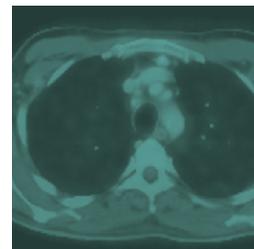
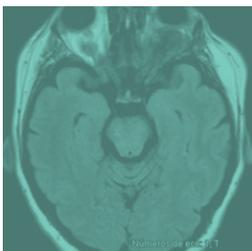


Casos clínicos paradigmáticos en enfermedades raras inmunomediadas

Una visión integradora desde la práctica clínica





AUTORES:

Dra. Cristina Lavilla
Dra. Verónica Gómez-Caverzaschi
Dr. Carlos Hernández Quiles
Dra. Marta Dafne Cabañero Navalón
Dr. Fernando Tornero
Dra. Adriana Soto
Dr. Sergio Prieto
Dr. Carlos Martínez Caballero
Dra. Cristina Sánchez Díaz
Dr. Juan González Moreno

COMITÉ CIENTÍFICO:

Dr. José Hernández Rodríguez
Dr. Salvador García Morillo
Dr. Jorge Gómez Cerezo
Dr. Andrés González García
Dr. Ángel Robles Marhuenda

EDICIÓN:

Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)
Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS)
Grupo de Enfermedades Minoritarias (GTEM)

ISBN:

978-84-09-76991-9

DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

www.creacionesgraficas.es

Contenido



01 Introducción

02 Casos clínicos

- Varón de 57 años con fiebre y lesiones cerebrales5
Dra. Cristina Lavilla
- Paciente de 36 años afecta de aftosis y fiebre de repetición desde la infancia9
Dra. Verónica Gómez-Caverzaschi
- Varón de 22 años con fiebre y adenopatías. La interpretación de los estudios genéticos en enfermedades autoinflamatorias.....12
Dr. Carlos Hernández Quiles
- Enfermedad inflamatoria intestinal refractaria: un desafío diagnóstico más allá del tracto digestivo17
Dra. Marta Dafne Cabañero Navalón
- Varón de 35 años con fiebre y disminución de la agudeza visual21
Dr. Fernando Tornero
- Varón de 70 años con lesiones cutáneas y citopenias24
Dra. Adriana Soto
- Varón de 24 años con eosinofilia y lesiones cutáneas26
Dr. Sergio Prieto
- Varón de 55 años con poliadenopatías y síndrome general29
Dr. Carlos Martínez Caballero
- Anafilaxia tras picadura de insecto. No siempre es lo que parece32
Dra. Cristina Sánchez Díaz
- Exudado pleural linfocitario: una etiología infrecuente.....35
Dr. Juan González Moreno



01

Introducción

Las enfermedades **autoinflamatorias** y las **inmunodeficiencias**, y el espectro complejo que surge de su combinación cuando tienen una causa hematológica, como es el caso de las llamadas enfermedades **hematoinflamatorias**, suponen un reto diagnóstico y terapéutico creciente para los clínicos. Su curso crónico y recurrente, su extensión multisistémica, sus formas atípicas de presentación y la frecuente superposición con otras patologías hacen que su manejo requiera una mirada amplia y holística.

Este libro recoge una serie de casos clínicos reales, abordados en la II Reunión GEAS-GTEM realizada en Madrid el 16 de enero de 2025, en los que la incertidumbre diagnóstica, la evolución inesperada o la complejidad del enfoque terapéutico fueron elementos centrales. Lejos de ser únicamente ilustrativos, estos casos buscan generar reflexión, mostrar la importancia del pensamiento clínico y evidenciar el valor de la Medicina Interna, como especialidad central en el manejo de estas enfermedades raras y complejas.

Cada caso clínico incluye una revisión actualizada de la enfermedad o de las entidades implicadas, con referencias clínicas útiles. El objetivo de esta recopilación es ofrecer no solo un material de consulta, sino también una herramienta formativa para internistas, residentes y otros especialistas con interés en estas patologías tan fascinantes en su proceso diagnóstico y terapéutico.

Firmado: Comité científico (Dres. Jorge Gómez Cerezo, Salvador García Morillo, José Hernández Rodríguez, Ángel Robles Marhuenda, Andrés González García).

02

Casos clínicos



Varón de 57 años con fiebre y lesiones cerebrales

Autor/es: Cristina Lavilla Olleros.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Caso clínico

Varón de 57 años con antecedentes de hipertensión arterial, tabaquismo activo y enolismo crónico actualmente inactivo, que consultó por limitación progresiva y severa de la movilidad en miembros inferiores, con una evolución de aproximadamente dos meses.

La resonancia magnética cerebral (RM) (Figura 1, imágenes A y B) reveló lesiones en la sustancia blanca superficial y profunda de ambos hemisferios, con extensión al cuerpo caloso y al haz corticoespinal izquierdo. Se identificaron dos zonas con realce tenue en anillo, una próxima al asta frontal del ventrículo lateral derecho y otra en la región de la celda ventricular media izquierda, con restricción a la difusión, sin evidencia de hiperperfusión ni aumento de la permeabilidad vascular. Ante la sospecha de patología inflamatoria o isquémica, se realizó biopsia cerebral, que mostró lesiones necrotizantes, sin datos conclu-

yentes de infección o neoplasia. Aunque los hallazgos sugerían una posible etiología isquémica, no fue posible confirmar ni descartar un origen vasculítico.

Un mes después, el paciente presentó un episodio de perforación intestinal, cuya biopsia reveló necrosis isquémica transmural con signos de vasculitis neurotrófica de pequeño y mediano vaso, con infiltrado inflamatorio que afectaba desde la capa externa a la interna de la pared intestinal. Ante la sospecha de una vasculitis sistémica tipo poliarteritis nodosa (PAN) con afectación neurológica (SNC y SNP) y digestiva, se inició tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida 500 mg IV cada 15 días.

Pese a una mejoría inicial, persistió la febrícula intermitente y, meses después, reaparecieron picos febriles acompañados de sudoración profusa, derrame

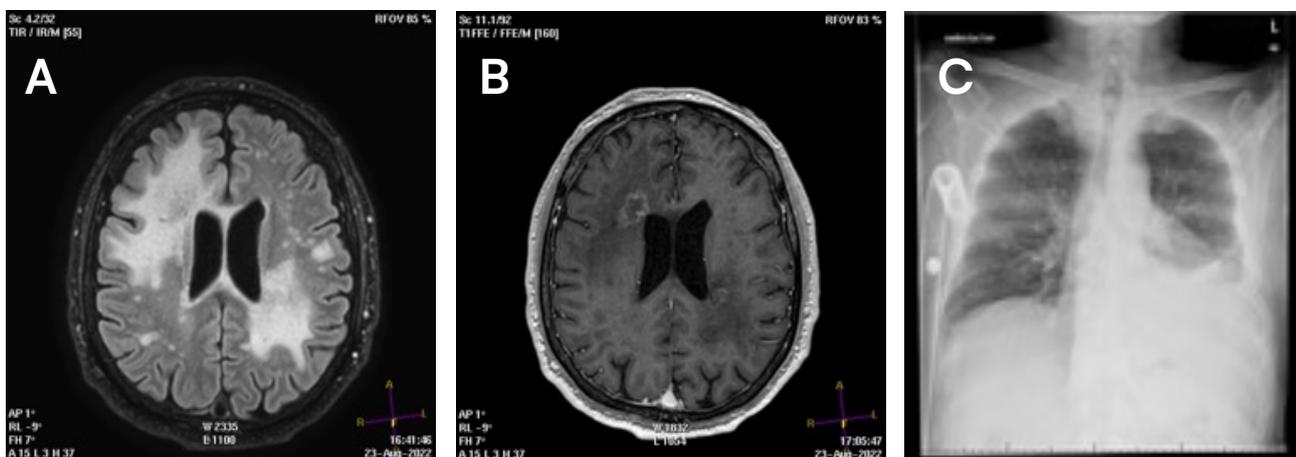


Figura 1. A, B: Imágenes de resonancia magnética con lesiones hiperintensas en T1. C: Radiografía de tórax proyección posteroanterior que muestra una derrame pleural e infiltrado parenquimatoso.

pleural unilateral (Figura 1, imagen C) y opacidad pulmonar consolidativa que no respondió al tratamiento antibiótico empírico con levofloxacino. La biopsia pleural y de una adenopatía hilar mostró un proceso granulomatoso compatible con sarcoidosis.

Se reexaminó la biopsia de colon, sin poder excluir que la vasculitis observada se debiera a un proceso inflamatorio o infeccioso asociado a la perforación. No obstante, las lesiones cerebrales no eran compatibles con afectación sarcoidea. Dado un Mantoux positivo y la conversión de un segundo Quantiferon, se instauró tratamiento empírico antituberculoso durante tres meses, sin confirmación microbiológica de tuberculosis.

Ante el conjunto de hallazgos compatibles con sarcoidosis multisistémica con afectación pulmonar, pleural, renal, neurológica y ocular (vasculitis retiniana demostrada en exploración oftalmológica, pese a ausencia de síntomas visuales), se inició tratamiento inmunomodulador con metotrexato subcutáneo (15 mg/semana).

Finalmente, y debido a la evolución clínica compleja, se decidió realizar un estudio inmunogenético precoz mediante exoma clínico por secuenciación masiva (NGS). El análisis identificó una variante heterocigota patogénica en el gen *TREX1*, que resultó compatible con el fenotipo del paciente. Este hallazgo permitió establecer un diagnóstico molecular definitivo de vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral, una entidad asociada a mutaciones en dicho gen y de base autoinflamatoria.

Revisión de la enfermedad: Vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral (RVCL-S)

La vasculopatía retiniana con leucoencefalopatía cerebral (RVCL-S, OMIM #192315) es una enfermedad rara con herencia autosómica dominante, generalmente causada por mutaciones truncantes del dominio C-Terminal en el gen *TREX1*. Se caracteriza por una vasculopatía progresiva de pequeño vaso con afectación multisistémica, especialmente en órganos altamente vascularizados como la retina, el sistema nervioso central, los riñones y el hígado. La enfermedad puede llevar a muerte prematura en un intervalo de 5 a 10 años tras el diagnóstico.

La RVCL-S es una enfermedad genética rara que afecta los vasos sanguíneos pequeños, con impacto multisistémico y evolución progresiva. A continuación, se detallan sus aspectos clave:

La RVCL-S es extremadamente infrecuente, con menos de 30 familias descritas en todo el mundo. La falta de registros específicos, estudios epidemiológicos y la similitud clínica con otras enfermedades neurológicas han contribuido a su probable subregistro. Se han documentado casos en Europa, América del Norte y Asia, sin un patrón geográfico definido.

La enfermedad sigue un patrón autosómico dominante con penetrancia completa, aunque con expresión clínica variable, lo que dificulta su detección precoz. La mayoría de los casos se diagnostican en contexto familiar más que como casos esporádicos.

RVCL-S se origina por mutaciones en el gen *TREX1* (ubicado en 3p21), que dan lugar a una proteína truncada con funciones anómalas:

- Disfunción microvascular progresiva, con pérdida capilar en retina y cerebro, microinfartos y atrofia tisular.
- Acumulación de proteína *TREX1* truncada en la microglía, generando daño endotelial y estrés celular.
- Activación inflamatoria sistémica, mediada por la producción de citoquinas como IFN- γ .
- Disrupción de la degradación del ADN dañado, lo que activa vías como JAK/STAT e intensifica la inflamación vascular crónica.

Desde el punto de vista clínico, la retinopatía suele ser la primera manifestación y aparece con frecuencia antes de los 40 años. Se presenta como disminución de agudeza visual o alteraciones campimétricas, consecuencia de la pérdida de perfusión capilar. A nivel neurológico, los pacientes desarrollan síntomas focales como hemiparesia, debilidad facial, afasia o hemianopsia, además de deterioro cognitivo progresivo, migrañas o crisis epilépticas. En la resonancia magnética cerebral, se observan lesiones tumoriformes de sustancia blanca con realce en anillo, que pueden simular procesos desmielinizantes o tumorales.

La enfermedad también puede cursar con manifestaciones sistémicas. La afectación renal se manifiesta

por proteinuria y deterioro progresivo de la función glomerular, mientras que la hepática se caracteriza por elevaciones leves de fosfatasa alcalina y GGT, en ocasiones asociadas a hiperplasia nodular regenerativa. Son también frecuentes la anemia leve, el fenómeno de Raynaud, la hipertensión de grado moderado y el hipotiroidismo subclínico. En algunos pacientes se han descrito sangrados gastrointestinales, isquemia mesentérica e incluso síntomas psiquiátricos. La mortalidad suele producirse en la quinta década de la vida.

El diagnóstico se basa en la combinación de datos clínicos, hallazgos de neuroimagen y confirmación genética. Las lesiones en RMN suelen ser hiperintensas en T2, a menudo con realce nodular o en anillo, lo que obliga a un diagnóstico diferencial con esclerosis múltiple, vasculitis del sistema nervioso central y tumores.

Se han propuesto unos criterios diagnósticos (tabla 1), si bien, se precisa en muchas ocasiones de la confirmación genética con la detección de una variante patogénica en la región C-terminal del gen *TREX1*, o/y la presencia de antecedentes familiares compatibles.

Aunque no existe tratamiento curativo, se están explorando diversas estrategias terapéuticas. La modulación de la inflamación mediante inhibidores de la vía JAK/STAT, como el ruxolitinib, o el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a citoquinas como IL-6, constituyen líneas de investigación prometedoras. De momento, el manejo se centra en el control de los factores de riesgo vascular y el seguimiento clínico estrecho. Se recomienda realizar evaluaciones periódicas con resonancia magnética cerebral y exploración oftalmológica anual.

Tabla 1. Criterios diagnósticos y hallazgos diagnósticos habituales en la enfermedad

Criterios diagnósticos mayores	
Criterio	Descripción
Retinopatía vascular	Presente en fases tempranas; incluye hemorragias retinianas, anomalías microvasculares intrarretinianas y/o manchas algodanosas.
Disfunción cerebral (focal y/o global) + Hallazgos en RM	<ul style="list-style-type: none"> Lesiones puntiformes T2 hiperintensas con realce nodular. Lesiones de masa T2 hiperintensas con realce en anillo, efecto de masa y edema.
Historia familiar compatible	Herencia autosómica dominante con inicio de síntomas en mediana edad.
Confirmación genética	Mutación el extremo C-terminal del gen <i>TREX1</i> .

Hallazgos en pruebas complementarias de apoyo diagnóstico	
Hallazgo	Descripción
TC: Calcificaciones focales en sustancia blanca RM: Lesiones puntiformes T2 hiperintensas no realzantes	En edades donde las hiperintensidades no se explican por envejecimiento.
Hígado	Enfermedad hepática microvascular: hiperplasia nodular regenerativa.
Riñón	Enfermedad renal microvascular: arteriolo-nefrosclerosis y/o glomeruloesclerosis.
Anemia	Compatible con pérdida crónica de sangre y/o enfermedad crónica.
Hemorragia gastrointestinal microscópica	Puede contribuir a la anemia.
Hipotiroidismo subclínico	Alteración tiroidea sin manifestaciones clínicas evidentes.

