

# Enfermedad mano-pie-boca del adulto, emergencia del *Coxsackie A6*

## Hand, foot and mouth disease in adults, emergence of *Coxsackie A6*

María Agustina Bennesch<sup>1</sup>, Patricia Fernández Pardal<sup>2</sup> y Belén Salvaneschi B<sup>3</sup>

### RESUMEN

La enfermedad mano-pie-boca es un exantema y enantema vesicular agudo, autorresolutivo, que afecta de preferencia a los niños, causado clásicamente por los virus *Coxsackie A16* y *Enterovirus 71*. Es infrecuente en los adultos. A partir de 2008 se han comunicado en el mundo brotes epidémicos de la enfermedad causados por otro virus: el *Coxsackie A6*. Este se caracteriza por manifestaciones cutáneas atípicas y un mayor porcentaje de enfermos adultos. Se presentan tres casos de la enfermedad mano-pie-boca causados por *Coxsackie A6* en

pacientes adultos sin antecedentes médicos relevantes. Se destaca el método de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por su sigla en inglés) para el diagnóstico específico de este serotipo de enterovirus.

**Palabras clave:** enfermedad mano-pie-boca en adultos, *Coxsackie A6*.

Dermatol. Argent. 2017, 23 (4): 183-187

### ABSTRACT

*Hand foot and mouth disease is an acute, self resolving, vesicular exanthema and enanthema which affects mainly children, classically caused by the Coxsackie A16 and Enterovirus 71. This disease is infrequent in adult cases. Since 2008, hand foot and mouth disease outbreaks caused by another virus, Coxsackie A6, have been reported worldwide. The atypical cutaneous presentation and the highest percentage of adult patients are striking. We are presenting 3 cases of*

*hand foot and mouth disease in adult patients that don't have a relevant medical history. The method reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) has been highlighted for the specific diagnosis of this enterovirus serotype.*

**Key words:** hand foot and mouth disease in adults, *Coxsackie A6*.

Dermatol. Argent. 2017, 23 (4): 183-187

<sup>1</sup> Residente

<sup>2</sup> Médica de Planta, Guardia Externa de Dermatología

<sup>3</sup> Concurrente

Unidad de Dermatología, Hospital de Infecciosas Dr. F. J. Muñoz, CABA, Argentina

Contacto del autor: Agustina Bennesch

E-mail: agustina20@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 20/7/2017

Fecha de trabajo aceptado: 28/12/2017

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad mano-pie-boca (EMPB) se define como un exantema y enantema vesicular agudo, autorresolutivo, causado por enterovirus (EV), que afecta de preferencia a los niños<sup>1</sup>. Los EV clásicamente implicados en esta enfermedad son el *Coxsackie A16* (CVA16) y el *Enterovirus 71* (EV71)<sup>2,3</sup>. A partir de 2008, se han comunicado en el mundo brotes epidémicos de EMPB causada por el virus Coxsackie A6 (CVA6)<sup>4,5</sup>. Este se caracteriza por manifestaciones cutáneas extensas y atípicas y por el alto porcentaje de adultos enfermos (24% aproximadamente), en comparación con el cuadro ocasionado por otros EV<sup>6</sup>. En la actualidad, se considera que el CVA6 es una de las causas principales de la enfermedad<sup>2,4,7</sup>.

## SERIE DE CASOS

Se presentan tres casos de EMPB por CVA6 en pacientes adultos sin antecedentes patológicos de relevancia.

### Caso Clínico 1

Varón de 43 años, con una dermatosis de 4 días de evolución asociada a astenia, adenomegalias cervicales y axilares y fiebre. Refería que la semana anterior al inicio del cuadro su hijo, de 3 años, presentó una erupción febril con lesiones en las manos, los pies y la boca. Examen físico: presentaba enantema en las fauces y la faringe. En la región peribucal, la zona pectoral y los glúteos se observaban pequeñas pápulas eritematosas, algunas centradas por vesículas. En la cara, las lesiones asentaban sobre el eritema y sobre escamas amarillentas y untuosas, compatibles con una dermatitis seborreica. En las palmas y las plantas, con extensión al dorso de las manos y los pies, se veían pequeñas ampollas tensas, de contenido seroso, que asentaban sobre una base eritematosa (Fotos 1 y 2).



