

# Eritema nodoso y su asociación con infecciones micóticas

## Erythematic nodosum and its association with mycotic infections

■  
Tatiana González-Álvarez<sup>1</sup>, Nora Cardona-Castro<sup>2</sup>

Forma de citar: González-Álvarez T, Cardona-Castro N. Eritema nodoso y su asociación con infecciones micóticas. Rev CES Med 2010;24(2):47-60

### RESUMEN

**T** El eritema nodoso es la panniculitis más frecuente que afecta la grasa subcutánea. La gran mayoría de los casos son idiopáticos, pero también se encuentran infecciones, sarcoidosis, embarazo y ciertos medicamentos, como otras causas importantes. Entre las infecciones, la más frecuente es la estreptocócica; mientras que las infecciones micóticas junto con las virales, parasitarias y otras bacterianas, corresponden a menos de 1 % de las causas. Son pocos los casos reportados de infecciones micóticas asociadas a síntomas reumatológicos, pero hasta ahora, el más común es el eritema nodoso. La mayor cantidad de estos casos corresponden a infecciones por dermatofitos; entre éstos, el más relevante es *Trichophyton mentagrophytes*, causando principalmente el querion de Celso.

El eritema nodoso también se ha visto asociado a infecciones micóticas invasivas como la aspergilosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis y esporotricosis. Su tratamiento tiene dos objetivos: tratar la enfer-

---

1 Residente II año de Especialización en Dermatología. Universidad CES. Medellín, Colombia. tatiga45@gmail.com

2 MD. MSc. Investigadora Instituto Colombiano de Medicina Tropical – Universidad CES.

**Recibido en: abril 26 de 2010; revisado en: septiembre 20 de 2010; aceptado en: octubre 15 de 2010**

edad subyacente y realizar un manejo sintomático de las lesiones cutáneas y los síntomas asociados. Está claro que las lesiones en piel son autolimitadas y los nódulos curan espontáneamente sin dejar cicatriz ni atrofia.

## **PALABRAS CLAVE**

*Eritema nodoso*

*Micosis*

*Paniculitis*

## **ABSTRACT**

Erythema nodosum (EN) is the panniculitis that most frequently affects subcutaneous fat. Most cases are idiopathic but infections, sarcoidosis, pregnancy and certain medications are other important causes. Among infections, streptococcus is most frequent; mycotic and viral infections, parasitic and other bacterias, correspond to less than 1% of the causes. The reports of mycotic infections associated to rheumatologic symptoms are few, but to date, the most common is EN. The majority of these cases correspond to dermatophytic infections, among which the most relevant is *Trichophyton mentagrophytes*, most commonly causing Kerion of Celsi. EN has also been seen in association with invasive mycotic infections like aspergillosis, hystoplasmosis, coccidioidomycosis and sporotrichosis. Treatment of EN has two objectives: treating the underlying disease and symptomatic control of skin lesions and associated symptoms. It is clear that skin lesions are self limited and nodules heal spontaneously without leaving scar or atrophy.

## **KEY WORDS**

*Erythema nodosum*

*Mycosis*

*Panniculitis*

## **INTRODUCCIÓN**

El eritema nodoso (EN) es un proceso cutáneo reactivo considerado la variedad clínico patológica más común de las paniculitis agudas (1). Histológicamente se presenta como una paniculitis septal y de manera característica carece de vasculitis (2). Su presentación clásica consiste en aparición súbita de placas o nódulos eritematosos, dolorosos en miembros inferiores, especialmente en la región pretibial. Su causa se ha atribuido a múltiples entidades, entre las cuales se describen las infecciones bacterianas, teniendo especial importancia las infecciones por *Streptococcus*  $\beta$  hemolítico del grupo A, tuberculosis, sarcoidosis, algunos medicamentos y embarazo (2,3). Las infecciones fúngicas, tanto superficiales como invasoras, también se relacionan con EN, pero son pocos los casos reportados hasta ahora. En este artículo se revisarán los aspectos más relevantes del EN y los casos asociados a infecciones micóticas (2).

### **Historia**

En 1798, el dermatólogo inglés Robert Willan describió la enfermedad en su monografía clásica de eritemas y notó que esta condición era más frecuente en mujeres. Posteriormente, en 1842, Wilson consideró el EN una parte del eritema multiforme porque había observado cierta coincidencia entre la urticaria, los eritemas figurados, la púrpura y las lesiones nodosas. Es Hebra, en 1860, quien describe más ampliamente las características de la enfermedad y propone el término "dermatitis contusiforme" ya que notó el cambio de color en la evolución de las lesiones (1,4).

### **Epidemiología**

El EN tiene una incidencia anual de 1-5 por cada 100 000 habitantes; la mayoría de los casos ocurren entre la segunda y cuarta década de la vida, aunque se ha descrito a cualquier edad (1). Algunos han propuesto que es más frecuente entre los 20 y 30 años, posiblemente por la alta incidencia de sarcoidosis a esta edad (2,4). En la infancia se ha visto una frecuencia similar en-

tre hombres y mujeres (1-4); no obstante, en un estudio realizado por Ríos Blanco y col., se notó una relación entre mujeres y hombres de 1,5:1 (1). Después de la pubertad hay consenso entre los diferentes autores y está claro que es seis veces más común en mujeres (1-3,5).

