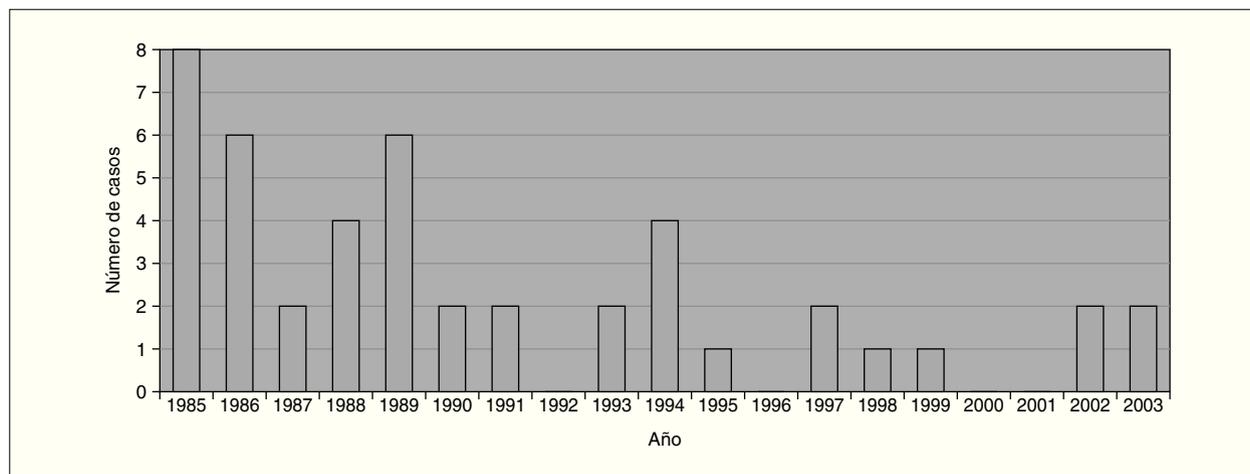


Figura 1. Número de casos por año.

ción entre los casos de etiología conocida y desconocida por año.

El 96% de los niños presentaron lesiones de eritema nudoso en ambas extremidades inferiores, generalmente simétricas en la cara anterior de piernas, en algún caso afectaba también a la cara posterior de las piernas, los muslos y los glúteos. Sólo 2 niños tenían lesiones en una pierna. El 27% también presentaron lesiones en extremidades superiores, generalmente bilaterales.

La duración de las lesiones antes del ingreso fue variable, entre 1 y 10 días, con una mediana de 4 días. Las lesiones desaparecieron en todos los pacientes en un máximo de 6 semanas, aunque en la mayoría de los casos no se apreciaban lesiones para la cuarta semana.

La fiebre apareció como manifestación acompañante en el 76% de los casos, de los cuales se evidenció etiología en el 74% y persistió entre 1 y 17 días (mediana, 6 días). Refirieron artralgias cuatro de los niños (tres correspondientes a etiología tuberculosa y uno de etiología desconocida).

En ninguno de los casos se ha encontrado una leucocitosis importante; la media fue de $11.488,22 \pm 3.491,34/\mu\text{l}$. El valor más alto se encontró en un caso de etiología desconocida. El valor medio de VSG fue de $51,78 \pm 24,46$ mm/primer hora. Los valores más elevados se dieron en un caso de *Y. enterocolitica* y en el producido por la enfermedad por arañazo de gato.

Se ha realizado coprocultivo en 32 casos, distribuidos en 11 (34%) con clínica digestiva (dolor abdominal y/o vómitos y/o diarrea) y 21 (66%) sin clínica digestiva. En el primer grupo (con clínica digestiva), el coprocultivo fue positivo en 8 casos (73%).

Se practicó la prueba de Mantoux en 44 casos (98%), siendo positiva en 10 niños (22,7%). El paciente que no se

sometió a la prueba se correspondía con un eritema nudoso secundario a vacunación por BCG realizada a los 14 meses, con Mantoux prevacunal negativo.

Al 98% de la serie se realizó radiografía de tórax, y en 7 casos se observaron imágenes compatibles con infección tuberculosa pulmonar primaria. No se realizó estudio radiográfico en un caso asociado a infección por *S. enteritidis*.

En cuanto a los 10 casos relacionados con infección tuberculosa, tres de ellos tenían radiografía de tórax normal, cinco presentaban adenopatía parahiliar derecha y dos presentaban adenopatía parahiliar izquierda. En todos se investigó baciloscopia y cultivo de bacilo de Koch en contenido gástrico, siendo positivo en un caso.

