

CARTA CIENTÍFICA



Influencia del bloqueo del factor de necrosis tumoral alfa (infliximab) en el metabolismo lipídico de pacientes con artritis reumatoide

Sr. Editor: La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en pacientes con artritis reumatoide (AR). Existen factores como la dislipemia¹ y los mediadores de la respuesta inflamatoria sistémica² que pueden contribuir a este aumento de eventos cardiovasculares.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una citocina proinflamatoria con un papel central en la fisiopatogenia de la AR. Aunque las principales células productoras de TNF α son los macrófagos, se ha observado que los adipocitos también tienen capacidad para sintetizar TNF α y, por un mecanismo paracrino/autocrino, influir en el metabolismo lipídico³. Estudios recientes destacan la importancia del TNF α en el metabolismo lipídico al relacionar la desregulación de su síntesis y/o acción con la obesidad, la resistencia a la insulina^{4,5} y la actividad de la lipoproteína lipasa que estimula la lipólisis⁶. Los pacientes con AR activa presentan grandes concentraciones de TNF α que pueden alterar el metabolismo lipídico.

El tratamiento con infliximab, que actúa mediante el bloqueo del TNF α , permite un rápido control de la respuesta inflamatoria sistémica. Nos propusimos valorar si el tratamiento con infliximab durante 12 meses en pacientes con AR activa podría modificar el perfil lipídico y cambiar el riesgo cardiovascular.

Realizamos un estudio observacional, abierto y prospectivo que incluyó sistemáticamente a 25 pacientes (17 mujeres y 8 varones, con una media de edad de 52,4 años [intervalo, 31-71 años]) con AR activa según un DAS 28 > 3,2, que iniciaron terapia biológica con infliximab de acuerdo con las recomendaciones del consenso de la Sociedad Española de Reumatología⁷. Todos los pacientes recibían, desde al menos 2 meses antes del inicio de infliximab, dosis estable de antiinflamatorios no esteroideos, prednisona (< 10 mg/día) y tratamiento de fondo con metotrexato (7,5 a 20 mg/semana). Ninguno de los pacientes seleccionados tomaba hipolipemiantes y no se les modificó su dieta habitual.

Antes de la primera (semana 0) y la última dosis (semana 46) de infliximab, se midieron las concentraciones séricas de colesterol total (cT), triglicéridos (TG), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL).

Para el procesamiento de datos se utilizó el programa estadístico SPSS v. 10.0 para Windows. Mediante el test de Wilcoxon y el test de la t de Student para muestras apareadas, se hizo la comparación de las medias antes y tras 1 año de tratamiento, considerando un valor de p < 0,05 como de significación estadística.

Tras 6 semanas de tratamiento, todos los pacientes obtuvieron un buen control de la AR, según criterios de respuesta DAS 28. El 68% de los pacientes obtu-

vieron un descenso del cLDL tras un año de tratamiento. La media basal de cLDL disminuyó significativamente de 136,6 mg/dl (intervalo de normalidad, 70-150 mg/dl) hasta 125 mg/dl (p < 0,001). Las medias basales de TG y cT descendieron sin significación estadística. Se observó un aumento no significativo del cHDL y un descenso del índice aterogénico (cT/cHDL) estadísticamente no significativo. En la tabla 1 se exponen los resultados estadísticos.

Nuestro estudio muestra la influencia en el metabolismo lipídico de tratar con infliximab a los pacientes con AR activa, fundamentalmente mediante una reducción del cLDL. Sin embargo, hubo una mejoría general de todo el perfil lipídico (descenso de TG y cT, aumento del cHDL y descenso del índice cT/cHDL), aunque no llegó a alcanzar significación estadística.

Otros estudios han analizado la influencia del tratamiento con infliximab en el metabolismo lipídico de pacientes de AR^{7,8}, pero se han realizado en poblaciones con distintos factores ambientales y diferentes períodos de seguimiento, con resultados dispares.

Al analizar nuestros datos observamos que las medias basales de cT, TG y cLDL están dentro de la normalidad, con unos valores del cHDL por encima del límite superior. Este perfil lipídico basal podría estar influido por los factores ambientales de nuestra muestra, de los que es muy importante la dieta mediterránea, rica en aceite de oliva.

Nuestro estudio indica que el tratamiento con infliximab durante 1 año en pacientes con AR activa se relaciona con un descenso del cLDL sérico, con una aparente mejoría general del perfil lipídico. De este modo, el infliximab podría tener un efecto favorable en la morbilidad cardiovascular, ya que controla la actividad inflamatoria y mejora el perfil lipídico.