Su frecuencia depende de la zona geográfica donde se encuentre el paciente (6). En España, por ejemplo, tiene una incidencia de 0,38 % de todas las consultas en el servicio de Medicina Interna (1), mientras que en Inglaterra el promedio fue de 0,5 % de casos nuevos en departamentos de Dermatología, mientras que en un área semi-rural de ese país, en un periodo de dos años fue de 2,4 por 1000 personas al año (4). La mayoría de los casos de EN ocurren en la primera mitad del año, probablemente por la mayor incidencia de infecciones por estreptococo en este periodo. No se ha observado diferencia en la distribución entre zona rural y urbana, pero sí hay casos familiares, en los cuales se ha propuesto como etiología, las infecciones (4).

## Etiología

Dentro de las causas de EN se citan múltiples factores etiológicos:

*Idiopáticos:* a pesar de todos los esfuerzos para identificar su etiología, la causa idiopática sigue ocupando el primer lugar con más del 55 % de los casos (3). En un estudio realizado por Mert y col. en Turquía, en 50 pacientes con EN, se observó que los casos idiopáticos eran más frecuentes en mujeres en edad fértil, y aquellos pacientes con EN recurrente se asociaban más a etiología idiopática (7).

*Infecciones bacterianas:* la infección por *Streptococcus*  $\beta$  hemolítico del grupo A es la principal causa de la enfermedad en niños (48%) (8) y adultos (44%) (3). Estos datos se relacionan con una de las series más grandes de la literatura de pacientes con EN, en la que se observó que la principal causa de EN son las infecciones estreptocócicas (9). El EN frecuentemente aparece dos a tres semanas después de la infección y se asocia con antiestreptolisinas O (AELO's) positivas.

*Infecciones por micobacterias:* EN se ha visto asociado a infección pulmonar primaria por tuberculosis, especialmente en niños (2), a vacunación (BCG) y a la prueba de la tuberculina (PPD). Inclusive, se ha llegado a presentar en pacientes con pruebas muy positivas de tuberculina sin infección pulmonar aparente (3). La presencia de micobacterias no TB como el *Mycobacterium marinum* también se ha relacionado con EN (3).

*Infecciones micóticas:* son causas poco comunes de EN. Entre estas se encuentran: aspergilosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, histoplasmosis e infecciones por dermatofitos (2,3). Más adelante se explicará en detalle cada una.

*Sarcoidosis:* es una de las principales causas en adultos (11-25 %). Su incidencia ha ido aumentando en los últimos años (2,3). En un estudio realizado por Psychos y col., entre 1984 y 1990, fueron analizados 132 pacientes con EN y se encontró que la sarcoidosis fue la principal causa de EN (28 %) (10).

Es importante tener en cuenta que la presencia de adenopatías hiliares bilaterales en la radiografía de tórax asociadas a EN, pueden ser un signo temprano de sarcoidosis (síndrome de Löfgren), linfoma, tuberculosis o infecciones como coccidioidomycosis, histoplasmosis e infecciones agudas por *Chlamydia pneumoniae* (2). La presencia de síndrome de Löfgren indica un mejor pronóstico, ya que la enfermedad tiende a ser autolimitada (3).

*Asociado a enteropatía* (diarrea y dolor abdominal) puede indicar una recaída de una enfermedad inflamatoria intestinal, siendo más prevalente la colitis ulcerativa (2,3). Se ha visto que la enteropatía ocupa 1 - 4 % de las causas de EN (3).

*Medicamentos:* causan EN entre un 3 a 10 % de los casos. Los más comunes son los antibióticos como la amoxicilina y las sulfonamidas; los bromuros, inhibidores de la bomba de protones, modificadores de los leucotrienos y an-

ticonceptivos orales. Se ha visto una menor incidencia de EN asociado a anticonceptivos orales, debido a una disminución marcada en la cantidad de hormonas con los nuevos medicamentos (2,3). En un estudio realizado por García-Porrúa y col. se observó que los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los analgésicos como el paracetamol/acetaminofén, fueron precursores frecuentes de EN (11).

*Enfermedad de Behçet:* pueden presentarse lesiones cutáneas similares a un EN pero el estudio histopatológico revela una paniculitis lobular diferente a la del EN clásico (paniculitis septal) (1,2). Otros autores han reportado la asociación de EN y enfermedad de Behçet hasta en un 50 % (3).

*Malignidades:* las de origen hematológico son las más frecuentes, siendo el linfoma y la leucemia las más comunes; pero también se ha visto en tumores sólidos como el carcinoma de células renales. En casos asociados a malignidad los hallazgos en piel pueden indicar un inicio o empeoramiento de la enfermedad (3,12,13).

