

## Miositis y poliartritis asociada a infección por virus Cocksackie B

N. GÓMEZ RODRÍGUEZ, J. IBÁÑEZ RUÁN, M. GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

*Servicio de Reumatología. Hospital POVISA. Vigo (Pontevedra)*

COXSACKIE VIRUS INFECTION. ASSOCIATED WITH MYOSITIS AND POLYARTHRITIS

### RESUMEN

El espectro de la afectación muscular en las infecciones por virus Cocksackie B va desde mialgias inespecíficas hasta la rabdomiolisis. Por el contrario, las artritis han sido descritas en sólo diez pacientes hasta la fecha.

Presentamos el caso de una niña de seis años con poliartritis y polimiositis asociadas a una infección por virus Cocksackie B. Se observó seroconversión para anticuerpos IgM e IgG coincidiendo con las manifestaciones clínicas, que incluyeron fiebre, herpangina, poliartritis, exantema macular, mialgias, debilidad muscular y elevaciones de la creatin-cinasa y aldolasa, así como patrón miopático en el estudio electromiográfico. La biopsia muscular sólo demostró un infiltrado inflamatorio linfocitario, sin necrosis ni regeneración de las fibras musculares. La poliartritis y la polimiositis se resolvieron totalmente a las 8 y 32 semanas de iniciado el cuadro clínico, respectivamente.

**PALABRAS CLAVE:** Polimiositis. Poliartritis. Virus Cocksackie B.

*Gómez Rodríguez N, Ibáñez Ruán J, González Rodríguez M. Miositis y poliartritis asociada a infección por virus Cocksackie B. An Med Interna (Madrid) 2008; 25: 90-92.*

### ABSTRACT

A wide spectrum of muscle disorders caused by Cocksackie B virus, ranging from acute nonspecific myalgia to rhabdomyolysis have been described. Arthritis is not widely recognised as an either manifestation of Cocksackie virus infection, and only ten patients has been reported previously. A case of polymyositis and polyarthritis associated with primary Cocksackie B infection in a 6-year-old girl is reported. Seroconversion of IgM and IgG antibodies for Cocksackie virus B was observed coinciding with the clinical features: fever, herpangina, polyarthritis, erythematous macular rash, myalgia and muscle weakness with high levels of aldolase and creatine kinase. Electromyographic changes of myositis were found. However, histopathologically biopsied muscle demonstrated a slight inflammatory mononuclear cell infiltrate without necrosis or regeneration of muscle fibres. Polyarthritis and full muscle strength was recovered 8 and 32 weeks after the onset, respectively.

**KEY WORDS:** Polymyositis. Polyarthritis. Cocksackie B virus.

### INTRODUCCIÓN

Los enterovirus, con un tamaño medio de 25 nanómetros, forman parte de la familia *Picornaviridae*. Poseen una cápside icosaédrica, sin envoltura y contienen ácido ribonucleico monocatenario. Se dividen en cuatro grupos (*Poliovirus*, *Cocksackievirus*, *Echovirus* y *Enterovirus tipos 68-71*) en los que se diferencian varios serotipos según epítomos de la cápside. Se han identificado 64 serotipos capaces de producir enfermedad en humanos y constituyen la principal causa de exantema en niños durante los meses de verano y otoño (1). Entre ellos cabe mencionar seis serotipos de virus Cocksackie B cuyo amplio espectro clínico incluye fiebre, exantema, vesículas y aftas orales, pleurodinia epidémica o enfermedad de Bornholm, pancreatitis (2,3), miocarditis (3), cardiomiopatía dilatada y miositis(4,5). Esta última puede llegar a provocar rabdomiolisis y fallo renal (6).

Existen pocas referencias en la literatura sobre la asociación

entre infección por virus Cocksackie B y el desarrollo de miositis (6), poliartritis (7) o hepatitis (8). Por estos motivos, consideramos de interés describir el caso de una niña de seis años que presentó fiebre, herpangina y exantema maculopapular no pruriginoso, al que se sumaron polimiositis y poliartritis simétrica. La sintomatología se asoció a demostración serológica de infección por virus Cocksackie B y se resolvió lentamente a lo largo de 36 semanas.

