

RASH MACULOPAPULAR ERITEMATOSO, ARTRITIS, FIEBRE Y MENINGOENCEFALITIS EN ADULTO

Erythema maculopapular rash, arthritis, fever and meningoencephalitis in adult patient.

Carlos Galarza^{1,3}, Ericson Gutiérrez^{1,3}, Rosario Macetas³, Maybe Mendoza³, Alfonso Gomez³, Willy Ramos¹, Alex Ortega¹, Martha Uribe^{1,3} Deny Gámez⁴,

RESUMEN DE HISTORIA CLÍNICA

Enfermedad actual

Paciente de sexo femenino, 30 años, procedente de Lima, ama de casa, soltera, inicia enfermedad diez días antes del ingreso presentando cefalea global, dolor de garganta, cansancio, decaimiento y dolor de miembros inferiores. Dos días después se agrega fiebre y lesiones maculares eritematosas a nivel de tobillos y muslos. Luego presenta mialgias y artralgias generalizadas y el cansancio se torna más intenso. Dos días antes de su ingreso, refiere dolor muy intenso en manos, muñecas y tobillos que dificultan la deambulación acompañada de mialgias, fiebre y lesiones eritemato-papulares pruriginosas en piernas y tórax.

Examen clínico preferencial

Presencia de máculas eritematovioláceas diseminadas en todo el cuerpo, de patrón morbiliforme, asociadas a prurito. Muñecas y rodillas con signos de flogosis. Tobillo derecho con limitación para flexión y extensión. Adenopatías cervicales y submaxilares, móviles, no adheridas a planos profundos, dolorosas.

Exámenes auxiliares complementarios

Hemograma completo: leucocitos: 26520, eosinófilos: 2%, abastionados: 23%, segmentados: 66%, linfocitos: 6%, monocitos 3%, plaquetas: 368,000, VSG: 135 mm/h, PCR: 560 mg/l, Parvovirus B19, anticuerpos Ig M: 11.2 (V.N.: <10). Examen de orina: leucocitos 30-40 x C. Urocultivo,

antiestreptolisina, aglutinaciones, VDRL, serología, set de Brucella, ANA, FR, Hepatitis B, C, VIH, hemocultivo y cultivo de secreción faríngea: negativos. Ecografía abdominal: Hepatoesplenomegalia. Ferritina sérica: 2000 ìg /dL

Estudio anatomopatológico

Biopsia de piel tomada de miembro inferior derecho demuestra dermatitis perivasculare superficial con eosinófilos compatible con reacción adversa a medicamentos.

Evolución

Al décimo día de hospitalización cursa con máculas y pápulas eritematovioláceas en extremo distal de dedos de pies que progresan en número y dimensiones en los siguientes días, posteriormente se agrega frialdad distal y confusión mental con episodios de agitación psicomotriz. Recibe pulsoterapia con metilprednisolona por tres días y evoluciona favorablemente del cuadro neurológico. Las lesiones dermatológicas remiten parcialmente y la paciente sale de alta. Se le realiza dosaje de IgG para Parvovirus B-19, un mes y medio después de iniciada la enfermedad con resultado negativo.

DISCUSIÓN CLÍNICA

La presencia de rash maculopapular-eritematoso asociado a compromiso articular de aparición aguda, en una mujer adulta nos lleva a plantear los siguientes diagnósticos diferenciales: enfermedades del colágeno como las espondiloartropatías seronegativas, artritis psoriásica, artritis enteropática y síndrome de Reiter, los cuales pueden conducir a lesiones eruptivas cutáneas con compromiso articular⁽¹⁾. El rash maculopapuloeritematoso con compromiso articular también puede relacionarse a manifestaciones cutáneas de LES e incluso a las infecciones, sarcoidosis, el síndrome de Behçet, la colitis del ulcerativa crónica y la enfermedad de Crohn. En estos casos el compromiso articular disminuye o desapa-

¹ Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

² Servicio Académico Asistencial de Dermatología de la UNMSM (HNDM)

³ Facultad de Medicina UNMSM. Lima Perú

⁴ Complejo Hospitalario San Pablo. Lima, Perú

Fecha de recepción: 14 de julio de 2006. Fecha de aceptación: 26 de julio de 2006.



Figura 1. Rash maculopapular eritematoso en paciente de 30 años.

rece en un lapso de pocas semanas a 6 meses⁽²⁾. La Enfermedad del suero es otro ejemplo de un reacción de hipersensibilidad que ocurre varios días después de la exposición a un componente sérico no propio o una droga y se manifiesta por una reacción dérmica tipo urticaria, fiebre, y artralgias⁽³⁾. En una reacción adversa a drogas el rash maculopapuloeritematoso es lo más común⁽⁴⁾, clínicamente, las lesiones aparecen a menudo primero en el tronco o en las áreas de presión o trauma y pueden extenderse a las extremidades de modo simétrico. Las lesiones son a menudo morbiliformes, rubeoliformes o escarlatiniformes y pueden imitar el exantema viral o bacteriano particularmente. El prurito y fiebre pueden estar presentes. El rash normalmente dura durante 1 a 2 semanas y desaparece una vez retirado el medicamento implicado⁽⁵⁾.