Dada la limitación del presente estudio por la pequeñez de la muestra, son necesarios nuevos estudios, con mayores tamaño muestral y período de seguimiento, que tengan en cuenta los factores ambientales para obtener resultados más fiables.

María José Pérez-Galán,
Juan Salvatierra-Ossorio, Rafael Cáliz-Cáliz
y Manuel Alejandro Guzmán-Úbeda

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

- Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Seo HS, Song GG. Lipoprotein(a) and lipids in relation to inflammation in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2000;19:324-5.
- Warne JP. Tumor necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. J Endocrinol. 2003;177:351-5.
- Kankova K, Marova I, Jansen EH, Vasku A, Jurajda M, Vacha J. Polymorphism Ncol in tumor necrosis factor B is associated with fasting glycaemia and lipid parameters in healthy non-obese caucasian subjects. Diabetes Metab. 2002;28:231-7.
- Wybranska I, Malczewska-Malec M, Niedbal S, Naskalski JW, Dembinska-Kiec A. The TNF-alpha gene Ncol polymorphism at position -308 of the

promoter influence insulin resistance, and increases serum triglycerides after postprandial lipaemia in familiar obesity. Clin Chem Lab Med. 2003; 41:501-10.

- Bullo M, García-Lorda P, Peinado-Onsurbe J, Heranandez M, Del Castillo D, Argiles JM, et al. TNF alpha expression of subcutaneous adipose in obese and morbid obese females: relationship to adipocyte LPL activity and leptin synthesis. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26:652-8.
- Rodríguez-Valverde V, Álvaro-Gracia Álvaro JM, Andreu Sánchez JL, Batlle Gualda E, Tornero Molina J. Segunda actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia biológica en la artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol. 2004;31:394-401.
- Cauza E, Cauza K, Hanusch-Enserer U, Etemab M, Dumky A, Kostner K. Intravenous anti-TNF-alpha antibody therapy leads to elevated trygliceride and reduce HDL-cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. Wien Klin Wochenschr 2002;114:1004-7.
- Vis M, Nurmohamed MT, Wolbink G, Voskuyl AE, De Koning M, Van de Stadt R, et al. Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005;32:252-5.

CARTAS AL EDITOR



Rotura espontánea del hígado en el síndrome HELLP

Sr. Editor: El síndrome HELLP es una forma de presentación grave de la preeclampsia que conlleva un aumento considerable de la morbilidad materna y perinatal. Afecta a un 6-12% de las gestantes con preeclampsia y es una emergencia obstétrica que requiere la finalización rápida de la gestación¹⁻⁴.

Se presenta a partir de la semana 20 de gestación o durante el puerperio y cursa con dolor en epigastrio o hipocondrio derecho, náuseas, vómitos, ganancia de peso y edemas. La rotura hepática es su complicación más grave y, aunque es poco frecuente, presenta una mortalidad materna superior al 30%⁵.

Mujer 37 años, gestante de 37 semanas que ingresó por cuadro de preeclampsia grave. Se realizó cesárea electiva, y en el postoperatorio inmediato presentó hipertensión y anemia. Una ecografía abdominal mostró líquido libre, se reintervino quirúrgicamente, se realizó revisión, hemostasia y se reafirmaron las suturas. Al día siguiente presentó una nueva anemia, hipoprotrombinemia, plaquetopenia, oliguria y distensión abdominal, por lo que se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos. Se transfundió 3 U de concentrados de hematies, se controló la presión arterial y se normalizó la diuresis. Un día después presentó opresión en hipocondrio derecho y dificultad respiratoria, y en la radiología simple de tórax se objetivó un infiltrado intersticial bilateral con elevación del hemidiafragma derecho. Se observó elevación del recuento plaquetario y disminución de las transaminasas. Posteriormente presentó hipotensión arterial, hipoventilación en base pulmonar derecha e íleo, sin anemia. Un control ecográfico objetivó un hígado desestructurado con zonas hipocogénicas, colección subfrénica y líquido libre. Se solicitó una tomografía computarizada (TC) abdominal urgente, pero previo a su realización falleció tras presentar un súbito deterioro del estado general, con shock y parada cardiopulmonar refractaria a las maniobras de reanimación.