### CASO APORTADO

Una niña de seis años fue atendida en su servicio de pediatría por fiebre vespertina, rinorrea, exantema no pruriginoso con afectación facial, del tronco y de las extremidades, artromialgias y disfagia. Estos síntomas se habían iniciado una semana antes y habían empeorado gradualmente. En la exploración destacaban vesículas y aftas dolorosas que, excepto en las encías, se distribuían por la mucosa orofaríngea, concentrándose en el paladar blando, úvula y pilares de las amí-

dalas palatinas. La faringe y los labios estaban hiperémicos pero no presentaban fisuras. Había múltiples adenopatías rodaderas laterocervicales y la presión sobre los músculos de las cinturas pélvica y escapular era dolorosa, hecho que se asociaba con dificultad para la incorporación desde la posición en decúbito y para la deambulación.

Los análisis mostraron anemia normocrómica normocítica (Hb: 96 g/l; valores normales: 120-160), discreta leucopenia ( $3,8 \times 10^9/l$ ), elevación de la proteína C reactiva (56 mg/l; vn < 5), de la creatinina (CK: 957 U/l; vn < 150), aldolasa (7,1 U/l; vn < 3), ALAT (128 U/L; vn < 37), ASAT (150 U/l; vn < 38), lacticodehidrogenasa (LDH: 648 U/l; vn < 600) y gammaglutamiltranspeptidasa (GGT: 146 U/l; vn < 50). Los siguientes parámetros fueron normales: glucosa, urea, creatinina, calcio, fósforo, sodio, potasio, fosfatasa alcalina, bilirrubina, colesterol total, triglicéridos, hierro, ferritina, proteínograma, dosificación de complemento e inmunoglobulinas (IgM, IgG, IgA). El análisis de orina fue normal. El HLA-B27 y los siguientes autoanticuerpos: factor reumatoide, ANA, ANCA, anti-DNA, anti-ENA, anti-Jo1, anti-ScL70, fueron negativos. Las determinaciones serológicas para los virus de la hepatitis (A, B y C), citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, paramixovirus influenzae, virus ECHO y Coxsackie A y C, parvovirus B19, togavirus de la Rubeola, *Mycoplasma pneumoniae* (*Chlamydia*), *Borrelia burgdorferi* y *Toxoplasma* fueron negativas o compatibles con infección antigua. La titulación de anticuerpos frente al antígeno del grupo virus Coxsackie B mediante inmunofluorescencia indirecta fue negativa para IgG y 1:20 para IgM (negativa < 1:10). Tres hemocultivos fueron negativos. En el cultivo del frotis faríngeo y en el coprocultivo se obtuvo crecimiento de microorganismos de la flora normal. No hubo hallazgos patológicos en el electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax, ecografía abdominal ni en la ecocardiografía.

Al final de la tercera semana las úlceras orofaríngeas cicatrizaron y el exantema comenzó a atenuarse. Sin embargo, las mialgias y la debilidad muscular se intensificaron al tiempo que aparecían signos inflamatorios en las articulaciones de las manos y rodilla izquierda, motivo por el que fue evaluada en nuestra unidad de reumatología. En la exploración se comprobó la incapacidad para incorporarse sin ayuda desde la posición de decúbito. Existía eritema malar sin distribución heliotropa, eritema serpiginoso en las palmas, asociado a descamación lamelar (Fig. 1) así como eritema periungueal. No se identificaron pápulas de Gottron. Se objetivaba sinovitis en la rodilla izquierda, muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales. Las caderas presentaban restricción y limitación dolorosa de la abducción (máximo 55°) y de la rotación interna (30° en la derecha y 35° en la izquierda). La exploración oftalmológica fue normal. Los análisis mostraban anemia normocrómica normocítica (97 g/l), hipertransaminasemia, elevación de la GGT (150 U/l), ALAT (170 U/l), ASAT (180 U/l), CK (830 U/l), velocidad de sedimentación globular (22 mm/1ªh) y proteína C reactiva (18 mg/l). Se repitieron las serologías para virus comprobándose la seroconversión para las correspondientes al grupo Coxsackie B, tanto de los anticuerpos de tipo IgM (1: 640) como de tipo IgG (1: 320). El electromiograma mostró un patrón miopático y la biopsia muscular (vasto medio izquierdo) reveló un tenue infiltrado inflamatorio linfocitario entre las fibras, sin distribución perivascular ni asociado a necrosis o regeneración. Los estudios inmunohistoquímicos fueron normales.

Durante la tercera semana de la enfermedad, inmediatamente tras la biopsia muscular, se instauró tratamiento con prednisona (1 mg/kg/día) e ibuprofeno. Sin embargo, tras valorar los hallazgos histológicos, se redujo rápidamente la dosis de prednisona, interrumpiéndose de manera definitiva al finalizar la sexta semana. En ese momento, el título de anticuerpos IgG frente a Coxsackie B fue máximo (1: 2.560) (Tabla I).