Las infecciones virales en la piel pueden invadir las articulaciones directamente o estimular una respuesta alérgica con erupción cutánea y dolor articular. Son ejemplos de erupciones cutáneas generalizadas con artralgias el sarampión y la rubéola pero raramente estos pacientes cursan con verdaderas artritis. Otros ejemplos de artralgia con respuesta inmune a infección incluye la vacuna contra viruela, e infecciones de hepatitis B, herpes simple y parvovirus⁽⁶⁾. La infección por Parvovirus B19 puede manifestarse en el adulto como un cuadro gripal o en forma de una poliartropatía y en ocasiones puede ser asintomático. La fase virémica ocurre una semana después de la exposición y se acompaña por malestar general, cefaleas, prurito leve, mialgias y escalofríos; hacia el final de esta fase, aparece la IgM específica; diez días después aparecen títulos de IgG. La fase postvirémica aparece aproximadamente en la tercera semana de exposición y se manifiesta como exantema cutáneo, prurito y poliartropatías⁽⁷⁾. En los adultos el rash se presenta primaria-



Figura 2. Máculas eritematovioláceas en extremo distal de los pies

mente en las superficies extensoras de los miembros inferiores, ocasionalmente puede observarse en plantas y palmas. La artralgia es más común en adultos y afecta mayormente a mujeres, típicamente se manifiesta como una poliartritis aguda, la cual daña preferentemente articulaciones periféricas⁽⁸⁾.

La enfermedad de Still (ES) es un desorden inflamatorio multisistémico, de origen desconocido, caracterizado por episodios de fiebre, rash cutáneo, artralgia/artritis y mialgia. El rash típico de la ES es macular o maculopapular, que suele observarse durante los episodios febriles. En la mayor parte de los casos se aprecia en el tronco y en las extremidades proximales aunque en ocasiones también la cara es afectada, el rash generalmente no es pruriginoso y muestra el fenómeno de Koebner. Se presentan también intensas artralgias generalmente de las grandes articulaciones (rodillas, muñecas, tobillos y carpos). Los ganglios linfáticos son móviles y blandos siendo los de la región cervical los más afectados. El dolor de garganta ha sido descrito como un dolor tipo quemazón constante localizado en el área de la faringe, suelen padecerlo hasta un 70% de los casos⁽⁹⁾.

DISCUSIÓN HISTOPATOLÓGICA

La biopsia de piel muestra dermatitis perivascular superficial con eosinófilos, compatible con reacción a drogas. En la reacción adversa a drogas, los cambios histopatológicos no son específicos. Existe un pequeño foco de espongirosis y cambio vacuolar sobre la capa basal. Un hallazgo característico es la presencia de queratinocitos apoptóticos poco comunes (cuerpos de Civatte) en la capa basal. Una paraqueratosis muy focal puede verse en las lesiones de cierta evolución⁽¹⁰⁾.

La dermis papilar a menudo se ve moderadamente edematosa y puede existir dilatación vascular. El infiltrado celular inflamatorio está compuesto por linfocitos, macrófagos, mastocitos, eosinófilos y, menos frecuentemente algunas células plasmáticas; suele ser moderado y localizado alrededor de los plexos vasculares superficiales⁽¹⁰⁾.

En el Parvovirus B-19, los cambios histopatológicos son leves e inespecíficos. Existe una mínima dilatación vascular con discreto engrosamiento endotelial y un infiltrado perivascular de linfocitos e histiocitos, con variable fragmentación del colágeno y fibras elásticas. Las técnicas de anticuerpos monoclonales muestran al virus en las células endoteliales, un aspecto que se puede confirmar mediante microscopio electrónica⁽¹¹⁾.

En la ES, la histopatología se caracteriza por un infiltrado inflamatorio mixto de la superficie de la dermis con invasión de linfocitos e histiocitos. La inmunohistoquímica es positiva algunas veces para el complemento e inmunoglobulinas^(9,12).

DIAGNÓSTICO

Dentro de las entidades clínicas presentadas, la infección por Parvovirus B19 y la ES, son las que más se acercan al diagnóstico de la paciente, aunque estas dos patologías podrían presentarse simultáneamente pudiendo ser la infección por Parvovirus B19 desencadenante de la ES, como lo demuestra Longo y col. en un paciente varón de 19 años al cual le encuentran títulos positivos para IgG y PCR para DNA de Parvovirus B19. En este caso la asociación entre el parvovirus B19 y la ES queda bien establecida⁽¹³⁾, sin embargo en nuestro caso la presencia de IgM en el límite inferior positivo, nos hizo pensar en una posible infección aguda por Parvovirus B19, sin embargo el posterior dosaje negativo de IgG, específica para esta entidad, alejó esta posibilidad.

