

PUSTULOSE EXANTEMÁTICA GENERALIZADA AGUDA POR VÍRUS COXSACKIE B4

ANA BARATA FEIO, MARGARIDA APETATO, MARIA MANUEL COSTA,
JOÃO SÁ, JOÃO ALCANTÁRA

Serviço de Dermatologia e Anatomopatologia. Hospital do Desterro.
Unidade de Urgência Médica. Hospital de S. José. Lisboa.

RESUMO

Os autores fazem referência a um caso clínico de uma doente, internada por rash cutâneo evoluindo com miríades de pústulas, clínica e histologicamente concordantes com Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), e meningo-encefalite, cujas serologias positivas para vírus Coxsackie B4, permitiram explicar a etiologia do quadro cutâneo e neurológico.

SUMMARY

Acute Generalised Exanthematic Pustulose by Coxsackie B4 Virus

The authors report the case of an 18 year old female caucasian who presented a cutaneous rash, that developed into myriads of pustules, clinically and histologically according to Acute Generalised Exanthematic Pustulose (AGEP), and meningo-encephalitis; positivity for Coxsackie virus B4 serology explained the etiology of cutaneous and neurologic features.

INTRODUÇÃO

Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), tem sido matéria de debate quanto à sua etiologia. Reações a medicamentos (Penicilinas e Macrólidos), hipersensibilidade ao mercúrio, e mais raramente infecções a enterovirus, são as causas implicadas.

Pela inexistência de critérios de diagnóstico bem definidos, foram estabelecidas características clínicas e histológicas que permitem diferenciar a PEGA de outras dermatoses pustulosas.

Assim (1) : a)- Pequenas pústulas (inf. 5mm), incontáveis, a maioria não foliculares, assentes em pele eritematosa e edemaciada; púrpura e lesões em alvo (a erupção cutânea frequentemente tem início na face ou

em áreas intertriginosas, disseminando-se em algumas horas); b)- em termos histológicos, as pústulas podem ser intra-epidérmicas ou sub-córneas, associando-se a pelo menos um dos aspectos : edema da derme; vasculite; eosinófilos peri-vasculares; necrose focal de queratinócitos; c)- febre (37,5°C-38°C); d)- contagem de neutrófilos sup. $7 \times 10^3/L$; e)- evolução aguda com resolução espontânea das pústulas em menos de 15 dias.

Em casos graves, pode ocorrer sinal de Nikolsky por confluência de pústulas, gerando confusão com Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN)¹.

No TEN, o exame histológico revela no início necrose da camada basal, com posterior envolvimento da epiderme na sua globalidade².

Em termos clínicos, as mucosas estão comprometidas

em 85%-95% dos casos, precedendo em 1-3 dias o aparecimento das lesões cutâneas². Estas iniciam-se por eritema e edema doloroso da pele da face, tronco, palmas e plantas, com máculas em alvo e evoluem com descolamento da epiderme em grandes áreas. A pele desnudada cobre-se com escama-crosta, durando a reepitelização 2 a 3 semanas².

CASO CLÍNICO

Doente sexo feminino, 18 anos, raça eurocaucasóide, natural e residente em Lisboa, solteira, internada em Agosto de 1991 no Serviço de Dermatologia.

Cerca de 20 dias antes do internamento hospitalar, referia o aparecimento súbito de eritema localizado aos pés e pernas, acompanhado por edema maleolar. Sequencialmente, ocorreu disseminação do eritema a praticamente todo o tegumento, motivo pelo qual recorreu a diversos Serviços de Urgência.

Foram-lhe prescritos tópicos e corticoterapia sistémica, em doses que não sabia referir. Não havia sintomatologia local e geral acompanhante. Negava anti-concepção oral, utilização de tampões higiénicos ou antibioterapia sistémica.

Nos antecedentes pessoais, a referir amigdalectomia aos 4 anos, e hipoacúsia esquerda de tipo misto, também desde essa idade. Negava doenças do fôro dermatológico, nomeadamente psoríase.

Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Exame Objectivo - Doente lúcida, vigil, colaborante, aparentando um bom estado geral e de nutrição, bem orientada; temperatura axilar 37,5° C; pulso radial 90 p.p.m.; Pressão arterial 100/60 mmHg; sem edemas periféricos visíveis ou palpáveis.

Observava-se uma dermatose disseminada, com preferência pelas áreas fotoexpostas, constituída por máculas eritematosas de tonalidade rosa ténue, confluentes em grandes manchas, com limites nítidos, poupando áreas genianas, mamas, grandes pregas flexoras, superfície postero-externa das pernas e mucosas.

Nas cadeias ganglionares linfáticas acessíveis, eram palpáveis micro-adenopatias axilares, elásticas e indolores.

O restante exame objectivo não revelava alterações dignas de registo.

Aproximadamente cinco dias após a primeira observação, havia tendência para o acantonamento das manchas à área centro-facial (*Fig. 1*) e às pregas, com púrpura petequial a este nível (*Fig. 2*), e miríades de pústulas foliculares e não foliculares periorais, agrupadas.

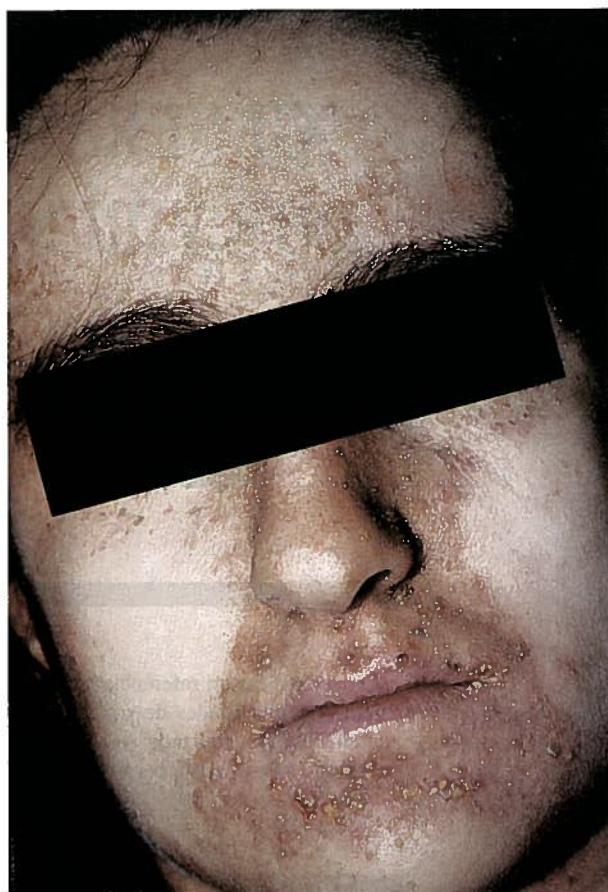


Fig. 1 - Acantonamento das manchas e miríades de pustulas



Fig. 2 - Púrpura petequial nas pregas

Três dias depois surgiram também nos membros.

Concomitante e subitamente, surge então, voz escandida, nistagmo horizonto-rotatório, fraqueza bilateral das pernas, com desequilíbrio e alteração da marcha, retenção urinária, incontinência de esfíncter anal, hiporreflexia patelar e aquiliana bilateral e Romberg positivo.

Perante esta evolução, a doente é transferida a 05/09/91, para um Serviço de Neurologia, onde uma

semana após se observa descolamento epidérmico em grandes retalhos, com início na superfície anterior do tronco e membros inferiores, poupando mucosas. Cerca de uma semana depois, a persistência do quadro neurológico e a instalação de falência cardio-circulatória, justificaram a transferência para uma Unidade Urgência Médica. Durante a semana de permanência nesta Unidade, assistiu-se à reepitelização rápida do tegumento; contudo, acabou por falecer em choque séptico e Síndrome da Dificuldade Respiratória do Adulto (ARDS) (Fig. 3).