*Síndrome de Sweet:* se ha visto que un 15 a 30 % de estos pacientes tienen biopsia compatible con EN. Esta asociación es cada vez más frecuente observarla (2,14).

*Embarazo:* 2 a 5 % de los casos. Se cree que la causa es el aumento de estrógenos y progestágenos. Es esta misma razón la que explica por qué las mujeres tienen una mayor prevalencia de la enfermedad (3,15).

*Otras causas* de EN menos comunes (menores del 1 %) son: infecciones virales (herpes simple, virus del Epstein-Barr, hepatitis B y C; y VIH), infecciones bacterianas diferentes a *Streptococcus* e infecciones parasitarias (3).

## Patogénesis

Aún no está clara la patogénesis del EN, aunque se han propuesto varias teorías:

- Respuesta de hipersensibilidad retardada tipo IV a múltiples antígenos, puesto que

frecuentemente se asocia a enfermedades granulomatosas como sarcoidosis y tuberculosis (1,3).

- Por formación de complejos inmunes (por una reacción antígeno – anticuerpo) debido a la presencia de inmunocomplejos circulantes y la activación del complemento (1). Los cuales se depositan dentro y alrededor de vénulas del septo del tejido conectivo (2).
- También se ha pensado que los polimorfonucleares neutrófilos son productores de radicales libres de oxígeno, los cuales favorecen la oxidación tisular y la inflamación. Estos radicales libres se han visto aumentados en pacientes con EN comparado con pacientes sanos (1).
- Aumento en la expresión de citoquinas Th1 (IL-2 e INF- $\gamma$ ) en sangre periférica de pacientes con EN (16).
- EN asociado a sarcoidosis se detectó una producción de TNF- $\alpha$  alterado por polimorfismos en el promotor del gen (1).

## Manifestaciones clínicas

La clínica del EN es bastante característica, lo que facilita su diagnóstico. Típicamente se presenta como una aparición súbita de placas o nódulos eritematosos, dolorosos, calientes en miembros inferiores. Su principal localización es la región pretibial, pero también se han descrito lesiones en muslos, rodillas, tobillos, miembros superiores, tronco, cuello y cara. Las lesiones son simétricas, con distribución bilateral (1-3). (Fig.1).

Generalmente los nódulos miden entre uno y cinco centímetros (1,2,4), aunque se han descrito hasta de 10 cm. Son pobremente definidos, ya que se localizan en la grasa subcutánea (3). Inicialmente son firmes, rojo brillante y luego se van volviendo fluctuantes, y pueden llegar a confluir formando grandes placas levemente elevadas (1-3) (Fig.2). Finalmente, las lesiones se tornan purpúricas, se van aplanando y adquieren una coloración amarillo verdosa, por lo que reciben el término de "dermatitis contusifor-me", simulando un hematoma (1,2).



**Figura 1. Eritema nodoso bilateral en miembros inferiores**



**Figura 2. Nódulos y placas eritematosas, dolorosas, con descamación residual**

Una lesión individual puede durar aproximadamente dos semanas, pero se siguen presentando nuevas lesiones hasta seis semanas después del inicio del cuadro (3). No es común que las lesiones nodulares se ulceren, y por lo general la curación de la enfermedad se da en uno a dos meses sin dejar cicatriz o atrofia y son poco frecuentes las recurrencias (1-4).

Generalmente las lesiones cutáneas se acompañan de síntomas sistémicos como fiebre (38-39° C), fatiga, malestar, artralgias, cefalea, dolor abdominal, vómito o diarrea (2). Otras manifestaciones menos comunes son: linfoadenopatías, hepato-esplenomegalia, pleuritis, lesiones epiesclerales y conjuntivitis flictenular (2,4).

Se han descrito manifestaciones prodrómicas, una a tres semanas antes del inicio del cuadro, entre las cuales se encuentran: pérdida de peso, malestar general, fiebre de bajo grado, tos y artralgias acompañadas o no de artritis (3). Se ha visto que las artralgias pueden persistir hasta dos años después de la desaparición de las lesiones, y son seronegativas, es decir, tienen factor reumatoideo negativo, y pueden ocasionar finalmente cambios destructivos inespecíficos de las articulaciones (3). Dentro de las alteraciones prodrómicas también se puede encontrar aumento de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva (PCR), junto con leucocitosis (más de 10 000/mm<sup>3</sup>) (3).

### **Variantes clínicas del EN**

EN *migrans*: es mínimamente sintomático, aunque persistente. Su presentación típica se caracteriza por nódulos unilaterales que tienden a migrar centrífugamente (3).

*Paniculitis migratoria nodular subaguda de Vilanova y Piñol*: son nódulos en miembros inferiores que coalescen y forman placas mayores de 20 cm (3).

EN *crónico*: se producen grandes placas pero no son tan inflamatorias como las lesiones de EN clásicas (3).