Se realizó frotis faríngeo a 33 niños (73%), 15 (46%) con clínica sugestiva de proceso faringoamigdalario tipo hi-

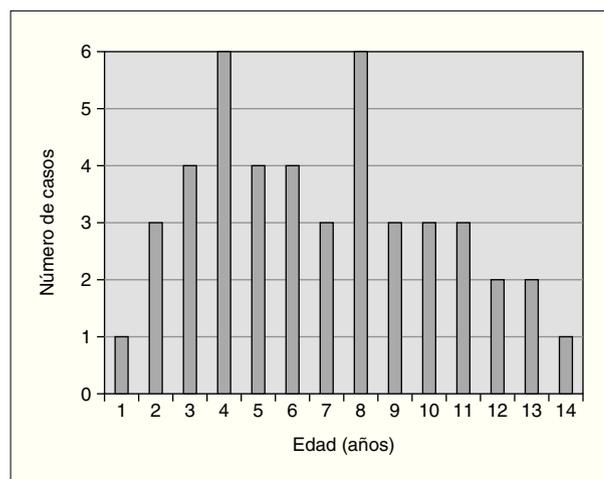


Figura 2. Distribución de casos por edad.

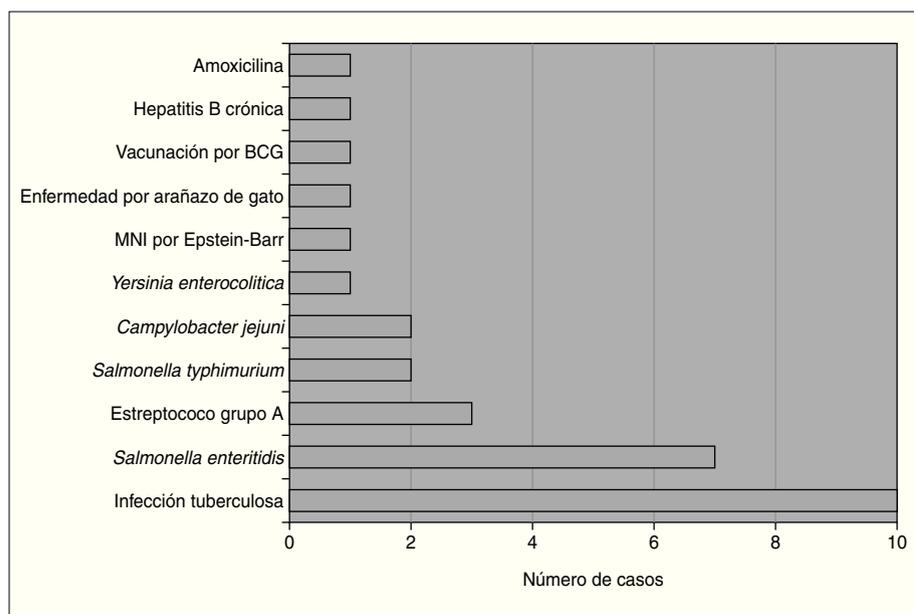


Figura 3. Distribución de casos según la etiología. MNI: mononucleosis infecciosa; BCG: bacilo de Calmette-Guérin.

peremia amigdalal y odinofagia, el 20% de los cuales tenían infección por estreptococo grupo A, evidenciado por el cultivo faringoamigdalal.

Entre los 12 casos donde no se realizó, tres eran de etiología tuberculosa, dos por *S. enteritidis*, uno por *Salmonella typhimurium*, uno por *Campylobacter jejuni*, uno secundario a vacunación por BCG, uno englobado en un cuadro de síndrome hemolítico urémico y tres de etiología desconocida, pero con un ASLO < 100.

La estancia en el hospital fue variable, con una mediana de 6 días (rango, 1-18).

La recurrencia fue excepcional, y sólo se observó en 2 pacientes, uno a los 8 meses, correspondiente a infección por virus de la hepatitis B (VHB), y otro al año y medio, asociado a tratamiento con amoxicilina, administrada antes de la primera manifestación y también antes de la recurrencia.

DISCUSIÓN

El eritema nudoso es una enfermedad autoinmune autolimitada, que se puede relacionar con múltiples causas tanto infecciosas como no infecciosas^{1-3,9}. Aunque en el adulto el eritema nudoso se presenta con mayor frecuencia en la mujer, parece que la proporción es similar antes de la pubertad^{1,2,4,6,7}. En nuestra serie, sin embargo, destaca un predominio del sexo masculino (relación 1,5:1).

El eritema nudoso es excepcional en menores de 2 años^{2,4,8,10}. En nuestra serie hemos observado 4 casos en edades de 10, 16, 18 y 21 meses, asociados a *S. enteritidis*, vacunación por BCG, *C. jejuni* y un caso de etiología desconocida. Cabe destacar que no hemos encontrado en la bibliografía un paciente tan joven con la asociación de eritema nudoso por *S. enteritidis*.