Manifestaciones posiblemente asociadas	
Síntoma	Observación
Fenómeno de Raynaud	Típicamente leve.
Migraña con o sin aura	De inicio relativamente tardío.
Hipertensión	Frecuente, de leve a moderada.

Bibliografía

- Pelzer N, Hoogeveen ES, Haan J, et al. Systemic features of retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations: a monogenic small vessel disease. *J Intern Med*. 2019;285(3):317-332. doi:10.1111/joim.12848.
- Weerasekare J, Kassa R, Keegan BM. Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy due to TREX-1 mutation: An important mimicker of CNS inflammatory disease. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;47:102639. doi:10.1016/j.msard.2020.102639.
- Xie N, Sun Q, Yang J, et al. High clinical heterogeneity in a Chinese pedigree of retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations (RVCL-S). *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):56. Published 2021 Jan 30. doi:10.1186/s13023-021-01712-9.
- Meschia JF, Worrall BB, Elahi FM, et al. Management of Inherited CNS Small Vessel Diseases: The CADASIL Example: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke*. 2023;54(10):e452-e464. doi:10.1161/STR.0000000000000444
- de Boer I, Pelzer N, Terwindt G. Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukoencephalopathy and Systemic Manifestations. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; September 19, 2019.
- Raynowska J, Miskin DP, Pramanik B, et al. Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy (RVCL): A rare mimic of tumefactive MS. *Neurology*. 2018;91(15):e1423-e1428. doi:10.1212/WNL.00000000000006329.
- Ford AL, Chin VW, Fella S, et al. Lesion evolution and neurodegeneration in RVCL-S: A monogenic microvasculopathy [published correction appears in *Neurology*. 2021 May 11;96(19):919. doi: 10.1212/WNL.00000000000011323.]. *Neurology*. 2020;95(14):e1918-e1931. doi:10.1212/WNL.00000000000010659.
- Yan Y, Jiang S, Wang R, Wang X, Li P, Wu B. Serial magnetic resonance imaging changes of pseudotumor lesions in retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations: a case report. *BMC Neurol*. 2021;21(1):219. Published 2021 Jun 9. doi:10.1186/s12883-021-02250-4.



Paciente de 36 años afecta de aftosis y fiebre de repetición desde la infancia

Autor/es: Verónica Gómez-Caverzaschi, José Hernández Rodríguez.

Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínic, Barcelona.

Caso clínico

Mujer de 36 años con antecedentes de infección herpética labial recurrente desde los 21 años, que consultó por episodios mensuales de fiebre elevada (hasta 41 °C), acompañada de adenopatías laterocervicales, aftas orales, amigdalitis con odinofagia y marcada astenia. Los brotes tenían una duración media de 5 a 7 días y se producían desde la primera infancia, con inicio a las dos semanas de vida. Durante años, había recurrido al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) durante las crisis, sin obtener mejoría significativa. Como posibles desencadenantes refería vacunaciones, infecciones (especialmente por herpes simple), menstruación y situaciones de estrés emocional.

Dentro del entorno familiar, se recogía el antecedente de una hermana con síntomas similares —episodios recurrentes de aftas orales, amigdalitis y adenopatías laterocervicales— desde la infancia hasta los 18 años, momento en que cesaron espontáneamente. Además, su hija de 5 meses se encontraba en estudio por fiebre recurrente no filiada.

A la exploración, destacaba la presencia de amígdalas hipertróficas, tres aftas orales activas y adenopatías laterocervicales bilaterales no dolorosas, con características reactivas.

Las pruebas de laboratorio realizadas durante los brotes mostraban una elevación llamativa de los reactantes de fase aguda (PCR 31 mg/dL, VSG 51 mm/h), anemia leve (Hb 116 g/L) y niveles elevados de IgD (277 UI/mL), que se normalizaban en los periodos intercríticos. Los estudios microbiológicos y de au-

toinmunidad, incluida la tipificación del HLA-B51, resultaron negativos. El PET-TC reveló adenopatías cervicales de pequeño tamaño, sin captación patológica ni signos de proceso maligno.

Descartadas razonablemente causas infecciosas, neoplásicas o autoinmunes, se orientó el caso hacia una posible enfermedad autoinflamatoria. Se solicitó un panel genético de enfermedades monogénicas (NGS de 65 genes), que evidenció dos variantes patogénicas en heterocigosis en el gen *MVK* (V377I e I268T), lo que permitió confirmar el diagnóstico de síndrome de hiper-IgD (HIDS).

Durante la fase inicial del tratamiento, se administró colchicina 1 mg/día, sin obtener respuesta clínica. Posteriormente, se ensayó prednisona a demanda (30 mg durante 2-3 días por brote), con alivio parcial de los síntomas. Finalmente, se inició tratamiento con canakinumab 150 mg cada 6 semanas, logrando una respuesta completa, sin recurrencias desde su inicio y con normalización total de los parámetros inflamatorios. Dado el antecedente herpético y su posible papel como desencadenante, se añadió profilaxis con valaciclovir, que contribuyó al control del componente infeccioso.

Revisión de la enfermedad: Síndrome de hiperIgD (HIDS)

El síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS) es una enfermedad autoinflamatoria monogénica incluida dentro del grupo de las inflamomasopatías, caracterizada por su baja prevalencia y escaso reconocimiento

clínico. Fue descrito por primera vez en 1984, y aunque en la literatura se han documentado alrededor de 300 casos, se considera una patología infradiagnosticada. Suele iniciar en la primera infancia, habitualmente antes del primer año de vida, y en todos los casos documentados, antes de los cinco años. Afecta por igual a ambos sexos y sigue un patrón de herencia autosómica recesiva. La enfermedad está causada por mutaciones en el gen *MVK*, responsable de codificar la enzima mevalonato-cinasa, implicada en la vía de síntesis del colesterol. La deficiencia parcial o total de esta enzima conduce a una reducción de isoprenoides no esteroides, lo que favorece la activación inflamatoria mediada por IL-1 β .

Hasta la fecha se han identificado más de 200 variantes genéticas en *MVK*, la mayoría de tipo missense. Las mutaciones V377I e I268T son las más frecuentes. La presencia simultánea de ambas en heterocigosis compuesta se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar amiloidosis. No se han descrito casos de mosaicismo somático en esta enfermedad.

Desde el punto de vista clínico, el HIDS cursa con brotes episódicos de fiebre elevada (>40 °C), de 4 a 7 días de duración, acompañados habitualmente de adenopatías laterocervicales o generalizadas, aftas orales, odinofagia, exantema, esplenomegalia y síntomas gastrointestinales o musculoesqueléticos. Es común que estos episodios se vean precipitados por factores como infecciones, menstruación, vacunación o estrés.

Durante los brotes, los estudios de laboratorio muestran una marcada elevación de los reactantes de fase aguda, especialmente la PCR, mientras que en periodos intercríticos los valores tienden a normalizarse. La hiper-IgD está presente en aproximadamente un 72-88 % de los casos. Además, la detección de ácido mevalónico en orina durante los brotes constituye el biomarcador más sensible y específico con un valor predictivo negativo del 98 %. En centros especializados también puede evaluarse la actividad enzimática de *MVK* en leucocitos o fibroblastos. Una forma más grave y menos frecuente de presentación es la aciduria mevalónica, considerada una metabolopatía. Esta entidad cursa con retraso del crecimiento, rasgos dismórficos y alteraciones neurológicas graves, con alta mortalidad antes de los dos años de vida.

El diagnóstico diferencial es amplio e incluye procesos infecciosos, autoinmunes y oncológicos (en especial, linfomas), así como otras enfermedades autoinflamatorias. Entre las formas monogénicas destacan la haploinsuficiencia de A20, el síndrome RELA y algunas variantes atípicas de fiebre mediterránea familiar (FMF), como la asociada al alelo compuesto P369S/R408Q. También deben considerarse entidades poligénicas como el síndrome PFAPA, Behçet o Kawasaki, además de las formas indiferenciadas con base genética no demostrada.

El diagnóstico diferencial con el síndrome PFAPA puede resultar particularmente complejo, debido a la similitud en el patrón clínico y la periodicidad de los brotes. Sin embargo, el HIDS se diferencia por su inicio exclusivo en la infancia temprana, un curso clínico más agresivo y una peor respuesta a terapias convencionales. Mientras que el PFAPA responde en muchos casos a colchicina o glucocorticoides a demanda, el HIDS suele requerir tratamiento con agentes biológicos, especialmente anti-IL-1. Cabe mencionar que los pacientes con FMF asociados al alelo complejo P369S/R408Q presentan fenotipos atípicos, con fiebre, serositis, clínica abdominal y manifestaciones similares al HIDS (aftas, adenopatías), y muestran una respuesta menos favorable a la colchicina. Según los criterios de clasificación Eurofever-PRINTO (2019), el diagnóstico de HIDS puede establecerse en presencia de mutaciones patogénicas en el gen *MVK*, junto con al menos uno de los siguientes elementos clínicos: aftas orales, adenopatías laterocervicales o síntomas gastrointestinales.

En lo referente al tratamiento, la colchicina no ha demostrado eficacia. Los AINEs y los glucocorticoides a demanda pueden proporcionar alivio sintomático parcial durante los brotes. Los inhibidores de IL-1 constituyen el tratamiento de elección, siendo canakinumab el más eficaz y mejor tolerado. En el registro Eurofever, el 84 % de los pacientes tratados con anakinra mostraron mejoría, aunque solo el 29 % alcanzó remisión completa. El canakinumab fue aprobado por la FDA y la EMA en 2020 tras los resultados positivos del ensayo CLUSTER. Aunque su dosis estándar es de 150 mg cada 4-8 semanas, un número considerable de pacientes requiere dosis más altas (hasta 300 mg cada 4 semanas) para lograr un control adecuado de la enfermedad. Otras alternativas como los anti-TNF han mostrado beneficios parciales, sin lograr un con-

trol sostenido. En casos refractarios, pueden considerarse los inhibidores de IL-6, aunque la evidencia en este contexto es aún limitada.

Bibliografía

- Soriano A, Soriano M, Espinosa E, Manna R, Emmi G, Cantarini L, Hernández-Rodríguez J. *Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Auto-inflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide*. *Front Immunol*. 2020 Jun 3;11:865.
- Esposito S, Ascolese B, Senatore L, Bosis S, Verrecchia E, Cantarini L, Rigante D. *Current advances in the understanding and treatment of mevalonate kinase deficiency*. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014; 27:491-8.
- De Benedetti F, Gattorno M, Anton J. et al. *Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes*. *N Engl J Med*. 2018; 17; 378:1908-19.
- Aksentijevich I, McDermott MF. *Lessons from characterization and treatment of the autoinflammatory syndromes*. *Curr Opin Rheumatol*. 2017; 29:187-94.



Varón de 22 años con fiebre y adenopatías. La interpretación de los estudios genéticos en enfermedades autoinflamatorias

Autor/es: Andrea Rodríguez Trigueros, Manuel Garrido Montes y Carlos Hernández Quiles.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Minoritarias. Servicio de Medicina Interna. Unidad Clínica de Atención Médica Integral (UCAMI). Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 22 años sin alergias conocidas ni hábitos tóxicos, con antecedentes de urticaria colinérgica, esofagitis eosinofílica con regular control y quiste óseo esencial intervenido en varias ocasiones. Fue remitido a consultas de Medicina Interna por presentar un cuadro de 8 meses de evolución consistente en episodios de fiebre vespertina de hasta 38,5°C con dolor abdominal difuso leve, mialgias, artralgias y postración en cama. Estos episodios duraban 5-7 días con un periodo posterior de 3-4 semanas donde el paciente permanecía asintomático. No presentaba afectación del estado general, ni el paciente recordaba episodios similares en la infancia/adolescencia. Inicialmente no se encontraron hallazgos destacables en la exploración.

Al tratarse de una Fiebre de origen desconocido, con un perfil intermitente recurrente, se realizó estudio amplio con analítica amplia con inmunoglobulinas, autoinmunidad, cultivos, mantoux/IGRA y serologías infecciosas normales, salvo elevación de reactantes inflamatorios (PCR y VSG) durante los episodios de fiebre. Se solicitó un TAC que mostró adenopatías axilares, mediastínicas, paratraqueales e intraabdominales junto con hepatoesplenomegalia. Mediante PET-TAC las adenopatías mostraban alta tasa metabólica. Dada la alta probabilidad de un síndrome linfoproliferativo se procedió a la realización de una biopsia por fibrobroncoscopia que mostró celularidad linfoide sin datos de linfoma. Posteriormente se realizó una exéresis quirúrgica de adenopatía axilar con hallazgo de hiperplasia paracortical compatible con linfadenitis dermatopática

con policlonalidad en el TCR. La citometría de sangre periférica fue negativa.

Ante la negatividad de las biopsias y que las linfadenopatías pueden ser un punto de coincidencia de enfermedades autoinflamatorias e inmunodeficiencias; se solicitó el estudio genético con hallazgo de la variante p.E148Q en homocigosis para el gen *MEFV*, asociada a Fiebre Mediterránea Familiar (FMF). Dicha variante es interpretada según las distintas bases de datos disponibles como benigna (Varsome), patogénica (PolyPhen2) o de significado incierto (INFEVERS). Dado este hallazgo, se inició tratamiento con colchicina observándose una buena respuesta inicial. Tras esta respuesta a colchicina el paciente cumplió los criterios clasificatorios de FMF según Livneh y Eurofever/PRINTO, pero no los de Tel Hashomer (Tabla 1). Sin embargo, a los tres meses reaparecieron los síntomas con aumento de las adenopatías sobre todo a nivel axilar. Se realizó una prueba terapéutica con corticoides con respuesta completa, aunque la sintomatología reapareció al disminuir la dosis. Previo a plantear una posible escalada terapéutica a bloqueo de Interleucina-1, se reevaluó el caso realizándose una nueva biopsia de adenopatías mediante aguja gruesa con hallazgo de hiperplasia linfoide atípica, sin datos de síndrome linfoproliferativo. Se solicitó una cuarta biopsia por exéresis de la cadena axilar con diagnóstico final de linfoma Hodgkin. Se inició tratamiento específico con remisión completa de la enfermedad tras 24 meses de seguimiento. Desde el punto de vista de la FMF el paciente está asintomático, manteniendo colchicina de manera profiláctica.

