



## Eritema nodoso e “novas co-morbilidades” da Pediatria

Isabel Pinto Pais, Márcia Cordeiro, Marta Rios, Paula Fonseca, Fernanda Carvalho, Margarida Figueiredo

Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Médio-Ave, V. N. de Famalicão

### Resumo

O eritema nodoso é uma paniculite septal, sem vasculite, caracterizada por nódulos cutâneos inflamatórios dolorosos, resultante de uma reação de hipersensibilidade tardia (tipo IV) a doenças ou fármacos. Apresenta-se um caso de eritema nodoso em contexto de tuberculose pulmonar, numa adolescente com comportamentos de risco e infecção genital por *chlamydia trachomatis*. A adolescência é um período de procura de identidade e afirmação social, onde o exercício da sexualidade se poderá apresentar com grande vulnerabilidade e onde a influência dos pares assume um papel preponderante. A identificação de uma infecção sexualmente transmissível alerta o clínico para a “nova” Pediatria do século XXI reafirmando a necessidade de um rastreio sistemático de comportamentos de risco e potenciais infecções sexualmente transmissíveis.

**Palavras-Chave:** Eritema Nodoso, Infecções Sexualmente Transmissíveis, Adolescência.

*Acta Pediatr Port* 2012;43(3):122-4

### Erythema nodosum and paediatrics “new co-morbidities”

#### Abstract

Erythema nodosum is a septal panniculitis without vasculitis characterized by painful inflammatory nodules, resulting from a delayed hypersensitivity reaction (type IV) to systemic diseases or drugs. We present the case of an erythema nodosum associated with pulmonary tuberculosis, in an adolescent with several risk behaviors and a *chlamydia trachomatis* genital infection. Adolescence is a period of identity searching and social affirmation, where sexuality is presented with great vulnerability and where peers' influence has a central role. The identification of a sexually transmitted infection alerts the clinician to the “new” Paediatrics of the XXI century and stresses the need for a systematic screening of risk behaviors and potentially sexually transmitted infections.

**Keywords:** Erythema nodosum, Sexually Transmitted Infections, Adolescence.

*Acta Pediatr Port* 2012;43(3):122-4

**Recebido:** 01.09.2011

**Aceite:** 27.09.2012

### Introdução

O eritema nodoso (EN) caracteriza-se por nódulos eritematosos e dolorosos, subcutâneos, distribuídos simetricamente e de predomínio pré-tibial. O seu diagnóstico é clínico sendo a biópsia cutânea indicada apenas nos casos atípicos e caracterizando-se histologicamente por uma paniculite septal, sem vasculite. A sua etiologia é uma reacção de hipersensibilidade tardia (tipo IV) resultante de uma doença infecciosa, inflamatória ou consumo de determinados fármacos (Quadro I)<sup>1</sup>. As causas infecciosas são frequentes em Pediatria, existindo variações geográficas relativamente às infecções endémicas. Nos países em desenvolvimento a tuberculose é a causa mais frequente de EN<sup>2</sup>. Em Portugal não existem estudos sobre a sua frequência por etiologia e, embora a incidência de tuberculose tenha vindo a diminuir nos últimos anos indiciando a eficácia das medidas de intervenção (24 casos/100 mil habitantes em 2009, menos 8% que em 2008), Portugal é ainda considerado como um país com incidência intermédia, isto é, com uma incidência entre 21 e 51 casos/100 mil habitantes<sup>3</sup>, pelo que será de considerar como uma das suas principais etiologias subjacentes.

#### Quadro I - Etiologias associadas a eritema nodoso em Pediatria

<b>Infecções</b>	Streptococos Beta hemolítico, tuberculose primária, infecções entéricas (yersinia, shigella, salmonella), linfagranuloma venéreo (clamydia trachomatis L1, L2 e L3), infecções fúngicas sistémicas, infecções víricas (vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus da hepatite B) e infecções parasitárias (amibiase, giardíase).
<b>Doenças Sistémicas</b>	Sarcoidose, doença inflamatória intestinal, doença de Behçet, doenças do tecido conjuntivo.
<b>Neoplasias</b>	Linfoma.
<b>Fármacos</b>	Contraceptivos orais, antibióticos (penicilinas, sulfonamidas) e salicilatos.
<b>Outros</b>	Gravidez.
<b>Idiopático</b>	

Apresenta-se um caso de EN em contexto de tuberculose pulmonar (TP), numa adolescente com comportamentos de risco, pretendendo-se discutir as diferentes etiologias associadas a este quadro e alertar para a necessidade de aproveitar todas as oportunidades de observação dos adolescentes, aquando da sua recorrência aos cuidados de saúde, no sentido de se rastream eventuais co-morbilidades da “nova” Pediatria do século XXI.

