

Eritema nudoso

Erythema nodosum

DANIEL ASZ-SIGALL,* LIRIO LÓPEZ-GARCÍA,**
MA. ELISA VEGA-MEMIJE,*** ROBERTO ARENAS***

*Residente de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González

Residente de Medicina Interna, Hospital ABC, * Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González

RESUMEN

EL ERITEMA NUDOSO ES UN SÍNDROME REACCIONAL DE ETIOLOGÍA MÚLTIPLE Y LA VARIEDAD CLÍNICO-PATOLÓGICA MÁS FRECUENTE DE LAS PANICULITIS. SE PRESENTA CON NUDOSIDADES ERITEMATOSAS, CALIENTES Y DOLOROSAS, GENERALMENTE SIMÉTRICAS, QUE PREDOMINAN EN LA REGIÓN ANTERIOR DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES. LA ETIOLOGÍA ES MULTIFACTORIAL, PRINCIPALMENTE INFECCIOSA; LA PATOGENIA NO ESTÁ BIEN ESTABLECIDA. EL TRATAMIENTO DEBE DIRIGIRSE A LA ETIOLOGÍA SI ES IDENTIFICABLE.

PALABRAS CLAVE: ERITEMA NUDOSO, PANICULITIS

ABSTRACT

ERYTHEMA NODOSUM IS A MULTI-ETIOLOGICAL SYNDROME AND THE MOST FREQUENT CLINICO-PATHOLOGICAL VARIANT OF PANICULITIS. THE DISORDER IS A CUTANEOUS REACTION WITH SYMMETRICAL, TENDER, ERYTHEMATOUS, WARM LESIONS, USUALLY AFFECTING THE ANTERIOR ASPECT OF LOWER EXTREMITIES. INFECTIONS ARE THE MAIN ETIOLOGY; ALTHOUGH MULTIPLE CAUSAL AGENTS HAVE BEEN IDENTIFIED, PATHOGENESIS IS STILL UNKNOWN. TREATMENT SHOULD BE DIRECTED TO THE UNDERLYING ETIOLOGY IF IDENTIFIED.

KEY WORDS: ERYTHEMA NODOSUM, PANICULITIS.

Introducción

El eritema nudoso (EN) es un cuadro dermatológico por lo general clínicamente fácil de diagnosticar pero difícil de interpretar tanto por el dermatólogo como por el internista, el pediatra o el infectólogo.¹ Se puede definir como un síndrome de hipersensibilidad de etiología múltiple y cuya patogénesis no está bien establecida.^{2,3}

Se presenta como un proceso inflamatorio agudo con nudosidades que predominan en áreas extensoras de las extremidades inferiores.^{3,4,5,6} Las lesiones tienden a involucinar espontáneamente sin dejar ningún tipo de cicatriz, ulceración o atrofia, y son en ocasiones recurrentes.^{4,5,7} Es la variante clínico-patológica más frecuente de la paniculitis septal y ésta constituye un grupo de enfermedades en las que existe un proceso inflamatorio del tejido celular subcutáneo.^{2,4,5,7,8}

El término *nudosidad* no es universalmente aceptado, pues muchos libros clásicos en dermatología llaman a las lesiones nódulos inflamatorios; en el presente trabajo utilizaremos el término nudosidad, que corresponde a las expresiones *nudosity* en inglés y *nodosités* (*erythème noueux*) en francés.

Datos históricos

El eritema nudoso fue descrito por primera vez en 1798 por Willan dentro de su clásica monografía sobre los eritemas. En 1842, Wilson lo consideró parte del eritema multiforme y lo mismo hicieron Kapósi, Besnier y Darier; sin embargo, Lortat-Jacob los separó definitivamente. En 1860, Hebra amplió las características clínicas de la dermatosis y describió el cambio de coloración que se presenta en las diferentes etapas, retomando el término *dermatitis contusiforme* propuesto por Troussseau.^{4,5}

Desde 1914, Gougerot lo incluyó en las hipodermitis, y a partir de entonces numerosos autores lo relacionaron con la tuberculosis. En 1938 se realizó en Estrasburgo una reunión entre dermatólogos (Pautrier) y pediatras (Debré); no

CORRESPONDENCIA:

Departamento de Dermatología,
Hospital General Dr. Manuel Gea González,
Calzada de Tlalpan 4800,
Col. Toriello Guerra, CP 14000, Tlalpan, México, DF.

hubo acuerdo entre ambas partes respecto a la etiología; sin embargo, los primeros propusieron que se trataba de un síndrome no siempre relacionado con *M. tuberculosis*.¹

Datos epidemiológicos

La frecuencia varía de acuerdo con la edad, factores raciales y geográficos. Se ha descrito una incidencia anual de aproximadamente 1-5/100 000.^{3, 4, 5}

Puede ocurrir a cualquier edad, aunque la mayoría de los casos se presentan entre la segunda y cuarta décadas de la vida, con un pico de incidencia entre los 20 y 30 años. Es más frecuente en el sexo femenino y tiene una distribución similar en ambos sexos cuando se presenta antes de la pubertad.⁹ No existe diferencia entre áreas rurales y urbanas.⁴
⁵ La mayoría de los casos ocurren durante la primera mitad del año, lo cual se ha relacionado con una mayor incidencia de infecciones por estreptococo.^{4, 7}

Vega y cols., en un estudio clínico patológico de 320 casos de pacientes con paniculitis, describieron el eritema nudoso como la paniculitis más frecuente en 41% de los casos, con una relación mujer-hombre de 7.4:1.^{6, 8}

Etiología

El eritema nudoso se asocia a una gran variedad de padecimientos. La causa más frecuente es infecciosa (62-77%).^{8, 10} Otras causas incluyen fármacos, enfermedades sistémicas y procesos malignos (Cuadro 1).^{2, 4, 5, 6}

