



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



COMUNICACIÓN BREVE

Causas de eritema nudoso en pacientes ingresados en un hospital español de tercer nivel



Á. Torralba-Morón^{a,*} e I. Alda-Bravo^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Eritema nudoso;
Faringoamigdalitis estreptocócica;
Enfermedad tuberculosa;
Sarcoidosis;
Enfermedad de Behçet

KEYWORDS

Erythema nodosum;
Streptococcal pharyngotonsillitis;
Tuberculous disease;
Sarcoidosis;
Behçet's disease

Resumen El eritema nudoso (EN) es la paniculitis más frecuente y aunque puede ser idiopático, presenta múltiples procesos causales. Elaboramos un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de las causas de EN en pacientes ingresados en un hospital español de tercer nivel durante un período de 11 años, y comparamos los resultados obtenidos con los publicados en otros trabajos. Comparamos los marcadores analíticos de inflamación entre causas inflamatorias y no inflamatorias de EN. La cohorte final quedó compuesta por 52 pacientes, con un 20% de casos idiopáticos, un 34% de casos secundarios a infecciones y otro 34% de casos secundarios a enfermedades autoinmunes. No hubo casos secundarios a fármacos o linfomas. No observamos diferencias significativas en los parámetros analíticos de inflamación en función de causa inflamatoria o no inflamatoria de EN.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Causes of Erythema Nodosum in Patients Admitted to a Tertiary Care Hospital in Spain

Abstract Erythema nodosum (EN) is the most frequent panniculitis, and although it can be idiopathic, it presents multiple causal processes. We made a retrospective, observational and descriptive study about causes of EN in patients admitted to a third-level Spanish hospital over a period of 11 years, and we compared the results obtained with those published in other studies. We compared the analytical markers of inflammation between inflammatory and non-inflammatory causes of EN. The final cohort was composed by 52 patients, with 20% of idiopathic cases, 34% of cases secondary to infections and another 34% of cases secondary to autoimmune diseases. There were no cases secondary to drugs or lymphomas. We did not observe significant differences in the analytical parameters of inflammation between inflammatory or non-inflammatory cause of EN.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: angelito.torralba@hotmail.com (Á. Torralba-Morón).

Introducción

El eritema nudoso (EN) es la panniculitis más frecuente. Se manifiesta como nódulos eritematovioláceos no ulcerados, profundos y dolorosos, de 1-10 cm de diámetro, que se localizan preferentemente en la cara anterior de las piernas, aunque pueden aparecer en otras localizaciones. Desaparecen espontáneamente en 2-8 semanas sin dejar lesiones residuales. Pueden ser recurrentes y es habitual que se acompañen de fiebre, malestar general y poliartralgias. Es más frecuente en mujeres y su incidencia es mayor entre la segunda y la cuarta décadas de la vida¹⁻³.

El EN se desarrolla como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV, que puede ser desencadenada por diferentes antígenos. Histológicamente, los hallazgos varían con la evolución temporal de las lesiones. En las lesiones tempranas se observa edema y hemorragia en los septos del tejido celular subcutáneo, con un infiltrado de neutrófilos dispuestos entre los haces de colágeno. En las fases tardías, se observa una fibrosis de los septos con tejido de granulación periseptal e infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, histiocitos y células gigantes multinucleadas. Es muy característico observar granulomas radiales de Miescher: agregados nodulares de histiocitos rodeados de neutrófilos que se disponen radialmente alrededor de los vasos sanguíneos, y que se localizan en el límite entre el septo afectado y el lobulillo hipodérmico. Las lesiones de EN no presentan vasculitis ni necrosis de adipocitos y, a pesar de la intensa fibrosis, se resuelven por completo en unas semanas^{3,4}.

Aunque una proporción importante de casos de EN son idiopáticos (17-72%), se ha demostrado la asociación del EN con procesos infecciosos: faringoamigdalitis estreptocócica, tuberculosis o infecciones por *Yersinia*; autoinmunes: sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad de Behçet; fármacos: anticonceptivos orales o sulfamidas; o con el embarazo. El EN puede aparecer como un proceso paraneoplásico en linfomas o leucemias¹⁻³.

En cuanto al tratamiento, debe tratarse específicamente la enfermedad causal subyacente siempre que sea posible. Respecto al tratamiento dirigido para EN, la mayoría de los casos remiten espontáneamente en pocas semanas con reposo. Como tratamiento sintomático, pueden emplearse analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos, que deben evitarse en caso de una enfermedad de Crohn subyacente; yoduro de potasio, colchicina, hidroxiclороquina o corticoides (tras haber descartado una causa infecciosa de EN)⁴.