#### Correspondência:

Isabel Pinto Pais  
Serviço de Pediatria  
Centro Hospital Médio Ave / Famalicão  
Isapintopais@gmail.com

### Relato de Caso

Adolescente de treze anos, sexo feminino, previamente saudável. Referenciada ao serviço de urgência por lesões cutâneas eritematosas, nodulares, dolorosas, nos membros inferiores, evoluindo para violáceas ao longo de uma semana. Simultaneamente referia disúria, leucorreia e lesão vulvar, dolorosa, inicialmente pustular com posterior ulceração. Negava queixas respiratórias, digestivas ou articulares, assim como febre, hipersudorese nocturna, ou perda ponderal. Sem antecedentes de quadro infeccioso recente ou aftas vaginais e orais. Sem hábitos farmacológicos, nomeadamente sem consumo de anticoncepcionais orais. Na avaliação biopsicossocial era evidente absentismo e mau rendimento escolar, ocupando parte do seu tempo livre praticando jogos de conteúdo sexual; negava consumo de substâncias ilícitas ou coitarca. Após o aparecimento das lesões e no contexto de uma úlcera vulvar dolorosa foram administradas 2.4 milhões de unidades de penicilina G benzatínica, em dose única, por suspeita de sífilis primária, pelo seu médico assistente.

À admissão evidenciava várias lesões nodulares, com diâmetro de 0.2 a 2 cm, violáceas, dolorosas e simétricas, na face extensora dos membros inferiores, sugestivas de EN. Ao exame ginecológico apresentava um hímen íntegro, uma úlcera vulvar isolada, dolorosa e leucorreia mucosa, esbranquiçada e inodora. Não foi realizado exame com espéculo. Apresentava igualmente algumas adenopatias inguinais infracentimétricas, sem sinais inflamatórios sobrejacentes, sendo o restante exame objectivo normal.

Perante um quadro de EN, leucorreia e úlcera genital, numa adolescente com comportamentos de risco, foram efectuados os exames complementares de diagnóstico que se encontram resumidos no Quadro 2. Na presença de uma prova tuberculínica positiva e adenopatias mediastínicas e hilares, a hipótese de diagnóstico mais provável foi de EN secundário a TP. Foi iniciada terapêutica sintomática com anti-inflamatório não esteroide associada a terapêutica antibacilar tripla (isoniazida, rifampicina e pirazinamida) tendo, após confirmação etiológica, completando seis meses de tratamento. Foram notificadas as autoridades sanitárias, tendo sido identificado e tratado o caso *index* (vizinho familiar).

Relativamente à sintomatologia ginecológica, esta foi inicialmente interpretada como candidíase vaginal pelo que foi medicada com 150 miligramas de fluconazol oral, em toma única. Face à ausência de melhoria com antifúngico e à sintomatologia associada, no contexto de isolamento de *Chlamydia trachomatis* (CT) em amostra urinária, foi efectuada terapêutica com azitromicina na dose de um grama, oral, em toma única, tendo-se optado por associar ceftriaxone 125 miligramas, em toma única, para possível co-infecção por *gonococcus*. Embora o companheiro não tivesse sido identificado, foi recomendada e explicada a necessidade deste efectuar igualmente terapêutica. A situação foi referenciada à comissão de protecção de crianças e jovens.

Clinicamente a adolescente apresentou uma rápida cicatrização da úlcera vulvar não tendo ocorrido reaparecimento das lesões cutâneas. Após três meses, mantinha testes treponémicos e não treponémicos, serologias víricas e pesquisa de CT na urina negativos (Quadro II). A radiografia torácica manteve-se normal.

Quadro II - Meios complementares efectuados no caso apresentado

	À admissão	Após 6 meses
Hemograma	Sem alterações	Sem alterações
Glicose, creatinina, ureia, ionograma, transaminases	Sem alterações	Sem alterações
Vs (mm/1 <sup>h</sup> ) / pCr (mg/dL)	29 / 0.37	8 / 0.1
Atc. Anti-nucleares (ANA)	(-)	
TASO (U/mL) / Atc. anti-DNAse	511 / (-)	
VDRL / TPHA	(-) / (-)	(-) / (-)
<b>Serologias Víricas</b>		
■ Atc. anti-HVS 1, 2	(-)	
■ EBV Atc. Heterófilos	(-)	(-)
EBV Atc. VCA Ig M / Ig G	(+) / (+)	(-)
EBV Atc. EBNA	(+)	(-) / (+)
■ CMV Ig M / Ig G	(-) / (-)	(+)
■ Atc. anti-VIH	(-)	
■ Atc. anti-HAV / HCV	(-) / (-)	(-)
■ Ag HBVs / Atc HBVs / Ag HBVe	(-) / (+) / (-)	
PCR <i>Chlamydia Trachomatis</i>	NAAT (urina) (+)	NAAT (urina) (-)
Prova tuberculínica	20mm com flictenas	
Radiografia torácica	Sem alterações	Sem alterações
Tomografia Computadorizada torácica	Adenopatias mediastínicas e hilares à direita, 3 micronódulos	
LBA e pesquisa de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Exame direto e PCR (-); exame cultural (+)	
Cálcio sérico (mg/dL) / ECA	8.9 / (-)	
Teste Imunológico para Gravidez	(-)	