De las causas infecciosas, la faringitis estreptocócica es la más frecuente en todo el mundo.^{3, 11} Existe por lo general una relación directa entre un episodio previo de infección de vías aéreas superiores provocada por un estreptococo β hemolítico del grupo A y el EN. Se presenta principalmente en niños y adultos jóvenes donde las lesiones cutáneas aparecen de dos a tres semanas después del cuadro de faringitis y se acompañan de una elevación de los títulos de antiestreptolisina O.¹⁰ La prueba intradérmica con los antígenos de estreptococo es generalmente positiva. Sin embargo, en el momento en que aparecen las nudosidades pueden ya no ser detectables microorganismos en el exudado faríngeo.^{4, 5} También se ha informado la asociación entre infecciones y casos familiares.⁴

Se han propuesto diferentes clasificaciones para agrupar los distintos agentes etiológicos; sin embargo, la causa permanece desconocida entre 16 a 72%. En estos casos se debe realizar un seguimiento de los pacientes, ya que el EN suele preceder por meses o años a enfermedades sistémicas como sarcoidosis, micosis respiratorias y medicamentos, entre otras.^{3, 4, 5}

No hay consenso universal en cuanto a su clasificación. Shojoanía³ agrupa las causas según su asociación con adenopatía hilar o a manifestaciones gastrointestinales (Cuadro 2):

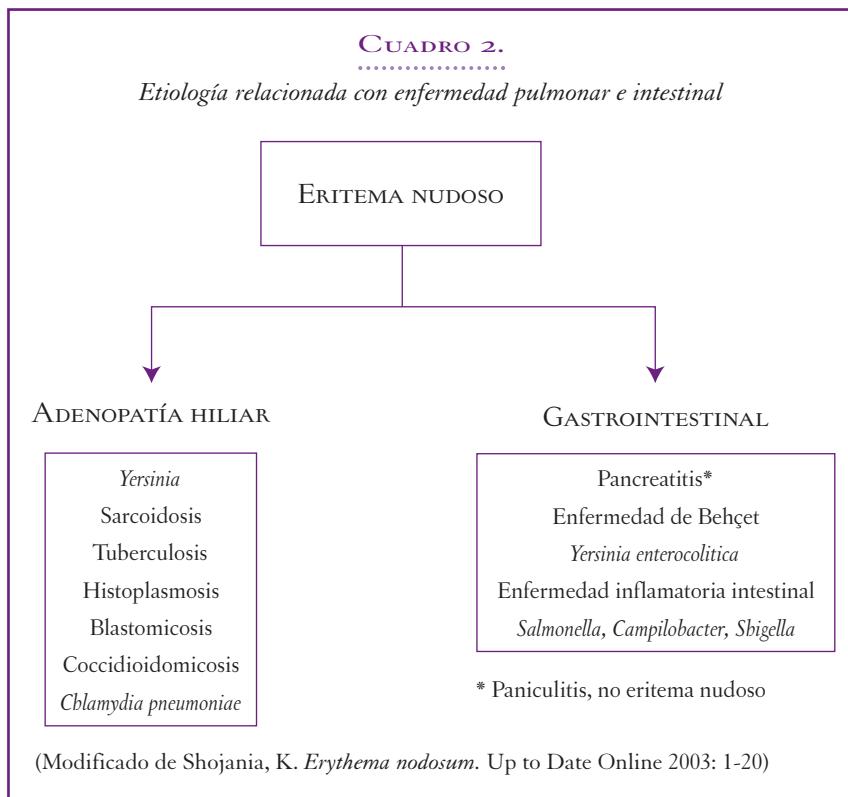
CUADRO 1.

Agentes etiológicos

Etiología

Infecciones bacterianas

<i>Streptococcus</i>	Protozoarios
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Toxoplasmosis
<i>Yersinia</i>	Ancilostomiasis
<i>Salmonella</i>	Amibiasis
<i>Campylobacter</i>	Giardiasis
<i>Brucella</i>	Ascaris
<i>B. tularensis</i>	Tuberculosis
<i>Treponema pallidum</i>	Lepra
<i>Meningococcus</i>	Fármacos
<i>Corynebacterium</i>	Omeprazol
<i>Propionibacterium acnes</i>	Sulfas
<i>Shigella</i>	Bromuros
<i>N. gonorrhoeae</i>	Yoduros
<i>Chlamydia psittaci</i>	Anticonceptivos orales
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Minociclina
Fiebre Q	Sales de oro
Linfogranuloma venéreo	Penicilina
Micobacterias atípicas	Salicilatos
Leptospira	Clorotiazidas
Virales	Fenitoína
Mononucleosis	Vacuna hepatitis B
Hepatitis B	Nitrofurantoína
Nódulo de los ordeñadores	D-Penicilamina
Herpes tipo 1 y 2	Talidomida
Citomegalovirus	Isotretinoína
Parotiditis	Interleucina 2
Fúngicas	Otros
Dermatofitos (querión)	Sarcoidosis
Blastomicosis	Colitis ulcerativa
Histoplasmosis	y enfermedad de Crohn
Coccidioidomicosis	Diverticulosis colónica
Esporotricosis	Sprue celiaco
Aspergilus	Síndrome de Behçet
	Síndrome de Reiter
	Síndrome de Sjögren
	Embarazo
	Arteritis de Takayasu
	Nefropatía por IgA
	Hepatitis crónica activa



1. Eritema nudoso asociado a adenopatía hilar

1.1. *Sarcoidosis*. Se considera la enfermedad clásica dentro de esta categoría, cuya prevalencia varía geográficamente, presentándose con mayor frecuencia en población europea y norteamericana. Se define como una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida, que afecta principalmente pulmón, ojo, piel, ganglios mediastinales y periféricos.¹² Parece relacionarse con una producción alterada de FNT- α secundaria a un polimorfismo del gen promotor de esta citocina.¹³ Las lesiones cutáneas se clasifican como no específicas (eritema nudoso) y específicas, que consisten en pequeñas pápulas, nódulos o placas que afectan principalmente cara, tronco y rodillas. La presencia de estas lesiones granulomatosas acompañadas de eritema nudoso orienta mucho el diagnóstico.¹² La presencia de nudosidades en sarcoidosis se considera de buen pronóstico.^{3,14}