FOTO 1: Pápulas y vesículas sobre dermatitis seborreica en el rostro.



FOTO 2: Ampollas sobre base eritematosa en las palmas

### Caso Clínico 2

Corresponde a un varón de 45 años con una dermatosis de 6 días de evolución asociada a astenia y fiebre. Refería que 3 días antes del inicio del cuadro, su hijo, de 5 años, presentó un cuadro de vías aéreas superiores asociado a síndrome febril. Examen físico: presentaba enantema en las fauces. En la región pectoral y los glúteos, se observaban pequeñas pápulas eritematosas, algunas centradas por vesículas. En las palmas y las plantas, con extensión al dorso de las manos y los pies, se evidenciaban pequeñas ampollas tensas de contenido seroso, asentadas sobre una placa eritematosa (Fotos 3 y 4).



FOTO 3: Pápulas y vesículas en la región pectoral.



FOTO 4: Ampolla en la cara palmar de los dedos de la mano.

Un varón de 31 años, docente, en contacto con niños, consultó por una dermatosis de 7 días de evolución asociada a fiebre y odinofagia. Examen físico: presentaba enantema en las fauces. En las palmas y las plantas, con extensión a la cara lateral de los dedos y el dorso de las manos y los pies, se observaban múltiples máculas y pápulas eritematopurpúricas que alternaban con escasas vesículas en involución (Fotos 5 y 6).

El laboratorio mostró, en los tres casos, resultados dentro de los parámetros normales, y las pruebas serológicas para VDRL, HIV, HCV y HBV fueron no reactivas. Se realizó RT-PCR para EV del hisopado de fauces, del contenido de las ampollas y de materia fecal en los casos 1 y 2, e hisopado de fauces y de materia fecal en el caso 3 (ya que no había vesículas íntegras en la piel), todas ellas con resultado positivo. La secuenciación del ácido nucleico de la proteína mayor de la cápside viral, VP1, fue positiva en los tres pacientes para *Coxsackie A6*. En todos los casos se indicó tratamiento sintomático, reposo y aislamiento de los contactos, con resolución total de la dermatosis cerca de los 15 días de iniciado el cuadro.



FOTO 5: Máculas eritemato-purpúricas en ambas manos.



FOTO 6: Máculas eritemato-purpúricas en ambos pies.

## COMENTARIOS

La EMPB es un exantema y enantema vesicular agudo, autorresolutivo, causado por EV, que afecta preferentemente a los niños<sup>1</sup>. Los EV pertenecen a la familia *Picornaviridae*. Los implicados con mayor frecuencia en esta enfermedad son el CVA16 y el EV71, aunque hay informes esporádicos de EMPB producidos por otros enterovirus<sup>2,3</sup>.

Esta enfermedad afecta a niños menores de 10 años en el 97% de los casos, con predominio en los varones<sup>8</sup>. Tiene un patrón estacional en los países de clima templado, con mayor cantidad de casos en primavera y verano, aunque en las regiones tropicales se la puede detectar todo el año. En el mundo se han observado brotes epidémicos cíclicos cada 2 a 5 años y es endémica en el continente asiático<sup>2,8,9</sup>.

Se transmite por vía fecal-oral, que es la más importante, vía oral-oral o vía respiratoria<sup>10</sup>. La transmisión por fómites es excepcional<sup>3</sup>. La tasa de contagio intrafamiliar es muy alta, por lo que hay que extremar las medidas de higiene<sup>2</sup>.

El ciclo viral se cumple por completo en el ser humano, que constituye su único reservorio<sup>10</sup>. La enfermedad transita por diferentes estadios. Tras un período de incubación de 3 a 6 días, aparecen los pródromos, caracterizados por síntomas inespecíficos como fiebre, astenia, odinofagia y mialgias (1 a 2 días), seguidos del período de estado (7 a 10 días), que clásicamente se manifiesta con lesiones cutaneomucosas<sup>2-3</sup>. Las lesiones en la cavidad bucal están representadas por vesículas, poco dolorosas, que pueden comprometer la faringe, el paladar, la mucosa yugal, los labios y la lengua, suelen preceder a las lesiones cutáneas y usualmente se las observa en la fase erosiva<sup>11</sup>. En la piel se pueden evidenciar máculas, pápulas, vesículas y ampollas que comprometen los glúteos, las palmas, las plantas y las caras laterales de los dedos<sup>2,3,11</sup>. Las vesículas en las palmas y las plantas son ovales, con un eje mayor que sigue los dermatoglifos, y suelen ser

