

## ¿Existe la cuarta enfermedad exantemática?

Eduardo Doménech  
Catedrático de Pediatría. Hospital Universitario de  
Canarias. Universidad de La Laguna

---

El sarampión y la fiebre escarlatina fueron diferenciadas la una de la otra en 1627 (primera y segunda enfermedad exantemática respectivamente). La rubéola fue aceptada como la tercera enfermedad exantemática pediátrica en 1881<sup>1,2</sup>. Nil Filatow en 1885 y Clement Dukes en 1894 describieron dos formas distintas de rubéola y, en 1900, Dukes propuso que una de ellas fuera separada como una entidad propia que él denominó la cuarta enfermedad<sup>1,3</sup>. La quinta enfermedad, el eritema infeccioso, o megalooeritema, o «enfermedad de la cachetada en la mejilla», causada por el parvovirus B19, fue descrita en 1905. La sexta enfermedad, el exantema súbito, o roséola *infantum*, causada por el virus herpes humano tipo 6, fue descrita en 1910 por Zahorsky<sup>4</sup>.

Hace cien años el Dr. D. Diego Guigou y Costa publicaba un artículo titulado “Una epidemia de la cuarta erupción”<sup>5</sup>, motivo por el cual me ha pedido el Director de Canarias Pediátrica que lo analice y reflexione. En dicho artículo se describe con gran precisión el que a partir de un primer caso diagnosticado inicialmente de escarlatina benigna se produjo en el Hospital de Niños de Santa Cruz de Tenerife un brote epidémico con una sintomatología similar que se inicia en febrero del año 1914 con media docena de casos y que se incrementa en los meses de abril y mayo, disminuyendo paulatinamente en los meses de junio y julio afectando, en total, a más de 100 niños, y que en su opinión realmente habían padecido la enfermedad de Dukes o cuarta erupción.

Su lectura despertó mi interés y busque la cuarta enfermedad en *UpToDate* pero sin éxito, por lo que inicié una revisión bibliográfica en PubMed (16 Febrero 2015), encontrando sólo cuatro referencias a la cuarta enfermedad exantemática o como enfermedad de Dukes y con puntos de vista opuestos, lo cual me sobresaltó, e inicié una nueva búsqueda

como enfermedades exantemáticas y ahora sí aparecieron 189 citas de publicaciones que abarcaban desde los años 1910 hasta enero de 2015, lo cual también me causó extrañeza porque me pareció escaso el número de artículos, si tenemos en cuenta que un exantema es una causa frecuente de consulta médica e incluso en los servicios de urgencia (1.44 % de 24.259 pacientes pediátricos atendidos en urgencias)<sup>6</sup>.

Debo confesar que mi desasosiego iba en aumento porque mis conocimientos sobre la enfermedad eran escasos y quería profundizar en el tema, por lo que consulté la última edición del Tratado de Cruz y tampoco tuve éxito, porque si bien encontré interesantes tablas sobre el diagnóstico diferencial de las enfermedades exantemáticas y cuya lectura aconsejo, sobre todo a los pediatras más jóvenes<sup>7</sup>, no encontré referencias a la cuarta enfermedad. Mi razonamiento fue que como consecuencia de la introducción de nuevas vacunas, nuevos tratamientos, etc., había disminuido la incidencia de algunas enfermedades exantemáticas de la infancia y, por consiguiente, el espacio dedicado a ellas en los nuevos tratados a enfermedades se habría reducido hasta desaparecer en lo referente a la cuarta enfermedad, pero que probablemente si la buscaba en la primera edición del Cruz<sup>8</sup> podría aclarar mis dudas, lo que tampoco ocurrió, por lo que tuve que recurrir a un libro que me regaló uno de mis maestros cuando gané el concurso-oposición a Profesor Agregado de Pediatría de La Laguna en el año 1981 y que era el Tratado Enciclopédico de Pediatría de M. Pfaundler y A. Schollossmann de 1909<sup>9</sup>.