Exames Complementares Auxiliares de Diagnóstico - Velocidade de sedimentação, plaquetas, tempos de protrombina e de tromboplastina parcial, reagentes de fase aguda (Proteína C reactiva, Waller Rose, Factor reumatoide), proteinograma com electroforese de proteínas, doseamento de imunoglobulinas, bilirrubinas total e directa, transaminases glutâmico pirúvica e oxaloacética, fosfatase alcalina, gama glutamiltranspeptidase, calcémia, ANA, anticorpos anti-DNA, RNP, SSA, SSB, Sm, serologias para vírus da Hepatite B, CMV, HSV, Echovírus, anti-HIV 1 e 2, Rickettsia e Borrelia sp., normais ou negativos.

A salientar:

Leucócitos 12.700/mm³ (N-55%; L-39%; M-6%).

Serologia para vírus Coxsackie B4:

1ª colheita - 1 / 128

2ª colheita - 1 / 256

Líquor - proteínas totais 2565 mg/l (VN- 150- 500 mg/l)

IgA- 528 mg/dl (VN- 20mg/dl)

IgG-357 mg/dl (VN-100 - 400mg/dl)

IgM-827 mg/dl (VN- < 10 mg/dl)

Culturas de fluídos orgânicos e pele

Hemoculturas- S. epidermidis

Exudado naso-faríngeo- S. aureus

Pústula- negativa

Líquor- negativa

Electrocardiograma- dentro dos parâmetros da normalidade.

Exames de imagem

Estudo radiológico do torax e Tomografia axial computadorizada crânio encefálica normais ou sem alterações

Ressonância magnética crânio encefálica - presença de lesões desmielinizantes na protuberância e pedúnculos cerebrosos médios (Fig.4).

Exames histopatológicos da pele:

Em dois fragmentos cutâneos observou-se a formação

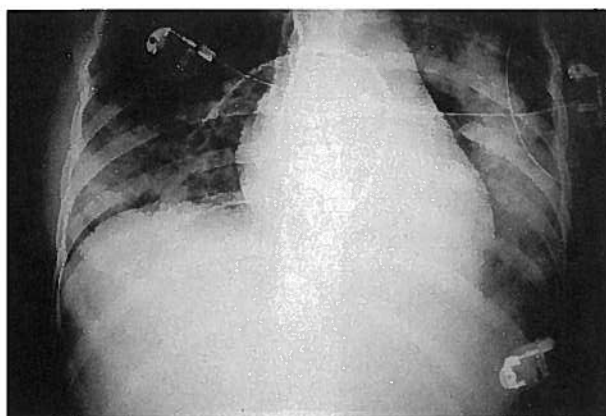


Fig. 3 - Imagem radiológica de ARDS

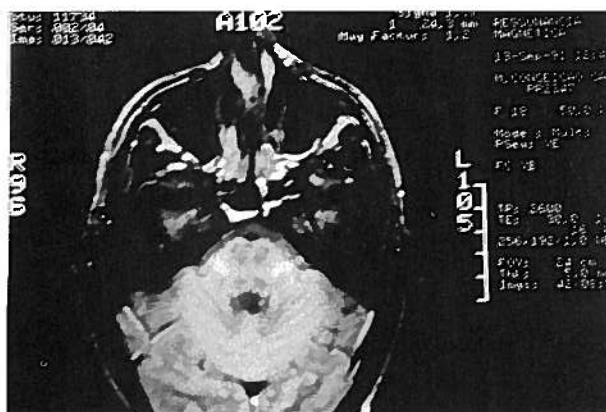


Fig. 4 - Lesões desmielinizantes na RMN

de pústula sub-córnea (Fig.5) com espongiose e balonização dos queratinócitos circundantes (Fig. 6); na epiderme existe paraqueratose e espongiose focais, sem se observarem hiperplasia psoriasiforme nem microabcessos de Munro.