Clásicamente la infección tuberculosa se ha descrito como el agente causal que está implicado con más frecuencia en la etiología de este proceso sobre todo en niños^{1-3,5,6,8,9,12}. En nuestra serie, a pesar de que la infección

tuberculosa ha sido la etiología más frecuente cuando se estudia globalmente, el último caso data de 1991, fecha a partir de la cual no hemos encontrado caso alguno de eritema nudoso asociado a esta infección.

El estreptococo β -hemolítico del grupo A se describe también como un agente etiológico frecuente, que incluso comporta la primera causa en algunos países desarrollados^{1-5,7,11}. En nuestra casuística es el tercer agente asociado a eritema nudoso.

En 1979, Scott¹³ comunicó el primer caso de eritema nudoso asociado a salmonelosis (*S. typhimurium*). En 1983, Rivera et al¹⁴ y Montejó et al¹⁵ describieron por separado eritema nudoso asociado a *S. enteritidis*. Desde entonces han sido varias las publicaciones que han relacionado a este microorganismo como una causa excepcional de eritema nudoso^{8-10,16}. En nuestra casuística hay que reseñar el alto porcentaje de casos producidos por *S. enteritidis*, que constituyen la segunda causa de eritema nudoso, la primera si partimos del año 1991 hasta la actualidad, y que a partir de esta fecha representa un 20% del total de los casos y el 50% de los casos de etiología conocida. Si tenemos en cuenta a los patógenos digestivos relacionados en nuestra serie con el eritema nudoso, constituyen el 26,6% del total, el 40% de los casos de etiología conocida. Ante estos resultados, parece imprescindible la realización de un coproactivo, dentro de las pruebas diagnósticas a realizar en el eritema nudoso, especialmente si existe clínica digestiva.

La aparición de eritema nudoso en el curso de una infección por VHB es excepcional^{2,3,17}. Los demás microorganismos asociados a eritema nudoso son mucho menos frecuentes. Se han descrito casos relacionados con mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr^{2,5-7,18} y secundario a vacunación por BCG², como también hemos tenido oportunidad de observar en nuestra serie. Asimismo, hay que destacar que la etiología es desconocida en un porcentaje variable, 13-40%^{1,2,4,7,11} de los casos, como sucede en nuestros resultados.

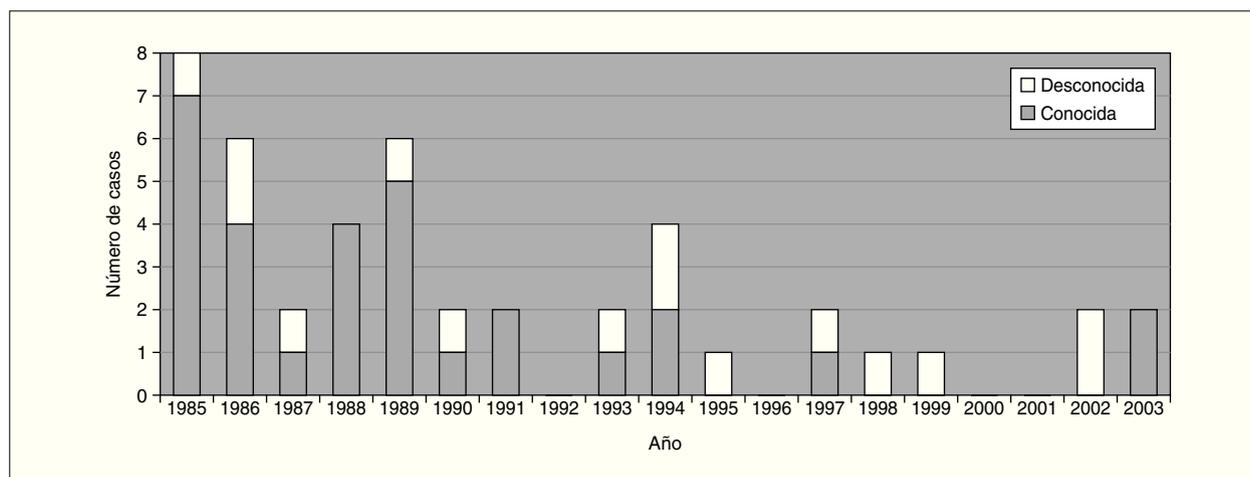


Figura 4. Distribución por años según etiologías asociadas.