Veamos ahora qué es lo que Dukes designa con la denominación de “cuarta enfermedad”<sup>3,9</sup>. Diremos, en pocas palabras, que esta denominación es a la escarlatina lo que la rubéola es al sarampión; es decir, que

del mismo modo que el cuadro clínico de la rubéola típica y el del sarampión leve casi se confunden, la "cuarta erupción" es análoga a la llamada escarlatina abortiva, es decir, a la que va acompañada de infección muy ligera y de fenómenos infectivos generales muy atenuados. Los llamados síntomas prodrómicos faltan en la mayoría de los enfermos, salvo pequeños dolores de garganta y en los casos más graves puede haber durante algunas horas, náuseas acompañada de cefalalgia, falta de apetito y dolores al dorso; todos estos síntomas pueden eventualmente aparecer después de un escalofrío. El período de incubación dura de 9 a 21 días, siendo, por consiguiente una duración análoga al de la rubéola, mientras que difiere esencialmente de la brevísima incubación de la escarlatina. El estado general se afecta poco. La erupción es, las más de las veces, el primer síntoma demostrable de enfermedad, y se extiende rápidamente a todo el cuerpo. El exantema es de un color rosa pálido, uniforme, fino, bastante denso y punteado, sobresaliendo apenas de la superficie de la piel. También es visible en la cara, aunque de modo menos marcado, y según las observaciones de Dukes, las inmediaciones de los labios y el dorso de la nariz están, por regla general, libres de eflorescencias. Tampoco existe lengua afambreada, tan característica de la escarlatina. Los ganglios linfáticos del cuello y de la nuca están tumefactos, como guisantes; pero esta tumefacción es menos marcada que en la rubéola. El exantema palidece rápidamente y pronto le sigue una descamación, pequeña pero manifiesta, que desaparece en una o dos semanas. No existen complicaciones ni enfermedad consecutiva grave, a diferencia de lo que ocurre en la escarlatina (nefritis, carditis, corea...). El periodo de contagiosidad cesa a las dos o tres semanas. Existieron niños que antes o después padecieron la escarlatina y/o la rubéola<sup>9</sup>.

El artículo de Dukes ocasionó una polémica bastante viva entre los médicos ingleses y americanos y, mientras una parte de los autores aceptó sus conclusiones, y hasta las reforzaron con nuevos datos, otros se opusieron a considerar esta cuarta erupción como distinta de la escarlatina o de la rubéola<sup>9</sup>. Unos años antes (1895 y 1896) Nil Filatow, se había ocupado de un cuadro que denominó rubéola escarlatiniforme y que responde al mismo cuadro clínico que Dukes describió en 1900 como cuarta enfermedad<sup>9</sup>.

A pesar de estos interesantes hallazgos, nue-

vas dudas me surgieron, pues en primer lugar seguía desconociendo la etiología y en segundo lugar tampoco entendía el "apagón" en la bibliografía.

En las últimas cinco décadas, la cuarta enfermedad ha sido considerada que no constituía una entidad<sup>10</sup> y, posiblemente, fuera una escarlatina benigna pero no una cuarta enfermedad exantemática. En 1979, Keith Powell resucitó la idea de la cuarta enfermedad y argumentaron que era causada por exotoxinas producidas por el estafilococo dorado<sup>11</sup>. Para apoyar su hipótesis, comparó las descripciones de los casos clínicos de Dukes con las de Melish<sup>12</sup> y Margileth<sup>13</sup>.

Aunque las semejanzas con la cuarta enfermedad son convincentes, Powell señala tres diferencias importantes entre la descripción de Dukes y las de Melish y Margileth<sup>1,11</sup>. En primer lugar, Dukes no mencionó que existiese piel sensible o dolorosa al tacto, mientras que Melish y Margileth si lo hacen, si bien Dukes no mencionó la existencia de piel sensible, si lo hizo unos de sus primeros defensores<sup>14</sup>. En segundo lugar, Dukes describe adenopatía cervical posterior y no la mencionan ni Melish ni Margileth, lo cual posiblemente se debiera a que Dukes debía buscar este hallazgo para considerar el diagnóstico diferencial con la rubéola y sin embargo ni Melish ni Margileth buscaron específicamente este dato<sup>1</sup>. En tercer lugar, la población de pacientes fue diferente, ya que los pacientes de Dukes eran todos de edad escolar mientras que Melish y Margileth describen pacientes hospitalizados que van desde la infancia hasta los 11 años de edad, pero posiblemente Dukes no tuvo ocasión de ver niños preescolares ya que los brotes que describió tuvieron lugar en la Escuela Rugby<sup>1,3,9</sup>. Otro argumento en contra de que el estafilococo dorado fuera la causa de la cuarta enfermedad es la ausencia de enfermedad ampollosa en los casos de Dukes<sup>1,3</sup>. En las recientes descripciones del síndrome de la piel escaldada estafilocócica, algunos pacientes tienen la escarlatina estafilocócica mientras que otros en el mismo brote presentan la enfermedad ampollosa<sup>1</sup>.