Tabla 1. Criterios clasificatorios de Fiebre Mediterránea en el paciente

Criterios de Tel-Hashomer			
Necesario: 2 mayores o 1 mayor + 2 menores		El paciente presenta el criterio	Cumple criterios clasificatorios
Criterios mayores	Episodios de fiebre con peritonitis, sinovitis o pleuritis	No	No
	Amiloidosis secundaria tipo AA en ausencia de enfermedad crónica	No	
	Respuesta favorable al tratamiento con colchicina	Sí	
Criterios menores	Episodios de fiebre recurrente	Sí	
	Eritema de tipo erisipela	No	
	FMF en un familiar de primer grado	No	

Criterios de Livneh			
Necesario: 1 mayor o 2 menores o 1 menor + 5 de soporte		El paciente presenta el criterio	Cumple criterios clasificatorios
Criterios mayores	Ataques típicos: <ul style="list-style-type: none"> • Peritonitis (generalizada) • Pleuritis (unilateral) o pericarditis • Monoartritis (cadera, rodilla, tobillo) • Fiebre aislada 	No	Sí
Criterios menores	Ataques incompletos que afectan a 1 o más de los siguientes:		
	• Abdomen	Sí	
	• Tórax	No	
	• Articulaciones	Sí	
	• Dolor en extremidades inferiores con el esfuerzo	No	
• Respuesta favorable a la colchicina	Sí		
Criterios de soporte	• Historia familiar de FMF	No	
	• Origen étnico concreto - Edad de inicio < 20 años	No	
	• Ataques graves que requieren reposo en la cama	Sí	
	• Remisión espontánea	Sí	
	• Intervalos libres de enfermedad	Sí	
	• Respuesta inflamatoria transitoria, con uno o más análisis con: leucocitosis, elevación VSG, amiloide sérico A o fibrinógeno	Sí	
	• Proteinuria/hematuria episódica	No	
	• Laparotomía no productiva o apendicetomía blanca	No	
	• Padres consanguíneos	No	

Criterios de Eurofever/PRINTO			
Necesarios: Presencia de genotipo confirmatorio (patogénico en heterocigoto en herencia dominante o homocigótico o trans heterocigoto compuesto en herencia recesiva) y al menos 1 criterio		Si	Si
Presencia de genotipo no confirmatorio y dos de los criterios		No	
Criterios	Duración de episodios 1-3 días	No	
	Artritis	No	
	Dolor torácico	No	
	Dolor abdominal	Si	

Presentamos este caso clínico para valorar la importancia de la correcta interpretación de los estudios genéticos. En el momento actual, los estudios genéticos han pasado de ser pruebas costosas y de difícil realización, a ser pruebas muy accesibles. De esta manera, han aumentado el número de solicitudes desde diferentes especialidades médicas con desigual formación en dicho campo. Esto incrementa las discrepancias en cuanto a la indicación, interpretación de resultados y las repercusiones médicas del mismo, incluso generando diagnósticos erróneos, exploraciones complementarias e indicaciones de seguimiento no justificadas.

En el caso presentado de un síndrome febril prolongado con un cuadro poliadenopático con hepato-esplenomegalia en un paciente con fenómenos autoinmunes como urticaria y esofagitis eosinofílica en el que las pruebas habituales y varias biopsias resultan negativas. Se amplió el estudio pensando en que las linfadenopatías pueden ser una manifestación clínica de diversas inmunodeficiencias primarias, enfermedades con disregulación inmune, enfermedades autoinflamatorias, procesos de linfoproliferación policlonal benigna, enfermedad granulomatosa o neoplasias linfoides. El estudio genético mostró una variante en homocigosis para FMF, dicho hallazgo pudo resultar en un factor de confusión para el manejo del paciente.

Revisión de la enfermedad: Fiebre mediterránea Familiar

La FMF es una enfermedad autoinflamatoria hereditaria caracterizada por episodios recurrentes de fiebre, serositis y dolor abdominal. Es más frecuente en

poblaciones del Mediterráneo oriental y está asociada a mutaciones en el gen *MEFV*. El tipo de herencia es habitualmente recesiva, aunque existen variantes con comportamiento dominante. En nuestro paciente encontramos una variante en homocigosis con un resultado confuso respecto a su patogenicidad, según la base de datos consultada. Ante un hallazgo genético, es crucial integrar los datos clínicos y analíticos para realizar una correcta interpretación de la variante encontrada. Desde el punto de vista clínico disponemos de distintas herramientas. El *Diagnostic score for periodic fever* es una calculadora de probabilidad de presentar una enfermedad autoinflamatoria avalada por el grupo Eurofever/Printo y disponible online (https://www.printo.it/eurofever/periodic_fever). Al aplicar los datos en nuestro paciente se obtiene una probabilidad del 0% de tener un estudio genético positivo, por lo que quizás no debería haberse realizado. Además, debemos aplicar los criterios clasificatorios de FMF, que son los criterios de Tel-Hashomer, los de Livnev y los de Eurofever/PRINTO. Estas herramientas están validadas fundamentalmente en población pediátrica de zonas endémicas, por lo que su extrapolación a adultos de áreas no endémicas es incierta. Existe un algoritmo de interpretación de los resultados genéticos en los pacientes que cumplan criterios Eurofever/PRINTO (Figura 1). En nuestro caso, el paciente cumplía los criterios y la variante genética, ya sea patogénica o de significado incierto con reactantes elevados en crisis y sin diagnóstico alternativo, apoyarían el diagnóstico. Con respecto a las adenopatías en el contexto de una FMF, debemos destacar que no aparecen como criterio clasificatorio, de hecho, su presencia nos obliga a valorar en otras entidades. A pesar de

ello, está descrita la presencia de adenopatías en abdomen durante los ataques asociadas a hepatoesplenomegalia. Sin embargo, hay casos descritos de FMF con cuadros poliadenopáticos que simulan procesos linfoproliferativos, kichuchi o sarcoidosis. No obstante, debemos recordar que la causa más frecuente de poliadenopatías en varones jóvenes son las infecciones virales, sin olvidar por su gravedad, los procesos linfoproliferativos. Estas entidades pueden precisar

la realización de varias biopsias, pudiendo no alcanzarse el diagnóstico en el 6% cuando se realiza con aguja fina y del 1,8% mediante exéresis. En nuestro paciente, el hallazgo genético pudo motivar errores en el diagnóstico de no insistir en la repetición de las biopsias de las adenopatías.

La frontera entre la enfermedad autoinmune o autoinflamatoria de base, la posibilidad de infección por

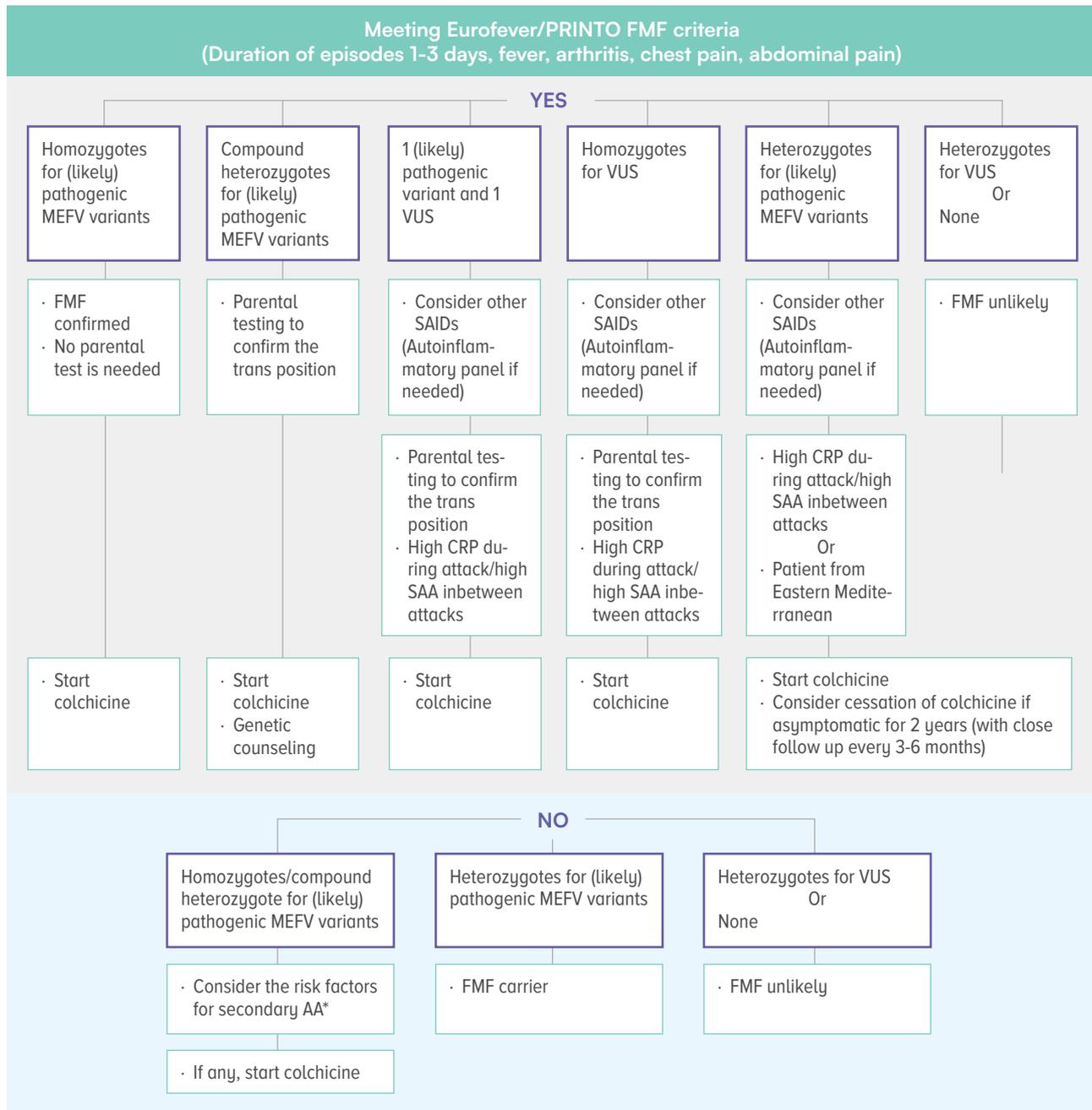


Figura 1. Algoritmo de interpretación de los estudios genéticos en Fiebre Mediterránea Familiar. Adaptada de Batu ED, Basaran O, Bilginer Y, Ozen S. Familial Mediterranean Fever: How to Interpret Genetic Results? How to Treat? A Quarter of a Century After the Association with the Mefv Gene. *Curr Rheumatol Rep.* 2022 Jun;24(6):206-212.

oportunistas y las enfermedades linfoproliferativas no es clara y en muchos casos conlleva a retrasos diagnósticos. Se trata de pacientes complejos que precisan seguimiento multidisciplinar para su correcto manejo e insistir en las pruebas complementarias en caso de que los resultados no sean concluyentes.

Bibliografía

- Fernando Santos Simarro, *Avances en genética clínica y sus retos actuales. Anales de Pediatría*, 97(4), 2022, Pages 281.e1-281.e5.
- Costagliola G, Consolini R. *Lymphadenopathy at the crossroad between immunodeficiency and autoinflammation: An intriguing challenge. Clin Exp Immunol*. 2021 Sep;205(3):288-305.
- Batu ED, Basaran O, Bilginer Y, Ozen S. *Familial Mediterranean Fever: How to Interpret Genetic Results? How to Treat? A Quarter of a Century After the Association with the Mefv Gene. Curr Rheumatol Rep*. 2022 Jun;24(6):206-212.
- Al-Khafaji, Jawad, Ganz-Lord, Fran, Konjeti, Venkata Rajesh, Viny, Aaron D., *A Case of Familial Mediterranean Fever with Extensive Lymphadenopathy and Complex Heterozygous Genotype Presenting in the Fourth Decade, Case Reports in Rheumatology*, 2018, 9670801, 5 pages, 2018.
- Charlotte Syrykh, Charlotte Chaouat, Elsa Poullot, y cols. *Lymph node excisions provide more precise lymphoma diagnoses than core biopsies: a French Lymphopath network survey. Blood* 2022; 140 (24): 2573–2583.



Enfermedad inflamatoria intestinal refractaria: un desafío diagnóstico más allá del tracto digestivo

Autor/es: Marta Dafne Cabañero Navalón, Héctor Balastegui Martín, Víctor García Bustos y Pedro Moral Moral. Unidad de Inmunodeficiencias Primarias, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

Caso clínico

Se trata de un paciente varón sin antecedentes personales ni familiares de interés, sin consanguinidad parental y con calendario vacunal completo. Su historia perinatal y neonatal fue normal. Tiene una hermana sana de 29 años.

Entre los 6 y 8 meses de edad fue ingresado por diarrea crónica severa (3-4 deposiciones copiosas diarias, sin productos patológicos), asociada a malnutrición e hipotonía. Desde entonces y hasta los 10-12 años, requirió hospitalizaciones anuales por episodios similares, con signos persistentes de desnutrición crónica y retraso en el crecimiento. Se realizaron múltiples estudios complementarios, incluidos TACs y ecografías abdominales sin hallazgos relevantes, y diversas endoscopias digestivas, que mostraban atrofia vellositaria sin otros hallazgos específicos. Se sospechó inicialmente enfermedad celíaca, posteriormente descartada por la ausencia de HLA-DQ2/DQ8 y la falta de respuesta clínica a la dieta sin gluten. La presencia de ANA positivos (1/320), en ausencia de otras alteraciones inmunológicas, orientó hacia una posible enteropatía autoinmune, iniciándose tratamiento prolongado con corticoides con control clínico parcial.

En 2006 (12 años), se introdujo azatioprina por dependencia corticoidea. En 2008 (14 años), tras una recaída, se inició tacrolimus, con marcada mejoría clínica, normalización del tránsito intestinal y progresiva ganancia ponderal y estatural. La metilprednisolona se suspendió en 2008 y la azatioprina en 2012, manteniéndose tacrolimus a dosis de 3 mg/día. Los intentos de suspensión del inmunosupresor provocaron recurrencias clínicas. A partir de los 13 años, bajo tra-

tamiento mantenido con tacrolimus, la diarrea mejoró significativamente, si bien persistieron ingresos esporádicos por sobreinfecciones intestinales, destacando episodios de colitis por *Clostridioides difficile*.

En junio de 2022, el paciente interrumpió voluntariamente el tratamiento con tacrolimus, presentando reagudización del cuadro diarreico con pérdida ponderal de 9 kg, diarrea acuosa copiosa (5-7 deposiciones diarias), deshidratación e ingreso hospitalario. La endoscopia digestiva reveló gastritis eritematosa, dos úlceras duodenales y pancolitis con afectación predominante del colon izquierdo, sigma y recto. El estudio histológico mostró colitis crónica moderada con actividad severa, duodenitis crónica moderada-severa y atrofia vellositaria total. Ante la sospecha de colitis ulcerosa, se inició tratamiento con infliximab (julio 2022), sin respuesta clínica significativa en los meses siguientes.

Por otra parte, a partir de los 12-13 años, el paciente presentó dermatitis atópica con brotes esporádicos. En 2011-2012, desarrolló tos crónica y broncorrea, identificándose bronquiectasias cilíndricas en el TC torácico. Fue diagnosticado de artritis seronegativa (afectación de rodillas, tobillos y codos) a los 17 años, iniciando seguimiento por Reumatología y tratamiento con adalimumab (40 mg cada 14 días), que se suspendió en junio de 2022 al iniciar infliximab.

Dada la mala evolución clínica con infliximab, con aparición de fístulas interesfinterianas, abscesos perianales e ileítis grave en la colonoscopia, se modificó el tratamiento a ustekinumab (mayo de 2023), ante la sospecha de enfermedad de Crohn refractaria.

En 2023, un TC toracoabdominopélvico mostró adenopatías axilares bilaterales, mesentéricas y retroperitoneales. En el contexto de enteropatía refractaria, dermatitis atópica, bronquiectasias y artritis seronegativa, se planteó la sospecha de inmunodeficiencia primaria. El estudio inmunológico no evidenció alteraciones en las inmunoglobulinas ni en las poblaciones linfocitarias. El análisis del exoma clínico reveló una mutación hemicigota patogénica en el gen *FOXP3* (c. 1222G>A; p.Val408Met), permitiendo el diagnóstico molecular de síndrome IPEX (Inmunodisregulación, Poliendocrinopatía, Enteropatía ligada al X).