El síndrome de Lofgren se define con la tríada adenopatía hilar, poliartritis aguda y eritema nudoso. Afecta principalmente a mujeres con un alelo HLA-DR3 con involucro de múltiples articulaciones. Generalmente es autolimitado y las nudosidades desaparecen en un periodo de semanas a meses. Este síndrome también se ha asociado a linfoma, tuberculosis, infecciones estreptocócicas, coccidioidomycosis e histoplasmosis.^{3,4,5}

1.2. *Tuberculosis*. Se presenta más en niños y generalmente indica una infección pulmonar primaria (adenopatía hilar);^{3,4,5,10} sin embargo, en un estudio de 84 pacientes en México no se encontró ningún caso relacionado con esta entidad.⁶ En otros estudios se encontró una frecuencia de 12.3% en Tailandia;⁹ en España, en 45 niños, la tuberculosis fue la etiología más frecuente hasta 1991 (30%), y posteriormente no se ha observado ningún caso.¹⁵

1.3 *Coccidioidomycosis*. El eritema nudoso asociado a esta micosis pulmonar ocurre en 5% de los casos, aumenta de 15 a 40% en pacientes con enfermedad aguda sintomática. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes de raza blanca y se considera un factor independiente de buen pronóstico para el riesgo de enfermedad crónica o diseminada.^{3,16}

1.4. *Histoplasmosis*. El EN se presenta entre la primera y la segunda semanas de la enfermedad, aunque en algunas ocasiones las lesiones cutáneas pueden preceder a las manifestaciones pulmonares.^{3,17}

1.5. *Infección por Clamydia*. Se asocia principalmente a *C. pneumoniae*; sin embargo, se han comunicado algunos casos aislados secundarios a *C. trachomatis* y linfogranuloma venéreo.^{3,18}

1.6. *Infecciones por Yersinia*. Fue descrita por primera vez en 1970 como causa de eritema nudoso y se considera una causa común en el norte de Europa. Se puede presentar adenopatía hilar con o sin manifestaciones gastrointestinales, y el diagnóstico definitivo requiere pruebas serológicas para anticuerpos contra *Yersinia*.^{3,19}

2. Eritema nudoso asociado a síntomas gastrointestinales

2.1. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. El EN es la manifestación cutánea más frecuente en este padecimiento. Hay una mayor asociación entre colitis ulcerativa y EN que con la enfermedad de Crohn. Las lesiones en piel aparecen al mismo tiempo o preceden a las manifestaciones gastrointestinales.^{4,20}

El tratamiento dirigido a la enfermedad intestinal suele resolver la dermatosis; sin embargo, para lesiones cutáneas resistentes se ha sugerido el uso de corticoides sistémicos y yoduro de potasio.^{3,20,21}

2.2. *Enfermedad de Beçet*. Esta enfermedad puede causar manifestaciones mucocutáneas y gastrointestinales similares a la enfermedad de Crohn y puede ser desencadenado por agentes infecciosos. Suele presentarse EN, aunque algunos autores las consideran lesiones parecidas y han descrito histológicamente paniculitis lobular acompañada de vasculitis leucocitoclástica o linfocítica.^{3, 4}

2.3. *Gastroenteritis bacteriana*. Se han documentado casos de EN relacionados con infecciones gastrointestinales por *Salmonella*, *Campylobacter* y *Shigella*.^{3, 22, 23}

2.4 *Pancreatitis y cáncer de páncreas*. Se presenta con mayor frecuencia en alcohólicos durante un episodio de pancreatitis aguda. En realidad, la paniculitis pancreática es una paniculitis donde la mayoría de los casos simulan EN, pero la histopatología es característica y específica.^{3, 20, 24}

Hay numerosas entidades que pueden asociarse a este síndrome y no están incluidas en esta clasificación. Nosotros las reunimos en los siguientes grupos:

Embarazo y anticonceptivos orales. Se han reportado casos de EN recurrente relacionados con embarazos subsecuentes y uso de terapia hormonal de reemplazo.⁶ Actualmente se considera una complicación rara por el uso de anticonceptivos orales combinados, que se presenta cuando los niveles de estrógenos de estos medicamentos son mayores que los niveles fisiológicos del organismo.^{4, 5, 25, 26}

Medicamentos. Son causa frecuente de EN. Los más involucrados incluyen sulfas, bromuros, yoduros y anticonceptivos orales; también se han mencionado la terapia antituberculosa y el ácido *all-trans*-retinoico.^{3, 4, 5, 27, 28, 29, 30}

Eritema nudoso leproso. Es una manifestación dermatológica de la reacción leprosa tipo II, que consiste en un proceso vascular mediado por complejos inmunes, relacionado con la destrucción de *Mycobacterium leprae*^{3, 4, 5} y también con el tratamiento antileproso u otros fármacos (yoduros, bromuros). Se presenta hasta en 50-60% de los pacientes con lepra lepromatosa y casos subpolares; según algunos autores también se presenta en casos *borderline*.³¹

Tiene características clínicas muy especiales; las manifestaciones cutáneas son más extensas, con frecuencia afectan tronco, cara y extremidades superiores, es más inflamatorio y es tan recidivante que puede conllevar hipodermitis fibrosantes.^{1, 32} Hay manifestaciones extracutáneas como síntomas generales, neurales y viscerales.^{31, 32} Existe una forma clínica muy rara descrita por Harter, el eritema nudoso-necrosante, que se manifiesta por nudosidades gigantes con un desprendimiento epidérmico central que se transforma en escara dando lugar a una ulceración y luego

a una cicatriz.³² En la histología se observan vasculitis intensa con infiltrado de neutrófilos, linfocitos, y con frecuencia se observan histiocitos espumosos que contienen bacilos. Afecta hipodermis y los vasos pueden presentar necrosis fibrinoide en sus paredes y trombos luminares.^{4, 5} En países como México, un eritema nudoso de repetición es igual a lepra mientras no se demuestre lo contrario.³²

Misceláneas. Existen muchas otras, como el sprue celiaco, en dermatofitosis como el querión de Celso e incluso ante terapias alternativas como el uso de *Echinacea herbal* usada en el tratamiento de infecciones respiratorias (ver Cuadro 1).³³⁻³⁷

Fisiopatología

El EN se considera una respuesta de hipersensibilidad a una gran variedad de estímulos (antígenos) que originan la formación de complejos inmunes depositados en las paredes de los vasos sanguíneos septales de la hipodermis. Hay casos en que existen inmunocomplejos circulantes y activación del complemento.