Al descartar otras patologías y por las características clínicas, de laboratorio e histopatológicas y el cumplimiento de los criterios de Yamaguchi, se planteó el diagnóstico de ES del adulto.

COMENTARIO

No existe un consenso internacional para el diagnóstico de la ES del adulto, el más aceptado es el de Yamaguchi, que tiene una sensibilidad de 93,5%⁽¹⁴⁾ y que refiere criterios mayores: fiebre de 39°C o más de una duración superior a la semana, artralgias de una duración de 2 o más semanas, rash típico, macular o máculo-papular, rosado salmón, durante los picos febriles, leucocitosis (> 10,000/mm³) incluyendo >80% de granulocitos; y criterios menores: dolor de garganta, linfadenopatía y/o esplenomegalia, disfunción hepática (aumento de enzimas hepáticas, hepatomegalia), factor reumatoideo (FR) negativo y ANA negativo.

Nuestra paciente presentó siete criterios para el diagnóstico de ES, incluyendo los cuatro criterios mayores y entre los criterios menores, odinofagia, ANA y FR negativos.

Si bien es cierto la ES fue descrita en 1897 por el pediatra George W. Still en niños, la ES del adulto fue descrita por primera vez por Eric Bywaters en 1971 y actualmente es considerada por consenso como tal en pacientes mayores de 16 años. Esta enfermedad afecta característicamente a gente joven y tres cuartas partes de pacientes reportados están entre 16 y 35 años⁽¹⁵⁾. La fisiopatología es desconocida, las investigaciones realizadas para demostrar una predisposición genética no han dado resultados concluyentes, aunque se describe una mayor frecuencia de antígenos de histocompatibilidad tipo HLA B17, B18, B35 y DR2 los cuales fueron asociados con un riesgo relativo de 2,1 a 2,9^(9,16).

El comienzo, a menudo agudo de los síntomas, se acompaña de una intensa reacción inflamatoria por lo que se le atribuye a una infección ser el agente desencadenante. Algunos estudios sugieren a las infecciones virales como rubéola, citomegalovirus,

virus Epstein Barr, virus herpes 6, hepatitis B, adenovirus y parvovirus B19 como desencadenantes de la ESA en pacientes genéticamente predispuestos⁽⁹⁾. Otros estudios proponen a infecciones bacterianas producidas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica* 3 y 9, *Brucella abortus* y *Borrelia burgdorferi* como importantes en la patogenia de la enfermedad⁽⁹⁾. La sintomatología es muy rica por ser sistémica, lo que no permite determinar el diagnóstico desde el inicio. Las manifestaciones más comunes son: la fiebre, que se presenta en 100% de los pacientes, de inicio agudo, entre 39 y 40°C, intermitente, principalmente de tipo vespertino aunque 20% puede presentar dos episodios febriles al día, con rápido retorno de la temperatura a niveles basales^(9,17,18). El rash evanescente típico es maculopapular, de color rosado salmón, generalmente observado en el tronco y extremidades, pudiendo ocurrir en cara, palmas o plantas, el rash generalmente es no pruriginoso (dos terceras partes) pero es más característico su migración natural; una sola lesión raramente persiste por más de una hora, este rash puede ser provocado por el rascado o frotado de la piel (fenómeno de Koebner) o puede ser provocado por el baño caliente o el estrés psicológico^(9,15,17,19). Las artralgias/artritis afectan al 94 a 100% de los pacientes, siguen generalmente un patrón poliarticular simétrico y migratorio, al inicio; con posterioridad se hace fijo. Predomina en las rodillas, muñecas, tobillos y pequeñas articulaciones de las manos, principalmente las interfalángicas distales^(9,15,17,19). Las mialgias pueden ser generalizadas y severas, y su intensidad aumenta durante los episodios febriles; se ha descrito la elevación de enzimas musculares de forma transitoria^(19,20). La odinofagia fue descrita por primera vez por Bujack y col.⁽²¹⁾, se presenta en 70 a 90% de los pacientes, al examen destaca una faringitis no exudativa con cultivos negativos para gérmenes patógenos. Las adenopatías se han descrito en 50 a 70% de los pacientes, suelen ser de consistencia blanda y móviles; la región cervical es la más afectada⁽²²⁾. La esplenomegalia se presenta en 40 a 65% de los pacientes, la hepatomegalia, en 30% a 45% de los pacientes, las enzimas hepáticas se elevan en 70% de los casos y su significado es incierto⁽⁹⁾. La paciente presentó un episodio del compromiso del sensorio, entre las manifestaciones neurológicas de la ESA se describe meningoencefalitis y vasculitis cerebral⁽⁹⁾.