TABLA 1

Valores de lípidos basales y tras 1 año de tratamiento con infliximab

Intervalos de normalidad, mg/dl	Media basal (DE)	Media tras 1 año (DE)	p
TG (50-200)	119,9 (60,8)	114,2 (51,5)	0,95
cT (110-260)	215,3 (39,6)	209,8 (37,3)	0,19
cLDL (70-150)	136,6 (34,4)	125,03 (35,5)	0,03
cHDL (45-65)	58 (16,1)	62,5 (22,3)	0,56
cT/cHDL	4 (1,1)	3,7 (1)	0,18

DE: desviación estándar; TG: triglicéridos; cT: colesterol total; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

La rotura hepática es una complicación grave y, afortunadamente, poco frecuente del síndrome HELLP. No hay muchos datos en la literatura médica acerca de su prevalencia, aunque en alguna serie se describen cifras del 2%. Cuando se presenta, la mortalidad alcanza el 30-40%, sobre todo en mujeres multiparas y de edad avanzada⁵. La búsqueda bibliográfica se efectuó en la base de datos Medline durante los últimos 10 años y se ha utilizado las palabras clave «hepatic rupture» y «HELLP syndrome». Nuestro caso se presentó con hipotensión y dolor en hipocondrio derecho, acompañados de distensión abdominal e hipovolemia basal derecha, tal como se describe en las series publicadas⁶. El dolor se justifica por la distensión de la cápsula de Glisson debido a la obstrucción de los sinusoides hepáticos por las células sanguíneas y los depósitos de fibrina intravascular³.

Los parámetros de laboratorio son inespecíficos para realizar el diagnóstico o para ayudarnos a predecir la rotura hepática y, generalmente, son los que habitualmente aparecen en la preeclampsia o en el síndrome HELLP.

La ecografía abdominal se estima como el método diagnóstico más útil por su rapidez y factibilidad de realización a pie de cama, sobre todo teniendo en cuenta que la rotura hepática es una emergencia clínica. En nuestro caso, mostró un hígado desestructurado, colección subfrénica y líquido libre. Otras series describen una imagen en semiluna en el lóbulo hepático derecho, indicativa de hematoma subcapsular hepático². No obstante, la TC o la resonancia magnética han demostrado una sensibilidad mayor⁷.

Ante la sospecha de rotura hepática lo primordial es, previa extracción fetal electiva, practicar una laparotomía y hacer hemostasia con un empaquetamiento. Si es posible, conviene derivar a la paciente a un centro acreditado en la realización de trasplantes hepáticos o en el uso de sistemas artificiales sustitutivos de la función hepática (MARS: *Molecular Absorbent Recirculating System*), en caso de que la lesión sea tan severa que evolucione a fallo hepático fulminante^{8,9}. Nuestra paciente falleció antes de entrar en el quirófano, sin que hubiera tiempo a practicar ningún tipo de intervención. En cambio, a las gestantes de la serie de Reck y Bussenius-Kammerer¹⁰ se les pudo realizar un empaquetamiento hepático, con buen resultado inicial.

María Dolores Arias-Verdú,
Miguel Ángel Prieto-Palomino,
Emilio Curiel Balsera y Juan Mora-Ordóñez

Medicina Intensiva. Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias.
UCI-Maternidad. Hospital Materno-Infantil. Málaga. España.

- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142:159-67.
- Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59:838-45.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;26:785-99.
- Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:125-9.
- Abdi S, Cameron IC, Nakielny RA, Majeed AW. Spontaneous hepatic rupture and maternal death following an uncomplicated pregnancy and delivery. *BJOG.* 2001;108:431-3.

- Vallejo Maroto I, Miranda Guisado ML, Stiefel García-Junco P, Pamies Andreu E, Marengo ML, Castro de Gavián D, et al. Características clinicobiológicas de un grupo de 54 gestantes con síndrome HELLP. *Med Clin (Barc).* 2004;122:259-61.
- Minakami H, Sugimoto H, Manaka C. Hellp syndrome: CT evaluation. *Gynecol Obstet Invest.* 1994;38:28-30.
- Shames BD, Fernandez LA, Sollinger HW, Chin LT, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Liver transplantation for HELLP syndrome. *Liver Transpl.* 2005;11:224-8.
- Haddad B, Sibai B. Expectant management of severe preeclampsia: proper candidates and pregnancy outcome. *Clin Obstet & Gynecol.* 2005;48:430-40.
- Reck T, Bussenius-Kammerer M. Surgical treatment of HELLP syndrome-associated liver rupture. An update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;99:57-65.