El período de incubación de 9 a 21 días es un discriminador importante entre la cuarta enfermedad y la escarlatina, siendo más típico de una enfermedad viral e idéntico al de la rubéola<sup>1,9</sup>. En la única mención del periodo de incubación de las enfermedades bacterianas en trabajos modernos, Margileth informa de

tres hermanos que tenían enfermedad estafilocócica a intervalos de 2-4 semanas<sup>13</sup>. La incubación de la cuarta enfermedad, entonces, es consistente con la de la enfermedad estafilocócica por exotoxina<sup>1</sup>.

La cuarta enfermedad desapareció, como ya hemos mencionado anteriormente, durante varias décadas después de su descripción inicial y ello no sería inusual para una enfermedad causada por estafilococo dorado. La escarlatina estafilocócica fue descrita por primera vez en 1927<sup>15</sup> y, luego, no vuelve a aparecer hasta 1942<sup>16</sup>. La enfermedad estafilocócica por exotoxina no reaparece en gran cantidad de casos hasta la década de 1960 hasta 1970, cuando fue señalada por Melish y Margileth<sup>12,13</sup>. El síndrome de la piel escaldada estafilocócica se observó rara vez durante la década de 1980 y ahora es visto sólo esporádicamente. La desaparición y reaparición de enfermedad estafilocócica y escarlatina estafilocócica puede deberse a un sesgo de información, pero parece ser una enfermedad cíclica y ello explicaría su ausencia temporal después de que se describiese la cuarta enfermedad<sup>1</sup>.

Pero para otros autores, los casos diagnosticados como enfermedad son una colección de errores de diagnósticos de rubéola y escarlatina, realizados en brotes epidémicos aparecidos en escuelas. Estos diagnósticos erróneos surgieron porque "los médicos no supieron apreciar plenamente la variabilidad y superposición de los espectros de los exantemas infantiles"<sup>10,17</sup>. El síndrome de la piel escaldada (excluyendo el impétigo bulloso localizado) raramente ocurre más allá de la lactancia y la primera infancia, pues los anticuerpos a la toxina exfoliativa estafilocócica son altamente frecuentes en dicho periodo; no se producen brotes escolares del síndrome de la piel escaldada estafilocócica; la mayoría de los niños con el síndrome de la piel escaldada tienen focos de infección estafilocócica, a diferencia de los que presentan la cuarta enfermedad; los pacientes con síndrome de la piel escaldada estafilocócica tienen más extensa pérdida de piel y desnudamiento que la habitual descamación leve descrita en la enfermedad<sup>17</sup>.

La escarlatina estafilocócica es uno de los síndromes estafilocócicos mediados por toxinas<sup>18</sup> y la forma más similar a las descripciones de Dukes<sup>19</sup>, la infección focal se observó en sólo uno de los 22 casos documentados en

tres artículos<sup>12,13,20</sup>. A diferencia de los pacientes con enfermedad ampollosa generalizada, los pacientes con escarlatina estafilocócica no tienen una amplia pérdida de piel, pero en su lugar tienen una descamación, como se describió en la cuarta enfermedad<sup>1,3,19</sup>. Finalmente, las toxinas y la inmunología de la escarlatina estafilocócica parece ser diferente a la forma ampollosa generalizada del síndrome de la piel escaldada<sup>20</sup>. Las toxinas producidas por el estafilococo dorado que se asocian con el síndrome exfoliativo general y el impétigo bulloso son casi exclusivamente exotoxinas (ETA y ETB), y las producidas por el estafilococo dorado que se asocia con la fiebre escarlatiniforme son casi exclusivamente TSST-1 (toxina-1 del síndrome de shock tóxico) y otras enterotoxinas. Sobre la base de la producción de síntomas y toxinas, esto sugiere que la escarlatina estafilocócica es o una forma abortiva del síndrome de shock tóxico (en lugar de una forma del síndrome de la piel escaldada) o un síndrome independiente<sup>18,19,21</sup>.