Se inició tratamiento con sirolimus (3 mg/día), inmunosupresor de elección en esta entidad, sin respuesta clínica relevante. En septiembre de 2023 se reintrodujo tacrolimus (2 mg cada 12 horas), con estabilización clínica y reducción del número de deposiciones (2-3 diarias). El paciente ha rechazado por el momento el trasplante de progenitores hematopoyéticos y la terapia génica.

Revisión de la enfermedad: Síndrome IPEX

1. Qué es el síndrome de IPEX y aspectos clínicos

El síndrome de IPEX (Inmunodisregulación, Poliendocrinopatía y Enteropatía ligada al cromosoma X) es un Error Congénito de la Inmunidad, causado por mutaciones de pérdida de función del gen *FOXP3*, localizado en Xp11.23, que codifica un factor de transcripción esencial para el desarrollo y la función inhibitoria de los linfocitos T reguladores (Treg). Su herencia es recesiva ligada al cromosoma X; por tanto, afecta casi exclusivamente a varones, mientras que las mujeres portadoras son asintomáticas.

Clásicamente, el síndrome de IPEX se manifiesta en los primeros meses de vida con la tríada de enteropatía (diarrea acuosa refractaria no infecciosa), diabetes mellitus tipo 1 neonatal y dermatitis eczematosa. Sin tratamiento, la evolución suele ser letal en los primeros años de vida.

Sin embargo, en las últimas dos décadas se ha reconocido un espectro clínico más amplio, que incluye formas atípicas con inicio más tardío, manifestaciones autoinmunes aisladas y evolución más lenta. Este fenotipo más leve puede presentarse en la infancia o adolescencia con síntomas menos frecuentes, como

artritis, glomerulonefritis membranosa o citopenias autoinmunes, sin que necesariamente se exprese la tríada clásica. Estos casos pueden alcanzar la edad adulta sin diagnóstico, lo que retrasa su manejo adecuado, como en el caso de nuestro paciente.

2. Fisiopatología

El síndrome de IPEX se origina por mutaciones patogénicas en el gen *FOXP3*, ubicado en el cromosoma X (Xp11.23), que codifica un factor de transcripción esencial para el desarrollo, estabilidad y función inmunosupresora de los linfocitos T reguladores (Treg). Estas células son esenciales para mantener la tolerancia inmunológica y su disfunción provoca una activación descontrolada de la inmunidad adaptativa, dando lugar al desarrollo de cuadros autoinmunes. Aunque en algunos casos los Treg están presentes en número normal, como en el caso de nuestro paciente, su función suele estar comprometida, especialmente en aquellos con mutaciones que afectan dominios funcionales críticos como la región de unión al ADN (*forkhead*).

La heterogeneidad clínica observada se atribuye, en parte, a la expresión diferencial de isoformas de *FOXP3* generadas por el *splicing* alternativo. En humanos, las isoformas *FOXP3-FL* (completa) y *FOXP3-Δ2* coexisten y son necesarias para la estabilidad funcional de los Treg. Algunos pacientes con formas atípicas o de inicio tardío expresan únicamente la isoforma Δ2, lo que podría conferir cierta actividad reguladora parcial y explicar la evolución clínica más lenta.

A nivel funcional, los Treg muestran incapacidad para suprimir la proliferación y secreción de citoquinas por células T efectoras, lo que se traduce en una alteración de la respuesta inmunitaria. Además, se han detectado autoanticuerpos frente a estructuras epiteliales y citoquinas clave, como IL-17 o IFN tipo I, contribuyendo a la mayor susceptibilidad a infecciones que en ocasiones los pacientes poseen.

En conjunto, la fisiopatología del síndrome de IPEX constituye un modelo paradigmático de desregulación inmunitaria en el contexto de las inmunodeficiencias primarias, en el que convergen alteraciones genéticas y funcionales del sistema inmunitario y que comprometen la tolerancia inmunológica. Esta dis-

rupción conlleva una tríada patogénica característica: mayor predisposición a infecciones, desarrollo de autoinmunidad multiorgánica y linfoproliferación anómala, reflejando un desbalance en los mecanismos de control inmunológicos.

3. Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de IPEX debe considerarse en varones con manifestaciones autoinmunes muy precoces, múltiples o refractarias, especialmente cuando se combinan enteropatía crónica, endocrinopatías (diabetes tipo 1 o tiroiditis) y dermatitis eczematosa. Sin embargo, es fundamental reconocer que las formas atípicas —de inicio tardío, evolución crónica o afectación orgánica parcial— pueden presentarse con un espectro de síntomas no característicos de esta patología.

El diagnóstico definitivo se establece mediante el estudio genético, identificando mutaciones de pérdida de función en el gen **FOXP3 que comprometan la función fisiológica de este factor de transcripción**. La secuenciación del gen permite detectar variantes puntuales candidatas, y en caso de alta sospecha clínica con resultado negativo, debe considerarse el análisis de grandes reordenamientos, estudio de mutaciones intrónicas o variantes en el número de copias de este gen.

Aunque el recuento de linfocitos T, B y NK, y la cuantificación de inmunoglobulinas suelen ser normales, la citometría de flujo puede aportar información relevante. Se recomienda analizar la proporción de Treg (CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺), si bien su número puede ser normal se ha descrito en ocasiones expresión disminuida o intensidad reducida de FOXP3 intracelular. En pacientes con hallazgos compatibles y mutaciones no concluyentes, los ensayos funcionales in vitro de supresión pueden demostrar la pérdida de capacidad reguladora de los Treg, aunque estas pruebas están únicamente disponibles en centros especializados y deben reservarse para evaluar mutaciones de significado incierto.

4. Tratamiento

El tratamiento de elección en el síndrome de IPEX es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

(TPH), que constituye la única opción curativa disponible en la actualidad. En pacientes con IPEX clásico —es decir, con inicio precoz y fenotipo completo— el trasplante está claramente indicado y debe realizarse idealmente en los primeros años de vida, antes de que se produzca daño orgánico irreversible.

En cambio, en pacientes con fenotipos atípicos o de inicio más tardío, la indicación de TPH genera más incertidumbre. Los estudios disponibles no han demostrado una mejora significativa en la supervivencia global en estos casos, aunque sí se ha observado una mayor duración del período libre de enfermedad en los pacientes trasplantados respecto a aquellos tratados únicamente con inmunosupresores. Esta decisión debe individualizarse, valorando la evolución clínica, la afectación orgánica acumulada y el riesgo del procedimiento.

Igualmente, el manejo de soporte de las manifestaciones clínicas es la piedra angular del tratamiento, incluyendo insulino-terapia para la diabetes, tratamiento hormonal en endocrinopatías, inmunosupresión dirigida, cuidados dermatológicos y soporte nutricional en la enteropatía. El uso de antimicrobianos profilácticos puede ser necesario en casos con infecciones recurrentes o inmunosupresión prolongada.

En pacientes con IPEX atípico o con enfermedad más estable, el tratamiento con inmunosupresores es la estrategia terapéutica predominante. En estos casos, los inhibidores de mTOR, como sirolimus, son el tratamiento de elección, debido a su doble capacidad para inhibir la expansión de células T efectoras proinflamatorias y preservar la función y estabilidad de los Treg residuales. Sirolimus ha demostrado eficacia en el control de enteropatía, dermatitis, citopenias autoinmunes y nefropatía, con un perfil de seguridad aceptable a largo plazo. El tacrolimus también ha demostrado ser eficaz en el control de la enteropatía grave y otras manifestaciones autoinmunes del síndrome de IPEX. No obstante, incluso en estos casos, el trasplante precoz podría haber ofrecido una opción curativa si se hubiera identificado el diagnóstico a tiempo.

Finalmente, se están desarrollando estrategias de **terapia génica** como alternativa al TPH. Estas consisten en la corrección ex vivo del gen *FOXP3* en células madre hematopoyéticas del propio paciente mediante vectores lentivirales, y su posterior reinfusión

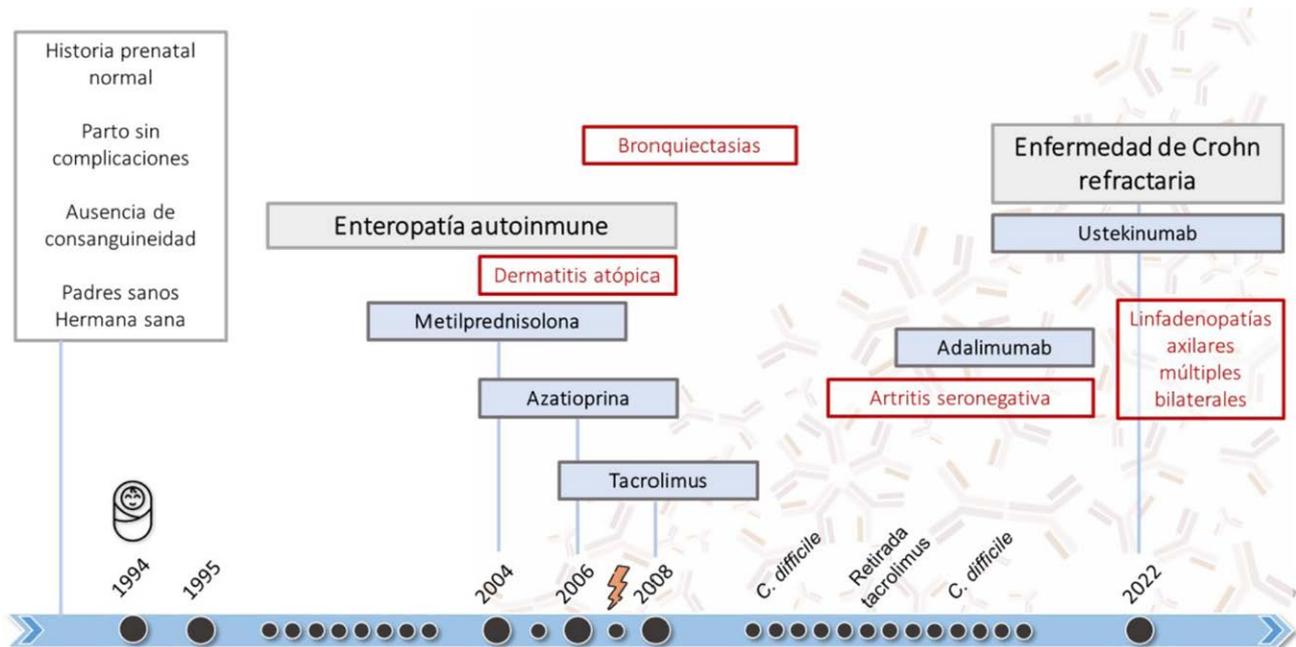


Figura 1. Línea temporal de la evolución clínica del paciente con desarrollo de enteropatía grave de difícil caracterización, y resistente a corticoides y azatioprina, dermatitis atópica, bronquiectasias con infecciones recurrentes, artritis seronegativa y linfadenopatías axilares.

tras acondicionamiento no mieloablativo. Esta aproximación, aún en fase experimental, busca evitar las complicaciones del trasplante alogénico, mantener la tolerancia inmunológica y restaurar una población funcional de Treg estables. En el futuro, podría representar una estrategia intermedia entre la inmunosupresión de mantenimiento y el TPH, especialmente en pacientes con fenotipos menos agresivos.

Bibliografía

- Bacchetta R, Roncarolo MG. IPEX syndrome from diagnosis to cure, learning along the way. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(3):595–605. doi:10.1016/j.jaci.2023.11.021.
- Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):870–873.e8.
- Consonni F, et al. Atypical IPEX presentations: expanding the clinical and molecular spectrum. *Clin Immunol.* 2021;226:108715.
- Tan QKG, Louie RJ, Sleasman JW. IPEX Syndrome. In: Adam MP, et al., eds. *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle; 1993–2024. Updated February 1, 2024.
- Narula S, et al. FOXP3 mutation-specific effects on regulatory T cell function and clinical phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(3):935–945.e9.



Varón de 35 años con fiebre y disminución de la agudeza visual

Autor/es: Fernando Tornero Romero¹, Fernando Lage Estébanez¹, Ester Carreño Salas².

¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

² Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Caso clínico

Se describe el caso de un paciente de 35 años con antecedentes de ceguera bilateral desde los 11 años de edad y bajo peso corporal desde la infancia. Ingresó con síntomas de anorexia, debilidad generalizada y astenia de meses de evolución. Se encontraba caquéctico, letárgico y desorientado, con fuerza muscular reducida en extremidades. En la exploración física, se evidenció palidez cutánea, ictericia conjuntival y sequedad de mucosas. Sus valores hematológicos mostraban anemia severa con hemoglobina de 3 g/dl, requiriendo transfusión urgente.

Su historial incluía anhidrosis, migrañas con fotofobia, episodios de artralgia inflamatoria y episodios de escalofríos sin fiebre. Además, presentaba alteraciones dentales como pérdida de esmalte y múltiples caries con falta de piezas, junto con sequedad oral similar al síndrome de Sjögren. En un TAC realizado se evidenció esplenomegalia. Reevaluando la causa de la ceguera se evidenció edema de ambos nervios ópticos y atrofia retiniana generalizada bilateral por lo que con sospecha de Síndrome de ROSAH (SR) se solicitó estudio genético.

Este diagnóstico se confirmó mediante secuenciación genética del gen *ALPK1*, detectándose la mutación c.710C>T p.(Thr23Met). El paciente fue tratado con tocilizumab, logrando mejoría en su estado general, reducción de síntomas articulares y cefaleas, y recuperación parcial de la función visual. Sin embargo, no se observaron cambios en la función renal.

Revisión de la enfermedad: Síndrome ROSAH

La enfermedad autoinflamatoria asociada a mutaciones en *ALPK1* (ALPK1-AD) presenta un espectro clíni-

co heterogéneo que incluye inflamación intraocular, degeneración retiniana, fiebre recurrente, artritis deformante y cefalea.

También se han descrito anhidrosis o hipohidrosis, caries dentales, raíces cortas e hiposalivación. Aunque las manifestaciones oftalmológicas son frecuentes, la pérdida de visión no es universal. Existe una considerable variabilidad intrafamiliar, pero la mayoría de los pacientes presenta al menos una manifestación sistémica acompañada de fiebre de bajo grado o elevación episódica de reactantes de fase aguda.

Hasta la fecha, se han descrito 41 individuos pertenecientes a 19 familias con variantes patogénicas en el gen *ALPK1*, lo que subraya la importancia de una evaluación genética en casos sospechosos y la necesidad de establecer criterios diagnósticos más precisos. En 2022 se publicó la primera gran serie de casos clínicos, consolidando su reconocimiento como síndrome de ROSAH (SR), una enfermedad monogénica causada por la variante heterocigota p.Thr237Met (T237M) en *ALPK1*, cuya función en la biología humana continúa en investigación.