Gnatostomiasis tras un viaje a China para realizar una adopción internacional

Sr. Editor: Hemos leído con atención el didáctico artículo de De Górgolas Hernández-Mora et al¹ en el que se describe aspectos básicos sobre la biología, la epidemiología, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de la gnatostomiasis. Esta enfermedad parasitaria es endémica en numerosos países del Sudeste Asiático y, en la última década, es un problema emergente de salud pública en algunos países de América Central. En los países occidentales se considera muy rara, y en los Estados Unidos no se ha comunicado casos en humanos². Presentamos el caso de una niña y sus padres adoptivos que, meses después de regresar de China, presentaron una gnatostomiasis.

Niña de 22 meses de edad, originaria del Sudeste de China, que llegó a España con sus padres adoptivos. En la exploración clínica inicial se objetivó malnutrición crónica moderada (puntuación Z de peso y talla de -2,42 y -2,45, respectivamente), y el resto de la exploración física fue normal. Los resultados de las pruebas de cribado de laboratorio recomendadas para niños procedentes de adopción internacional³ (hemograma, hierro, ferritina, bioquímica general, serologías para sífilis, virus de la inmunodeficiencia humana y de la hepatitis B y C, intradermoreacción de Mantoux, bioquímica y sedimento de orina, huevos y parásitos en heces) fueron normales. A los 30 meses de edad, el estado nutricional había mejorado significativamente (Z peso = -1,26; Z talla = -1,07), y a excepción de un episodio de bronquitis obstructiva, no se habían producido episodios patológicos. A esta edad comenzó la guardería. Tres semanas después, presentó un cuadro clínico caracterizado por malestar general, irritabilidad, anorexia, fiebre y distensión abdominal con dolor difuso, que duró 4 días y cedió espontáneamente. En las 10 semanas siguientes, se repitieron tres cuadros clínicos similares, de 4-5 días de duración, pero en los que se asoció dolor en hipocondrio derecho, urticaria y prurito anal de predominio nocturno. Pocos días después del último episodio, presentó varicela. Durante las 6 semanas posteriores, se produjeron dos nuevos episodios de menor intensidad y de 1-2 días de duración. Durante los 9 meses siguientes, manifestó episodios intermitentes y de duración entre 1 y 12 días (menor frecuencia, intensidad y duración con el tiempo) de: astenia, palidez, anorexia, urticaria, prurito anal, distensión abdominal y deposiciones blandas, pero sin variar su ritmo deposicional habitual de una deposición cada 2-3 días (en una ocasión eliminó parásitos compatibles con *Enterobius vermicularis*); lesiones cutáneas edematosas, papuloeritematosas y/o en forma de cordón serpinginoso rojizo y duro en diferentes zonas de la su-