dolorosas al tacto. Las palmas se afectan con mayor frecuencia que las plantas<sup>3</sup>. La persona con EMPB es potencialmente contagiosa desde que presenta los síntomas iniciales hasta la desaparición de las lesiones vesiculoampollosas de la piel<sup>3,11</sup>. El compromiso de órganos internos es poco frecuente y siempre indica gravedad. El EV71 se asocia a cuadros neurológicos, como meningitis aséptica, parálisis flácida aguda y encefalitis<sup>4,12</sup>. Los niños tienen más riesgo de contraer una infección grave<sup>4</sup>.

Es una enfermedad poco frecuente en los adultos; se estima que solo el 11% de los expuestos al virus se infectan y el 1% de estos presentarán manifestaciones clínicas. Esto podría deberse a la inmunidad adquirida durante la infancia y también a la inmunidad cruzada con otros enterovirus<sup>13</sup>. En la mayoría de los casos publicados en adultos, los pacientes no tenían ninguna comorbilidad específica que predispusiera a la infección.

Los tres casos presentados corresponden a adultos con manifestaciones clínicas atípicas y lesiones más extensas que lo habitual, eritematopurpúricas, con escaso compromiso mucoso, producidas por un enterovirus clásicamente no implicado en la EMPB: el CVA6. A partir de 2008, hubo brotes epidémicos por este EV primero en Finlandia, luego en Asia y Europa y, a partir de 2011, en los Estados Unidos<sup>2,4,5</sup>. Los pacientes presentaban con mayor frecuencia lesiones extensas y atípicas, y se observó un mayor porcentaje de adultos enfermos (24%) en comparación con otros EV que producen la enfermedad<sup>6</sup>. Si bien es hoy una de las causas principales de la EMPB en el mundo<sup>2,4,7</sup>, no hay datos nacionales sobre esta entidad.

Las manifestaciones clínicas cutáneas del CVA6 incluyen localizaciones que se extienden más allá de las regiones clásicas de EMPB, como el dorso de las manos y los pies, las extremidades, el tronco y la región peribucal. Las lesiones pueden ser más grandes e, incluso, formar ampollas de contenido hemorrágico, a veces con aspecto "en blanco de tiro". El compromiso mucoso es menos frecuente en comparación con los otros EV (ninguno de los adultos presentados tenía erosiones en la mucosa bucal). Hay, además, otras manifestaciones cutáneas específicas del CVA6, que si bien se describieron inicialmente en la población pediátrica, pueden también aparecer en los adultos: 1) *eczema coxsackium*: el virus compromete regiones de piel afectadas por una dermatosis inflamatoria previa, como eccema atópico, dermatitis del pañal o dermatitis seborreica, como se evidenció en el paciente del caso uno; 2) erupción de tipo Gianotti-Crosti: con distribución simétrica de las lesiones en las mejillas,

las nalgas y las superficies extensoras de las extremidades, con respeto del tronco; 3) lesiones acrales purpúricas: como las del paciente del caso tres; 4) en el cuero cabelludo: escamas amarillentas que asientan sobre una base eritematosa; y 5) manifestaciones tardías: descamación palmoplantar intensa o afección ungueal (líneas de Beau u onicomadesis), que aparecen semanas después del período de estado y son más frecuentes en los niños<sup>2,4,5,14-21</sup>.

El diagnóstico es clínico y en los niños los estudios virológicos no suelen ser necesarios. Sin embargo, en los adultos sin antecedentes epidemiológicos claros, el diagnóstico puede ser difícil y requerir, en muchos casos, estudios complementarios. Los cultivos celulares tienen baja sensibilidad<sup>2,18</sup>. Las pruebas serológicas se deben realizar en el momento del diagnóstico y a las 2 semanas para evaluar la seroconversión. Si bien permiten detectar algunos serotipos implicados, no están disponibles en la mayoría de los laboratorios y pueden dar falsos positivos (reacción cruzada con otros EV)<sup>5</sup>.

