

Enfermedades por superantígenos en Dermatología Pediátrica: una serie de casos

Claudia Schroder H., Ligia Aranibar D.

Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

SUMMARY

Superantigen diseases (SAG) are part of a series of pathologies triggered or exacerbated by antigens, such as bacteria or viruses, which non-specifically stimulates a large population of T-lymphocytes. Their clonal proliferation often leads into a cytokine storm, which is responsible for the clinical manifestations. These diseases differ in their severity and in their clinical expression, ranging from exclusively cutaneous involvement to the presence of potentially lethal multi-organ dysfunction. In recent times, the presentation of these diseases has increased considerably, especially in the pediatric population, thanks to the contribution of the COVID-19 virus in its role as superantigen. We present 6 clinical cases in the pediatric population that presented symptoms attributable to disease due to superantigens.

Fecha recepción: 1 junio 2023 | Fecha aceptación: 11 julio 2023

INTRODUCCIÓN

El término superantígeno fue acuñado por White *et al* en 1989 y se refiere a un grupo de antígenos microbianos que difiere de manera importante de los antígenos peptídicos convencionales⁽¹⁾. Estos son capaces de evitar el procesamiento antigénico tradicional y provocar una activación excesiva de células T y consecuente tormenta de citoquinas⁽²⁾. Se han descrito superantígenos, tanto bacterianos como virales, y su rol en varias enfermedades de la edad pediátrica, como enfermedad de Kawasaki, síndrome de piel escaldada, dermati-

tis atópica, psoriasis *guttata* y otras⁽³⁾. Las enfermedades por superantígenos corresponden a un grupo de patologías que tienen en común la activación inespecífica del sistema inmune y secreción masiva de sustancias inflamatorias, especialmente TNF- α e IL-1, las que median los efectos clínicos de estos cuadros como la fiebre, *rash* eritematoso, emesis, hipotensión, lesiones en piel y *shock*⁽⁴⁾.

Se describen a continuación seis pacientes evaluados por dermatólogo pediátrico entre los años 2015 y 2017 en Santiago de Chile con manifestaciones cutáneas posiblemente debidas a superantígenos.

CASO 1

Lactante de 1 año 10 meses. Antecedentes de dermatitis atópica leve, sin tratamiento. Consulta por cuadro de 4 días de evolución de sensación febril. Al segundo día se agregan pápulas eritematosas en rostro y cuerpo. Consulta en Urgencia, donde se le diagnostica exantema viral y se le indica iniciar azitromicina e ibuprofeno. Al examen: mucosa oral sana; múltiples pápulas eritematosas y vesículas

en rostro, extremidades tanto superiores como inferiores, abdomen y zona genital; y con compromiso de palmas y plantas (Figuras 1 a 3). Al ser evaluado en Dermatología Pediátrica, se plantea diagnóstico de eczema coxsackium y se maneja con medidas generales con excelente respuesta.



Figura 1.



Figura 2.



Figura 3.

Acceda a las imágenes a color en: <https://tinyurl.com/ytrudgug>

CASO 2

Preescolar de 4 años, sin antecedentes de importancia. Consulta por cuadro de 3 días de evolución de fiebre, irritabilidad, rechazo alimentario y erupción cutánea y descamación rezumante en zona peribucal y nasal, la cual inició hace 5 días. Al examen muestra mucosa oral sana, exantema macular difuso con descamación acentuada en áreas flexurales y periorificiales, con fisuras perio-

rales y perioculares. (Figuras 4 y 5). Evaluado por Dermatología Pediátrica, se sospecha un síndrome de piel escaldada estafilocócica, por lo que se decide hospitalizar para manejo con medidas generales más antibioterapia (cefadroxilo), evolucionando de manera satisfactoria.



Figura 4.



Figura 5.

Acceda a las imágenes a color en: <https://tinyurl.com/ytrudgug>

CASO 3

Escolar de 7 años, sin antecedentes conocidos ni alergias. Consulta por cuadro de un día de evolución de eritema en periné y cuello. Sin fiebre ni compromiso del estado general. Con antecedentes de dos cuadros de impétigo tratados en el último año. Al examen: exantema maculopapular en tronco (acentuado en cuello) y genitales, respeta cara, extremidades, palmas y plantas,

sin compromiso de mucosa oral. (Figuras 6-8). Se sospecha un eritema perineal recurrente, por lo que se realiza cultivo nasofaríngeo y perianal, resultando ambos positivos para *Staphylococcus aureus*. Se trata con cefadroxilo con muy buena respuesta.