perficie corporal, pruriginosas y, a veces, dolorosas, que duraban de varias horas a días, y que migraban apareciendo nuevamente en lugares cercanos, dejando en ocasiones un hematoma de 5-7 mm de diámetro o un «grano» con un punto central de color negruzco en la zona donde desapareció la lesión; disnea aguda que precisó tratamiento nebulizador urgente en seis ocasiones, hemorragia subconjuntival con o sin dolor ocular, aftas orales y, en una ocasión, una hemorragia vaginal leve. Los padres presentaban un cuadro clínico cutáneo similar, que comenzó aproximadamente al mismo tiempo. La madre con más lesiones, muy pruriginosas y a veces dolorosas, acompañadas ocasionalmente de inflamación y dolor del bíceps y glúteos. El padre con muy pocas lesiones, pruriginosas pero no dolorosas, de tipo nodular y localización abdominal. Tras el inicio de las lesiones cutáneas, se sospechó un síndrome de *larva migrans*. La anamnesis de la estancia en China descartó el baño en estanque o laguna y el consumo de agua no embotellada, pescados, ranas u otros animales exóticos, pero describió que el último día en Pekín comieron «pato laqueado» cuya carne interior estaba «muy poco cocida, casi cruda», y que «la niña fue la que más carne interior comió, ya que la exterior estaba dura y crujiente». De los exámenes practicados a la niña durante la evolución clínica, algunos de los cuales se repitieron en varias ocasiones (hemograma, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, coagulación, metabolismo del hierro, bioquímica general de sangre y orina, proteinograma, inmunoglobulinas [Ig], IgE total, poblaciones linfocitarias, marcadores de enfermedad celíaca, alfa 1 antitripsina, sedimento y cultivo de orina con investigación de *Schistosoma* sp., coprocultivo, parásitos y huevos en heces con investigación de *Strongyloides stercoralis*, frotis de sangre periférica y serología para microfilarias, serología para *Gnathostoma* sp., ecografía de vísceras abdominales y genitourinaria, radiografía de tórax, evaluación oftalmológica, neurológica y alergológica), sólo resultó positiva la serología frente a *Gnathostoma* sp. (ELISA y Western-blot) y se detectó una leve sensibilización frente a ácaros. Ningún hemograma reveló eosinofilia, y el número de eosinófilos oscilaba entre 100 y 300/μl. Previo a la recepción de la serología positiva para *Gnathostoma* sp., la familia fue tratada empíricamente primero con mebendazol y después con albendazol. Durante el tratamiento con estos fármacos, se exacerbó la sintomatología cutánea en la niña y en la madre, la cual relató que «algo se les movía bajo la piel». Además, la niña toleró mal el albendazol y ninguno mejoró su sintomatología. Posteriormente, también de forma empírica, la familia fue tratada con ivermectina, y se observó buena tolerancia por parte de la niña y mejoría clínica en los tres pacientes. Tras una segunda administración de ivermectina, el padre quedó asintomático, la madre observó una notable mejoría, pero en la niña persistían los síntomas. Tras la confirmación serológica de gnatostomiasis, se administró, con intervalos de 2-3 meses, cuatro dosis más de ivermectina a la niña y a la madre. Dos años después del inicio de los síntomas, madre e hija han mejorado de forma significativa, aunque ocasionalmente les aparece alguna lesión cutánea en la cara, los brazos o las piernas. La evolución longitudinal del estado nutricional de la niña ha sido satisfactorio (Z peso = -0,56; Z talla = -0,18).

Como advierten De Górgolas Hernández-Mora et al¹, el incremento de la inmigración y de los viajes internacionales a zonas endémicas de gnatostomiasis aumenta el riesgo de adquirir esta enfermedad. De hecho, en los últimos años se ha incrementado las descripciones de casos de gnatostomiasis humana en diversos países europeos^{4,8}. Por ello, es necesario conocer esta zoonosis parasitaria y sospecharla en personas con manifestaciones clínicas cutáneas o viscerales tras un viaje a zonas endémicas. Los autores¹ describen, de forma sucinta, pero clara, el ciclo biológico y la patofisiología de la gnatostomiasis. A partir de las investigaciones de García Márquez et al⁹, sospechamos que esta familia se incluyó en el ciclo del nematodo como huéspedes accidentales al ingerir carne cruda o poco cocida de pato. Esta ave

pudo infectarse al ingerir peces acuidulces o estuarinos infestados con la larva de tercer estadio (L_3). Como las aves ictiófagas no son el huésped definitivo, la L_3 desarrolla un fenómeno de paraténisis, es decir, experimenta cambios mínimos sin alcanzar la etapa adulta. Los humanos tampoco son el huésped definitivo, por lo que la L_3 no se reproduce ni se multiplica, y hay que señalar que la enfermedad no es contagiosa. Las manifestaciones clínicas de la gnatostomiasis humana dependen de la respuesta del huésped a la infestación y son el resultado de las lesiones mecánicas titulares causadas por la migración de las L_3 por la piel y el tejido subcutáneo (*larva migrans* cutánea) y/o por otros tejidos del organismo, como el aparato gastrointestinal, aparato genitourinario, ojos, pulmón, territorio otorrinolaringológico y sistema nervioso central (*larva migrans* visceral). La migración comienza de 3-4 semanas a varios años tras la ingestión de la L_3 y puede durar hasta 10-12 años. Además, las L_3 secretan toxinas con una acción proteolítica y hemolítica semejante a acetilcolina, hialuronidasa, proteasa y hemolisina, que posiblemente acentúen la sintomatología. La eosinofilia en sangre periférica es un hallazgo frecuente, pero no ocurre en todos los casos. No hay un tratamiento farmacológico totalmente eficaz. Sólo la localización y la extirpación del parásito de la piel produce la curación definitiva^{2,8}. La mejor medida de prevenir esta enfermedad (así como otras zoonosis parasitarias) es ofrecer la educación sanitaria adecuada e informar del riesgo que implica el consumo de platos de alimentos crudos o poco cocinados a las familias que van a realizar una adopción en países endémicos, mediante la consulta médica preadoptiva especializada^{3,10}.