Se considera que la hipersensibilidad retardada tipo IV juega un papel importante en la patogénesis. Existen reportes de porcentajes elevados de radicales libres de oxígeno producidos por los neutrófilos activados en sangre periférica; el porcentaje de éstos correlaciona con la severidad clínica del cuadro. Otros mediadores involucrados incluyen la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa II (TNF- α II); este último juega un papel importante en la fisiopatología de la sarcoidosis.^{4, 5}

No se sabe la causa de predilección del EN para presentarse en extremidades inferiores. Se piensa que diversos factores como el riego sanguíneo, efectos gravitacionales del sistema venoso y el tipo de sistema linfático en esas áreas intervienen en este mecanismo.⁴

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico característico consiste en la aparición súbita de nudosidades de aproximadamente 1 a 5 cm de diámetro; son levantamientos mal definidos, eritematosos, profundos, más bien palpables que visibles, calientes y dolorosos, que duran días o semanas y son resolutivos.

Se localizan de manera bilateral en las porciones extensoras de las extremidades inferiores, afectando principalmente rodillas y tobillos aunque pueden presentarse de forma diseminada (Figura 1).^{2, 3, 4, 8, 31} Pueden confluir formando placas eritematosas y en raras ocasiones se afectan otras localizaciones como tronco, extremidades superiores, cuello

y cara.^{2, 3, 4, 31} (Figura 2). Al inicio presentan una coloración rojo brillante y proyectan ligeramente sobre la piel; posteriormente se aplatan tomando un tinte purpúrico y finalmente dejan una apariencia amarillo-verdosa (eritema contusiforme).

Las nudosidades se resuelven espontáneamente entre tres y seis semanas sin dejar cicatriz, ulceración o atrofia y las recurrencias son raras en la mayoría de las enfermedades.^{2, 3, 4, 5, 6} Los brotes agudos pueden asociarse a signos inflamatorios sistémicos, como fiebre de 38 a 39°C, fatiga, malestar general, artralgias, cefalea, dolor abdominal, vómito o diarrea.^{2, 3, 4, 5} Puede acompañarse de lesiones epiesclerales y conjuntivitis flichtenular. Otras manifestaciones poco comunes incluyen linfadenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia y pleuritis.^{4, 5}

Variantes clínicas

Requena^{4, 5} menciona las siguientes variantes clínicas: *a)* eritema nudoso migratorio; *b)* paniculitis nodular migratoria subaguda; y *c)* eritema nudoso crónico.

El EN *migrans* fue descrito en 1954 por Bafverstedt como una entidad clínicamente distinta al eritema nudoso clásico pero con las mismas alteraciones histopatológicas. Se presenta con una distribución unilateral en la cara lateral de las extremidades inferiores y se caracteriza por placas eritematosas escasas, indoloras y con borde brillante, que se extienden hacia la periferia respetando el centro de color amarillento.^{4, 5}

La paniculitis nodular migratoria subaguda fue descrita en 1956 por Vilanova y Piñol como una variante de las paniculitis septales, que clínica e histológicamente difiere del eritema nudoso clásico. Fine y Meltzer denominaron eritema

nudoso crónico a las lesiones previamente descritas como eritema nudoso *migrans* o paniculitis nodular migratoria subaguda.^{4, 5, 6}

Algunos autores consideran en la actualidad el eritema nudoso migratorio y el eritema nudoso crónico como dos entidades clínico-patológicas distintas. Las bases para esta diferenciación tanto clínicas (duración, morfología, número, localización, simetría, patrón de extensión y manifestaciones sistémicas asociadas) como histopatológicas (el eritema nudoso *migrans* muestra engrosamiento de los septos de la grasa subcutánea, abundantes granulomas que contienen células gigantes multinucleadas, tejido de granulación y proliferación de capilares en la separación entre septos y lóbulos de grasa sin evidencia de flebitis, mientras que en el eritema nudoso crónico se observa un menor grado de engrosamiento de los septos y una menor cantidad de infiltrado inflamatorio con presencia de flebitis y extravasación de eritrocitos).^{4, 5, 6} Se piensa que ambos procesos son expresión de diferentes estadios de un mismo padecimiento y no dos entidades clínico-patológicas distintas.⁴

Hay una variante rara en niños y adultos jóvenes, relacionada con la actividad física. Se describen nudosidades dolorosas unilaterales que afectan únicamente palmas y plantas.^{4, 5}

Exámenes de laboratorio

En la evaluación inicial deben considerarse los siguientes estudios de laboratorio y gabinete: biometría hemática, velocidad de sedimentación globular (VSG), títulos de antiestreptolisina-O, examen general de orina, exudado faríngeo, placa de tórax, PPD y prueba de embarazo.^{2, 4}

Los niveles de antiestreptolisina-O elevados se presentan en casos de faringitis por estreptococo y deben realizar-



Figura 1. Topografía característica: nudosidades que afectan la región anterior de las extremidades inferiores.