En los exámenes de laboratorio podemos evidenciar leucocitosis, VSG aumentada y la presencia de ANA y FR negativos que son característicos en la ES. Los niveles de ferritina sérica se elevan cinco veces más del límite superior normal⁽²³⁾, en nuestra paciente estuvieron elevados diez veces más; sin embargo algunos autores sugieren que este parámetro es inespecífico y se encuentra elevado en otras enfermedades inflamatorias o autoinmunes. En cuanto al examen de orina se ha visto que los pacientes con ES del adulto pueden presentar alteraciones en el sedimento urinario; la proteinuria, coincidiendo con los picos febriles, es el hallazgo más frecuente.

Debido a la naturaleza multisistémica de la enfermedad y a la ausencia de un test de diagnóstico específico, el diagnóstico se hace por exclusión, siendo consideradas estas condiciones: infecciones víricas como hepatitis, rubéola, infecciones por Parvovirus, Coxsackie, Citomegalovirus, endocarditis y tuberculosis; desórdenes granulomatosos como la hepatitis granulomatosa, sarcoidosis idiopática y la enfermedad de Crohn; y también se debe descartar vasculitis, poliarteritis nodosa, arteritis granulomatosa de Wegener o de Takayasu, leucemia, entre otras^(9,15,17,19,20).

La evolución habitual es en forma de brotes que pueden ser separados incluso por años, las recidivas varían en frecuencia y gravedad. En cuanto al pronóstico de esta enfermedad hasta el presente se considera incurable, sin embargo, en el 75% al 80% de los casos remite por completo. El peor pronóstico se da para los pacientes con comienzo poliarticular y artritis de las articulaciones proximales (hombro y cadera) y cuando requirió tratamiento con corticoides durante la infancia^(9,15,17,19,20).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khan M. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med.* 2002;136:896-907.
2. Resnick D. *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*, vol. 5, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002:4683
3. Yerushalmi J, y col. Serum sickness-like reactions. *Cutis* 2002; 69:395-7
4. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol.* 2001;137:765-70.
5. Brönnimann M, Yawalkar N. Histopathology of drug-induced exanthems: is there a role in diagnosis of drug allergy? *Curr Op Allergy Clin Immunol.* 2005;5:317-21.
6. Ray FK. Arthritis Associated with Dermatologic Conditions. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2003;7(3):227-40.
7. Magro CM, Dawood MR, Crowson AN. The cutaneous manifestations of human parvovirus B19 infection. *Hum Pathol.* 2000;31(4):488-97.
8. Soderlund-Venermo M, Hokynar K, et al. Persistence of human parvovirus B19 in human tissues. *Pathol Biol.* 2000;50(5):307-16.
9. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):564-72.
10. Pichler WJ, Yawalkar N, et al. Cellular and molecular pathophysiology of cutaneous drug reactions. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(4):229-38.
11. Magro CM, Dawood MR, Crowson AN. The cutaneous manifestations of human parvovirus B19 infection. *Hum Pathol.* 2000;31(4):488-97.
12. Lee JY, Yang CC, Hsu MM. Histopathology of persistent papules and plaques in adult-onset Still's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(6):1003-8.
13. Longo G, y col. Still's disease, severe thrombocytopenia, and acute hepatitis associated with acute parvovirus B19 infection. *Clin Infect Dis.* 1998;26:994-5.
14. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19(3):424-30.
15. Holgado S, Valls M, Olive A. Enfermedad de Still del adulto. *Rev Esp Reumatol.* 2001;28:32-7
16. Louthrenoo W, et al. Adult onset Still's disease: Clinical features and outcome in 16 Thai patients. *J Clin Rheum.* 2001;7(5):301-7.
17. Repiso M, Elizondo MJ. Enfermedad de Still del adulto en Atención Primaria Semergen. 2002;28(5):242-44.
18. Mert A, Ozaras R, Tabak F, y col. Fever of unknown origin: a review of 20 patients with Adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* 2003;22:89-93.
19. Appenzeller S, Castro GR, Costallat LT. Adult-onset Still disease in southeast Brazil. *J Clin Rheumatol.* 2005;11(2):76-80.
20. Kadar J, Petrovicz E. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18(5):663-76.
21. Nguyen KH, Weisman MH. Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. *J Rheumatol.* 1997;24(3):592-7.
22. Jeon YK, et al. Spectrum of lymph node pathology in adult onset Still's disease; analysis of 12 patients with one follow up biopsy. *J Clin Pathol.* 2004;57:1052-6.
23. Schwarz-Eywill M, Heilig B, Bauer H. Evaluation of serum ferritin as a marker for adult Still's disease activity. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:683-5.