La poliartritis se resolvió gradualmente y, a partir de la octava semana, la niña reanudó su actividad escolar y no requirió tratamiento analgésico ni antiinflamatorio. La CK se normalizó a partir de la semana 14, aunque la aldolasa no lo hizo hasta la 32, momento en que un nuevo estudio electromiográfico fue normal. En la actualidad, después de dos años de seguimiento ambulatorio, sigue asintomática y con determinaciones normales de transaminasas, GGT, CK y aldolasa.



Fig. 1. Aspecto de la mano de la paciente en la tercera semana de evolución, con lesiones eritematosas parcheadas que se asociaban a descamación lamelar.

TABLA I

EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO

	Semana 1	Semana 3	Semana 6	Semana 14	Semana 32
VSG (mm/1ª h)	15	22	39	15	6
Proteína C Reactiva (mg/l)	56	18	12	6	2,1
Hemoglobina (g/dl)	9,6	9,7	10,7	12,1	13,3
Alanino-aminotransferasa*	128	170	88	84	48
Aspartato-aminotransferasa*	150	180	99	80	35
Gammaglutamiltranspeptidasa*	146	150	54	41	29
Aldolasa*	7,1	6,25	5,9	4,1	2,3
Creatinincinasa	957	830	648	46	36
Ac IgM Coxsackie B1-6**	1:20	1:640	1:320	1:80	1:40
Ac IgG Coxsackie B1-6**	<1:10	1:320	1:2560	1:160	1:80

\*: U/l; \*\*: Anticuerpos medidos por inmunofluorescencia indirecta (positivos > 1:10).

DISCUSIÓN

En la paciente descrita, durante las tres primeras semanas de evolución, se consideró la posibilidad de una enfermedad de Kawasaki y diversas infecciones víricas exantemáticas, a las que se añadió posteriormente una dermatomiositis-poli-

miositis juvenil por cumplirse cuatro de los criterios: rash cutáneo, debilidad muscular proximal simétrica, incremento de las enzimas musculares y un patrón miofático en el estudio neurofisiológico. Además, la ausencia de hiperplasia endotelial capilar o venular, o de signos de necrosis o regeneración de fibras musculares, hallazgos anatomopatológicos típicos no excluiría esta entidad, donde las lesiones musculares son parcheadas (9). No obstante, el curso clínico fue limitado: a los nueve meses se habían resuelto completamente los signos clínicos, biológicos y neurofisiológicos de miositis, y se mantuvo asintomática, sin tratamiento, a lo largo de los restantes dos años de seguimiento. Tanto la poliartritis como la miositis se presentaron asociadas a otras manifestaciones de infección por Coxsackie B y hubo seroconversión selectiva para este picornavirus, lo que nos permite implicarlo en la etiopatogenia del cuadro.

En este sentido, no deben olvidarse como causas de miositis transitoria o autolimitada, las infecciones por paramixovirus influenzae, toxoplasma gondii, virus ECHO y por Coxsackie B (9,10). Este último, aunque suele provocar mialgias con escasa repercusión funcional, es capaz de inducir rhabdomiolisis e insuficiencia renal secundaria (6). No obstante, existe controversia sobre su grado de participación en la dermatomiositis y polimiositis (4,11) o su posible participación en el

síndrome de fatiga crónica (13). Se ha comprobado que, en las infecciones por virus Coxsackie B, hay aumento significativo de las moléculas de adhesión celular ICAM-1 y VCAM-1 en el endotelio de capilares y vénulas, así como incremento de la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ , hechos que modifican la respuesta inmune del huésped (13). Además, para explicar las miocarditis crónicas tras infecciones por Coxsackie B, se han postulado mecanismos de inmunidad cruzada relacionados con homologías entre péptidos vírales y los propios de la membrana celular (14), así como la inclusión de antígenos vírales en el sarcolema durante la regeneración de las fibras musculares (15,16).

La infección por virus Coxsackie B también se ha asociado a pancreatitis (17), nefritis (18), pleurodinia, hepatitis (8,19), meningoencefalitis (20) y artritis (7,19). La miositis puede incrementar algo las concentraciones séricas de transaminasas. Sin embargo, en el caso presentado, creemos que su elevación junto con la de gammaglutamiltranspeptidasa durante las 14 primeras semanas fue expresión de una afectación hepática.