Inicialmente, se propuso que el SR podría clasificarse como una ciliopatía, ya que *ALPK1* se localiza en el cuerpo basal de los cilios de las células del epitelio pigmentario de la retina, y se ha observado formación ciliar anómala en células de pacientes afectados. Sin embargo, estudios recientes han revelado un papel más relevante de *ALPK1* como sensor intracelular de metabolitos bacterianos, lo que implica directamente su participación en la activación de la inmunidad innata.

1. Función inflamatoria y papel autoinflamatorio de ALPK1

Desde el punto de vista molecular, *ALPK1* actúa como un sensor clave en la inmunidad innata. Es capaz de reconocer azúcares bacterianos como la ADP-heptosa, activando la vía de señalización NF- κ B mediante la fosforilación de la proteína adaptadora TIFA (*TRAF-interacting protein with fork head-associated domain*). Esta cascada conduce a la producción de citocinas proinflamatorias y al reclutamiento celular en el sitio de activación. En modelos murinos, esta función ha sido confirmada experimentalmente: ratones con *ALPK1* funcional muestran una respuesta inflamatoria robusta tras la exposición a ADP-heptosa, mientras que los ratones *knockout* para este gen no presentan dicha activación, lo que demuestra su papel esencial en esta vía.

Además, variantes en *ALPK1* se han relacionado con otras enfermedades inflamatorias humanas, como la gota o los síndromes febriles periódicos, lo que respalda su implicación en procesos autoinflamatorios sistémicos.

Estas evidencias han llevado a proponer que el síndrome de ROSAH representa una enfermedad autoinflamatoria mediada por una activación crónica de la vía NF- κ B, con implicaciones tanto en la inmunidad sistémica como en la homeostasis tisular.

2. Afectación oftalmológica

Dentro del espectro clínico del SR, la afectación ocular es de especial relevancia, ya que en muchos casos constituye la manifestación inicial que conduce al diagnóstico. Se han descrito múltiples formas de presentación, siendo el edema del nervio óptico una de las más frecuentes, aunque con gran variabilidad, desde formas claramente evidentes hasta otras más sutiles.

Es habitual encontrar también edema macular quístico, que en fases avanzadas puede progresar hacia una retinopatía severa con afectación de fotorreceptores, simulando una distrofia de conos y bastones (Figura 1). Sin embargo, el impacto funcional sobre la visión varía considerablemente: algunos pacientes presentan deterioro visual significativo desde edades

tempranas, mientras que otros conservan una agudeza visual relativamente estable durante años.

3. Tratamiento

El tratamiento del síndrome de ROSAH aún se encuentra en fase exploratoria, ya que el número de pacientes publicados es reducido y la evidencia se basa en series limitadas. No obstante, se han ensayado distintos enfoques dirigidos contra citoquinas proinflamatorias, con resultados variables.

Los inhibidores del TNF- α , como adalimumab, han mostrado beneficios en casos con sintomatología inflamatoria sistémica (fatiga, cefalea, artralgiás). En una serie de cuatro pacientes, todos reportaron mejoría subjetiva tras iniciar tratamiento, correlacionada con una reducción de los niveles séricos de proteína C reactiva y citoquinas inflamatorias. Análisis transcriptómicos de muestras sanguíneas pareadas antes y después del tratamiento evidenciaron una supresión de la expresión génica asociada a inflamación, compatible con una modulación efectiva de la activación inmune. Por otro lado, los antagonistas de la IL-1 (como anakinra o canakinumab) también han sido utilizados en al menos seis pacientes, con mejoría de la sintomatología subjetiva. Sin embargo, la respuesta analítica ha sido más irregular, y no siempre se ha observado una disminución sostenida de la PCR.

El tratamiento con inhibidores de IL-6 ha mostrado un perfil especialmente interesante en el control de la afectación ocular. En particular, tocilizumab logró una reducción significativa de la inflamación intraocular, con mejoría de la permeabilidad vascular retiniana y resolución casi completa del edema macular quístico. Sin embargo, la seguridad de esta estrategia debe valorarse con cautela: un paciente tratado con sarilumab presentó una neutropenia grado 4, lo que obligó a la suspensión del fármaco. Otro paciente adicional ha mostrado también una buena respuesta oftalmológica a tocilizumab, y en nuestra experiencia, el tratamiento logró una mejora tanto de la clínica ocular —aunque limitada por el daño crónico acumulado— como de la sintomatología sistémica.

En conjunto, la experiencia clínica hasta la fecha indica que la terapia anticitoquinas puede ofrecer beneficios en el control de la inflamación sistémica y, en algunos casos, en la afectación ocular. No obstante,

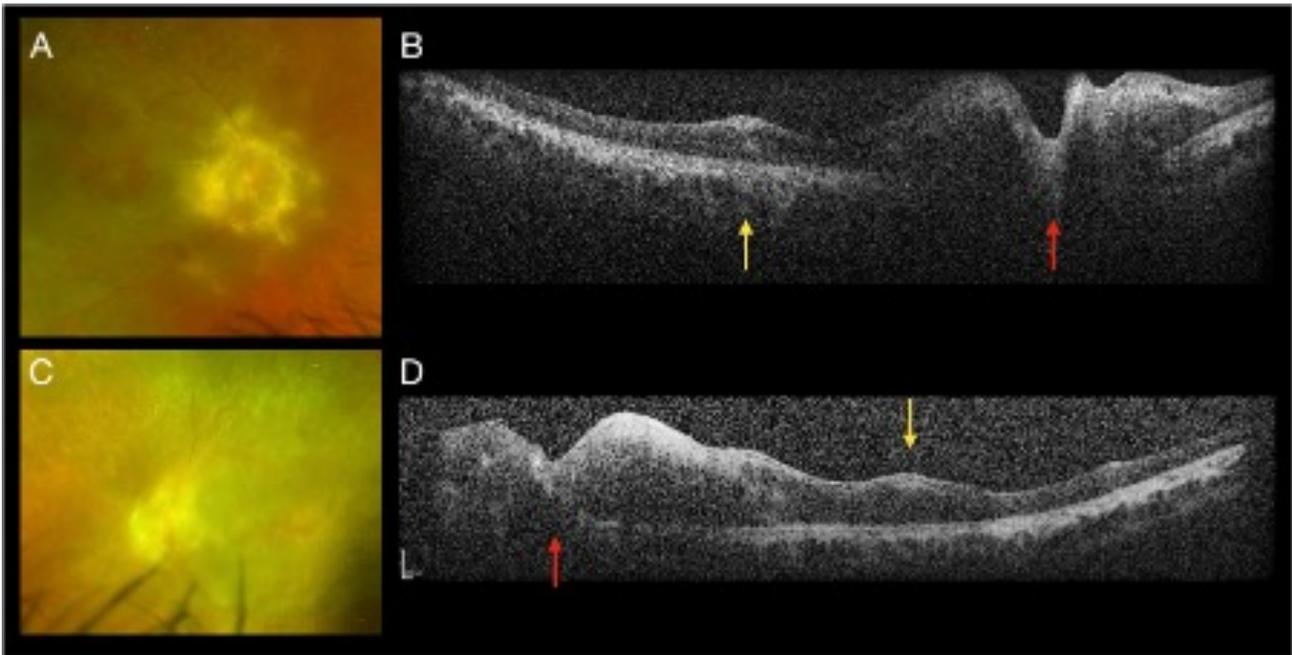


Figura 1. Retinografía (A y C) y tomografía de coherencia óptica (OCT) (B y D) del paciente descrito en el caso clínico. **A:** Retinografía del ojo derecho (OD) que muestra un nervio óptico elevado con bordes borrados y lesiones amarillentas profundas rodeando el nervio óptico, también muestra una atrofia retiniana difusa con atenuación vascular. **B:** OCT del OD que demuestra edema de papila (flecha roja) con atrofia y ausencia de capas externas de la retina en mácula, pero elevación sugerente de edema macular en fóvea (flecha amarilla). **C:** Retinografía del ojo izquierdo (OI) revelando un nervio óptico edematoso con bordes no definidos, atrofia difusa de la retina y atenuación vascular. **D:** OCT del OI donde se visualiza el engrosamiento del nervio óptico (flecha roja) y macular (flecha amarilla).

la respuesta terapéutica es heterogénea y el grado de afectación visual preexistente sigue siendo un factor limitante importante en el pronóstico.

Bibliografía

- Kozycki C, Kastner D, Huryn L, Kodati S, Warner BM. ALPK1-Related Autoinflammatory Disease. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 18 de abril de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK604494/>
- Kozycki CT, Kodati S, Huryn L, Wang H, Warner BM, Jani P, et al. Gain-of-function mutations in ALPK1 cause an NF-κB-mediated autoinflammatory disease: functional assessment, clinical phenotyping and disease course of patients with ROSAH syndrome. *Ann Rheum Dis.* octubre de 2022;81(10):1453-64.
- Chen HY, Welby E, Li T, Swaroop A. Retinal disease in ciliopathies: Recent advances with a focus on stem cell-based therapies. *Transl Sci Rare Dis.* 4 de julio de 2019;4(1-2):97-115.
- Zhou P, She Y, Dong N, Li P, He H, Borio A, et al. Alpha-kinase 1 is a cytosolic innate immune receptor for bacterial ADP-heptose. *Nature.* septiembre de 2018;561(7721):122-6.
- Shunyakova J, Reynolds M, Taylor A, Sieck EG, Walsh JT, Hassman LM. Case Report: ROSAH syndrome presents diagnostic and therapeutic challenges. *Front Ophthalmol.* 2025;5:1535805.
- Tornero-Romero F, Sánchez-Hernández R, Olmo LCD, Saravia-Moya A, Rivera-Utrera MG de, Sánchez-Barbero AI, et al. Hyperinflammation and blindness. Screening for ROSAH syndrome. *Eur J Case Rep Intern Med* [Internet]. 19 de marzo de 2025 <https://www.ejcrim.com/index.php/EJCRIM/article/view/4989>.



Varón de 70 años con lesiones cutáneas y citopenias

Autor/es: Adriana Soto-Peleiteiro.

Unidad Enfermedades Autoinmunes. Biobizkaia. Hospital Universitario de Cruces.

Caso clínico

Varón de 70 años valorado por fiebre vespertina persistente, pérdida de peso y lumbalgia de meses de evolución. Entre sus antecedentes personales destacan hipertensión, síndrome apnea obstructiva del sueño, reflujo gastroesofágico y leucopatía isquémica antiagregado con adiro®. A lo largo de 2016 fue estudiado exhaustivamente por fiebre de origen desconocido, sin hallazgos concluyentes en pruebas de imagen, autoinmunidad, serologías ni biopsias (arteria temporal y médula ósea). En los estudios de laboratorio realizados, destacaban neutropenia moderada, VSG/PCR elevadas y ferritina discretamente aumentada.

Posteriormente, el paciente presentó lesiones cutáneas en miembros inferiores compatibles con vasculitis leucocitoclástica. Se agregó a la sintomatología brotes de eritema nodoso, siendo tratados con corticosteroides, hidroxicloroquina 200 mg/d y posteriormente azatioprina, sin respuesta sostenida. Era llamativa la buena respuesta de su sintomatología general a glucocorticoides (pulsos de M-PRED 250 mg/día durante 3 días y prednisona ≤ 10 mg/d), destacando una reaparición de la clínica febril y cutánea al reducir la dosis de esteroides (prednisona ≤ 5 mg/d). Se ensayaron diversas pautas de tratamiento sin control efectivo, incluyendo colchicina y anakinra, ante sospecha de enfermedad autoinflamatoria, sin resultados concluyentes en el estudio genético. Tras esto, presentó bicitopenia, fiebre y lesiones compatibles con síndrome de Sweet histiocitoide (figura 1). Las pruebas oncohematológicas (incluyendo biopsias esplénica y medular) no evidenciaron neoplasia. Ante ineficacia de anakinra con reacción cutánea local en lugar de inyección (figura 2) y estudio genético de autoinflamatorias negativo, se sustituye anakinra por tacrolimus.

Durante 2017-2018 presentó brotes cutáneos y febriles recurrentes, con citopenias fluctuantes. Se añadió metotrexato, con control parcial. Sin embargo, en febrero de 2018 reapareció la fiebre con empeoramiento hematológico, detectándose displasia medular sin criterios diagnósticos de síndrome mielodisplásico (SMD), por lo que se adoptó una actitud expectante.



Figura 1. Lesiones cutáneas compatibles con S. Sweet histiocitoide.



Figura 2. Reacción local en punto de inyección de anakinra.

En junio de 2018 reingresó por fiebre, tos y pancitopenia. Se diagnosticó neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, tratada con cotrimoxazol y pulsos de esteroides. Presentó además escleritis y otitis media serosa. Se instauró tratamiento inmunosupresor intensivo (dexametasona, talidomida, tacrolimus, HCQ), sin control completo de la enfermedad.

Finalmente, una nueva biopsia de médula ósea confirmó el diagnóstico de síndrome mielodisplásico inclasificable con fibrosis. Se inició tratamiento con azacitidina, con notable mejoría clínica y hematológica progresiva. A finales de 2018 se normalizaron las citopenias y se suspendieron paulatinamente los inmunosupresores. En junio de 2019, el aspirado medular fue normal, permitiendo la reducción gradual de la azacitidina, con el paciente clínicamente asintomático desde entonces.

En 2020, tras la primera descripción del síndrome de VEXAS, y ante lo sugestivo del caso, se revisó la médula de 2018. En dicha revisión se evidenció un 35% de vacuolas en los precursores mieloides (figura 3) y en la secuenciación Sanger del gen *UBA1* se detectó la mutación c.122T>C (pMet41Thr) en heterocigosis. Con el diagnóstico de síndrome de VEXAS se repite el aspirado de médula ósea en 2022 siendo normal, sin displasias ni vacuolas. Dado que el paciente estaba asintomático, sin citopenias ni clínica inflamatoria, en abril 2022 se suspende la azacitidina. Hasta la fecha actual se mantiene en remisión completa únicamente en tratamiento con HCQ 200 mg/48h.

Revisión de la enfermedad: Síndrome VEXAS

Por tanto, nuestro paciente padece un síndrome VEXAS. Sufrir una enfermedad autoinflamatoria, en este caso un síndrome de Sweet asociado a una condición hematológica, un SMD. El síndrome VEXAS (*Vacuoles, El enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic*) es una enfermedad de la edad adulta. Debe sospecharse en varones con una enfermedad inflamatoria (policondritis recidivante, síndrome de Sweet, vasculitis sistémica...) con citopenias asociadas fundamentalmente anemia macrocítica. La presencia de vacuolas citoplasmáticas en los precursores mieloides y eritroides de la médula ósea son hallazgos muy sugestivos. La detección de la mutación somática en *UBA1*, tanto en médula ósea como en sangre perifé-

rica, es patognomónica de la enfermedad. El pronóstico es malo con una mortalidad del 30-40% a los 5 años fundamentalmente por las infecciones.