Gonzalo Oliván-Gonzalvo

Centro de Pediatría y Adopción Internacional.
Zaragoza. España.

- De Górgolas Hernández-Mora M, Fernández Guerrero ML. Gnatostomiasis: una enfermedad creciente en viajeros. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125:190-2.
- Tolan RW. Gnathostomiasis. *eMedicine [revista electrónica]* Last Updated: June 30, 2005 [citado 8 Ago 2005]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/ped/topic877.htm>
- Oliván Gonzalvo G. Medicina y adopción internacional. *JANO*. 2005;68:30-8.
- Montero E, Montero J, Rosales MJ, Mascaró C. Human gnathostomiasis in Spain: first report in humans. *Acta Trop*. 2001;78:59-62.
- Puente S, Gárate T, Grobusch MP, Janitschke K, Bru F, Rodríguez M, et al. Two cases of imported gnathostomiasis in Spanish women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:617-20.
- Moore DA, McCroddan J, Dekumyoy P, Chiodini PL. Gnathostomiasis: an emerging imported disease. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:647-50.
- Clément-Rigolet MC, Danis M, Caumes E. La gnathostomose, une maladie exotique de plus en plus souvent importée dans les pays occidentaux. *Press Med*. 2004;33:1527-32.
- Ligon BL. Gnathostomiasis: a review of a previously localized zoonosis now crossing numerous geographical boundaries. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005;16:137-43.
- García Márquez LJ, Díaz Camacho SP, Osorio Sarabia D. Reacción inflamatoria causada por larvas de *Gnathostoma* sp. (nematodo: *gnathostomatidae*) en músculos de aves ictiófagas en México. *Vet Méx*. 2001;32:265-70.
- Oliván Gonzalvo G. Comparecencia de D. Gonzalvo Oliván Gonzalvo ante la Comisión Especial sobre la Adopción Internacional del Senado de España. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2003;5:675-82.



Síndrome de Job asociado a linfoma de Hodgkin

Sr. Editor: El síndrome de Job o hipergammaglobulinemia IgE (HIE) es un trastorno inmunitario caracterizado por valores anormalmente elevados de gammaglobulina IgE e infecciones sinusales, pulmonares y cutáneas recurrentes¹. Se ha descrito casos asociados a linfoma, lo que convertiría el síndrome de Job en un trastorno predisponente a procesos linfoproliferativos. Comunicamos el caso de un adolescente afectado de síndrome de Job en el que se diagnosticó posteriormente un linfoma de Hodgkin.

Varón de 17 años con antecedentes personales de infecciones frecuentes. Actualmente en tratamiento tópico por acné juvenil. En un análisis de sangre realizado previamente al tratamiento del acné con retinoides orales, se detectó: velocidad de sedimentación globular de 58 mm, proteína C reactiva de 4,05 mg/dl y ligera leucocitosis. En la exploración física presentaba lesiones pustulosas faciales y en tronco y pequeña adenopatía submandibular derecha. No se palpaban adenopatías axilares ni inguinales. El resto de la exploración fue normal. En los análisis posteriores persiste la elevación de reactantes de fase aguda y se detecta microcitosis y valores elevados de IgE (2.990 U/ml), siendo el resto de inmunoglobulinas normales. Las serologías para bacterias, virus y parásitos, así como los autoanticuerpos y la enzima convertidora de la angiotensina resultaron negativos. El urocultivo y el frotis faringo-amigdalario fueron positivos para *Enterococcus faecalis* y *Candida albicans*, respectivamente. La radiografía de tórax mostró adenopatías mediastínicas de predominio derecho en todos los compartimentos. En la gammagrafía con galio se observó una captación intensa del trazador en mediastino medio y anterior que ejercía una compresión moderada en las estructuras adyacentes, además de hepatoesplenomegalia moderada, los cuales sugirieron el diagnóstico de probable proceso linfoproliferativo. El estudio anatomopatológico de adenopatía laterocervical visualizada en TC fue compatible con linfoma de Hodgkin subtipo esclerosis nodular, inmunofenotipo CD30(+), CD20(-), BCL2(+), índice proliferativo (Ki67) elevado.