Por su gran variedad etiológica, las causas predominantes de EN pueden variar entre áreas geográficas, épocas del año o según el ámbito de asistencia sanitaria. El objetivo de nuestro trabajo es describir las causas más frecuentes de EN en pacientes ingresados en un hospital español de tercer nivel y comparar nuestros resultados con los obtenidos en otros trabajos. Además, comparamos los marcadores analíticos de inflamación en función de si la causa de EN es una enfermedad inflamatoria o no inflamatoria.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de pacientes ingresados por EN en el Hospital Universitario

12 de Octubre de Madrid (España) entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2015. Los pacientes se obtuvieron a partir de los archivos de historias clínicas de alta hospitalaria de nuestro centro. El diagnóstico de EN se estableció mediante criterios clínicos o por estudio histológico compatible, cuando estuvo disponible. La etiología de EN se determinó a través de la historia clínica del paciente según las siguientes definiciones:

- *Faringoamigdalitis estreptocócica*: cuadro clínico compatible en las 6 semanas previas al diagnóstico de EN, con 4-5 criterios de McIsaac⁵, ASLO positivo o detección de *Streptococcus pyogenes* en exudado faringoamigdalario.
- *Infección tuberculosa latente*: Mantoux positivo (> 5 mm en pacientes no vacunados y > 15 mm en pacientes vacunados), sin infección clínicamente activa ni detección de micobacterias.
- *Enfermedad tuberculosa*: cuadro clínico compatible con lesiones radiológicas tuberculosas, detección microbiológica de micobacterias o Mantoux positivo.
- *Otras infecciones*: cuadro clínico compatible y confirmación microbiológica.
- *Enfermedad inflamatoria intestinal*: cuadro clínico compatible y estudio histológico confirmatorio.
- *Sarcoidosis*: cuadro clínico-radiológico compatible, con o sin confirmación histológica.
- *Enfermedad de Behçet*: según los criterios del International Study Group for Behçet's Disease⁶.
- *Otras enfermedades autoinmunes*: criterios clínicos y serológicos compatibles.
- *Enfermedades hematológicas*: confirmación clínica e histológica.
- *Embarazo*: mujeres embarazadas, sin otra causa.
- *Fármacos*: consumo previo al desarrollo de EN, sin otra causa.
- *Idiopático*: aquellos casos que tenían un estudio etiológico negativo, que debía incluir como mínimo anamnesis y exploración física dirigidas a causas conocidas de EN (incluyendo fármacos), analítica general básica, estudio de autoinmunidad, prueba de Mantoux y radiografía de tórax.

Se determinó de cada paciente el sexo, la edad al diagnóstico de EN, la realización o no de biopsia cutánea y parámetros analíticos de inflamación: leucocitos, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar. La comparación de parámetros inflamatorios entre casos de EN de etiología inflamatoria y no inflamatoria se realizó mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el software SAS[®] 9.04 (University Edition).

Tabla 1 Características generales de los pacientes ingresados para estudio diagnóstico de eritema nudoso

Etiología de eritema nudoso	n	%	Edad media (años)	Rango de edad	Sexo (H/M)	Biopsia, n (%)
Idiopático	10	19,2	39	4-65	2/8	8 (80)
Secundario	42	80,8	35,66	1-72	10/32	27 (64,3)
Infeccioso	18	34,6	30,5	1-67	5/13	11 (61,1)
Enfermedad tuberculosa	5	9,6	36,6	1-67	2/3	3 (60)
ITL	1	1,9	NA	NA	1/0	0
FAA estreptocócica	7	13,5	32,7	5-48	2/5	5 (71,4)
FAA no estreptocócica	1	1,9	NA	NA	0/1	1 (100)
EIP	1	1,9	NA	NA	0/1	1 (100)
GEA	1	1,9	NA	NA	0/1	0
Strongyloides	1	1,9	NA	NA	0/1	1 (100)
Meningitis vírica	1	1,9	NA	NA	0/1	0
Autoinmune	18	34,6	42,5	14-72	4/14	11 (61,1)
Sarcoidosis	9	17,3	47,1	25-72	3/6	6 (66,6)
EII	6	11,5	37,3	14-69	1/5	2 (33,3)
Enfermedad de Behçet	2	3,8	41,5	32-51	0/2	2 (100)
Artritis psoriásica	1	1,9	NA	NA	0/1	1 (100)
Embarazo	4	7,7	34,25	29-40	0/4	3 (75)
Otros^a	2	3,8	23	13-33	1/1	2 (100)
Total	52	100	36,22 ± 17,42	1-72	12/40	35 (67,3)

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; EIP: enfermedad inflamatoria pélvica; FAA: faringoamigdalitis aguda; GEA: gastroenteritis aguda; H: hombre; ITL: infección tuberculosa latente; M: mujer; NA: no aplica por tratarse de un solo caso.