Para algunos autores estas variantes clínicas realmente no existen y simplemente son los diferentes estadios de la enfermedad (1). Para otros, son entidades diferentes dentro de un mismo espectro que se presentan con menor frecuencia que EN clásico (3).

EN *en niños*: En los niños, EN tiene algunas características que lo hacen diferente a los adultos: menor duración del cuadro y menor frecuencia de artralgias y la fiebre. En ellos se presenta una variante rara caracterizada por nódulos unilaterales, dolorosos, localizados en palmas y plantas, que aparecen después de la actividad física. Su histología es similar al EN clásico (2,4,8,17-20).

### **Infecciones micóticas asociadas a eritema nodoso**

Son pocos los casos de infecciones micóticas asociadas a EN. En la literatura solo existen reportes de casos aislados o series de casos, pero es poca la evidencia de esta asociación. Se ha presentado EN principalmente en infecciones por dermatofitos, pero también se ha visto en aspergilosis, coccidioidomicosis, esporotricosis e histoplasmosis. A continuación se mencionarán cada una de ellas:

#### **Infecciones por dermatofitos**

En la literatura mundial hasta ahora sólo hay 14 casos reportados de infecciones por dermatofitos, entre los cuales se encuentran *T. mentagrophytes* (nueve casos), *Trichophyton rubrum* (tres casos), *Trichophyton spp.* (un caso) y un caso donde no se pudo identificar el hongo. De los 14 casos reportados, la manifestación clínica más común fue el querion de Celso (siete casos), tiña barbae (un caso), cinco casos de tiña pedis y onicomicosis y un caso de tiña pedis, tiña cruris y onicomicosis (16).

Se ha visto que las infecciones cutáneas producidas por dermatofitos de origen zoofílico como *T. mentagrophytes*, se deben a una respuesta inmune celular de tipo Th1 (16). Se cree que esta respuesta es la responsable de la defensa del huésped, del EN concomitante y del curso autoinvolutivo de este tipo de infecciones. Además se cree que las infecciones por dermatofitos antropofílicos como *T. rubrum* causan menos frecuentemente EN debido a que desencadenan una respuesta inmune de tipo humoral, siendo ésta menos intensa e incapaz de destruir el hongo, por lo tanto las infecciones tienen una evolución más tórpida (16).

Algunos consideran que el EN asociado a infecciones micóticas es una reacción dermatofítide, lo cual es explicado como una respuesta inmunológica local a un antígeno del hongo absorbido sistémicamente. Los dermatofítides se consideran reacciones a distancia y ocurren en 4 a 5% de los pacientes con infecciones micóticas (21,22).

En algunos reportes de casos se observó que EN se presentaba después del inicio de la terapia anti fúngica (con griseofulvina, itraconazol o terbinafina); esto generó la duda si el desarrollo de esta condición se debía a la infección micótica de base o al inicio de la terapia. Aun no está claro, pero se cree que es por el hongo, ya que muchos casos de EN se han presentado antes del inicio del tratamiento (22).

En todos los casos en los cuales se presente EN asociado a un querion de Celso, se recomienda continuar con el tratamiento antimicótico (generalmente con griseofulvina) ya que se logra la mejoría de las lesiones en cuero cabelludo y la resolución de las lesiones nodulares (22,23).

### **Aspergilosis**

La aspergilosis sistémica es una entidad que se presenta más frecuentemente en pacientes inmunosuprimidos, afecta principalmente el pulmón (más de 90 %), seguido por el corazón (11 %), riñones y bazo (8,5 y 6 %, respectivamente). El compromiso cutáneo es poco común, siendo apenas un 3 %. Debido a la alta mortalidad de esta entidad es importante hacer un diagnóstico temprano e iniciar manejo antimicótico prontamente.

Se ha propuesto que el compromiso cutáneo puede darse de forma primaria (inoculación directa en la piel lesionada) o secundaria (diseminación hematogena desde otro órgano), pero es raro que se presenten lesiones en piel por contigüidad desde una cavidad vecina comprometida. Generalmente las lesiones primarias son únicas, mientras que las secundarias se presentan como lesiones múltiples. Si las lesiones en piel son secundarias a una infección pulmonar, las manifestaciones pulmonares preceden el cuadro cutáneo.

Cuando exista la sospecha de una aspergilosis cutánea (por ejemplo, lesiones nodulares en miembros inferiores en un paciente inmunosuprimido) es mandatorio realizar una biopsia de piel para aclarar el diagnóstico. En ésta se pueden encontrar algunos hallazgos sugestivos

de infección micótica, como hifas septadas en la grasa subcutánea. Por lo tanto, realizar una biopsia tempranamente, permite iniciar un tratamiento antimicótico de forma rápida y salvar la vida del paciente (24).

### **Coccidioidomycosis**

En zonas endémicas de coccidioidomycosis, la presencia clínica de EN puede indicar una respuesta a esta infección (25). Según las observaciones de Arsura y col. las mujeres embarazadas que viven en zonas endémicas para coccidioidomycosis quienes presentan la enfermedad y que además desarrollan EN, tienen un menor riesgo de desarrollar una infección micótica severa, diseminada y crónica, aunque estos hallazgos aun no han sido confirmados. Esta observación también se ha visto en pacientes que no están en embarazo (25,26).