Como habrán observado, el diagnóstico correcto de un exantema no es tarea fácil y en muchos casos nunca se llega a hacer porque su etiología es diversa (infecciones víricas, bacterianas, o por otros agentes, alergia medicamentosa o alimentaria, expresión de enfermedades sistémicas, etc.)<sup>8,22</sup>. En otros, como la cuarta enfermedad persisten las diferencias de opinión desde su descripción hace más de cien años, tanto sobre su existencia como una entidad propia como sobre su etiología y fisiopatología.

Posiblemente no les haya aclarado todas las dudas, pero confío en que con la lectura de este artículo haya despertado su curiosidad y pensamiento crítico, pues estas dos "herramientas" son las que nos permiten seguir avanzando en la ciencia y todavía nos quedan muchas cosas por descubrir y aclarar en los próximos cien años.

## Bibliografía

1. Weisse ME. The fourth disease. *Lancet* 2001; 357:229-301
2. Murillo Godínez G. Del nombre de algunas enfermedades (por números, tamaños, etc.). *Revista Médica Electrónica* 2013; 8:334. Último acceso 16/02/15 <http://www.revistaportalesmedicos.com/revistamedica/nombrenombrenenfermedades/>
3. Dukes C. On the confusion of two different diseases under the name of rubella. *Lancet* 1900; 2: 89-94
4. Zahorsky J. Roseola infantilis. *Pediatrics* 1910; 2:60-64
5. Guigou y Costa D. Una epidemia de la cuarta erupción. *La Pediatría Española* 15 de Agosto 1915
6. Tejado Merino P, Casañ Plaza JJ, Freire Domínguez F, González-Hachero J. Problemas cutáneos en un servicio de urgencias de Pediatría. *An Esp Ped* 2002; 56 (Supl. 5):216-217
7. Ruiz Contreras J. Fiebre y exantema. En: *Cruz Tratado de Pediatría*. Moro M, Málaga S, Madero L, eds. 11ª ed. Madrid: Panamericana 2014 (vol. I), pp. 708-713
8. Cruz M. *Pediatría y Puericultura*. Barcelona: Romagraf S.A. 1972
9. von Bokay J. Enfermedad de Dukes: Cuarta enfermedad "Cuarta erupción". En: *Tratado Enciclopédico de Pediatría*. Pfaundler M, Scholossmann A, eds. F. Barcelona: Seix ed. 1909 (vol II), pp. 89-92
10. Morens DM, Katz AR. The "fourth disease" of childhood: reevaluation of a nonexistent disease. *Am J Epidemiol* 1991; 134:628-640
11. Powell KR. Filatow-Dukes disease. Epidermolytic toxin-producing staphylococci as the etiologic agent of the fourth childhood exanthem. *Am J Dis Child* 1979; 133:88-91
12. Melish ME, Glasgow LA. Staphylococcal scalded skin syndrome: the expanded clinical syndrome. *J Pediatr* 1971; 78:958-967
13. Margileth AM. Scalded skin syndrome: diagnosis, differential diagnosis, and management of 42 children. *South Med J* 1975; 68:447-454
14. Rutter A. The fourth disease. *Lancet* 1900; 2:289-290
15. Stevens FA. The occurrence of Staphylococcus aureus infection with a scarlatiniform rash. *JAMA* 1927; 88: 1957-1958
16. Aranow H, Wood WB. Staphylococcal infection simulating scarlet fever. *JAMA* 1942; 119: 1491-1495
17. Morens DM, Katz AR, Melish ME. The fourth disease, 1900-1881, RIP. *Lancet*. 2001; 357: 2059
18. Wang CC, Lo WT, Hsu CF, Chu ML. Enterotoxin B is the predominant toxin involved in staphylococcal scarlet fever in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1498-1502
19. Weisse M. Reply to Morens DM et al. *Lancet*. 2001; 357: 2059
20. Ladhani S, Newsom T. Familial outbreak of staphylococcal scalded skin syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 578-579
21. Lina G, Gillet Y, Vandenesch F, Jones ME, Floret D, Etienne J. Toxin involvement in staphylococcal scalded skin syndrome. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1369-1373
22. Silva Rico JC, Torres Hinojal MC. Diagnóstico diferencial de los exantemas. *Pediatr Integral* 2014; 18:22-36