Legenda: VS – velocidade de sedimentação, pCr – proteína C reativa, LBA – lavado broncoalveolar, PCR – *protein Chain Reaction*, Atc. – anticorpos, HVS, EBV – Epstein Barr Vírus, HIV – vírus da Imunodeficiência Humana, HBV – vírus da Hepatite B, Ag. – antígeno, HCV – Vírus da Hepatite C, ECA – Enzima Conversora da Angiotensina, NAAT - técnica de amplificação de ácido nucleico.

### Discussão

O EN é uma síndrome complexa devendo ser considerada como manifestação de doença subjacente a investigar. No presente caso, a ausência de consumo de fármacos, nomeadamente contraceptivos orais, assim como outra sintomatologia sistémica tornam uma etiologia não infecciosa pouco provável, tendo a prova tuberculínica positiva sido essencial para aumentar a suspeita do diagnóstico. As imagens de tomografia computadorizada foram sugestivas com TP tendo-se posteriormente isolado o bacilo no lavado broncoalveolar.

Relativamente a outros possíveis agentes infecciosos identificados, a infecção por Vírus de Epstein Barr é descrita em bibliografia associada a EN enquanto quadro sistémico<sup>4,5</sup> e, mais raramente, associado a úlcera vulvar dolorosa (úlceras de Lipschütz).<sup>6,7</sup> O perfil serológico desta adolescente, embora de interpretação limitada pelo facto de se ter utilizado um método qualitativo, documenta a presença de uma infecção recente por EBV, com pelo menos 3-4 meses de evolução.<sup>8,9</sup>

A relação entre infecção por CT e EN é também conhecida e associada aos serótipos L1-3, sob a forma de *lymphogranuloma*

*venereum*. As suas manifestações clínicas dependem do local de inoculação e do estadio de progressão da doença. No estadio primário, formam-se úlceras dolorosas, auto-limitadas, no local de inoculação, três a doze dias após a infecção, cicatrizando rapidamente. O estadio secundário resulta da disseminação da infecção para os gânglios linfáticos, produzindo linfadenites características (síndrome inguinal). Durante este período são frequentes manifestações sistémicas podendo alguns pacientes desenvolver EN. Na ausência de tratamento ou resposta insatisfatória ao mesmo estabelece-se um quadro inflamatório crónico, progressivo, com desenvolvimento de complicações a nível do recto e genitália (ex. estenoses, fístulas), definindo o estadio terciário (síndrome anogenital).<sup>10</sup> O antibiótico recomendado é a doxiciclina ou, em alternativa, a eritromicina, durante 21 dias.<sup>11-14</sup> No presente caso não foi efectuada a serotipagem de CT e, dada a associação a clínica de uretrite, na ausência de síndrome inguinal, os serótipos mais prováveis serão os D - K, serótipos associados a doença urogenital mas não a EN.<sup>15-17</sup>

Perante o contexto biopsicossocial desta adolescente foram igualmente rastreadas outras infecções sexualmente transmissíveis (IST). A infecção por CT é a IST mais frequente nos Estados Unidos da América. Habitualmente a infecção é assintomática ou apresenta sintomas mínimos, podendo evoluir para complicações graves e lesões irreversíveis incluindo infertilidade. Actualmente, dada a frequência de infecção genital por CT, o Center for Disease Control (CDC) recomenda<sup>12-14</sup> o seu rastreio sistemático, anual, a todas as mulheres sexualmente activas com  $\leq 25$  anos, grávidas ou com outros factores de risco para infecção por CT (novo parceiro sexual, múltiplos parceiros). Em Portugal o rastreio não é universal. O método de diagnóstico padrão permanece o exame cultural, sendo o único método validado enquanto prova forense. No entanto, a pesquisa por técnica de amplificação de ácido nucleico (NAAT) utilizada recentemente apresenta elevada sensibilidade para a detecção de CT podendo ser efectuada em secreções genitais (uretral ou cervical) ou amostras urinárias ocasionais. Os parceiros sexuais nos últimos 60 dias devem ser igualmente identificados e tratados, devendo a actividade sexual ser suspensa durante uma semana, após o término do tratamento. Uma vez que a reinfeção é frequente, o rastreio deve ser repetido três meses após o tratamento.<sup>12-14</sup>