Se ha visto en que el oeste y suroeste de Estados Unidos hay mayor incidencia de EN causado por *Coccidioides immitis* y se le conoce como fiebre del Valle de San Joaquín. La incidencia de EN en estos pacientes es aproximadamente 5 %. Frecuentemente EN es precedido por síntomas del tracto respiratorio superior y se produce antes de que sean positivos los anticuerpos IgM para *Coccidioides* (3,27).

### **Esporotricosis**

Gutiérrez y col. reportaron tres casos de EN asociado a esporotricosis por arañazo y contacto estrecho con gatos. Aún está por esclarecer si la fuente de la infección altera la expresión de EN y no está claro si juega un papel protector como ocurre en coccidioidomycosis. Los autores recomiendan que debe tenerse en cuenta este tipo de infección micótica como agente etiológico de un EN, ya que en muchos casos la esporotricosis es subclínica y tiene una cura espontánea (28).

### **Histoplasmosis**

Es una infección micótica muy frecuente en ciertas áreas de Estados Unidos como Missouri, Mississippi y Ohio, siendo la causa más preva-

lente de calcificación pulmonar de origen no tuberculoso. La gran mayoría de las infecciones son subclínicas. En 1950 se reportó el caso de un paciente con histoplasmosis acompañada de artralgias y EN (29).

A lo largo de la historia se ha demostrado la asociación de EN e histoplasmosis pulmonar, como las ocurridas en Carolina del Sur en 1962, Mason City (Iowa) e Indianápolis en los años 70's. En todas se presentaron pacientes con EN asociado a síntomas reumatológicos como artralgias y artritis, las cuales precedieron, en casi todos los casos, los síntomas cutáneos. Las principales articulaciones comprometidas fueron rodillas, tobillos y muñecas, de forma simétrica. Estos hallazgos coincidieron con los datos suministrados por James en 1961, quien analizó 105 pacientes con EN, de los cuales el 52 % se presentaron con poliartralgias concomitantes, que se manifestaron, en su mayoría, antes del EN. En casi todos los casos la enfermedad articular fue leve y se resolvió espontáneamente sin requerir terapia farmacológica. Además se observó que las complicaciones reumatológicas fueron más comunes en las mujeres que en los hombres (30,34).

Similar a lo que ocurre en la coccidioidomicosis, se cree que la histoplasmosis es menos severa cuando se presenta conjuntamente con EN ya que se desarrolla una respuesta de hipersensibilidad y una inmunidad celular adecuada (31).

Comparado con Estados Unidos, los países de Centro y Sur América tienen mayor incidencia de histoplasmosis asociada a EN y es por esto que en todos los viajeros que provengan de áreas endémicas (Latino América) y que presenten síntomas como fiebre y EN con o sin artralgias, debe sospecharse histoplasmosis, así no tengan una historia clara de exposición a guano de murciélagos o pájaros (35).

## Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas aportan suficientes datos para el diagnóstico de EN, ya que son muy características. Es debatido si la realización de

la biopsia sea necesaria para el diagnóstico. Los que están a favor de la biopsia opinan que es una herramienta importante para excluir otras enfermedades que causan lesiones similares, como vasculitis nodular, eritema indurado de Bazin, el linfoma subcutáneo o la panarteritis nodosa (1). Otros opinan que la toma de la biopsia es innecesaria y solo debe reservarse para casos donde exista duda en el diagnóstico (por ejemplo, cuando las lesiones están ulceradas, no se localizan en zonas típicas o tienen un curso muy crónico) o para casos donde se planea iniciar esteroides y exista la duda de una infección que pueda ser empeorada por el inicio de esta terapia (1). En todo caso, está claro que si se decide tomar una biopsia, ésta debe ser profunda, incisional o excisional, ya que la muestra tomada por *punch* no aporta suficientes datos (3).

Para realizar un buen diagnóstico de la enfermedad es importante tener en cuenta lo siguiente: realizar una historia clínica y examen físico completos buscando la causa del EN y considerar los siguientes paraclínicos (1,3): hemoleucograma, sedimentación y PCR. En infección por *Streptococcus*: cultivo faríngeo o hacer dos tomas de AELOS separadas cada una por dos a cuatro semanas (se consideran positivos cuando hay un aumento de la segunda muestra en un 30 %). Una opción prometedora para el diagnóstico es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Si se sospecha enfermedad crónica (por ejemplo: sarcoidosis, TBC): realizar radiografía de tórax buscando adenopatías hiliares y prueba de tuberculina. Se debe tomar coprocultivo si hay síntomas gastrointestinales como diarrea, para descartar una infección por parásitos. Siempre considerar evaluación para enfermedad inflamatoria intestinal en caso de que se presenten este tipo de síntomas.