Figura 2. Topografía atípica de eritema nudoso: Manifestación de reacción leprosa tipo II.

se entre dos a cuatro semanas después de la infección.^{3,4} Se recomienda tomar un exudado faríngeo aunque no existan datos clínicos de infección.³ La VSG normalmente se encuentra elevada, aunque puede encontrarse dentro de rangos normales en 15 a 40% de los casos o cuando remiten las lesiones cutáneas; en lepra, los niveles son particularmente elevados y persistentes. Se ha visto que en niños el nivel de VSG se correlaciona con el número de lesiones.³

Debe realizarse una placa de tórax para descartar enfermedad pulmonar (sarcoidosis, tuberculosis o alguna infección fúngica).^{3,4} Dentro de la evaluación de un paciente con eritema nudoso debe realizarse una historia clínica completa, con principal énfasis en padecimientos previos, medicamentos, viajes recientes, mascotas e historia familiar.^{4,5}

Histopatología

De acuerdo con su patrón histopatológico primario, las paniculitis pueden clasificarse en (Cuadro 3): 1) paniculitis septal sin vasculitis; 2) paniculitis septal con vasculitis; 3) paniculitis lobular sin vasculitis; y 4) paniculitis lobular con vasculitis.² El EN es la principal causa de una paniculitis septal sin vasculitis.^{2,3,4,38} Abulafia coloca el EN entre las vasculitis nodulares y señala que el proceso se inicia con

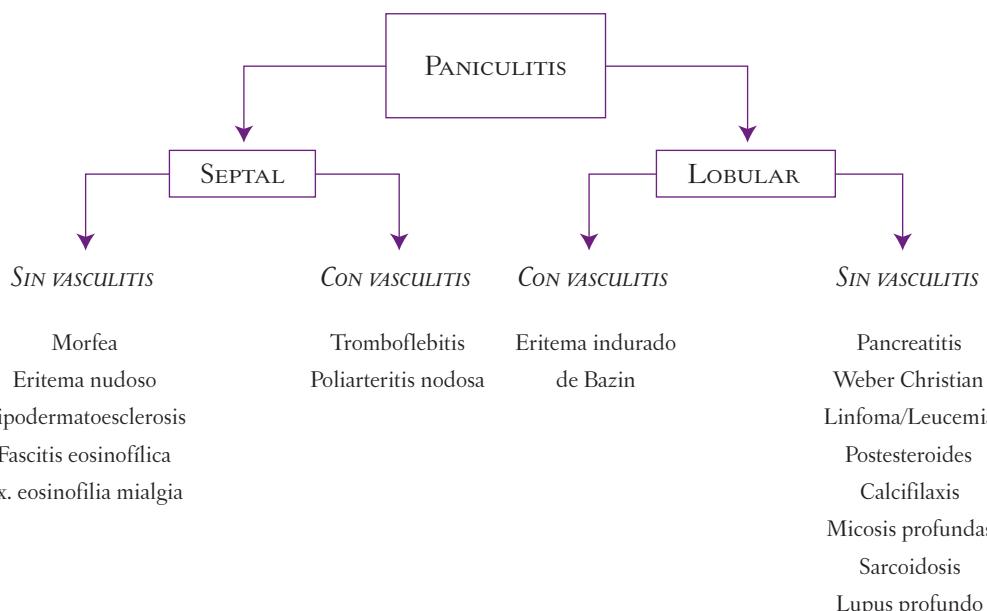
capilaritis de los tabiques y púrpura intersticial hipodérmica que determina los cambios sucesivos de color en la superficie cutánea, fenómeno que explica la denominación de dermatitis contusiforme.^{39,40}

En la histopatología se observa un infiltrado inflamatorio a nivel septal que varía dependiendo de la evolución de la lesión. En las lesiones iniciales, el edema, la hemorragia y los neutrófilos son los responsables del engrosamiento septal subcutáneo, que se extiende hacia áreas periseptales de los lóbulos de grasa (Figura 3). Se observa un infiltrado perivascular superficial y profundo, compuesto principalmente por linfocitos. En raras ocasiones puede observarse un infiltrado por eosinófilos.⁴

En las lesiones tardías, el infiltrado inflamatorio es difuso, existe un engrosamiento septal intenso (Figura 4). En la evolución de la paniculitis, los septos se vuelven fibróticos y son sustituidos por granulomas, y los lóbulos de grasa son reemplazados por el engrosamiento septal. El tejido subcutáneo se observa fibrótico y lleno de procesos granulomatosos. Con el tiempo, a pesar de la fibrosis, las lesiones se resuelven sin dejar atrofia o cicatriz.^{4,5}

El EN puede dividirse histológicamente en EN típico con capilaritis universal; EN con flebocapilaritis; granulo-

CUADRO 3.
Clasificación histológica de las paniculitis



(Modificado de Shojania, K. *Erythema nodosum*. Up to Date Online 2003: 1-20)

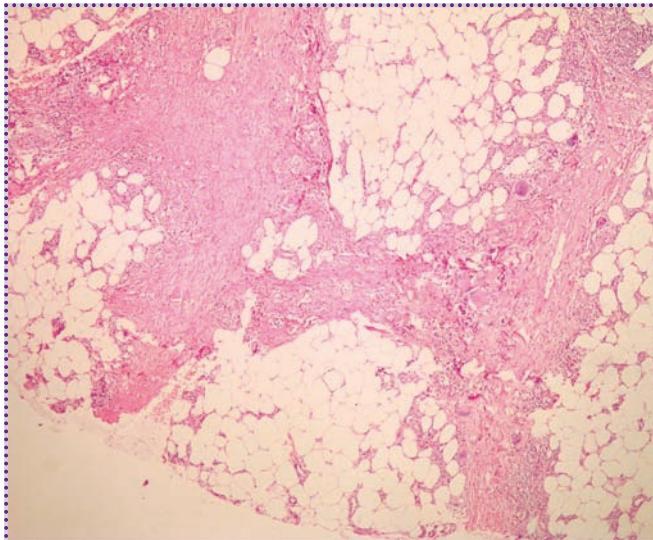


Figura 3. Paniculitis septal. Engrosamiento de las fibras de colágeno en el septo con vasos dilatados y presencia de infiltrado inflamatorio (HE 10x).

