



Caso clínico

Artritis séptica en un caso de síndrome de hiperinmunoglobulinemia E

Inmaculada Macías Fernández

Sección de Reumatología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de diciembre de 2008

Aceptado el 27 de enero de 2009

On-line el 25 de octubre de 2009

Palabras clave:

Síndrome de hiperinmunoglobulinemia E

Infecciones

Diagnóstico

Artritis séptica

Infecciones cutáneas

RESUMEN

El síndrome de hiperinmunoglobulinemia E (HIES) se caracteriza por infecciones recurrentes cutáneas y pulmonares (principalmente bacterianas), dermatitis eczematosa y elevados niveles séricos de IgE. Anomalías asociadas en algunos pacientes incluyen rasgos faciales toscos, fracaso o retraso de la caída de los dientes primarios, fracturas recurrentes, hiperlaxitud en las articulaciones y escoliosis. Anormalidades de laboratorio son niveles elevados de IgE total en suero, generalmente, de 1.000 a más de 50.000 U/ml y eosinofilia variable. El diagnóstico de HIES se basa en la presencia de característicos hallazgos clínicos y de laboratorio. Un test diagnóstico definitivo no existe en la actualidad. El manejo de los pacientes con HIES se centra en el cuidado de la piel, la prevención de la infección, el tratamiento precoz de las infecciones que se desarrollan y el control de las complicaciones pulmonares.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Septic arthritis in a case of hyper-IgE syndrome

ABSTRACT

Hyper-IgE syndrome (HIES) is characterized by recurrent skin and pulmonary infections (mainly bacterial), eczematous dermatitis and elevated serum IgE levels. Associated abnormalities in some patients include coarse facial features, failure or delay of shedding of primary teeth, recurrent fractures, hyperextensible joints, and scoliosis. Laboratory abnormalities include elevated total serum IgE levels, typically ranging from 1000 to greater than 50,000 IU/mL and variable eosinophilia. The diagnosis of HIES is based upon the presence of suggestive clinical and laboratory findings. A definitive laboratory test is not commercially available at present. Management of patients with HIES is focused on skin care, prevention of infection, prompt and complete treatment of infections that do develop, and control of pulmonary complications.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Hyper-IgE syndrome

Infections

Diagnosis

Septic arthritis

Cutaneous infections

Introducción

El síndrome de hiperinmunoglobulinemia E (HIES) es una enfermedad rara, hereditaria, de carácter autosómico dominante, con penetrancia incompleta, que se caracteriza por una alteración en la liberación de $IFN\gamma$ por los linfocitos T, sobreproducción de IgE y fallo en la quimiotaxis de los neutrófilos¹. Los pacientes presentan un eccema pruriginoso parecido a una dermatitis atópica, infecciones frecuentes sobre todo en piel por *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*, neumonías, infecciones otorrinolaringológicas, artritis, abscesos cutáneos y alteraciones faciales y esqueléticas (fracturas, alteración en la dentición)². El diagnóstico se realiza mediante la clínica y los datos de laboratorio. El tratamiento se basa en el control de la dermatitis con buena hidratación de la piel y profilaxis de las infecciones cutáneas.

Caso clínico

Niña de 9 años con antecedentes de dermatitis atópica, doble dentición, tuberculosis pulmonar correctamente tratada a los 6 años y otitis medias de repetición. Sin antecedentes familiares de enfermedad reumática, inflamatoria intestinal o psoriasis. Estudiada en otro hospital por presentar desde hacía 2 años, cuatro episodios de monoartritis recurrentes, siempre del carpo izquierdo, de 15 días de duración cada uno, con fiebre, y tratados con antibioticoterapia empírica oral (amoxicilina-clavulánico) y antiinflamatorios (ibuprofeno), quedando asintomática en los períodos intercríticos. El estudio analítico completo realizado, que incluía analítica general, factor reumatoide, serología de artritis anticuerpos antinucleares y tipaje HLA B27, fue normal o negativo. Fue remitida a nuestra sección por primera vez para valoración de nuevo episodio de monoartritis de carpo izquierdo de 10 días de evolución, acompañado de fiebre de hasta 38,5 °C, sin tos, expectoración ni otros datos de focalidad infecciosa. En la exploración física, destacaba una facies peculiar, con frente prominente, puente nasal ancho, lesiones cutáneas de atopia (y algunas de

Correo electrónico: imaciasfdez@hotmail.com



Figura 1.

rascado) en brazos y muslos, artritis de carpo izquierdo con limitación a la flexoextensión de éste (fig. 1) y fiebre de 38 °C el día del ingreso, siendo el resto de la exploración sistémica y neurológica normal.