## Histopatología

Como se mencionó anteriormente, la muestra para el estudio histológico debe ser profunda e idealmente debe ser tomada en la etapa aguda de la enfermedad, cuando las lesiones muestran claramente una paniculitis septal. Los hallazgos más característicos en la histología son: pani-

culitis septal sin vasculitis, engrosamiento de los septos; infiltrado inflamatorio (lesión inicial: neutrófilos, muy raras veces puede haber eosinófilos; lesión tardía: linfocitos, histiocitos y células multinucleadas gigantes) (2,3).

Los granulomas radiales de Miescherson son relativamente específicos de la enfermedad, se caracterizan por ser acúmulos de histiocitos alrededor de hendiduras estrelladas (33,36). No está claro aún de donde provienen estas hendiduras, aunque algunos han considerado que son espacios linfáticos (2) y otros que se relaciona con células mieloides, ya que expresan mieloperoxidasa(2). La presencia de los granulomas de Miescher es constante en todos los estadios de la enfermedad (2), pero también se han descrito en otras entidades como el eritema indurado de Bazin, la necrobiosis lipoidica, el síndrome de Sweet y la enfermedad de Behçet (37).

En los estadios iniciales se observa septo edematoso y hemorragia, mientras que en los estadios finales se presenta una intensa fibrosis con granulación periseptal. En esta etapa final de la enfermedad es difícil diferenciar si la paniculitis es septal o lobular, por lo que es necesario que la biopsia sea tomada en etapas iniciales (1,36).

### Diagnósticos diferenciales

Los más comunes son: deficiencia de  $\alpha 1$  anti-tripsina, paniculitis histiocítica citofágica, necrosis grasa nodular, y lupus eritematoso profundo o paniculitis lúpica (3). Entre otras entidades menos comunes se destaca: el xantogranuloma necrobiótico, escleroderma, otras paniculitis, tromboflebitis superficial, granuloma anular subcutáneo, eritema nodoso leproso, enfermedad de Crohn y poliarteritis nodosa cutánea (3,38).

El síndrome de Sweet, el eritema indurado de Bazin y la necrobiosis lipoidica (que se presentan con granulomas) se consideran diagnósticos diferenciales histológicos (2). Es importante resaltar que entidades como la enfermedad de Behçet y la vasculitis nodular, producen lesiones clínicamente muy similares a un EN, pero que

difieren claramente por la histología (37). El EN puede simular condiciones como infecciones de tejidos blandos (celulitis), picaduras de insectos, enfermedades músculo-esqueléticas subagudas y trauma, que son entidades comúnmente vistas, mal diagnosticadas y mal tratadas por los médicos generales en los servicios de urgencias, retardando el diagnóstico de esta entidad (39).

### Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad tiene dos objetivos primordiales: aliviar el dolor y otros síntomas asociados y tratar la enfermedad de base (1). La primera medida que debe tomarse es el reposo en cama, y muchas veces éste es suficiente para aliviar los síntomas. Si no lo es, deben iniciarse salicilatos o AINES como indometacina a una dosis de 100 a 150 mg al día, oxifenbutazona 400 mg/día o naproxeno 500 mg al día, buscando analgesia. Siempre que se tenga una sospecha de enfermedad de Crohn se deben evitar los AINES, ya que pueden desencadenar crisis de la enfermedad (40-42).

Si las medidas anteriores son insuficientes para controlar la enfermedad, se debe iniciar manejo con yoduro de potasio en solución saturada (dos a 10 gotas tres veces al día en agua o jugo de naranja) o solución supersaturada a 400 a 900 mg/día, por un mes (43,44). Se desconoce el mecanismo de acción del yoduro de potasio, pero algunos creen que es un inhibidor de la quimiotaxis de neutrófilos (45), mientras que otros creen que actúa liberando heparina desde los mastocitos, siendo la heparina una supresora de reacciones de hipersensibilidad retardada (2). Siempre se debe vigilar la función tiroidea, ya que se ha visto algún riesgo de desarrollar trastornos de la función tiroidea como hiper o hipotiroidismo. Cabe resaltar que debe evitarse en mujeres embarazadas ya que puede inducir bocio fetal (46,47).

Los esteroides sistémicos pueden considerarse útiles en ciertos casos como: lesiones muy extensas, muy dolorosas, presencia de fiebre, síntomas constitucionales o artritis, aunque su uso aún es debatido (1). Se propone iniciar

prednisona a dosis de 40 a 60 mg al día, siempre excluyendo previamente una infección de base, especialmente una tuberculosis (1-3).