Figura 6.



Figura 7.



Figura 8.

Acceda a las imágenes a color en: <https://tinyurl.com/ytrudgug>

CASO 4

Lactante de 2 años. Sin antecedentes de importancia. Consulta por cuadro de seis días de evolución de fiebre $>38.5^{\circ}\text{C}$ con escasa respuesta a paracetamol e ibuprofeno, además con rechazo alimentario, fisuras en labios y exantema. Al examen se observa adenopatía cervical izquierda, con edema de manos y pies, exantema morbiliforme, confluyente, no vesiculoso con compromiso área

genital. Además, eritema faríngeo, lengua aframbuesada, queilitis, labios secos y fisurados con costras. Inyección conjuntival bilateral, no exudativa. (Figuras 9 y 10). Aproximadamente a una semana posterior al inicio del cuadro, inicia descamación de manos y pies. Se hospitaliza por sospecha de síndrome de Kawasaki de presentación completa, tratándose con aspirina e IgEV, con buena evolución y sin secuelas a nivel cardiovascular.



Figura 9.



Figura 10.

Acceda a las imágenes a color en: <https://tinyurl.com/ytrudgug>

CASO 5

Escolar de 5 años, sin antecedentes de importancia. Consulta por cuadro de cinco días de evolución de descamación palmar y plantar, agregándose hace dos días descamación de codos y rodillas. Afebril. Al examen se observa descamación de codos y rodillas, con hiperqueratosis y descamación palmo-plantar. Escaso compromiso de zona dorsal, abdomen y genital (Figuras 11-13). Se sospecha una dermatosis postinfecciosa, por lo

que se le solicitan exámenes, dentro de los cuales destaca IgG para citomegalovirus positiva. Se realiza biopsia de piel, la cual informa dermatitis psoriasiforme perivascular superficial linfocitaria concordante con pitiriasis *rubra pilaris*. Se indicó tratamiento sintomático, con buena respuesta.



Figura 11.



Figura 12.



Figura 13.

Acceda a las imágenes a color en: <https://tinyurl.com/ytrudgug>

CASO 6

Lactante menor de 1 año. Sin antecedentes importantes. Consulta por cuadro de una semana de evolución de eritema y placas en algunas zonas del cuerpo. Al examen muestra placas eritemato-descamativas de distintos tamaños en zona retroauricular bilateral, sacra, glútea y genital

(Figuras 14-16). Se sospecha una psoriasis aguda post infecciosa. Se realiza cultivo de zona genital, el que resultó positivo para *Staphylococcus aureus*. Se indicó medidas generales y tratamiento sintomático, con buena respuesta.



Figura 14.



Figura 15.



Figura 16.

Acceda a las imágenes a color en: <https://tinyurl.com/ytrudgug>

DISCUSIÓN

Las enfermedades por superantígenos están relacionadas con una serie de condiciones, desde un síndrome de *shock* tóxico hasta un eritema perineal recurrente. La genética del huésped juega un rol en conferir susceptibilidad o protección contra superantígenos⁽²⁾. Parece existir un patrón común en sus manifestaciones a nivel cutáneo que consiste en: a) afectación mucosa bajo la forma de labios eritematosos, brillantes, a veces fisurados, y lengua aframbuesada; b) eritema flexural de predominio perineal, de bordes mal definidos y que tiende a la resolución con una fina descamación; c) eritema de palmas y plantas con o sin edema, con descamación en bloque y d) exantema corporal de características muy diversas⁽⁵⁾. Revisamos principalmente los aspectos más importantes de los casos clínicos presentados.

El eczema coxsackium o enfermedad mano-pie-boca (EMPB) atípica es producida por el virus coxsackie A6 y se presenta con fiebre y síntomas sistémicos, pero con mayor compromiso cutáneo. Las lesiones vesiculobulosas pueden comprometer el dorso de manos y pies, pantorrillas, antebrazos, tronco y cuello. El compromiso perioral sería un marcador de EMPB por virus A6⁽⁶⁾. En niños con dermatitis atópica de base, las lesiones tienden a concentrarse en áreas previamente afectadas por la dermatitis, similar al eczema herpeticum⁽⁷⁾. El diagnóstico es clínico y el tratamiento de soporte⁽⁶⁾, siendo su curso similar a una EMPB clásica, con resolución de las lesiones cutáneas sin cicatriz en semanas a días. Puede ocurrir onicomadesis entre 3 a 8 semanas luego del inicio del cuadro.