Las pruebas de laboratorio pusieron de manifiesto una elevación de los reactantes de fase aguda (VSG de 86 mm/1.^a h y PCR de 37 mg/dl) y de la IgE (10.000 U/ml), siendo la autoinmunidad (anticuerpos antinucleares, anticuerpos antipeptidos citrulinados), el mantoux, el factor reumatoide y la serología de artritis (parvovirus B19, brucella, borrelia, etc.) negativos. El hemograma y la bioquímica sérica fueron normales. No había eosinofilia. Los hemocultivos, los cultivos de orina y la detección de huevos y parásitos en heces fueron negativos. En la radiología ósea (manos, pies, sacroiliacas y tórax) únicamente se observó, como dato patológico, la destrucción del escafoide carpiano izquierdo. Al no disponer de estudios radiológicos previos, decidimos completar el estudio con una RMN de la mano izquierda, que mostró la presencia de pannus sinovial hipertrófico en la articulación radiocubital distal, en la región carpiana y superficial de la cara extensora del carpo, con signos de osteonecrosis y fragmentación ósea del escafoide carpiano y patrón de edema medular inespecífico de las estructuras del carpo y la región metacarpiana.

Dado que no existía un diagnóstico etiológico claro de la monoartritis y existían datos de afectación sinovial y ósea, se decidió realizar biopsia con tomas de cultivo y análisis anatómopatológico de la sinovial del carpo izquierdo, cuyo resultado mostró una sinovitis crónica con zonas de sinovitis aguda y cultivo positivo para *S. aureus*, por lo que se instauró tratamiento antibiótico intravenoso según antibiograma, con cloxacilina durante 3 semanas y posteriormente oral, otras 3 semanas, con mejoría clínica de la paciente y normalización de los parámetros analíticos (reactantes de fase aguda). El punto de entrada del *S. aureus* fue muy probablemente cutáneo (recordemos las lesiones de rascado del eccema). Se completó estudio en el Servicio de Inmunología, mostrando cifras normales de linfocitos CD3+, CD4+, CD8+ y CD19+, determinados por citometría de flujo; cifras de IgA e IgM normales, con IgG elevado y descenso de las subclases; evaluación por ELISA de la producción de anticuerpos específicos contra polisacáridos de los neumococos, con respuesta adecuada y producción normal de citocinas por células mononucleares en cultivo (IL-4, IFN γ , IL-13) evaluadas a nivel de secreción y de mensaje transcripcional, y disminución de la quimiotaxis in vitro de los neutrófilos y reducción del Nitrotetrazolio (NBT) por neutrófilos activados en placa. El estudio familiar ha sido negativo y hasta el momento no se han analizado mutaciones de la señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) por no disponer de la técnica.

Actualmente, con 11 años de edad, sigue revisiones en nuestro servicio, en Inmunología, Rehabilitación (uso de férula postural en carpo izquierdo) y Traumatología, y no ha vuelto a presentar complicaciones infecciosas. Aunque mantiene deformidad y cierta limitación del carpo izquierdo, es capaz de realizar todas las actividades de su vida diaria, no realiza tratamiento médico de ningún tipo, aunque sí se insiste en el cuidado de la piel, manteniendo buena hidratación y extremando las medidas higiénico-dietéticas. Quizás en un futuro precise la realización de alguna cirugía correctora de esa articulación.

Discusión

El HIES está asociado a un incremento de los niveles séricos de IgE¹. Las características clínicas incluyen manifestaciones cutáneas desde niños muy pequeños; abscesos cutáneos recurrentes y neumonías; anomalías del esqueleto y fracturas con traumas menores, y retención prolongada de la dentadura primaria. Los pacientes con este síndrome tienen rasgos faciales y esqueléticos característicos y sufren infecciones recurrentes (principalmente cutáneas, por *S. aureus* y *C. albicans*) y dermatitis. Además de niveles elevados de IgE en suero, hay defectos intermitentes en la quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares y de la regulación inmune². Recientemente se ha identificado una alteración de la STAT3 como causa de este síndrome. La STAT3 es importante para inducir la señal de múltiples citocinas, hormonas y factores de crecimiento, aunque los mecanismos precisos que clarifican el porqué de las alteraciones infecciosas, dermatológicas, inmunológicas y esqueléticas son desconocidos^{3,4}. El nivel de IgE en suero no está relacionado con la gravedad de la enfermedad; así, en la infancia puede estar sumamente elevado e ir disminuyendo con el tiempo hasta alcanzar un rango normal. La clínica incluye, además de la afectación cutánea, complicaciones infecciosas varias como infecciones cutáneas y neumonías, rasgos faciales característicos, anomalías óseas, fracturas con traumas menores y alteraciones de la dentición.

El diagnóstico se basa en la clínica y en datos de laboratorio, encontrándonos una elevación de suero de IgE (de 2.000 a 50.000 U/ml), eosinofilia periférica (el 40-50% de los leucocitos totales), aumento de IgG y disminución de sus subclases, IgA, IgM e IgD, y complemento normal.