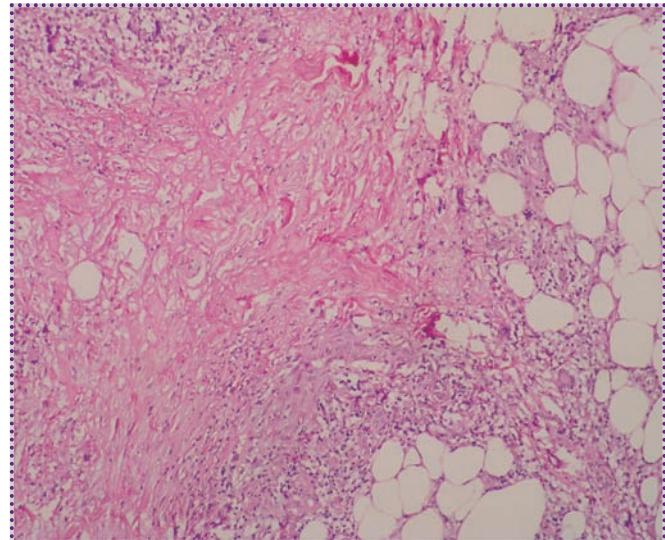


Figura 4. Detalle de paniculitis septal con infiltrado inflamatorio de linfocitos, eosinófilos, histiocitos y formación de células gigantes (HE 40x).

mas radiados de Miescher; y EN con angeitis necrosante y necrosis fibrinoide.¹ De acuerdo con Requena y Requena, los granulomas de Miescher consisten en pequeños acúmulos nodulares de histiocitos que rodean una fisura que se describe *en forma de banana*. En lesiones iniciales se han descrito estos granulomas esparcidos entre los septos y rodeados por neutrófilos, mientras que en lesiones tardías los histiocitos coalescen formando células gigantes multinucleadas.^{4,5} Según los mismos autores, otra evidencia histopatológica del EN es la ausencia de vasculitis, aunque en algunos casos raros puede llegar a observarse vasculitis necrotizante de pequeños vasos con necrosis fibrinoide de las paredes a nivel septal.⁴

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico es principalmente clínico y debe confirmarse con un estudio histopatológico (Cuadro 4), sobre todo en casos atípicos, por ejemplo en lesiones extensas, en pacientes sin manifestaciones en miembros inferiores, ante persistencia por más de ocho semanas o ulceración de las mismas.³ Se recomienda realizar en forma simultánea la toma de biopsia y los estudios de laboratorio y gabinete.

El diagnóstico diferencial clínico e histopatológico debe realizarse con otras formas de paniculitis, como el eritema indurado de Bazin, la enfermedad de Weber-Christian, las infecciones subcutáneas (bacterias u hongos), la tromboflebitis superficial, las vasculitis cutáneas y el granuloma anular subcutáneo.^{3,24}

El eritema indurado de Bazin o tuberculosis nodular profunda fue considerado durante mucho tiempo como una manifestación de hipersensibilidad al bacilo de Koch; sin embargo, con estudios de PCR (reacción en cadena de polimerasa) se han demostrado lesiones habitadas.⁸ Clínicamente, las lesiones se presentan en regiones posteriores de piernas, con lesiones persistentes de más de ocho semanas que generalmente se ulceran e involucionan dejando una cicatriz atrófica. Por histopatología se observa una paniculitis lobular de tipo granulomatoso.^{3,4,24}

La paniculitis de Weber-Christian o paniculitis nodular febril recurrente se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes de raza blanca y se caracteriza por lesiones dolorosas asociadas a fiebre, artralgias y mialgias.^{3,24,41} Las lesiones cutáneas también se pueden observar en tórax posterior, abdomen, mamas, cara y mejillas, así como en órganos internos. Es una paniculitis lobular con tres estadios; en el primero hay un infiltrado de neutrófilos y degeneración grasa; en el segundo, una invasión de macrófagos; y en el tercero, fibrosis.² La mayor parte de los autores no lo consideran una entidad independiente, sino una manifestación de otros padecimientos como la paniculitis por deficiencia de α_1 -antitripsina y linfomas.^{4,5} No existe tratamiento específico y se han utilizado, con resultados variables, tetraciclinas, esteroides, talidomida, anfotericina B, antimálaricos e inmunosupresores.⁴¹

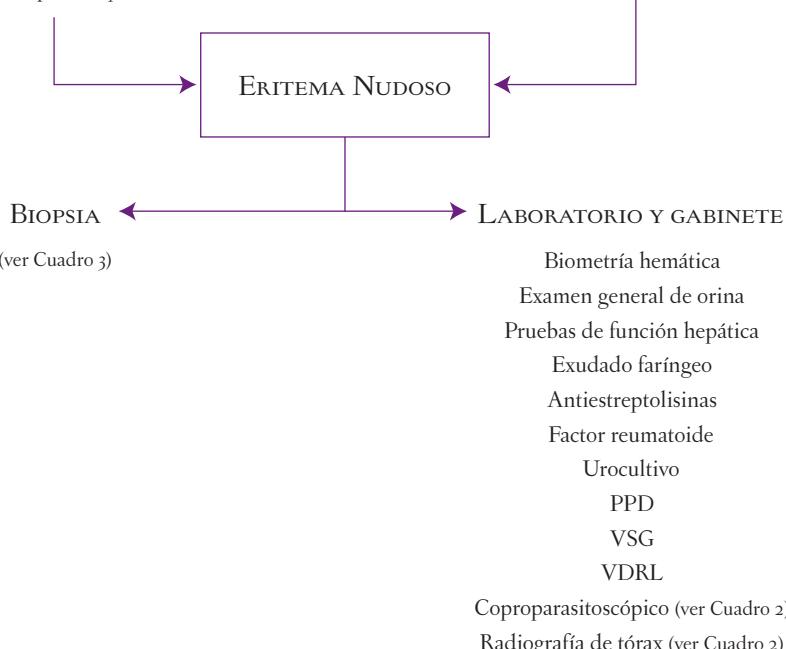
La tromboflebitis superficial se manifiesta por placas fibrosas e irregulares que suelen localizarse en regiones la-

CUADRO 4.*Abordaje inicial del eritema nudoso***HISTORIA CLÍNICA**

Edad
Sexo
Síntomas
Enfermedades sistémicas
Número y duración de los brotes
Duración
Tratamientos previos y actuales

EXPLORACIÓN FÍSICA

Topografía
Morfología
Número
Simetría



VSG=Velocidad de sedimentación globular; PPD = Derivado proteico purificado

terales de miembros inferiores. A la histología se observa trombosis luminal e infiltrado inflamatorio en la pared de la vena. El proceso es más vascular que un daño al tejido adiposo.^{4,5}