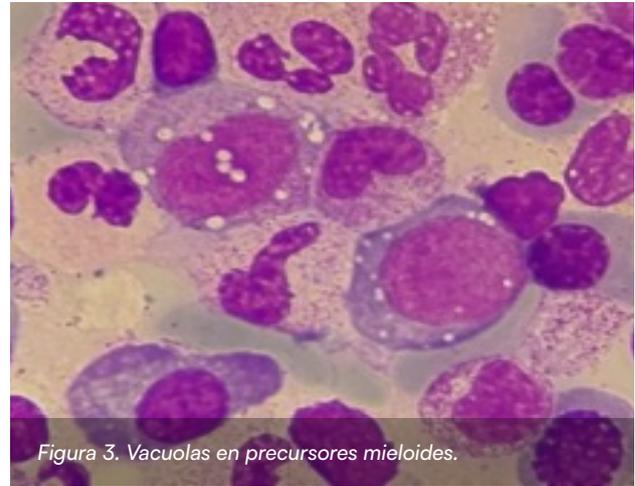


Figura 3. Vacuolas en precursores mieloides.

El abordaje terapéutico actual no está claro. Se pretende controlar la enfermedad mediante dos formas, tratar la cascada inflamatoria y/o el clon mutado. El tratamiento dirigido a la cascada inflamatoria controlaría parcialmente la clínica. En este sentido, el único fármaco que consigue aliviar la sintomatología son los glucocorticoides, siendo frecuente la reaparición de las manifestaciones de la enfermedad en el momento que se desciende una dosis umbral. Existe experiencia con otros inmunosupresores, e inhibidores de IL-6, IL-1, TNF-alfa, y JAK, con datos controvertidos. El tratamiento dirigido al clon mutado abarcaría la azacitidina y el trasplante hematopoyético alogénico, y podría ser curativo. Aunque deben realizarse más estudios, en la actualidad parece que la combinación de tratamientos dirigidos a ambas líneas, como en nuestro caso, conllevan mejores resultados.

Bibliografía:

- Beck D.B, Ferrada M.A, Sikora K.A et al. Somatic Mutations in *UBA1* and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med* 2020;383:2628-38.
- Hernández-Rodríguez J, Mensa-Vilaró A, Aróstegui J.I. Paradigm shift in monogenic autoinflammatory diseases and systemic vasculitis: The VEXAS syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2022 Nov 25;159(10):489-496.
- Köttera I and Krusche M. VEXAS syndrome: an adult-onset autoinflammatory disorder with underlying somatic mutation. *Curr Opin Rheumatol* 2025, 37:21-31.



Varón de 24 años con eosinofilia y lesiones cutáneas

Autor/es: Daniel Marco, Raül Jordà-Sánchez, Sergio Prieto-González.

Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Autoinmunes Hospital Clínic de Barcelona.

Caso clínico

Hombre de 23 años sin antecedentes médicos relevantes ni toma de fármacos. Presentó un cuadro de 5 meses de evolución de lesiones cutáneas hiperpigmentadas, maculopapulares, sobreelevadas, pruriginosas y de predominio en tronco junto a región proximal de extremidades y edema palpebral bilateral. En la analítica sanguínea destacaba leucocitosis, con una eosinofilia absoluta máxima de 5000/uL, poliglobulia (Hb 18g/dL) y niveles de IgE de 17.6000kU/L. Una biopsia cutánea mostró una dermatitis eosinofílica junto a un infiltrado histiocitario.

Ante un síndrome hipereosinofílico con afectación cutánea se solicitó estudio microbiológico que descartó etiología parasitaria. La triptasa sérica, la vitamina B12 y el estudio de alérgenos fueron normales. No se evidenció compromiso renal y el estudio de autoinmunidad incluyendo ANCA, ANA y ENA fue negativo. Una TC toracoabdominal no objetivó alteraciones. Un ecocardiograma, electroneuromiograma y pruebas de función respiratoria resultaron normales. A nivel hematológico no se detectó en sangre periférica el reordenamiento del gen FIP1L1-PDGFRA ni del BCR/ABL, y la mutación JAK2V617F resultó negativa. Finalmente, un inmunofenotipo en sangre periférica mostró una clona linfocitaria T de fenotipo anómalo (CD3-, CD4+ y CD5+), confirmándose su presencia en el aspirado de médula ósea junto a una eosinofilia policlonal del 11%.

Con el diagnóstico de un síndrome hipereosinofílico variante linfoide, se inició tratamiento con prednisona y antihistamínicos sin alcanzar respuesta clínica mantenida, por lo que se inició tratamiento con mepolizumab 300 mg mensual. Con dicho tratamiento presentó una evolución favorable, con resolución de

las lesiones cutáneas y de la eosinofilia en pocas semanas, permitiendo la retirada de la corticoterapia y sin presentar rebotes.

Revisión de la enfermedad: Síndrome hipereosinofílico

1. Fisiopatología

Los eosinófilos son glóbulos blancos pertenecientes a la serie granulocítica, con una vida media relativamente corta —inferior 12h en su forma circulante— y una distribución tisular, fundamentalmente en ganglios linfáticos, bazo, timo y tracto gastrointestinal, donde, en condiciones normales, residen aproximadamente 10 días. Entre sus funciones principales, se encuentran las de defensa contra patógenos (citotoxicidad directa con actividad antiparasitaria y, en menor medida, antiviral), la participación en reacciones alérgicas en combinación con mastocitos y basófilos y la regulación homeostática del metabolismo como en procesos de regeneración tisular y fibrosis. Para llevar a cabo tan diversas funciones, los eosinófilos están equipados de gránulos acidófilos (responsables de su coloración característica con la tinción de eosina) que contienen varias citoquinas y enzimas preformadas (proteína básica mayor, peroxidasa, elastasa, neurotoxinas, etc.).

Los eosinófilos son uno de los efectores celulares de las respuestas inmunológicas tipo Th2, cuyos factores iniciadores son la IL-4, es secretada por mastocitos y basófilos y las alarminas epiteliales IL-25 e IL-33. Estos activan los factores de transcripción GATA-3/STAT-6 en el linfocito CD-4 *naïve* (Th0) para diferenciarlo a CD4 efector Th2, que conlleva una secreción especializada de IL-4, IL-5 e IL-13. Este microambiente ci-

toquínico promueve la secreción de IgG4 e IgE por parte de linfocitos B y a la vez inhibe respuestas inflamatorias tipo Th1. Asimismo, las principales citoquinas responsables del estímulo de progenitores hematopoyéticos para su diferenciación eosinófila son el factor estimulador de colonias (GM-CSF), la IL-3 y la IL-5.

La eosinofilia se define como un recuento sanguíneo superior a $0,5 \times 10^9/L$ eosinófilos mientras que se reserva el término hipereosinofilia (HE) para recuentos superiores a $1,5 \times 10^9/L$, con ocupación medular mayor al 20% o con evidencia histopatológica de infiltración tisular. Finalmente, se reserva el término síndrome hipereosinofílico (SHE) para los supuestos clínicos con presencia de HE y un daño orgánico atribuible. Conviene destacar que el valor relativo de eosinófilos en el hemograma no es un marcador fiable y tiene escasa relevancia clínica. Disponemos de varias maneras de clasificar la eosinofilia, dependiendo de su temporalidad (transitoria, episódica, persistente), de su distribución (limitada a un órgano o difusa), de su etiología (primaria o reactiva) o del origen de dichos eosinófilos (clonal o policlonal).

2. Aspectos clínicos

Los SHE pueden afectar virtualmente cualquier órgano y pueden ser debidos a múltiples etiologías, por lo que se deberá realizar una historia clínica pormenorizada. En general, la infiltración eosinófila de los tejidos lleva a grados variables de fibrosis. Según los datos evocativos de la historia clínica y la gravedad de la afectación orgánica, se realizará un despistaje de infecciones (serologías, parásitos), estudios inmunológicos de despistaje de procesos alérgicos e inflamatorios y pruebas de imagen. Asimismo, se podrá realizar biopsia de órganos afectados con fines diagnósticos y para evaluar el grado de fibrosis y potencial reversibilidad del cuadro. La elevación de niveles de vitamina B12, triptasa o alteraciones morfológicas del hemograma orientarán a SHE neoplásicos, que podrán ser confirmados con técnicas moleculares tanto en sangre periférica como sobre muestras de médula ósea.

La primera aproximación al hallazgo de eosinofilia es hacer un despistaje de causas reactivas de ésta. En estos casos, siempre se tratará de eosinofilia policlonales, donde una condición subyacente actúa de instigadora y perpetuadora de una respuesta Th2. Por

orden de frecuencia, las enfermedades del espectro atópico en países desarrollados (asma, rinosinusitis, enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina...) y, a nivel mundial, las infestaciones parasitarias son las principales responsables de la eosinofilia. Otras infecciones víricas (HTLV-1, VIH) o fúngicas (hongos dimórficos) pueden ser responsables de cuadros leves de eosinofilia. Mención aparte requiere la aspergilosis broncopulmonar alérgica, ligada a una respuesta alérgica frente antígenos ambientales de *Aspergillus spp* en pacientes asmáticos. Asimismo, se ha descrito la aparición de eosinofilia relacionada con la toma de múltiples fármacos de uso común (antiinflamatorios, antibióticos, diuréticos, inhibidores de la bomba de protones...). Generalmente se trata de cuadros leves, transitorios y sin repercusión orgánica. Sin embargo, el síndrome de DRESS, de aparición tardía respecto a la administración del fármaco, se caracteriza por ser una toxicodermia potencialmente grave, y a menudo se presenta con eosinofilia y linfocitos atípicos en sangre periférica. Finalmente, otros procesos como la ateroembolia de colesterol, inmunodeficiencias como el síndrome de Job, enfermedades autoinflamatorias (enfermedad relacionada con IgG4, sarcoidosis, enfermedad de Kimura), algunos tumores sólidos o el consumo de productos tóxicos (aceite de colza, L-triptófano) pueden ser responsables de eosinofilia.

Por otro lado, las enfermedades de órgano aislado con HE pueden ir acompañadas o no de eosinofilia en el hemograma y de grados variables de inflamación sistémica. La mayoría afectarán el tracto digestivo (esofagitis y gastroenteritis eosinofílicas), el tracto respiratorio (granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, neumonías eosinofílicas) o la piel (celulitis y fascitis eosinofílicas).

Finalmente, las causas hematológicas de eosinofilia se caracterizan por recuentos mayores de eosinófilos en sangre periférica y de infiltración orgánica. Se distinguen las enfermedades neoplásicas eosinofílicas, donde un clon mielóide precursor de eosinófilos prolifera de forma descontrolada (SHE primario), con grados variables de ocupación medular, agresiva fibrosis de los órganos afectados y, característicamente, sin respuesta a tratamiento con glucocorticoides. Se conocen varias mutaciones causales para dichos síndromes.

En cambio, los SHE variante linfoide (ejemplificado en el caos cínico), son debidos a una expansión policlonal de precursores eosinófilos secundaria a la hiperproducción de citoquinas favorables para su diferenciación por parte de una población linfoide clonal. Estas poblaciones suelen encontrarse en sangre periférica o bien infiltrando algún tejido (generalmente la piel). Se trata de poblaciones con reordenamientos del TCR y/o fenotipos aberrantes por citometría de flujo (CD3-/CD3+, CD4+, CD8+/CD3+, CD4-, CD8-). La afectación por la infiltración eosinofílica suele tener un curso más benigno, con afectación cutánea predominante (placas, eritrodermia, urticaria) y respuesta favorable a glucocorticoides, aunque en ocasiones, pueden necesitar bloqueo específico de la IL-5. Resulta de especial relevancia descartar en el momento del diagnóstico la presencia de un linfoma, y que algunos pueden pre-

sentarse con eosinofilia (ej. Enfermedad de Hodgkin) y, aunque se descarte en el momento del diagnóstico, existe un riesgo aumentado de progresión a éste, por lo que se recomienda un seguimiento estrecho de estos pacientes.

Bibliografía

- Peter F. Weller and Lisa A. Spencer. *Function of tissue-resident eosinophils*. *Nat Rev Immunol* 2017;17:746-760.
- Gurram, R.K., Zhu, J. *Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses*. *Cell Mol Immunol* 16, 225–235 (2019).
- Valent, P., Klion, A. D., Horny, H. P., et al. *Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012;130(3).



Varón de 55 años con poliadenopatías y síndrome general

Autor/es: Carlos Martínez Caballero.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Móstoles.

Caso clínico

Se presenta el caso de un varón de 50 años, de origen ecuatoriano, sin alergias conocidas ni hábitos tóxicos activos, con antecedentes de pancreatitis aguda recurrente de causa no filiada. Los estudios previos, incluyendo colangio-RMN y CPRE, resultaron anodinos, lo que condujo a una colecistectomía programada en septiembre de 2023. El análisis histológico reveló una colecistitis crónica con fibrosis de la pared y un infiltrado linfoplasmocitario, sin estudio inmunohistoquímico de IgG4 por ausencia de sospecha diagnóstica en aquel momento.

El paciente fue derivado a Medicina Interna por un cuadro de dos meses de evolución caracterizado por astenia, pérdida de peso no cuantificada y sensación de ocupación en regiones laterocervicales bilaterales. La exploración física reveló adenopatías palpables en las cadenas laterocervicales e inguinal izquierda, de consistencia fibroelástica, no dolorosas ni adheridas,

junto a hipertrofia parotídea bilateral. No se identificaron otros hallazgos relevantes.

Los estudios analíticos iniciales mostraron una anemia normocítica leve, hipertransaminasemia con un patrón colestásico disociado y niveles de PCR dentro de la normalidad pese a una VSG marcadamente elevada. El proteinograma reveló una hipergammaglobulinemia policlonal con elevación de IgG total (hasta 4460 mg/dL), a expensas de IgG1, mientras que IgG4 permanecía significativamente baja. Existía además una hipocomplementemia marcada, ANA positivos en títulos bajos y ausencia de autoanticuerpos específicos o proteínas monoclonales. Destacaba también una elevación significativa de IL-2R e IL-6 en rango bajo.

La tomografía por emisión de positrones (PET-TC) evidenció captación patológica en ganglios periféricos

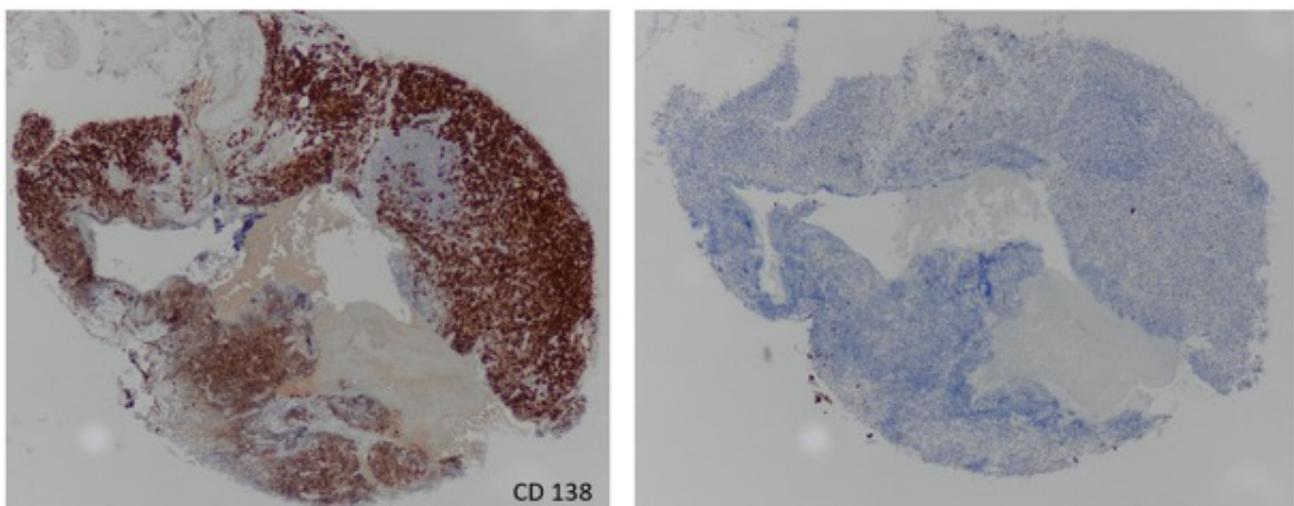


Figura 1. Biopsia de adenopatía mediastínica con células plasmáticas CD138+ sin captación para IgG4.