El diagnóstico diferencial incluye la dermatitis atópica, el síndrome de Wiskott-Aldrich y la inmunodeficiencia combinada severa. Los pacientes con dermatitis atópica no suelen desarrollar infecciones sistémicas (abscesos o neumonías), sino sólo infecciones superficiales de la piel y además no tienen anomalías faciales ni trastornos óseos. En el síndrome de Wiskott-Aldrich encontramos, además, trombocitopenia y hematomas, y no existen abscesos, aunque sí elevación de IgE y eccema. En la inmunodeficiencia combinada severa el rash cutáneo es distinto al eccema del HIES y el diagnóstico inmunológico es clave⁵.

El tratamiento del HIES se basa⁶ en controlar el prurito y la dermatitis con el uso de antihistamínicos, buena hidratación de la piel y corticoides tópicos en las áreas de piel inflamadas pero no infectadas. Es fundamental prevenir la aparición de infección sistémica grave con diagnóstico y tratamiento precoces. Puede usarse trimetropim-sulfametoxazol en pacientes con infecciones cutáneas frecuentes y severas y se deben controlar las posibles complicaciones pulmonares, como los neumatoceles (que incluso pueden requerir cirugía) y la insuficiencia respiratoria.

El IFN γ recombinante se ha usado en estos pacientes con infecciones graves, basándose en el hecho de que el IFN γ inhibe la síntesis de IgE y mejora la quimiotaxis de los neutrófilos in vitro; se ha usado en pacientes con infecciones graves, como aspergilosis pulmonar. Otros agentes inmunomoduladores, como ciclosporina

a dosis bajas, rituximab, levamisol, cimetidina y ácido ascórbico⁷, se han usado de forma limitada y con resultados variables. Las inmunoglobulinas intravenosas no han resultados eficaces⁸. El omalizumab, un anticuerpo anti-IgE utilizado en pacientes con asma severa, bloquea la liberación de histamina mediada por la IgE de los mastocitos, se ha usado con precaución en estos pacientes por los niveles tan elevados de IgE que produce y, hasta el momento, no se recomienda su uso⁹.

Las principales causas de muerte son las complicaciones pulmonares infecciosas (aspergilosis, etc.) y el linfoma (que suele ser de mal pronóstico)¹⁰. Los neumatoceles pueden ser colonizados por hongos y bacterias gram negativas, causando neumonías, infecciones sistémicas y hemorragias pulmonares. La invasión vascular por hongos puede originar aneurismas micóticos con complicaciones hemorrágicas pulmonares y en otros órganos.

Presentamos este caso por la importancia del diagnóstico diferencial de las monoartritis en niños y la relevancia de la biopsia sinovial como técnica que nos ayuda en la orientación diagnóstico/terapéutica en caso de monoartritis recurrentes de etiología no aclarada o monoartritis crónica. Es importante tener en mente la sospecha diagnóstica de este síndrome en pacientes pediátricos con dermatitis moderada crónica e infecciones recurrentes de pie. Es preciso iniciar la búsqueda de marcadores tempranos de la enfermedad que permitan la identificación precoz de los pacientes debido a que en el pronóstico es determinante la edad del paciente en el momento de la detección de la inmunodeficiencia. El inicio precoz del manejo profiláctico y terapéutico ha demostrado ser una forma eficaz de prevenir el desarrollo temprano de las complicaciones, especialmente las pulmonares.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics*. 1972;49:59-70.
2. Hill HR, Quie PG, Pabst HF, Ochs HD, Clark RA, Klebaroff SJ. Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent "cold" staphylococcal abscesses. *Lancet*. 1974;2:617-9.
3. Holland SM, De Leo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, et al. STAT3 mutations in the hiper-IgE syndrome. *N Engl J Med*. 2007;357:1608-19.
4. Paulson ML, Freeman AF, Holland SM. Hyper IgE syndrome: An update on clinical aspects and the role of signal transducer and activator of transcription 3. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:527-33.
5. Pien GC, Orange JS. Evaluation and clinical interpretation of hypergammaglobulinemia E: Differentiating atopy from immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunology*. 2008;100:392-5.
6. Domingo DL, Freeman AF, Davis J, Puck JM, Tianxia W, Holland SM, et al. Novel intraoral phenotypes in hyperimmunoglobulin E syndrome. *Oral Dis*. 2008;14:73-81.
7. Trendelenburg M, Schifferli JA. Rituximab in a patient with hiper-IgE syndrome. *Arch Dermatology*. 2007;143:807-8.
8. Grimbacher B, Holland SM, Puck JM. Hyper-IgE syndromes. *Immunol Rev*. 2005;203:244-50.
9. Guhl G, Diaz-Ley B, Fernandez-Herrera J. Uso de fármacos biológicos en dermatosis fuera de la indicación probada. *Actas Dermosifiliográficas*. 2008;99:5-33.
10. Buckley RH, Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA, editors. *Immunologic disorders in infants and children*, 5 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004 p. 550.