La poliarteritis nodosa puede presentarse como nódulos eritematosos en las extremidades inferiores, aunque el área afectada generalmente presenta lívido reticular y las lesiones se presentan ulceradas. La histopatología muestra una vasculitis de medianos vasos y arteriolas a nivel septal de la hipodermis. Los vasos afectados se observan con pared engrosada y la íntima presenta un aro eosinófilo de necrosis fibrinoide, dando una imagen de tiro al blanco. Este padecimiento es un proceso vascular con poco o ningún infiltrado inflamatorio en los septos y lóbulos adyacentes.⁴

El lupus profundo tiene tendencia a localizarse en cara, brazos, tronco y piel cabelluda. Se manifiesta por placas eritemato-induradas, asintomáticas, que dejan lesiones depri midas o fóveas. Se pueden acompañar de lesiones discoïdes y rara vez evolucionan a lupus sistémico. Hay una paniculitis de predominio lobular; puede haber involucro septal, sin una verdadera vasculitis.⁵

En el síndrome de Sweet, la asociación con EN es poco clara. Ambos padecimientos parecen tener algún tipo de mecanismo común dentro de su patogénesis (Sweet clásico).^{4,5} Dependiendo de su etiología, se clasifica en clásico (infecciones y enfermedad inflamatoria intestinal), paraneoplásico e inducido por fármacos. Las manifestaciones incluyen fiebre, leucocitosis, neutrofilia, placas infiltradas y

edematosas localizadas en extremidades, cuello y cara. A la histopatología se observa un infiltrado dérmico de neutrófilos que en ocasiones afecta tejido celular subcutáneo.⁴² El padecimiento suele resolverse en semanas o meses sin tratamiento. Pueden utilizarse corticosteroides, sulfas, colquicina y yoduro de potasio.²⁰

Diferentes cuadros clínicos pueden presentar lesiones que simulan eritema nudoso, como el linfoma cutáneo de células B, que puede aparecer con lesiones induradas eritematosas que afectan extremidades inferiores. Por histopatología se observan linfocitos atípicos con núcleos hiperchromáticos y múltiples mitosis a nivel septal y lobular.⁴ Sin embargo, también se ha informado EN concomitante a linfoma no-Hodgkin.⁴³

La morfea profunda se localiza fundamentalmente en hombros, tronco y extremidades superiores; se manifiesta por placas o lesiones nodulares induradas que crecen progresivamente o permanecen estables y dejan al resolverse atrofia e hiperpigmentación. En la histopatología hay una pancitulitis septal con necrosis grasa, sin vasculitis.⁴

Los nódulos reumátoides se localizan en codos y dedos, son profundos, firmes, sin cambios en la piel suprayacente y duran meses o años. En la histopatología hay granulomas necrobióticos en palizada.⁵

La erisipela y la celulitis son procesos infecciosos estreptocócico y estafilocócico de localización dermoepidérmica e hipodérmica, respectivamente, que pueden dar lugar a placas eritemato-edematosas, calientes, rojas y brillantes o zonas edematosas e infiltradas.³²

La artritis séptica generalmente se presenta en forma unilateral y monoarticular, y se caracteriza por eritema, dolor, inflamación y limitación del movimiento en el área afectada, acompañada de fiebre y ataque al estado general. Los principales microrganismos involucrados incluyen: estreptococo del grupo A, *S. aureus*, *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. El cultivo de líquido sinovial es positivo en 75% de los casos. El tratamiento incluye antibióticos sistémicos y drenaje quirúrgico.^{44,45}

Tratamiento

El padecimiento es generalmente autolimitado o se resuelve tratando el problema de base, por lo que el reposo en cama puede llegar a ser lo más recomendable. En algunos casos se requiere el uso de antinflamatorios no esteroideos como la indometacina en dosis de 100 a 150 mg/d o el naproxeno 500 mg/d, que controlan los síntomas.^{2,4}

Si las lesiones persisten por más tiempo se recomienda yoduro de potasio en una dosis de 400 a 900 mg/d o una

solución saturada de yoduro de potasio de 2 a 10 gotas en un vaso de agua o jugo de naranja tres veces al día. No se sabe como actúa, pero al parecer promueve la liberación de heparina de los mastocitos e inhibe la quimiotaxis de neutrófilos. Está contraindicado en el embarazo, ya que puede producir bocio en el feto.^{2,3,4} Los glucocorticoides rara vez son necesarios. Se ha utilizado prednisona en dosis de 40 mg/d o inyecciones intralesionales de triamcinolona 5 mg/ml. Otros tratamientos incluyen la colquicina 0.6 a 1.2 mg dos veces al día y la hidrocloroquina 200 mg dos veces al día.^{3,4} El EN en la reacción leprosa se trata con talidomida; también se pueden utilizar colquicina o pentoxifilina.³¹

Pronóstico

La mayoría de los casos remiten espontáneamente en tres a cuatro semanas. Los casos graves pueden durar hasta seis semanas. Las recidivas son raras, dependen de la etiología de base y se presentan principalmente cuando es idiopático o por infecciones de vías aéreas superiores, tanto estreptocócicas como no estreptocócicas.^{2,4} Las complicaciones son raras. Se han informado casos de neuritis del nervio óptico y un caso con hepatitis C crónica que, secundario al cuadro agudo de EN, presentó reactivación de la replicación viral.^{4,5} En lepra el eritema nudoso de repetición puede llevar a amiloidosis renal y hepática.³²