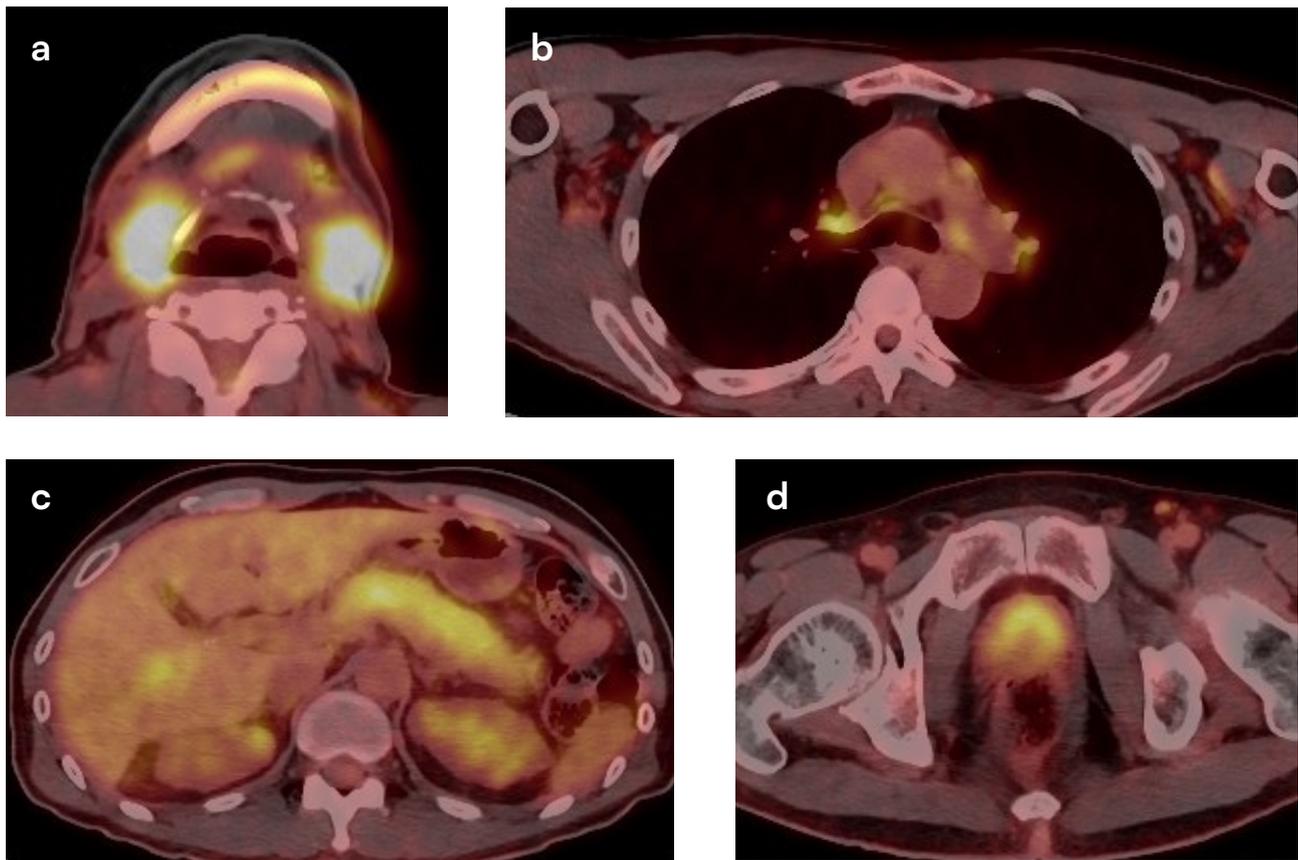


Figura 2. Imágenes de PET TAC con captación en glándulas submaxilares (a), linfadenopatías (b), región bilio-pancreática (c) y próstata (d).

e hilio-mediastínicos, glándulas salivales, páncreas, próstata, vía biliar y nasofaringe, lo que motivó un abordaje diagnóstico más agresivo mediante biopsias múltiples: nasofaríngea, escisional de glándula submaxilar y ganglios axilares e inguinales, además de EBUS. Las biopsias glandulares y ganglionares mostraron proliferación linfoide rica en células plasmáticas CD138+, fibrosis e hiperplasia vascular, sin restricción de cadenas ligeras ni positividad para IgG4, pese a una intensa positividad para IgG. Los hallazgos histopatológicos fueron interpretados como compatibles con enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática (ECMi) de tipo plasmocítico, con serología negativa para HHV8.

Se inició tratamiento con corticoides a baja dosis y posteriormente con siltuximab (11 mg/kg cada tres semanas), con excelente respuesta clínica y analítica.

Revisión de la enfermedad: Enfermedad de Castleman

La enfermedad de Castleman es un trastorno linfoproliferativo no clonal que se caracteriza por una in-

flamación sistémica y abarca un grupo de afecciones con manifestaciones clinicopatológicas que pueden coincidir entre sí. Se clasifica en dos formas, la enfermedad de Castleman unicéntrica y la enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM). Cuando la ECM está asociada al herpesvirus humano tipo 8 (HHV-8), se denomina ECM-HHV-8. Por otro lado, los casos de ECM que no están relacionados con este virus se consideran idiopáticos, y corresponde a la enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática (ECMi). La ECMi representa entre un tercio y la mitad de todos los casos de ECM. Es una afección poco común y potencialmente mortal, caracterizada por síntomas inflamatorios generalizados, linfadenopatías generalizadas, proliferación policlonal de linfocitos y disfunción de múltiples órganos, todo ello derivado de un estado de inflamación excesiva. La fisiopatología subyacente de la ECMi implica una actividad anormal de las citocinas, con frecuencia incluyendo la interleucina-6 (IL-6), lo que da lugar a síntomas inflamatorios sistémicos y al desarrollo de linfadenopatías generalizadas. En ocasiones el diagnóstico de ECMi es un verdadero reto, ya que otras enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias pueden compartir síntomas similares. El

único tratamiento aprobado en Europa y EEUU para la enfermedad de Castleman es el siltuximab, un anticuerpo monoclonal que actúa neutralizando la IL-6.

El caso aquí expuesto suscitó un debate diagnóstico complejo. Aunque la histología sugería de forma clara una ECMi, varios elementos clínicos no encajaban con ese diagnóstico. En primer lugar, la afectación glandular exocrina (salival, pancreática, prostática) y biliar es altamente atípica en ECMi y mucho más propia de la enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD). Además, la normalidad persistente de la PCR y los niveles bajos de IL-6 también resultaban discordantes con el patrón habitual de ECMi, en el que estos marcadores suelen estar elevados. Por otro lado, el cociente IgG4/IgG era notablemente bajo, y tanto en sangre como en tejido, no se identificaron células plasmáticas IgG4+, lo cual hace poco probable una IgG4-RD clásica.

El caso fue revisado por expertos en ambas entidades. Algunos se inclinaron por un diagnóstico de ECMi atípica con expresión clínica inusual; otros defendieron la posibilidad de una enfermedad relacionada con IgG4 con histología de Castleman, una combinación que, aunque rara, ha sido descrita, particularmente en formas plasmocíticas. Sin embargo, la ausencia total de IgG4 en sangre y tejido, así como el predominio absoluto de IgG1 y la hipocomplementemia, dieron pie a una hipótesis más especulativa: ¿podría tratarse de una forma aún no reconocida de enfermedad autoinmune mediada por IgG1, un “fenotipo IgG1” dentro del espectro de IgG4-RD?

En definitiva, el diagnóstico final permanece abierto. Aunque la mayoría de los expertos se inclina por una ECMi, el perfil clínico del paciente sugiere una posible variante aún no bien definida, que podría formar parte de un espectro inmunológico más amplio que incluye variantes seronegativas o atípicas de IgG4-RD. El excelente control clínico con inhibidores de IL-6 como siltuximab añade un argumento terapéutico a favor de una patología linfoide hiperproliferativa, aunque no resuelve del todo el dilema diagnóstico.

Bibliografía:

- González García A, Fernández-Martín J, Robles Marhuenda Á. Idiopathic multicentric Castleman disease and associated autoimmune and autoinflammatory conditions: practical guidance for diagnosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Apr 3;62(4):1426–35. Diagnóstico diferencial ECMi.
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):77–87. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216561. PMID: 31796497. Criterios EULAR 2019 para IgG4RD.
- Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, Frank D, Wu D, Srkalovic G, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017 Mar 23;129(12):1646–57. doi:10.1182/blood-2016-10-746933. Criterios 2017 para ECMi.
- Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Asaoku H, Takeuchi T, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol*. 2009 Apr;22(4):589–601. PMID: 19270642.
- Katz G, Perugino C, Wallace ZS, Jiang B, Guy T, McMahon GA, Jha I, Zhang Y, Liu H, Fernandes AD, Pillai SS, Atkinson JP, Kim AH, Stone JH. Multiorgan involvement and circulating IgG1 predict hypocomplementaemia in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2024 Nov 14;83(12):1773–80. doi:10.1136/ard-2024-225846. PMID: 39079893.
- Shiokawa M, Kodama Y, Yamada K, Kurihara C, Kawanami C, Kuwahara H, et al. Pathogenicity of IgG in patients with IgG4-related disease. *Gut*. 2016 Aug;65(8):1322–32. doi:10.1136/gut-jnl-2015-310336.
- Motta RV, Culver EL. IgG4 autoantibodies and autoantigens in the context of IgG4-autoimmune disease and IgG4-related disease. *Front Immunol*. 2024 Feb 16;15:1272084. doi:10.3389/fimmu.2024.1272084.



Anafilaxia tras picadura de insecto. No siempre es lo que parece

Autor/es: Cristina Sánchez Díaz.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes.

Caso clínico

Una mujer de 45 años, con antecedentes personales de bronquitis aguda de repetición desde la infancia y un episodio previo de urticaria tras la administración de moxifloxacino, acudió a Urgencias por un cuadro súbito de astenia intensa, mareo y edema facial inmediatamente después de una picadura de mosquito. No presentaba lesiones cutáneas visibles. A su llegada, se encontraba en shock, con una presión arterial de 60/30 mmHg, que respondió rápidamente a tratamiento con adrenalina, fluidoterapia y corticoides. Tras estabilización, fue dada de alta a las seis horas sin complicaciones inmediatas.

Posteriormente, se realizó estudio inmunológico en consultas externas, que incluyó ANA, anticardiolipinas, complemento (C3, C4, CH50) y hemograma, todos dentro de la normalidad. Sin embargo, se objetivaron una IgE total de 194 KU/L (elevada) y una triptasa sérica de 30 µg/L, significativamente elevada (límite superior: 11.4 µg/L). Antes de completar la evaluación, la paciente sufrió un segundo episodio de anafilaxia, esta vez de causa no identificada, que resultó letal.

La autopsia reveló infiltración medular por mastocitos (26 %), con inmunohistoquímica positiva para CD117 y triptasa, pero sin mutaciones activadoras del gen *KIT* (incluyendo la D816V). El hallazgo fue concluyente para una mastocitosis sistémica indolente sin mutación detectable, cuya manifestación inicial fue la anafilaxia.

Revisión de la enfermedad: Mastocitosis sistémica

La mastocitosis sistémica (MS) es una enfermedad hematológica infrecuente, caracterizada por acu-

mulación clonal de mastocitos en distintos tejidos extracutáneos, principalmente médula ósea, hígado, bazo, tubo digestivo y ganglios linfáticos. La presentación clínica es muy variable, y puede pasar inadvertida hasta manifestaciones graves como anafilaxia.

En la mayoría de los pacientes adultos con MS se identifica una mutación en el gen *KIT*, que codifica una tirosina quinasa fundamental para la supervivencia mastocitaria. La mutación más común es la **D816V**, que produce activación constitutiva del receptor, facilitando la proliferación independiente del SCF (*stem cell factor*). No obstante, hasta un 5-10 % de pacientes pueden no presentar esta mutación, como ocurrió en el caso descrito. Los síntomas suelen ser episódicos, desencadenados por el esfuerzo físico, el estrés, alimentos, medicamentos y procedimientos médicos. En la tabla 1 se encuentran los posibles desencadenantes de las crisis.

Las formas más frecuentes en adultos son la mastocitosis cutánea maculopapular (**urticaria pigmentosa**) y la **mastocitosis sistémica indolente**. Los síntomas sistémicos pueden deberse a: liberación de mediadores mastocitarios (tabla 2), generando síntomas diversos como flushing, hipotensión, anafilaxia, síntomas digestivos, prurito o cefalea; y por infiltración tisular, dando lugar a citopenias, esplenomegalia, malabsorción o pérdida de peso.

La anafilaxia idiopática (sin desencadenante claro) puede ser la primera manifestación de una MS oculta. En la serie REMA, hasta un 20-40 % de pacientes con MS han presentado reacciones anafilácticas graves, muchas veces sin lesiones cutáneas previas.

Tabla 1: Puntaje REMA (Red Española de Mastocitosis)

Categoría	Variable	Puntaje
Sexo	Masculino	+1
Sexo	Femenino	-1
Síntomas clínicos	Ausencia de urticaria, prurito y angioedema	+1
Síntomas clínicos	Presencia de urticaria, prurito y/o angioedema	-2
Síntomas clínicos	Presíncope y/o síncope	+3
Triptasa sérica basal	<15 ng/mL	-1
Triptasa sérica basal	>25 ng/mL	+2

Una puntuación ≥ 2 tiene una elevada sensibilidad y especificidad para la presencia de mastocitos clonales en la médula.

Tabla 2: Criterios OMS 2022 de mastocitosis sistémica

Criterio mayor	Infiltrados densos multifocales de mastocitos (≥ 15 células por agregado) en médula ósea u otro órgano.
Criterios menores	<ol style="list-style-type: none"> En biopsias de médula ósea u otros órganos extracutáneos, >25 % de mastocitos con morfología atípica (forma en huso o inmaduros). Presencia de mutación activadora en el codón 816 del gen <i>KIT</i> en médula, sangre u otro tejido. Expresión aberrante de CD25 (\pmCD2) en mastocitos extracutáneos. Triptasa sérica total persistentemente >20 ng/mL (excepto si hay neoplasia mielóide asociada).