La biopsia no es indispensable para el diagnóstico; se evidencian espongiosis y degeneración reticular de la capa granulosa y la parte superior del estrato espinoso, necrosis masiva de queratinocitos, "células fantasmas", excitosis de neutrófilos y degeneración hidrópica de la capa basal. Similares hallazgos pueden observarse en los anexos<sup>19,20</sup>. La amplificación del ADN por RT-PCR es el método de elección, pero solo se realiza en laboratorios de alta complejidad<sup>22</sup>. Se reserva para casos atípicos o brotes epidémicos y es la única técnica disponible para detectar el serotipo específico de EV mediante la secuenciación del ácido nucleico de la proteína mayor de la cápside viral, llamada VP1. Son de elección las muestras tomadas de las lesiones mucocutáneas, preferentemente del líquido de vesículas íntegras, sobre todo en los adultos<sup>5</sup>.

Entre los diagnósticos diferenciales más frecuentes se mencionan la varicela, el eccema herpético, el herpes zóster diseminado, el impétigo ampolloso y el eritema multiforme<sup>2,4,5,14-21</sup>.

Con respecto al tratamiento, la EMPB es una enfermedad autolimitada y no requiere, en general, tratamiento específico. Se debe realizar el control de los síntomas, como alivio del dolor y de la fiebre, hidratación y evitar la diseminación mediante una higiene adecuada<sup>2</sup>.

En conclusión, se presentan tres casos de EMPB en adultos causados por CVA6, cuyo diagnóstico de certeza se confirma por RT-PCR. Su reconocimiento nos debe alertar sobre esta cepa más virulenta de EV, en especial, en el contexto actual de brote de esta virosis en la Argentina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stanway G, Brown F, Christian P, Hovi T, et al. The Positive Sense Single Stranded RNA Viruses - Picornaviridae, en Fauquet CM, Mayo M, Maniloff J, Desselberger U, et al. Virus taxonomy: VIIIth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. London: Elsevier Academic Press; 2005: 757-760.
2. Ventarola D, Bordone L, Silverberg N. Update on hand-foot-and-mouth disease. *Clin Dermatol* 2015;33:340-346.
3. Larralde M, Aristizábal M. Enfermedad mano-pie-boca. *Arch Argent Dermatol* 2005;55:25-29.
4. Ramirez-Fort MK, Downing C, Doan HQ, Benoist F, et al. Coxsackievirus A6 associated hand, foot and mouth disease in adults: clinical presentation and review of the literature. *J Clin Virol* 2014;60:381-386.
5. Lott JP, Liu K, Landry ML, Nix WA, et al. Atypical hand-foot-and-mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:736-741.
6. McIntyre MG, Stevens KM, Davidson S, Pippin T, et al. Notes from the field: severe hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6 Alabama, Connecticut, California, and Nevada, November 2011-February 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:213-214.
7. Harris PNA, Wang AD, Yin M, Lee CK, et al. Atypical hand, foot, and mouth disease: Eczema coxsackium can also occur in adults. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1043.
8. Wang J, Cao Z, Zeng DD, Wang Q, et al. Epidemiologic analysis, detection, and comparison of space-time patterns of Beijing hand-foot-mouth disease (2008-2012). [en línea], Public Library of Science One, 24 de marzo de 2014; 9(3) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092745> [consultado 10 de junio de 2017].
9. Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, Cardosa MJ, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. *Lancet Infect Dis* 2010;10:778-790.
10. Delgado-Azañero W, Concha-Cusihualpa H, Guevara-Canales JO. Infección de la mucosa oral por Coxsackie virus: enfermedad de boca-mano-pie. *Rev Estomatol Herediana* 2007;17:35-39.
11. Akiyama K, Imazeki R, Yoshii F, Koide T, et al. An adult case of hand, foot, and mouth disease caused by enterovirus 71 accompanied by opsoclonus myoclonica. *Tokai J Exp Clin Med* 2008;33:143-145.
12. Galen WK. Cutaneous manifestations of enterovirus infections, en Tyring SK, Yen-Moore A, eds. *Mucocutaneous manifestations of viral diseases*. Marcel Dekker, New York, 2002:455-472.
13. Hayman R, Shepherd M, Tarring C, Best E, et al. Outbreak of variant hand-foot-and-mouth disease caused by coxsackievirus A6 in Auckland, New Zealand. *J Paediatr Child Health*. 2014;50:751-755.
14. Zeng H, Lu J, Zheng H, Yi L, et al. The epidemiological study of Coxsackievirus A6 revealing hand, foot and mouth disease epidemic patterns in Guangdong, China. *Sci Rep* 2015;5:1-8.
15. Chatproedprai S, Tempark T, Wanlapakorn N, Puenpa J, et al. Unusual skin manifestation of hand, foot and mouth disease associated with coxsackievirus A6: cases report. [en línea], Springer Plus, 17 de julio de 2015;4(32)362 <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1143-z> [consultado 10 de junio de 2017].
16. Stewart CL, Chu EY, Introcaso CE, Schaffer A, et al. Coxsackievirus A6-induced hand-foot-mouth disease. *J Am Acad Dermatol* 2013;149:1419-1421.
17. Sinclair C, Gaunt E, Simmonds P, Broomfield D, et al. Atypical hand, foot, and mouth disease associated with Coxsackievirus A6 infection, Edinburgh, United Kingdom, January to February 2014. *Euro Surveill* 2014;19:1-5.
18. Kaminska K, Martinetti G, Lucchini R, Kaya G, et al. Coxsackievirus A6 and hand, foot and mouth disease: Three case reports of familial child-to-immunocompetent adult transmission and a literature review. *Case Rep Dermatol*. 2013;5:203-209.
19. Laga AC, Shroba SM, Hanna J. Atypical hand, foot and mouth disease in adults associated with coxsackievirus A6: a clinico-pathologic study. *J Cutan Pathol* 2016;43:940-945.
20. Second J, Velter C, Cal S, Truchetet F, et al. Clinicopathologic analysis of atypical hand, foot, and mouth disease in adult patients. *J Am Acad Dermatol* 2016;16:1-8.
21. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, Cordoro KM, et al. "Eczema coxsackium" and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics* 2013;132:149-157.
22. Leitch EC, Harvala H, Robertson I, Ubillos I, et al. Direct identification of human enterovirus serotypes in cerebrospinal fluid by amplification and sequencing of the VP1 region. *J Clin Virol* 2009;44:119-124.