Otras opciones terapéuticas son:

- Esteroides intralesionales (acetónido de triamcinolona 5 mg/ml) en el centro de los nódulos (2).
- Colchicina a una dosis entre 0,6 y 1,2 mg dos veces al día, especialmente en EN asociado a enfermedad de Behçet (48).
- Hidroxicloroquina, 200 mg dos veces al día, como monoterapia (2).
- Para EN asociado a enfermedad inflamatoria intestinal se ha utilizado la ciclosporina A, talidomida o la hidroxicloroquina asociada a esteroides (3).
- En casos recalcitrantes que no respondan a terapias convencionales se han utilizado los agentes biológicos o anti TNF- $\alpha$  (inhibidores del factor de necrosis tisular). El TNF- $\alpha$  es un promotor de mediadores inflamatorios como leucotrienos, prostaglandinas, óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno. Además es un inductor de citoquinas 1, 6 y 8 y de factor estimulador de colonias de granulocitos (GM-CSF). Se han reportado casos de tratamiento exitoso con etanercept, infliximab y adalimumab, pero el infliximab ha sido el biológico con el que más experiencia se cuenta (49,50).

Se cree que la causa de las recurrencias del EN se deba principalmente a ingesta de medicamentos, infecciones estreptocócicas o enfermedades sistémicas de base. Es por esto que se ha propuesto como profilaxis la penicilina benzatínica, especialmente en casos asociados a infecciones estreptocócicas a repetición, de igual forma que en la enfermedad reumática o la faringitis por *Streptococcus*. Aun no está clara la dosis ni el tiempo de duración de la terapia (51).

### **Pronóstico**

Es una entidad benigna y autolimitada en la cual la gran mayoría de los casos tienen regresión es-

pontánea en tres a cuatro semanas y los casos más severos se considera que pueden llegar a durar hasta seis semanas. Es más común que se presenten las recaídas en el EN idiopático o el asociado a infecciones estreptocócicas y no estreptocócicas de tracto respiratorio superior. Las complicaciones de la enfermedad son poco comunes, aunque puede ser muy dolorosa pero en general no deja secuelas (1,2).

## **CONCLUSIONES**

El eritema nodoso es una entidad que se presenta frecuentemente asociada a múltiples enfermedades y a consumo de ciertos medicamentos. Tiene un buen pronóstico y su tratamiento es relativamente sencillo y poco costoso. Aunque no es muy frecuente, debe tenerse en cuenta como diagnóstico etiológico en pacientes con sintomatología de infección micótica.

## **REFERENCIAS**

1. Ríos Blanco JJ, Sendagorta Cudós E, González-Beato Merino MJ. Erythema nodosum. *Med Clin (Barc)* 2009;132(2):75-9.
2. Requena L, Yus ES. Erythema nodosum. *Dermatol Clin* 2008;26(4):425-38.
3. Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Fam Physician* 2007;75(5):695-700.
4. Requena L, Requena C. Erythema nodosum. *Dermatol Online J* 2002;8(1):4.
5. Soderstrom RM, Krull EA. Erythema nodosum. A review. *Cutis* 1978;21: 806-10.
6. Mana J, Marcoval J. Erythema nodosum. *Clin Dermatol* 2007;25(3):288-94.
7. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Pekmezci S, Demirkesen C, Ozturk R. Erythema nodosum:

- an experience of 10 years. *Scand J Infect Dis* 2004;36(6-7):424-7.
8. Kakourou T, Drosatou P, Psychou F, Aroni K, Nicolaidou P. Erythema nodosum in children: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(1):17-21.
  9. 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.
  10. Psychos DN, Voulgari PV, Skopouli FN, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Erythema nodosum: the underlying conditions. *Clin Rheumatol* 2000;19(3):212-6.
  11. 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.
  12. Chalmers RJG, Proctor SJ, Marks JM. Erythema nodosum and Hodgkin's disease. *Br J Dermatol* 1982;106:593-6.
  13. Weinstein A, Bujak D, Mittelman A, Davidian M. Erythema nodosum in a patient with renal cell carcinoma treated with interleukin 2 and lymphokine activated killer cells. *JAMA* 1987; 258:3120-1.
  14. Ginarte M, Toribio J. Association of Sweet syndrome and erythema nodosum. *Arch Dermatol* 2000;136:673-4.
  15. Salvatore MA, Lynch PJ. Erythema nodosum, estrogens, and pregnancy. *Arch Dermatol* 1980;116:557-8.
  16. Soria X, Sanmartín V, Martí RM, Baradad M, Casanova JM. Erythema nodosum associated with inflammatory tinea capitis (kerion celsi). *Actas Dermosifiliogr* 2008;99(4):319-21.
  17. Labbe L, Perel Y, Maleville J, Taïeb A. Erythema nodosum in children: a study of 27 patients. *PediatrDermatol* 1996;13:447-50.
  18. 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.
  19. Ohtake N, Kawamura T, Akiyama C, Furue M, Tamaki K. Unilateral plantar erythemanodosum. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:654-5.
  20. Joshi A, Sah SP, Agrawal S, Agarwalla A, Jacob M. Palmar erythema nodosum. *J Dermatol* 2000;27:420-1.
  21. Foti C, Diaferio A, Daddabbo M, Angelini G. *Tineabarbæ* associated with erythema nodosum in an immunocompetent man. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(3):250-1.
  22. Bassi N, Kersey P. Erythema nodosum complicating a case of kerioncelsi of the scalp due to *Trichophyton mentagrophytes*. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(5):621-2.
  23. Mata Zubillaga D, Suárez Amor O, Lapeña López de Armentia S, Rosón Varas M. Celso'skerion induced erythema nodosum. *An Pediatr (Barc)* 2008;69(1):98-9
  24. Braun-Falco M, Ring J. Nodular erythema as early sign of systemic aspergillosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(5):610-2.
  25. Braverman IM. Protective effects of erythema nodosum in coccidioidomycosis. *Lancet* 1999;353:168.
  26. Arsurá EL, Kilgore WB, Ratnayake SN. Erythema nodosum in pregnant patients with coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 1998;5:1201-03.
  27. Body BA. Cutaneous manifestations of systemic mycoses. *DermatolClin* 1996;14:125-35