El síndrome de piel escaldada estafilocócica es un trastorno de la piel mediado por toxinas exfoliativas bacterianas de *Staphylococcus aureus*. Afecta principalmente a niños pequeños, pero puede ocurrir en niños mayores y adultos⁽⁸⁾. Clínicamente se carac-

teriza por eritema y dolor difuso en la piel, además de descamación y ampollas. Puede agregarse fiebre, irritabilidad y rechazo alimentario⁽⁹⁾. El eritema afecta primariamente pliegues como el cuello, axilas, ingles y glúteos, para luego generalizarse⁽⁹⁾. Frecuentemente se desarrolla una costra gruesa y fisuración alrededor de la boca, nariz y ojos. El diagnóstico es clínico y puede apoyarse con un cultivo que confirme la presencia de *S. aureus*. Los pacientes en general requieren ser hospitalizados para tratamiento antibiótico endovenoso y manejo de soporte. Los pacientes se recuperan completamente en 2 a 3 semanas sin secuelas⁽⁹⁾.

El eritema perineal recurrente corresponde a un cuadro de *rash* descamativo bien delimitado que afecta la zona perineal, ingle o abdomen bajo⁽²⁾. Puede presentar eritema en axilas, edema acral, mucositis y lengua aframbuesada. Los cultivos bacterianos de las zonas afectadas a menudo son negativos, pero en los cultivos faríngeos es frecuente aislar *Staphylococcus* y *Streptococcus*. No se asocia a síntomas sistémicos y el *rash* desaparece rápidamente con el uso de antibióticos^(2,10).

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una de las vasculitis más frecuentes de la edad pediátrica, ocurriendo raramente en adultos^(3,11,12). Se caracteriza por un cuadro de inflamación sistémica que se manifiesta con fiebre, compromiso mucocutáneo, conjuntivitis bilateral no exudativa, *rash* polimorfo, cambios en extremidades y linfadenopatía cervical, generalmente no presentes al mismo tiempo^(3,11,12). A pesar de no existir una etiología comprobada para la EK, una etiología infecciosa, especialmente viral es la que más se discute⁽³⁾. Descubrimientos recientes sugieren un potencial rol de virus respiratorios en EK, en cuanto algunos autores refieren que la infección por Covid-19 aumenta el riesgo de EK en niños⁽¹³⁾. Los criterios diagnósticos y su tratamiento no son parte del objetivo de esta revisión.

La pitiriasis rubra pilaris (PRP) corresponde a un trastorno cutáneo poco común caracterizado clásicamente por hiperqueratosis folicular, placas descamativas bien demarcadas rojo-naranjas dispuestas entre islas de piel sana y queratodermia palmo-plantar⁽¹⁴⁾. Se describe la posibilidad de que un gatillante ambiental induzca el inicio de una PRP en individuos genéticamente predispuestos⁽¹⁵⁾. La PRP postinfecciosa se ha propuesto por Larregue *et al*⁽¹⁶⁾ como un nuevo subtipo de la enfermedad, típica en niños, la cual aparece algunas semanas posteriormente a un cuadro infeccioso en pacientes sin historia familiar de la enfermedad. La PRP post infecciosa presenta un curso clínico agudo con buen pronóstico, escasa necesidad de tratamiento y sin tendencia a la recurrencia⁽¹⁷⁾.

Una psoriasis puede ser gatillada o exacerbada mediante superantígenos por la activación de linfocitos T en individuos genéticamente predispuestos⁽³⁾. La patogénesis de la psoriasis post infecciosa no ha sido completamente clarificada; sin embargo, se han descrito una serie de patógenos que actuarían como superantígenos en este cuadro⁽¹⁸⁾. Cerca de un 70% de los pacientes con

psoriasis *guttata* aguda pueden desarrollar placas de psoriasis crónica debido a la persistencia de células T activadas por superantígenos en la piel⁽³⁾. Superantígenos estafilocócicos también jugarían un rol en la psoriasis, gatillando o exacerbando este cuadro⁽¹⁸⁾.