## DERMATÓLOGOS JÓVENES

### ★ Caso Clínico... ACROPUSTULOSIS INFANTIL

Victoria Gaete, Mariela Di Domenico y Florencia Quadrana

Unidad de Dermatología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, CABA, Argentina

Una niña de 2 años fue llevada a la consulta por presentar "granitos en el rostro", pruriginosos, de una semana de evolución. En el examen físico se observaban múltiples pápulas eritematosas que se agrupaban y formaban placas excoriadas en las mejillas, el cuello, las axilas, el tronco y las manos. Con diagnóstico de escabiosis, se indicó permetrina loción los días 0, 5 y 10, y tratamiento a los convivientes. Realizó el tratamiento contra la escabiosis de forma correcta en dos oportunidades. Evolucionó con persistencia del prurito y presencia de pápulas levemente eritematosas y pústulas en las palmas, las plantas, el dorso de las manos y los pies, y pápulas eritematosas aisladas en los miembros inferiores.

1) ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- a. Eczema dishidrótico.
- b. Escabiosis.
- c. Psoriasis pustulosa.
- d. Impétigo.
- e. Acropustulosis infantil.

2) ¿Qué estudios complementarios solicitaría?

- a. Biopsia.
- b. Inmunofluorescencia indirecta.
- c. El diagnóstico es clínico.
- d. VDRL + FTA-ABS.
- e. Dermatoscopia.

3) ¿Cuál es la evolución de la enfermedad?

- a. Brotes y remisiones.
- b. Único episodio.
- c. Brotes y remisiones, autorresolutivo.
- d. Autorresolutivo.
- e. Crónico.

4) ¿Qué tratamiento considera de elección?

- a. Clotrimazol más betametasona.
- b. Antihistamínicos más corticosteroides de mediana o alta potencia.
- c. Antibióticos tópicos u orales.
- d. Permetrina al 5% los días 0, 5 y 10, y a los convivientes.
- e. Corticosteroides tópicos y emolientes.

La solución en la página 212