REFERENCIAS

1. Saúl A. Eritema nudoso. Dermatología Rev Mex 1972; 16 (1): 67-72
2. Ter Poorten MC, Thiers B. *Panniculitis*. Dermatol Clin 2002; 20 (3): 26-38
3. Shojania K. *Erythema nodosum*. UpToDate Online 2003; 1-20
4. Requena L, Requena C. *Erythema nodosum*. DOJ 2004; 8 (1): 1-12
5. Requena L, Sánchez-Yus E. *Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis*. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 163-183
6. Zamora-Hernández MC, Vega Memije ME, Domínguez Soto L. *Eritema nudoso: reporte de 84 casos. Estudio retrospectivo en el Hospital General Dr. Manuel Gea González*. Dermatología Rev Mex 2003; 47 (2): 66-70
7. Gropper C. *An Approach to Clinical Dermatologic Diagnosis Based on Morphologic Reaction Patterns*. Clin Cornerstone 2001; 4 (1): 1: 14
8. Vega-Memije ME, Hojyo-Tomoka M, Domínguez-Soto L. *Panniculitis. Estudio clínico patológico de 320 casos*. Dermatología Rev Mex 2005; 49 (1): 1-7
9. Trantisirin O. *Long-term follow-up of erythema nodosum*. J Med Assoc Thai 2003; 86 (12): 1095-1100
10. 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
11. García-Porrúa C, González Gay MA, Vázquez-Caruncho M et al. *Erythema nodosum: Etiologic and predictive factors in a defined population*. Arthritis Rheum 2000; 43: 584
12. Marcoval J, Moreno A, Mañá J. *Papular sarcoidosis of the knees. A clue for the diagnosis of erythema nodosum-associated sarcoidosis*. J Am Acad Dermatol 2003; 49 (1)
13. Labunski S. *Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism in erythema nodosum*. Acta Derm Venerol 2001; 81 (1): 18-21

14. Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: An analysis of 818 patients. Q J Med 1983; 52: 525
15. Sota Busselo I. Erythema nodosum: etiological changes in the last two decades. An Pediatr (Barc) 2004; 61 (5): 403-407
16. Arsura EL, Kilgore WB, Ratnayake SN. Erythema nodosum in pregnant patients with coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 1998; 27: 1201
17. Osols II, Wheat LJ. Erythema nodosum in an epidemic of histoplasmosis in Indianapolis. Arch Dermatol 1981; 117: 709
18. Erntell M, Ljunggren K, Gadd T et al. Erythema nodosum A manifestation of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection. Scand J Infect Dis 1989; 21: 693
19. Debois J, Vandepitte J, Degreef H. Yersinia enterocolitica as a cause of erythema nodosum. Dermatologica 1978; 156: 65
20. Boh EE, Faleh al-Smadi RM. Cutaneous manifestations of gastrointestinal diseases. Dermatol Clin 2002; 20: 533-546
21. Mir-Madjlessi SH, Taylor JS, Farmer RG. Clinical course and evolution of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in chronic ulcerative colitis: a study of 42 patients. Am J Gastroenterol 1985; 80: 615
22. Scott, BB. Salmonella gastroenteritis another cause of erythema nodosum. Br J Dermatol 1980; 102: 339
23. Tami LF. Erythema nodosum associated with Shigella colitis. Arch Dermatol 1985; 121: 590
24. Sheon RP. Ganglia and nodules. UpToDate Online 2003: 11-21
25. Yang SG, Han KH, Cho KH, Lee AY. Development of erythema nodosum in the course of oestrogen replacement therapy. Br J Dermatol 1997; 137: 319-320
26. Yang SG, Han KH, Cho KH et al. Development of erythema nodosum in the course of estrogen replacement therapy. Br J Dermatol 1997; 137: 319
27. McKenna JK, Leiferman KM. Dermatologic drug reactions. Immunol Allergy Clin N Am 2004; 24: 399-423
28. Kuo MC. All-trans-retinoic acid-induced erythema nodosum in patients with acute promyelocytic leukemia. Ann Hematol 2004; 83 (6): 376-380
29. Kumar B. Erythema nodosum and antitubercular therapy. J Dermatological Treat 2004; 15 (4): 218-221
30. Ricci RM, Deering KC. Erythema nodosum caused by omeprazole. Cutis 1996; 57: 434
31. Meyerson MS. Erythema nodosum leprosum. Int J Dermatol 1996; 35 (6): 389-391
32. Arenas R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. Interamericana McGraw-Hill 2004: 336-351
33. Provini A. Erythema nodosum induced by kerion Celso in a child with hypomelanosis of Ito. Minerva Pediatr 2003; 55 (6): 621-624
34. Arenas R. Micología médica ilustrada. Interamericana McGraw-Hill 2003: 68
35. Calista D. Erythema nodosum induced by kerion celsi of the scalp. Pediatr Dermatol 2001; 18 (2):114-116
36. Batryk K. Erythema nodosum in association with celiac disease. Pediatr Dermatol 2004; 21 (3): 227-230
37. Soon SL. Recurrent erythema nodosum associated with Echinacea herbal therapy. J Am Acad Dermatol 2001; 44 (2): 298-299
38. Ackerman AB, Chongchitana N, Sánchez J, Guo Y, Bennin B, Reichel M et al. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases: an algorithmic method based on pattern analysis. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997, p 167
39. Abulafia J. Panniculitis: A Clinicopathological Classification on Histopathologic, Clinical, and Etiopathogenic Bases. Proceed XVII WCD, Berlin 1987: 24-29
40. Abulafia J. "Patología de la Hipodermis". In: Pueyo de Casabé ST, Máximo JA. Dermatología Infantil en la Clínica Pediátrica. 1 ed., Artes Gráficas Bushi, Buenos Aires 1999: 357-362
41. Panush RS. Weber-Christian diseases and other forms of panniculitis. UpToDate Online 2003: 1-13
42. Azeka TN, Pereira PC, Rodríguez J et al. Síndrome de Sweet: a propósito de 10 casos. An bras Dermatol 1999; 74 (3): 233-238
43. Cheong KA. Erythema nodosum associated with diffuse, large B-cell non-Hodgkin lymphoma detected by FDG PET. Clin Nucl Med 2003; 28 (8): 652-654
44. Tierney L, Saint S, Whooley M. Essentials of Diagnosis & Treatment. Lange Medical Books/McGraw-Hill 2002: 166
45. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. Harrison's Manual of Medicine. 15th ed., McGraw-Hill 2001: 383-384