Na derme superficial há infiltrado perivascular linfocitário com polimorfonucleares, vasos com endotélios altos, ocasional extravasamento de eritrócitos e por vezes predomínio de neutrófilos perivasculars com leucocitoclasia. Num dos exames observa-se formação de pústula espongiforme superficial num folículo piloso. Observou-se ainda, necrose focal de queratinócitos em área de espongiose (Fig.7).

Imunofluorescência directa da pele - negativa.

DISCUSSÃO

Na nossa doente, a evolução clínica, histológica e analítica, levou-nos a considerar o diagnóstico mais plausível de PEGA, atendendo às características que a permitem diferenciar de outras dermatoses pustulosas¹.

O agente etiológico, terá sido uma infecção recente e

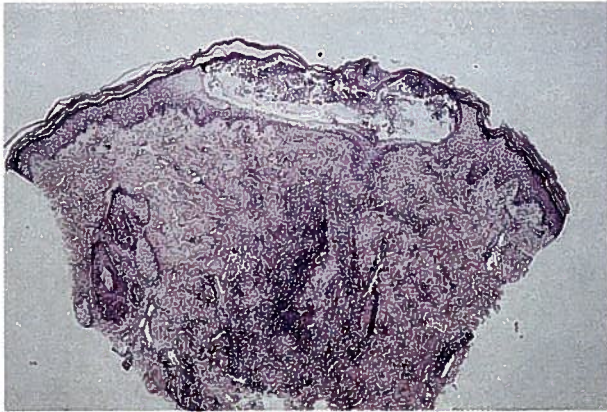


Fig. 5 - Pústula sub-córnea

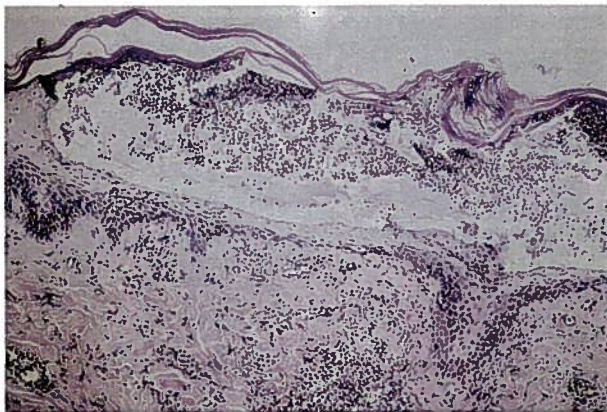


Fig. 6 - Espongiose e balonização dos queratinócitos circundantes

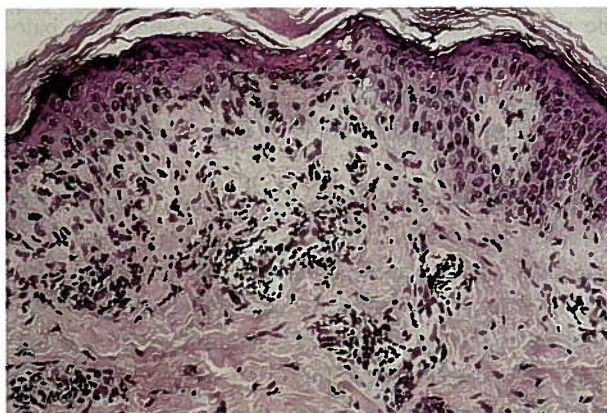


Fig. 7 - Necrose focal de queratinócitos em área de espongiose

activa pelo vírus *Coxsackie* serotipo B4, que permite explicar a PEGA e a evolução neurológica^{1,9}.

Quanto ao quadro cutâneo, a evidência de um rash escarlatiniforme inicial, sobre o qual surgem, em menos de uma semana, miríades de pústulas leitosas, pequenas, predominantemente não foliculares e púrpura petequeal nas grandes pregas, acompanhado por febre, leucocitose e valores serológicos evidenciando infecção activa por

Coxsackie B4 são concordantes com aquele diagnóstico desencadeado por este agente; no exame histopatológico da pele, a presença de pústula sub-córnea com vasculite e leucocitoclasia, bem como a necrose focal de queratinócitos na ausência dos achados histológicos de psoríase, é o que tem sido descrito na PEGA.