28. Gutierrez Galhardo MC, de Oliveira Schubach A, de Lima Barros MB, Moita Blanco TC, Cuzzi-Maya T, Pacheco Schubach TM et al. Erythema nodosum associated with sporotrichosis. *Int J Dermatol* 2002;41(2):114-6.
29. Nuttall-Smith J. Pulmonary histoplasmosis accompanied by erythema nodosum. *Can Med Assoc J* 1956;74(1):59-60.
30. Gunby P. Rheumatologic symptoms can occur in histoplasmosis. *JAMA* 1980;244(18):2020.
31. Rosenthal J, Brandt KD, Wheat LJ, Slama TG. Rheumatologic manifestations of histoplasmosis in the recent Indianapolis epidemic. *Arthritis Rheum* 1983;26(9):1065-70.
32. Ozols II, Wheat LJ. Erythema nodosum in an epidemic of histoplasmosis in Indianapolis. *Arch Dermatol* 1981;117(11):709-12.
33. Medeiros AA, Marty SD, Tosli FE, Chin TDY. Erythema nodosum and erythema multiforme as clinical manifestations of histoplasmosis in a community outbreak. *N Engl J Med* 1966;.274:415-420.
34. Sellers TF, Price WN, Newberry WM Jr. An epidemic of erythema multiforme and erythema nodosum caused by histoplasmosis. *Ann Intern Med* 1965; 62: 1244-1262.
35. Alonso D, Muñoz J, Letang E, Salvadó E, Cuenca-Estrella M, Buitrago MJet al. Imported acute histoplasmosis with rheumatologic manifestations in spanish travelers. *J Travel Med* 2007;14(5):338-42.
36. Thurber S, Kohler S. Histopathologic spectrum of erythema nodosum. *J Cutan Pathol* 2006;33(1):18-26.
37. White WL, Wieselthier JS, Hitchcock MG. Panniculitis: recent developments and observations. *SeminCutan Med Surg*1996; 15: 278.
38. Yi SW, Kim EH, Kang HY, Kim YC, Lee ES. Erythema nodosum: clinicopathologic correlations and their use in differential diagnosis. *Yonsei Med J* 2007;48(4):601-8.
39. Hyland-McGuire P, Guly H. Erythema nodosum-diagnostic difficulties in the accident and emergency department. *J Accid Emerg Med* 1996;13(3):211-2.
40. Golding D. Treating erythema nodosum. *Br Med J* 1969;4:560-1.
41. Ubogy Z, Persellin RM. Suppression of erythema nodosum by indomethacin. *ActaDerm Venereol* 1982;62:265-7.
42. Lehman CW. Control of erythema nodosum with naproxen. *Cutis* 1980;26:66-7.
43. Schulz EJ, Whiting DA. Treatment of erythema nodosum and nodular vasculitis with potassium iodide. *Br J Dermatol* 1976;94:75-8.
44. Horio T, Imamura S, Danno K,Ofuji S. Potassium iodide in the treatment of erythema nodosum and nodular vasculitis. *Arch Dermatol* 1981;117: 29-31.
45. Honma K, Saga K, Onodera H, Takahashi M. Potassium iodide inhibits neutrophil chemotaxis. *ActaDermVenereol* 1990;70:247-9.
46. LeshnerJr JL, Fitch MH, Dunlap DB. Subclinical hypothyroidism during potassium iodide therapy for lymphocutaneous sporotrichosis. *Cutis* 1994; 53:128-30.
47. Courpotin C, Leger FA, Labrune B. Hypothyroidienseo-natale induite par la prise d'iodure de potassium durant la grossesse. *Nouv Presse Med* 1977;6: 4189-91.
48. Wallace SL. Erythema nodosum treatment with colchicine. *JAMA* 1967;202:1056.

49. Boyd AS. Etanercept treatment of erythema nodosum. *Skin med* 2007;6(4):197-9. . . . .
50. Ortego-Centeno N, Callejas-Rubio JL, Sanchez-Cano D, Caballero-Morales T. Refractory chronic erythema nodosum successfully . . . . .
51. Bhalla M, Thami GP. Prophylaxis of recurrent erythema nodosum with penicillin. *Dermatology* 2007;215(4):363-4.