En relación a un abordaje diagnóstico inicial, se recomienda la valoración de los siguientes parámetros:

- **Triptasa sérica basal:** su elevación persistente (>20 ng/ml) fuera de episodios agudos sugiere activación mastocitaria crónica. Sin embargo, también puede verse elevada transitoriamente tras una reacción anafiláctica.
- **Hemograma y bioquímica hepática:** permiten detectar citopenias o alteraciones asociadas a formas avanzadas.
- **Estudio genético de *KIT* (D816V):** en sangre periférica o médula ósea. Su ausencia no excluye la enfermedad si la sospecha clínica es alta.
- **Biopsia de médula ósea:** esencial para confirmar el diagnóstico. Debe incluir inmunotinción para CD117, CD25, triptasa y CD2.

En pacientes sin lesiones cutáneas, el uso del **REMA score** (figura 1, tabla 1) puede ayudar a decidir la ne-

cesidad de biopsia medular. El caso que presentamos hubiera puntuado alto debido a la anafilaxia sin urticaria y los niveles elevados de triptasa, siendo indicativo de estudio medular urgente. Para establecer el diagnóstico de MS se utilizan los criterios diagnósticos de la OMS (tabla 2).

En lo referente al tratamiento, se adapta en función de la agresividad de la mastocitosis.

En las formas indolentes, el tratamiento se centra en el control de síntomas y prevención de anafilaxia. En pacientes con síntomas refractarios, se han aprobado inhibidores de *KIT* como **avapratinib** para formas indolentes sintomáticas (ensayo PIONEER).

Las formas avanzadas de MS (agresiva, leucemia mastocitaria, asociada a neoplasias hematológicas) requieren terapia dirigida con **midostaurin o avapratinib**, ambos inhibidores de tirosina kinasa.

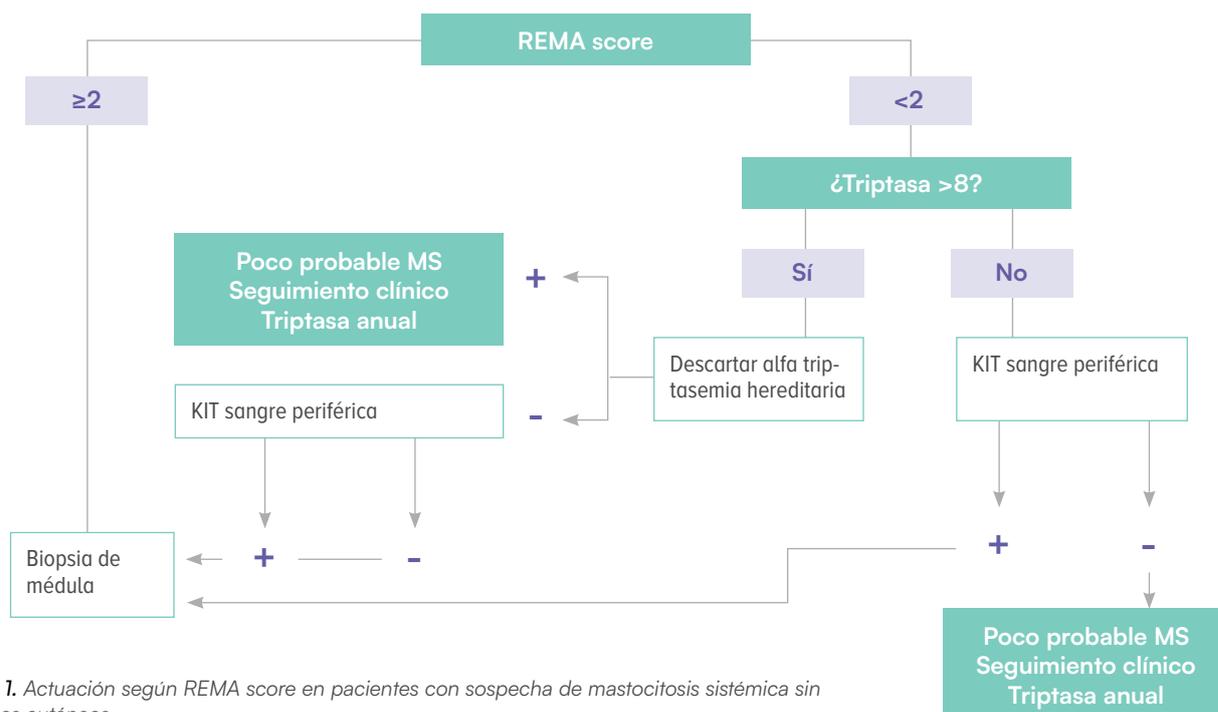


Figura 1. Actuación según REMA score en pacientes con sospecha de mastocitosis sistémica sin síntomas cutáneos.

Este caso refleja una presentación grave e infrecuente de mastocitosis sistémica indolente sin mutación *KIT* detectable. La ausencia de lesiones cutáneas, la escasa sospecha inicial y la rápida evolución clínica dificultaron su diagnóstico en vida. La **presencia de anafilaxia inexplicada, especialmente sin urticaria, junto a niveles elevados de triptasa**, debe motivar un estudio exhaustivo para descartar esta entidad. La biopsia de médula ósea continúa siendo la prueba fundamental en el algoritmo diagnóstico, incluso en ausencia de mutación genética demostrada.

Dado el potencial riesgo vital de la enfermedad, este caso subraya la necesidad de reconocer precozmente los signos de sospecha de mastocitosis sistémica en pacientes con anafilaxia inexplicada, y actuar con prontitud para prevenir desenlaces fatales.

Bibliografía

- Horny HP, Akin C, Arber DA, et al. Mastocytosis. In: WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (Eds), IARC Press, Lyon 2017. p.62.
- Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. *KIT* mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood* 2006; 108:2366.
- Berezowska S, Flaig MJ, Ruëff F, et al. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. *Mod Pathol* 2014; 27:19.
- Gülen T, Ljung C, Nilsson G, Akin C. Risk Factor Analysis of Anaphylactic Reactions in Patients With Systemic Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:1248.



Exudado pleural linfocitario: una etiología infrecuente

Autor/es: Juan González-Moreno e Inés Losada López.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 70 años que ingresó por disnea progresiva de una semana de evolución. Tenía antecedentes de EPOC bien controlado y, seis años antes, había sido diagnosticado de una masa inflamatoria idiopática en la vejiga urinaria. A lo largo de ese tiempo requirió múltiples resecciones transuretrales y dilataciones uretrales por episodios recurrentes de obstrucción del tracto urinario, lo que derivó en insuficiencia renal crónica con necesidad de sondaje vesical permanente.

A su llegada al hospital, el paciente se encontraba normotenso, con saturación basal de oxígeno del 96 %. En la auscultación pulmonar se apreciaba hipofonesis en la base derecha. La radiografía de tórax (figura 1) evidenció un derrame pleural derecho extenso, ocupando aproximadamente el 60 % del hemitórax. Los análisis mostraban una VSG muy elevada (120 mm), PCR discretamente elevada (8,2 mg/dl) y anemia normocítica leve. La toracocentesis obtenida confirmó un exudado linfocítico estéril, sin células malignas.

Ante la sospecha de patología inflamatoria o inmunomediada, se amplió el estudio. El perfil inmunológico reveló títulos elevados de ANA (1/320) con patrón homogéneo, anticuerpos anti-DNA y anti-ENA negativos, niveles normales de complemento y elevación leve de IgG4 en suero (224 mg/dl). La tomografía axial computerizada torácica (figura 2) mostró, además del derrame, una colección mediastínica inespecífica y adenopatías en el mediastino. La biopsia pleural reveló infiltrado linfoplasmocitario denso con fibrosis estoriforme, presencia de más de 50 células plasmáticas IgG4+ por campo, infiltrado eosinofílico y flebitis no obliterativa.



Figura 1. Radiografía de tórax del paciente que evidencia derrame pleural derecho.

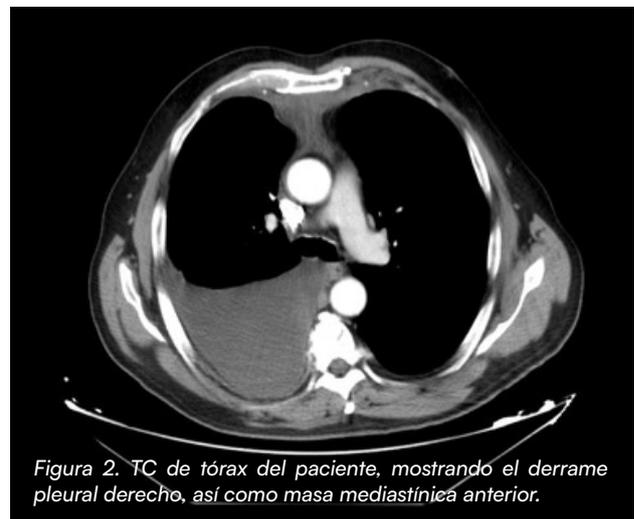


Figura 2. TC de tórax del paciente, mostrando el derrame pleural derecho, así como masa mediastínica anterior.

Ante estos hallazgos clínicos, radiológicos e histológicos, se estableció el diagnóstico de enfermedad relacionada con IgG4, iniciándose tratamiento con prednisona a dosis altas (0,6 mg/kg/día). La evolución fue excelente: durante seis meses se redujo progresivamente la dosis de corticoides, sin reaparición de

síntomas, y las pruebas de imagen mostraron resolución completa del derrame, de las adenopatías y de la masa mediastínica. Dos años después, el paciente continúa libre de recaídas.

Revisión de la enfermedad: Enfermedad relacionada con IgG4

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es un trastorno inmunomediado sistémico caracterizado por un proceso fibroinflamatorio que puede afectar a prácticamente cualquier órgano. Antes de ser reconocida como una entidad clínica unificada, muchas de sus presentaciones eran consideradas procesos aislados. Desde su caracterización en 2003, el conocimiento sobre esta enfermedad ha avanzado de forma considerable.

A diferencia de muchas enfermedades autoinmunes, la ER-IgG4 predomina en varones y suele presentarse en la sexta década de la vida o más allá. Puede manifestarse como una afectación de órgano único o con un patrón multiorgánico, siendo esta última, la forma más frecuente. La enfermedad suele cursar de forma insidiosa, con escasos síntomas al inicio, lo que favorece su detección incidental. Manifestaciones como pérdida de peso, astenia o síntomas alérgicos pueden estar presentes, aunque sin especificidad clínica.

Entre los órganos más comúnmente afectados se encuentran el páncreas —en forma de pancreatitis autoinmune tipo 1—, la vía biliar, las glándulas salivares y lacrimales, los ganglios linfáticos y el sistema respiratorio, donde puede aparecer como neumonitis o afectación pleural, como en el caso aquí descrito. No obstante, también se ha descrito afectación ocular, retroperitoneal, vascular, tiroidea y renal, lo que subraya su carácter sistémico.

El diagnóstico se basa en una combinación de hallazgos clínicos, radiológicos, histológicos y serológicos. En 2020, las sociedades EULAR y ACR publicaron los criterios clasificatorios más utilizados en la práctica clínica. Estos consideran, como punto de partida, la presencia de afectación típica de órgano, complementada por criterios histopatológicos —infiltrado linfoplasmocitario, fibrosis estoriforme, flebitis obliterativa y células plasmáticas IgG4+—, así como criterios serológicos y de imagen. No obstante, estos

hallazgos deben interpretarse en un contexto clínico adecuado, ya que ninguno de ellos es por sí solo patognomónico.

Los niveles de IgG4 en suero son útiles para apoyar el diagnóstico, y se encuentran elevados en más del 90 % de los pacientes. También resultan valiosos para monitorizar la actividad y la respuesta al tratamiento. El diagnóstico diferencial es amplio e incluye neoplasias sólidas, vasculitis, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, enfermedad de Castleman y otras enfermedades autoinmunes o infecciosas.

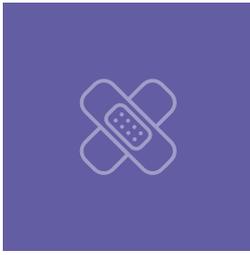
En cuanto al tratamiento, los glucocorticoides siguen siendo la primera línea terapéutica, con buena respuesta inicial en la mayoría de los pacientes. No obstante, son frecuentes las recaídas tras su retirada. En casos refractarios o con recaídas frecuentes, se recomienda el uso de inmunosupresores, siendo rituximab el agente más respaldado por la evidencia. Más recientemente, el anticuerpo monoclonal inebilizumab, dirigido contra CD19, ha demostrado en ensayos clínicos su eficacia para mantener la remisión y prevenir recurrencias.

La ER-IgG4 representa un desafío diagnóstico por su heterogeneidad clínica y la ausencia de biomarcadores específicos. Su reconocimiento temprano es crucial, ya que puede afectar a órganos vitales de forma insidiosa pero progresiva. El tratamiento dirigido, especialmente en fases precoces, permite frenar la evolución y preservar la función orgánica a largo plazo.

Bibliografía

- Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):539-51.
- Wallace ZS, Miles G, Smolkina E, Petruski-Ivleva N, Madziva D, Cook C, Fu X, Zhang Y, Stone JH, Choi HK. Incidence, prevalence and mortality of IgG4-related disease in the USA: a claims-based analysis of commercially insured adults. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jul;82(7):957-962.
- Stone JH. IgG4-related disease: lessons from the first 20 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Mar 1;64(Supplement_1):i24-i27.
- Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jan;23(1):57-66.

- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, Hart PA, Inoue D, Kawano M, Khosroshahi A, Kubota K, Lanzillotta M, Okazaki K, Perugini CA, Sharma A, Saeki T, Sekiguchi H, Schleinitz N, Stone JR, Takahashi N, Umehara H, Webster G, Zen Y, Stone JH; American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jan;72(1):7-19.
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jul;67(7):1688-99.
- Wang L, Zhang P, Wang M, Feng R, Lai Y, Peng L, Fei Y, Zhang X, Zhao Y, Zeng X, Zhang F, Zhang W. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. *Arthritis Res Ther.* 2018 Apr 10;20(1):65.
- Ebbo M, Grados A, Samson M, Groh M, Loundou A, Rigolet A, Terrier B, Guillaud C, Carra-Dallière C, Renou F, Pozdzik A, Labauge P, Palat S, Berthelot JM, Pennaforte JL, Wynckel A, Lebas C, Le Gouellec N, Quémeneur T, Dahan K, Carbonnel F, Leroux G, Perlat A, Mathian A, Cacoub P, Hachulla E, Costedoat-Chalumeau N, Harlé JR, Schleinitz N. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One.* 2017 Sep 15;12(9):e0183844.
- Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, Deshpande V, Smyrk TC, Chari S, Stone JH. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1171-7.
- Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W, Della Torre E, Okazaki K, Tanaka Y, Löhr JM, Schleinitz N, Dong L, Umehara H, Lanzillotta M, Wallace ZS, Ebbo M, Webster GJ, Martinez Valle F, Nayar MK, Perugini CA, Rebours V, Dong X, Wu Y, Li Q, Rampal N, Cimbora D, Culver EL; MITIGATE Trial Investigators. Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease. *N Engl J Med.* 2025 Mar 27;392(12):1168-1177.



SEMI:



Pintor Ribera, 3
28016 Madrid



91 519 70 80
91 519 70 81



semi@fesemi.org
femi@fesemi.org



fesemi.org