^a Incluye un caso por micosis fungoide y otro por leucemia aguda mieloide M3.

Resultados

Se recogieron 116 pacientes con un diagnóstico inicial de EN. Se excluyeron 64 pacientes por una historia clínica incompleta, por carecer del estudio etiológico mínimo, por presentar un diagnóstico final distinto de EN o por haber presentado el diagnóstico correcto de EN fuera del periodo de recogida de datos. La cohorte final quedó compuesta por 52 pacientes, con una edad media de $36,2 \pm 17,4$ años y un 76,9% de mujeres. La [tabla 1](#) describe las características de los pacientes y su distribución etiológica. En 35 (67,3%) pacientes se confirmó el diagnóstico mediante estudio histológico. Hubo 10 (19,2%) casos idiopáticos, 18 (34,6%) casos secundarios a infección: 7 a faringoamigdalitis estreptocócica y 5 a enfermedad tuberculosa; otros 18 (34,6%) a enfermedad autoinmune: 9 a sarcoidosis, 6 a enfermedad inflamatoria intestinal y 2 a enfermedad de Behçet; y 4 casos (7,7%) secundarios a embarazo. No se identificaron casos secundarios a causas habituales de EN, como fármacos, linfomas sistémicos, yersiniosis o micosis sistémicas.

Los casos secundarios recibieron tratamiento dirigido según la causa etiológica. Para el manejo sintomático, 25 (48%) pacientes fueron tratados con antiinflamatorios no esteroideos y/o paracetamol, 17 (32,7%) con corticoides, 9 (17,3%) con yoduro de potasio y 5 (9,6%) con colchicina. Por no estar registrado en las historias clínicas examinadas, no fue posible determinar el porcentaje de recurrencias de EN ni el tiempo de resolución de las lesiones.

Se definieron como causas inflamatorias de EN las infecciosas y las autoinmunes. Comparando las causas inflamatorias con las no inflamatorias, no se observaron diferencias significativas en los valores medios de leucocitos

(10.428 vs. 9.964,6 leucocitos/mm³; $p=0,82$), velocidad de sedimentación globular (65,85 vs. 61,27 mm/h; $p=0,68$) ni proteína C reactiva (6,97 vs. 8,63 mg/dl; $p=0,53$).

Discusión

En la [tabla 2](#) comparamos los resultados obtenidos en nuestra muestra con los publicados en otras cohortes de pacientes diagnosticados de EN. Nuestra cohorte presenta una edad media similar y una proporción algo menor de mujeres. Hubo menos casos idiopáticos que en otras cohortes, quizá por tratarse de una muestra de pacientes hospitalizados con un estudio diagnóstico probablemente más exhaustivo. La proporción de causas infecciosas es similar a la de otros estudios europeos⁷⁻¹⁰, aunque inferior a la observada por Varas et al.¹¹ en Chile, siendo la faringoamigdalitis estreptocócica y la enfermedad tuberculosa las causas infecciosas más frecuentes en nuestra serie y en las demás series revisadas. Nuestra cohorte presenta una proporción mayor de casos atribuibles a enfermedad autoinmune, a expensas de una mayor frecuencia de casos de enfermedad inflamatoria intestinal y sarcoidosis, aunque esta última con una frecuencia similar a la observada por García et al.⁹ en nuestro mismo país. La proporción de casos secundarios a enfermedad de Behçet es similar a las observadas en otros trabajos. Destacaba en nuestro estudio la ausencia de casos secundarios a fármacos y una mayor proporción de casos secundarios a embarazo y neoplasias.