Por confluência das lesões, ocorre numa semana descolamento da epiderme, com reepitelização em aproximadamente oito dias; de notar a inexistência de compromisso mucoso e a rápida epitelização ocorrida, o que, apesar de nesta fase não ter sido possível a realização de biópsia cutânea, nos leva a considerar como mais provável, que o descolamento observado se tenha devido à agressividade do quadro cutâneo de PEGA, já referido por outros autores^{1,3-6} e não a uma Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN), secundária a uma infecção por enterovírus. Na sequência da infecção pelo *Coxsackie* e como presumível resposta à hipersensibilidade viral instala-se um processo desmielinizante para-infeccioso, de mielite transversa aguda, que evolui com encefalite⁸. O facto de não ter sido isolado o vírus *Coxsackie* no líquido não invalida a causa viral pois segundo outros autores aquele agente raramente é isolado no líquido após a primeira semana^{8,9}.

Não podemos, contudo, deixar de mencionar a evolução relativamente arrastada de todo o quadro (cerca de cinco semanas) que pensamos poder ser atribuível à corticoterapia sistémica instituída no início e que eventualmente teve como consequência uma infecção viral extremamente agressiva.

Excluimos ainda o síndrome de Choque Tóxico, pela ausência de critérios de diagnóstico^{2,6} e também pelo facto de o quadro neurológico não poder ser enquadrado numa infecção estafilocócica.

BIBLIOGRAFIA

1. ROUJEAU JC, BIOULAC-SAGE P, BOURSEAU C, et al: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. Arch Dermatol 1991; 127: 1333-1338
2. ROUJEAU JC, CHOSIDOW O, SAIAG PH, GUILLAUME JC: Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell Syndrome). J Am Acad Dermatol 1990; 23: 1039-1058.
3. ROUCHOUSE B, BONNEFOY M, PALLOT B, JACQUELIN L, DIMOUX-DIME G, CLAUD AL: Acute Generalized Exanthematous Pustular Dermatitis and Viral Infection. Dermatologica 1986; 173: 180-184.
4. SNEDDON IB: Subcorneal Pustulas in Erythema Multiforme: Br J Derm 1976; 88: 605-607.
5. JANIER M, JAYLE D, LALOUX S, VALEUSI F, RÉGNIER B, COTTENOT F: Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée, s'accompagnant de manifestations simulant une Mononucléose Infectieuse. Ann Dermatol Venereol, 1985; 112: 719-720.

6. BOUGHENE-STAMBOULI O, MERAD-BONDIE A, OULD-AMROUCHE N: Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée. A propos d'un nouveau cas *Nouv Dermatol*, 1989; 8, 2, 115-117.
7. BEYLOT C, BIOULAC P, DOUTRE MS: Pustuloses Exanthématiques Aigues Généralisées. A propos de 4 cas. *Ann Dermatol Venerol (Paris)* 1ED. 980, 107: 37-48.
- 8- Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th Ed. by Isselbacher, K.J., A.B., M.D.; Braunwald, E., A.B., M.D., M.A. (Hon.), M.D.

- (Hon.); Wilson, J.D., M.D.; Martin, J.B., M.D., PhD., FR.C.P. (C), M.A. (Hon); Fauci, A.S., M.D.; Kasper, D.L., M.D.; McGraw-Hill, N.Y., Ray, C.G.; Enteroviruses and Reoviruses, part I; chap 154: 821-825.
- 9- Principles and Practice of Infectious Diseases. 3 th Ed. by Mandell, G.L., Douglas Dr; Bennet GE; Churchill-Livingstone NY. Modlin, J.F.; Coxsackieviruses, Echoviruses and Newer Enteroviruses. *Infectious Diseases and their Etiologic agents*, part III; chap. 150: 1367-1383