La denominación de síndrome de Job apareció por primera vez en la bibliografía médica en 1966 para caracterizar el cuadro clínico de 2 niñas con infecciones cutáneas recurrentes. Posteriormente, en 1972, Buckley precisó el cuadro relacionándolo con valores anormalmente elevados de gammaglobulina E, por lo que también se conoce a este trastorno como síndrome de HIE^{1,2}. Es un trastorno inmunitario poco frecuente. De mecanismo no aclarado, se ha relacionado con un defecto en la quimiotaxis de los neutrófilos, hallazgo inconsistente en los pacientes afectados, por lo que no es imprescindible para el diagnóstico³. En las revisiones elaboradas por Erlewyn-Lajeunesse y Buckley se exponen otras características clínicoanalíticas halladas en pacientes diagnosticados de HIE, tampoco imprescindibles para el diagnóstico^{4,5}. Se ha relacionado con procesos linfoproliferativos, aunque muy raramente. El primer caso descrito, en 1977, cursó con linfoma histiocítico cerebral⁶. Posteriormente, se ha descrito 3 casos de linfoma de Hodgkin y un caso de linfoma de Burkitt asociados a este síndrome⁷⁻¹⁰. No hay ninguna prueba diagnóstica que por sí sola caracterice la HIE;

se requiere la presencia de valores séricos de IgE > 2.000 U/ml (cifra arbitraria) e infecciones bacterianas recurrentes, habitualmente de evolución tórpida. Predomina la infección por *Staphylococcus aureus*, aunque se han descrito otros microorganismos. El diagnóstico diferencial incluye procesos con valores elevados de IgE como los síndromes de Di George, Nezeloff y Wiskott Aldrich, dermatitis atópica y granulomatosis crónica. Se ha sugerido que el síndrome HIE pueda ser secundario a linfoma cutáneo, otros procesos linfomatosos o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana³. El tratamiento antibiótico, incluso profiláctico, es la base del tratamiento, aunque también se ha utilizado la plasmaféresis, los interferones gamma y alfa, los antihistamínicos, el ácido ascórbico, el levamisol, la isotretinoína y la ciclosporina^{1,4}.

El caso descrito se diagnostica de síndrome de Job en función de valores anormalmente elevados de IgE, aunque sus valores patológicos se han establecido arbitrariamente y no de forma unánime por todos los autores. En la bibliografía consultada aparece de forma constante la tendencia a infecciones pulmonares graves de repetición en esta enfermedad, pero en nuestro caso las infecciones respiratorias se diagnosticaron y trataron ambulatoriamente, por lo que suponemos que no fueron procesos graves. En ausencia de infección, en pacientes con síndrome de Job, debe sospecharse un proceso linfoproliferativo ante la elevación de reactantes de fase aguda, ya que este hallazgo analítico no se ha descrito como propio de este síndrome.

Beatriz Fleta-Asín^a,
Carmen Gonzalvo-Liarte^a,
Luis Palomera-Bernal^b
y Pedro Cía-Gómez^a

^aServicio de Medicina Interna.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.
^bServicio de Hematología.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Zaragoza. España.

- Salariá M, Poddar B, Parmar V. Hyperimmunoglobulin E Syndrome. *Indian J Pediatr*. 2001;68: 87-90.
- Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Thinus G. Syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E avec infections récurrentes (syndrome de Job). *Rev Méd Interne*. 1999;20:133-40.
- Shemer A, Weiss G, Confino Y, Trau H. The Hyper IgE syndrome. Two cases and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2001;40:622-8.
- Erlewyn-Lajeunesse. Hyperimmunoglobulin-E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11:133-41.
- Buckley RH. The Hyper-IgE Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2001;20:139-54.
- Bale JR, Wilson JF, Hill HR. Fetal histiocytic lymphoma of the brain associated with hyperimmunoglobulin-E and recurrent infections. *Cancer*. 1977;39:2386-90.
- Gorin LJ, Jeha SC, Sullivan MP, Rosenblatt MD, Shearer MD. Burkitt's lymphoma developing in a 7-year-old boy with hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:5-10.
- Buckley RH, Sampson HA. The hyperimmunoglobulinemia E syndrome. En: Franklin ED, editor. *Clinical Immunology Update*. New York: Elsevier; 1981. p. 147-67.
- Lin SJ, Huang JL, Hsieh KH. Hodgkin's disease in a child with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998;15:451-4.
- Kowalchuk RM. Case of the season: Job's syndrome with superimposed lymphoma. *Semin Roentgenol*. 1996;31:254-6.