Al igual que García et al., no observamos diferencias significativas en los parámetros analíticos de inflamación en función de causa inflamatoria o no inflamatoria de EN. Sí se

Tabla 2 Comparación de las características demográficas y etiológicas de diferentes cohortes de pacientes que son asistidos para estudio diagnóstico de eritema nudoso

Característica	Cribier et al. ⁷ Francia	Papagrigoraki et al. ⁸ Italia	García et al. ⁹ Lugo (España)	Mert et al. ¹⁰ Turquía	Varas et al. ¹¹ Chile	Torralba y Alda Madrid (España)
Tamaño muestral	129	124	106	100	91	52
Porcentaje de mujeres	83,7	91,1	77,3	84	84,6	76,9
Ámbito de estudio	Hospitalizados y ambulatorios en Dermatología	Hospitalizados y ambulatorios en Medicina Interna	Hospitalizados en Medicina Interna	Hospitalizados	Hospitalizados en Medicina Interna	Hospitalizados
Edad en años, media (DE)	31,4 (13,6)	39,5 (16)	46,8	37 (13)	38 (14)	36,2 (17,4)
Rango etario	9-70	4-90	14 o mayor	15-71	16-76	1-72
Idiopáticos (%)	55	41,2	36,8	53,5	31,9	19,2
Infeciosos (%)	33	25,8	34	21	48,3	34,6
IE	28	24,1	7,5	11	31,9	13,5
ET	0,8	0,6	4,7	10	6,6	9,6
Otros	4,2	1,1	21,8 ^a	0	9,8	11,5
Autoinmunes (%)	12	11,2	25,4	19	18,7	34,6
Sarcoidosis	10,8	5,6	19,8	10	11	17,3
Enfermedad de Behçet	0	0,3	1,9	6	2,2	3,8
EII	1,2	0,6	1,8	3	2,2	11,5
Otros	0	4,7	1,9	0	3,3	2
Fármacos (%)	0	15,3	2,8	5	1,1	0
Neoplasias (%)	0	1,2	0,9	0	0	3,8
Embarazo (%) ^b	4,6	7,1	0	2,4	0	10

DE: desviación estándar; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; ET: enfermedad tuberculosa; IE: infección estreptocócica.

^a El 93% corresponden a infecciones respiratorias de las vías aéreas superiores de causa no estreptocócica.

^b Porcentaje sobre el total de la población femenina.

observaron diferencias en estos parámetros en los estudios de Varas et al. y de Mert et al.¹⁰. En los casos no biopsiados, siendo tan característica la lesión de EN, es poco probable el error diagnóstico.

En conclusión, el EN presenta un amplio diagnóstico diferencial en su etiología. El origen hospitalario de nuestra cohorte parece favorecer un bajo porcentaje de casos idiopáticos y que no se observaran causas habituales de EN, como el uso de fármacos. Las infecciones y las enfermedades autoinmunes fueron las causas más frecuentes de EN secundario en nuestra cohorte. No observamos diferencias en los marcadores analíticos de inflamación en función de causa inflamatoria o no inflamatoria de EN.

Para establecer el diagnóstico etiológico en pacientes hospitalizados por EN, parece razonable una aproximación inicial mediante anamnesis y exploración física dirigidas a causas habituales de EN, incluyendo fármacos; realización de hemograma, bioquímica básica, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva; determinación de ASLO y realización de radiografía simple de tórax y prueba de Mantoux. La solicitud de serologías infecciosas e inmunológicas, y la realización de otras pruebas complementarias deberán estimarse en función de la clínica acompañante al episodio de EN.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: A sign of systemic disease. *Am Fam Physician*. 2007;75:695-700.
- Blake T, Manahan M, Rodins K. Erythema nodosum – A review of an uncommon panniculitis. *Dermatol Online J*. 2014;20:22376.
- Chowanec M, Starba A, Wiland P. Erythema nodosum – Review of the literature. *Reumatologia*. 2016;54:79-82.
- Molina-Ruiz AM, Requena L. Eritema nudoso. *Med Clin (Barc)*. 2016;147:81-6.
- Piñeiro R, Hijano F, Álvarez F, Fernández A, Silva JC, Pérez C, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:342.e1-13.
- International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1990;335:1078-80.
- Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol*. 1998;37:667-72.
- Papagrigoraki A, Gisondi P, Rosina P, Cannone M, Girolomoni G. Erythema nodosum: Etiological factors and relapses in a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol*. 2010;6:773-7.

9. García C, González MA, Vázquez M, López L, Lueiro M, Fernández ML, et al. Erythema nodosum. Etiologic and predictive factors in a defined population. *Arthritis Rheum.* 2000;43:584–92.
10. Mert A, Kumbasar H, Ozaras R, Erten S, Tasli L, Tabak F, et al. Erythema nodosum: An evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:563–70.
11. Varas P, Antúnez-Lay A, Bernucci JM, Cossio L, González S, Eymín G. Eritema nodoso: causas más prevalentes en pacientes que se hospitalizan para estudio, y recomendaciones para el diagnóstico. *Rev Med Chile.* 2016;144:162–8.