CONCLUSIÓN

Las enfermedades mediadas por superantígenos corresponden a cuadros poco frecuentes, pero en que la sospecha clínica es muy importante para determinar un tratamiento médico inmediato. Existe aún mucho por investigar con respecto a su fisiopatología, existiendo probablemente muchas más patologías en la edad pediátrica mediadas por este tipo de antígenos. Se presentan con una clínica bastante heterogénea, pero con algunos elementos en común. En algunos casos es posible aislar el patógeno y determinar su causalidad como gatillante del cuadro. La mayoría de estos cuadros posee una evolución y pronóstico favorable, pero como en todo espectro, pueden existir cuadros de mayor gravedad que siempre deben estar dentro de nuestros diagnósticos diferenciales.

REFERENCIAS

1. Leung DY, Travers JB, Norris DA. The role of superantigens in skin disease. *J Invest Dermatol* 1995;105(1 Suppl):37S-42S.
2. Macias ES, Pereira FA, Rietkerk W, Safai B. Superantigens in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:455-72; quiz 473-4.
3. Noorbakhsh S, Ashouri S, Moradkhani M. Role of superantigens in various childhood inflammatory diseases. *Infect Disord Drug Targets* 2022;22:76-80.
4. Manders SM. Toxin-mediated streptococcal and staphylococcal disease. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:383-98; quiz 399-400.
5. Nagore E, Sánchez JM, Febrer MI, Alba JC, Huerta E, Aliaga A. Exantemas probablemente mediados por superantígenos: A propósito de dos observaciones. *Actas Dermosifiliogr* 1999;90:31-6.
6. Hubiche T, Schuffenecker I, Boralevi F, Léauté-Labrèze C, Bornebusch L, Chiaverini

- C *et al.* Dermatological spectrum of hand, foot and mouth disease from classical to generalized exanthema. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:e92.
7. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, Cordoro KM, Yagi S, Howard R *et al.* "Eczema coxsackium" and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics* 2013;132:e149-57.
 8. Ladhani S, Joannou C, Lochrie D, Evans R, Poston S. Clinical, microbial, and biochemical aspects of the exfoliative toxins causing staphylococcal scalded-skin syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:224-42.
 9. Handler MZ, Schwartz RA. Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management in children and adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1418-23.
 10. Patrizi A, Raone B, Savoia F, Ricci G, Neri I. Recurrent toxin-mediated perineal erythema: eleven pediatric cases. *Arch Dermatol* 2008;144:239-43.
 11. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004;364:533-44.
 12. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M *et al.* *Circulation* 2017;135:e927-e999.
 13. Bittmann S, Weissenstein A, Luchter E, Moschüring-Alieva E, Villalon G. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): The role of viral superantigens in COVID-19 disease. *J Allergy Infect Dis* 2020;1:18-20.
 14. Griffiths WA. Pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol* 1980;5:105-12.
 15. Aromolo IF, Pisapia A, Riva D, Barberi F, Marzano AV, Moltrasio C *et al.* COVID-19 induced pityriasis rubra pilaris: A superantigenic disease? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023;37:e26-e28.
 16. Larrègue M, Champion R, Bressieux JM, Laidet B, Lorette G. Le pityriasis rubra pilaire aigu de l'enfant. A propos de 4 observations [Acute pityriasis rubra pilaris in the child. Apropos of 4 cases]. *Ann Dermatol Venereol* 1983;110:221-8.
 17. Filippi F, Patrizi A, Chessa MA, Viridi A, Neri I. A novel presentation of juvenile pityriasis rubra pilaris with possible involvement of bacterial superantigens. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022;20:335-7.
 18. Teng Y, Xie W, Tao X, Liu N, Yu Y, Huang Y *et al.* Infection-provoked psoriasis: Induced or aggravated (Review). *Exp Ther Med* 2021;21:567.

CORRESPONDENCIA

Dra. Claudia Schroder Huaquin
 Departamento de Dermatología
 Facultad de Medicina
 Universidad de Chile
 Av. Independencia 1027. Santiago
 E-mail: clau.schroder@gmail.com
 Fono: 569 9917 0204