Aunque infrecuentes, entre las etiologías de miositis y artritis, deben considerarse los enterovirus, en especial Coxsackie B, sobre todo durante la edad pediátrica y cuando coexiste un exantema.

## Bibliografía

- Meinick JL. Poliovirus and other enteroviruses. En: Evans A S, Kaslow R A, eds. *Viral infections of humans. Epidemiology and control* (4<sup>th</sup> ed). Plenum Medical Book Company. New York; 1997. p. 583-663.
- Chrysos G, Kokkoris S, Protosaltis J, Korantzopoulos P, Giannoulis G. Coxsackievirus infection associated with acute pancreatitis. *J Pancreas* 2004; 5: 384-7.
- Coplan NL, Atallah V, Mediratta S, Bruno MS, DePasquale NP. Cardiac, pancreatic and liver abnormalities in a patient with Coxsackie-B infection. *Am J Med* 1996; 23: 917-920.
- Bowles N E, Dubowitz V, Sewry C A, Archard L C. Dermatomyositis, polymyositis, and Coxsackie-B-virus infection. *Lancet* 1987; 1: 1004-7.
- Archard LC, Richardson PJ, Olsen EG, Dubowitz V, Sewry CA, Bowles NE. The role of Coxsackie B viruses in the pathogenesis of myocarditis, dilated cardiomyopathy and inflammatory muscle disease. *Biochem Soc Symp* 1987; 53: 51-62.
- Fodili F, van Bommel EF. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure following recent Coxsackie B virus infection. *Neth J Med* 2003; 61: 177-9.
- Hurst NP, Martynoga AG, Nuki G, Sewell JR, Mitchell A, Hughes GR. Coxsackie B infection and arthritis. *Br Med J* 1983; 286: 605.
- Wallot MA, Metzger-Boddien CH, Auth M, Kehle J, Enders G, Dirsch O, et al. Acute liver failure associated with Coxsackievirus B2 infection in a neonate. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 116-117.
- Cassidy JT. Systemic lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis, scleroderma, and vasculitis. In: Harris E D, Budd R C, Firestein G S, Genovese M C, Sargent J S, Ruddy S, Sledge C, editors. *Kelley's Textbook of rheumatology*, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1597-618.
- Attarian S, Azulay JP. Myopathies infectieuses. *Rev Pract* 2001; 51: 284-8.
- Hilton D A, Fletcher A, Pringle J H. Absence of Coxsackie viruses in idiopathic inflammatory muscle disease by in situ hybridization. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1994; 20: 238-42.
- Zanone MM, Favaro E, Conaldi PG, Greening J, Bottelli A, Perin PC, et al. Persistent infection of human microvascular endothelial cells by Coxsackie B viruses induces increased expression of adhesion molecules. *J Immunol* 2003; 171: 438-46.
- Lane RJM, Soteriou BA, Zhang H, Archard LC. Enterovirus related metabolic myopathy: A postviral fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psych* 2003; 74: 1382-6.
- Stathopoulou EA, Routsias JG, Stea EA, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Cross-reaction between antibodies to the major epitope of Ro60 kD autoantigen and a homologous peptide of Coxsackie virus 2B protein. *Clin Exp Immunol* 2005; 141: 148-54.
- Neumann DA, Lane JR, Allen GS, Herskowitz A, Rose NR. Viral myocarditis leading to cardiomyopathy: Do cytokines contribute to pathogenesis? *Clin Immunol* 1993; 68: 181-90.
- Spotnitz MD, Lesch M. Idiopathic dilated cardiomyopathy as a late complication of healed viral Coxsackie B virus myocarditis: Historical analysis, review of the literature, and a postulated unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 49: 42-57.
- Chrysos G, Kokkoris S, Protosaltis J, Korantzopoulos P, Giannoulis G. Coxsackievirus infection associated with acute pancreatitis. *J Pancreas* 2004; 5: 384-7.
- Pasch A, Frey F J. Coxsackie B viruses and the kidney: A neglected topic. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21: 1184-7.
- David J J, Dietz F R, Jones M M. Coxsackie-B monoarthritis with hepatitis. *J Bone Joint Surg* 1993; 75 (A): 1685-6.
- Jiménez AI, Herrera M, Jiménez S, Gracia R, Santana C, Ayala J. Hemiplejía aguda infantil por virus Coxsackie B. *Rev Neurol* 2003; 37: 736-8.