No presente caso, após identificação de CT na urina, optou-se por efectuar o tratamento empírico de uma possível co-infecção por *gonococcus*. Estudos epidemiológicos demonstram que jovens infectados com *gonococcus* têm frequentemente co-infecção por CT, sendo que a maioria dos autores advoga o seu tratamento empírico. Contudo, a presença de co-infecção por *gonococcus* em jovens infectados com CT é altamente variável, não sendo consensual qual a abordagem a ser efectuada nestes casos, isto é, se tratamento empírico ou rastreio prévio de IST.<sup>15-17</sup> No caso apresentado, embora não se tivesse identificado o parceiro, foi efectuada educação para a saúde e transmitidas as recomendações terapêuticas apropriadas, não tendo ocorrido reinfeção.

Com o alargamento da idade pediátrica até aos 18 anos e subsequente integração dos adolescentes nos cuidados pediátricos, colocam-se determinadas particularidades na sua abordagem. O presente caso, pretende alertar para a necessidade de avaliar sistematicamente o adolescente na sua vertente biopsi-

cossocial, incluindo, no rastreio sistemático de comportamentos de risco e de IST, nomeadamente o rastreio anual de CT nas adolescentes sexualmente activas.

## Referências

- Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: sign of systemic disease. *AmFamily Physician* 2007; 75:695-700.
- Mert A, Ozaras R, Tabak F, Ozturk R. Primary tuberculosis cases presenting with erythema nodosum. *J Dermatol*, 2004; 31:66-8.
- Relatório para o dia mundial da Tuberculose, Programa nacional de luta contra a tuberculose. Março de 2010, <http://www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/8B5396ABE7B3-4B81-A368-F2B5F7E28F95/0/RelatorioTuberculose-DGS.pdf>.
- Bodansky HJ. Erythema Nodosum and infectious mononucleosis. *Br Med J* 1979; 2 (6200): 1263.
- Yokoyama S, Kasahara M, Fukuda A, Sato S, Koda F, Nakagawa A. Epstein-Barr virus-associated erythema nodosum after living-donor liver transplantation: a case report. *Liver Transpl*, 2009;15:446-8.
- Huppert JS. Lipschutz ulcers: evaluation and management of acute genital ulcers in women. *Dermatol Ther* 2010; 23:533-40.
- Halvorsen JA, Brevig T, Aas T, Skar AG, Slevolde EM, Moi H. Genital ulcers as initial manifestation of Epstein-Barr virus infection: Two new cases and a review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2006; 86:439-42.
- Jenson HB. Epstein-Barr Virus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Paediatrics*. 18<sup>th</sup> ed. Saunders-Elsevier. Filadelfia, 2007.
- Klutts JS, Ford BA, Perez NR, Gronowski AM. Evidence-based approach for interpretation of Epstein-Barr virus serological patterns. *J Clin Microbiol*. 2009; 47: 3204-10.
- Tchernev G, Salaro C, Costa MC, Patterson JW, Nenoff P. Lymphogranuloma venereum - "a clinical and histopathological chameleon?" *An Bras Dermatol*, 2010; 85:525-30.
- 2006 UK National Guideline for the Management of Genital Tract Infection with Chlamydia trachomatis. <http://www.bashh.org/documents/61/61.pdf>
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007; 128-35.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, *MMWR Recomm Rep* 2006; 55:1-94.
- Anónimo. CDC Grand Rounds: Chlamydia Prevention: Challenges and Strategies for Reducing Disease Burden and Sequelae, *MMWR Recomm Rep* 2011; 60:370-3.
- Burstein GR, Murray PJ. Diagnosis and management of sexually transmitted disease pathogens among adolescents, *Pediatr Rev* 2003, 24:75-82.
- Kahn R, Mosure DJ, Blank S, Kent C, Chow J, Boudov M, et al. Chlamydia trachomatis and neisseria gonorrhoeae Prevalence and coinfection in adolescents entering selected US juvenile detention centers, 1997-2002. *Sex Transm Dis* 2005, 32: 255-9.
- Lyss SB, Kamb ML, Peterman TA, Moran JS, Newman DR, Bolan G, et al. Chlamydia trachomatis among patients infected with and treated for Neisseria gonorrhoeae in sexually transmitted disease clinics in the United States. *Ann Intern Med* 2003;139:178-85.
- Forward KR, Risk of coinfection with Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in Nova Scotia. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2010; 21: e84-e86.