Si revisamos algunos aspectos clínicos del eritema nudoso, las artralgias, que suelen aparecer como síntoma asociado frecuentemente en el adulto, son infrecuentes en nuestro estudio (4 casos), tal y como se describen en diferentes series pediátricas^{1,4}. Aunque la fiebre no se describe habitualmente, ha estado presente en más de dos terceras partes en nuestra serie.

La duración de las lesiones es variable, entre 3 y 6 semanas^{1,2,9}. Algunos autores postulan que parece que en el niño es menor¹. En la mayoría de nuestros pacientes las lesiones desaparecieron a las 2-3 semanas, con un máximo de 6 semanas.

El curso de la enfermedad es benigno y las recurrencias son raras^{1,2}, tal y como vemos en nuestro estudio. Es importante encontrar la causa que produce el eritema nudoso por si es susceptible de tratamiento. Dejando a un lado el etiológico, el tratamiento es básicamente sintomático, con reposo, elevación de extremidades inferiores y antiinflamatorios^{1,2,4}.

En resumen, destacamos el cambio proporcional en el eritema nudoso en relación con las etiologías asociadas en los últimos 13 años, con disminución de la infección tuberculosa y aumento de las causas digestivas, destacando la importancia de la realización de coprocultivos para establecer la etiología asociada al eritema nudoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kakourou T, Drosatou P, Psychou F, Aroni K, Nicolaidou P. *Erythema nodosum* in children: A prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:17-21.
2. González Pascual E, Villanueva Lamas J. Actitud del pediatra ante el eritema nudoso. En: González Pascual E, editor. *Manual práctico de reumatología pediátrica*. Barcelona: MRA, 1999; p. 679-98.
3. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E. *Erythema nodosum* and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol* 1998;37:667-72.
4. Labbe L, Perel Y, Maleville J, Taieb A. *Erythema nodosum* in children: A study of 27 patients. *Pediatr Dermatol* 1996;13:447-50.
5. Garty BZ, Poznanski O. *Erythema nodosum* in Israeli children. *Isr Med Assoc J* 2000;2:145-6.
6. Artola Aizalde E, Gorrotxategui Gorrotxategui P, López Palma F, Guerrero Pereda R, Unanue Tejera G, Palacio Pina M, et al. Eritema nudoso en pacientes pediátricos. Un estudio de 22 casos. *An Esp Pediatr* 1993;39:191-3.
7. Picco P, Gattorno M, Vignola S, Barabino A, Marazzi MG, Bondi E, et al. Clinical and biological characteristics of immunopathological disease-related *erythema nodosum* in children. *Scand J Rheumatol* 1999;28:27-32.
8. De Prado Prieto L, Gallego Campillo MS. Eritema nudoso asociado a *Salmonella enteritidis* en dos hermanos. *Aten Primaria* 2002;30:413-4.
9. Moros Peña M, Labia Matías M, Martín-Calama Valero J, Morte Pérez A. Eritema nudoso asociado a infección por *Salmonella enteritidis*. *An Esp Pediatr* 2000;52:298-9.
10. Alexandre FA, Carrera González V. Eritema nudoso asociado a gastroenteritis por *Salmonella enteritidis* en una niña. *An Esp Pediatr* 1987;27:213-4.
11. Hassink RI, Pasquinelli-Egli CE, Jacomella V, Laux-End R, Bianchetti MG. Conditions currently associated with *erythema nodosum* in Swiss children. *Eur J Pediatr* 1997;156:851-3.
12. Navarro ML, Gómez Campderá JA, Cristóbal P, Escudero B. Eritema nudoso tuberculoso. Su presentación en la tuberculosis en la infancia. *Acta Pediatr Esp* 1995;53:559-62.
13. Scott BB. *Salmonella gastroenteritis* another cause of *erythema nodosum*. *Br J Dermatol* 1980;102:339-40.
14. Rivera JM, Hens M, Martínez F, Pérez-Jiménez F, Ybarra A, Jiménez JA. Eritema nudoso asociado a infección por *Salmonella enteritidis*. *Med Clin (Barc)* 1983;80:290.
15. Montejo Baranda M, González de Zárate Apiñaniz P, Pascual Velasco F, Aguirre Rodríguez J. Eritema nudoso asociado a gastroenteritis por *Salmonella enteritidis*: un nuevo caso. *Med Clin (Barc)* 1983;81:412.
16. Farges C, De Lumley L, Piguet C, Gilbert B. *Salmonella enteritidis* gastroenteritis and *erythema nodosum*. *Arch Pediatr* 1999;6:337-8.
17. Maggiore G, Grifeo S, Marzani MD. *Erythema nodosum* and hepatitis B virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:602-3.
18. Bodansky HI. *Erythema nodosum* and infectious mononucleosis. *BMJ* 1979;11:1263.