

últimos pueden aparecer 10 a 20 años después del inicio de los primeros síntomas. El paciente realizó tratamiento quimioterápico sin respuesta. El mismo está a la espera de trasplante de médula.

El tratamiento de esta enfermedad es difícil y decepcionante. El notable efecto de la inhibición de la IL-1 puede abrir una nueva expectativa para estos pacientes⁵⁻⁷. Actualmente no hay anakinra disponible en Argentina.

El interés de este artículo reside en la presencia de una variante monoclonal IgG, junto a las manifestaciones clínicas, histología de las lesiones y posterior evolución a mieloma múltiple.

Bibliografía

- Herráez Albendea MM, López Rodríguez M, López de la Guía A, Canales Albendea MA. Síndrome de Schnitzler. Reumatol Clin. 2013;9:383-5.
- Nashan D, Sunderkotter C, Bonsmann G, Luger T, Goerd S. Chronic urticaria, arthralgia, raised erythrocyte sedimentation rate and IgG paraproteinaemia: A variant of Schnitzler's syndrome? Br J Dermatol. 1995;133:132-4.
- Patel S, Sindher S, Jariwala S, Hudes G. Chronic urticaria with monoclonal IgG gammopathy: A clinical variant of Schnitzler syndrome? Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;109:147-8.

- Akimoto R, Moshida M, Matsuda R, Miyasaka K, Itoh M. Schnitzler's syndrome with IgG gammopathy. J Dermatol. 2002;29:735-8.
- Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, Cribier B, Heid E, Grosshans E. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2001;80:37-44.
- de koning HD, Bodar EJ, Simon A, van der Hilst JCH, Netea MG, Jos W, et al. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schintzler's syndrome. Ann Rheum Dis. 2006;65:542-4.
- de koning HD, Bodar EJ, van der Meer Jos WM, Simon A, Schintzler's Syndrome Study Group. Schintzler's syndrome: Beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. Semin Arthritis Rheum. 2007;37:137-48.

Jesica Gallo* y Sergio Paira

Sección de Reumatología, Hospital Cullen, Santa Fe, Argentina

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jesigallo@hotmail.com (J. Gallo), pairsergio@fibertel.com.ar (S. Paira).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.07.002>

Meningoencefalitis por *Listeria monocytogenes* durante el tratamiento con rituximab y micofenolato de mofetilo en una paciente con lupus eritematoso sistémico de inicio pediátrico



Listeria monocytogenes meningoencephalitis during the treatment with rituximab and mycophenolate mofetil in a patient with pediatric-onset systemic lupus erythematosus

Sr. Editor:

Hemos leído atentamente la excelente revisión de los casos publicados de infección del sistema nervioso central (SNC) por *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) de Horta-Baas et al.¹, y quisiéramos aportar un caso adicional de meningoencefalitis en el LES de inicio pediátrico (LESp) durante el tratamiento con rituximab y micofenolato de mofetilo (MMF).

Una niña de 12 años originaria de Ecuador, residente en España desde los 4 años, con antecedente de hidrocefalia no complicada, fue diagnosticada de LESP en agosto de 2008 a los 10 años basándose en fiebre, anemia, aftas orales, vasculitis digital, artralgias, pericarditis, neumonitis, ANA y anti-ADN positivos. Fue tratada inicialmente con prednisona 2 mg/kg/día en pauta descendente e hidroxiquina 200 mg/día con buena respuesta, pero posteriormente desarrolló nefritis tipo IV, pericarditis, síntomas constitucionales, compromiso neurológico (cefalea y alteraciones psiquiátricas) y síndrome de resistencia a la insulina tipo B (hiperinsulinismo, hipoglicemia, acantosis nigricans y ovarios poliquísticos). Recibió 3 bolos mensuales de ciclofosfamida (500 mg/m² iv) entre febrero y abril de 2009 sin respuesta, por lo que en mayo se inició tratamiento con rituximab (375 mg/m²/semana iv 4 dosis) y desde julio con MMF (1,5 g/día) más prednisona 35 mg/día, con mejoría de función renal y actividad de la enfermedad (Δ SLEDAI 18→6), administrándose nuevo ciclo en octubre. Fue sometida a ooforectomía en noviembre debido a que el tamaño de las masas anexiales condicionaba alto riesgo complicaciones o malignización, siendo esta última excluida por el estudio histopatológico. Durante este ingreso presentó bacteriemia asociada a catéter, infección urinaria por *Candida parasilopsis* y nuevo brote lúpico, administrándose 3 bolos de metilprednisolona (30 mg/kg iv) y se aumentó la prednisona oral a 45 mg/día (1 mg/kg/día). Pasado un mes de

este episodio acudió a urgencias por cuadro febril con vómitos «en escopetazo» de 12 h de evolución, sin pródomos previos. En este momento continuaba recibiendo MMF a la misma dosis y la prednisona había sido reducida a 35 mg/día, pero mantenía importante actividad lúpica (SLEDAI 10). A la exploración se encontraba hipotensa, con supuración en zona de catéter subclavio, bajo nivel de conciencia (Glasgow 13), signos de irritación meníngea y paresia bilateral asimétrica del VI par. La analítica mostraba hemoglobina 10,8 g/dl, leucocitos 20.100/mm³ (neutrófilos 94,5%), proteína C reactiva 103 mg/dl y procalcitonina 12 ng/dl. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) evidenció pleocitosis (200/mm³, 80% mononucleares y 20% polimorfonucleares), hipoglucorraquia (2 mg/dl), hiperproteinorraquia (1,07 g/l) y tinción de Gram sin microorganismos. Fue ingresada recibiendo tratamiento empírico con cefotaxima, vancomicina y corticoterapia iv (metilprednisolona 50 mg/día). Se aisló *Staphylococcus epidermidis* en el cultivo del catéter subclavio y *Staphylococcus aureus* en un hemocultivo, mientras que el cultivo del LCR fue positivo para *L. monocytogenes*. Se planteó el diagnóstico de romboencefalitis debido a la focalidad neurológica, pero la resonancia magnética (RM) craneal no demostró alteraciones compatibles en tronco encefálico o pares craneales. Se modificó la antibióticoterapia a gentamicina durante 7 días más ampicilina por 4 semanas, continuando ambulatoriamente con amoxicilina durante 2 semanas. Se mantuvo la vancomicina para la cobertura de la infección asociada a catéter. El nivel de conciencia se recuperó desde las 24 h de inicio del tratamiento, pero el trastorno oculomotor lo hizo de forma más lenta, hacia la cuarta semana. El MMF fue suspendido definitivamente, pero requirió 3 ciclos adicionales de rituximab en mayo de 2010, enero y junio de 2011 para control de la nefritis. Posteriormente desarrolló otras complicaciones infecciosas, incluyendo herpes zoster y empiema subdural por *Streptococcus pneumoniae*, falleciendo a consecuencia de este último en enero de 2012.

La media de edad en la serie de 26 casos de infección del SNC por *L. monocytogenes* en LES de Horta-Baas et al. fue de 33,5 ± 11,8 años¹. El único caso pediátrico correspondió a una paciente de 16 años tratada previamente con glucocorticoides, azatioprina y metotrexato, que presentó meningitis con estado confusional, diplopía bilateral, nistagmos, parálisis del VII par y debilidad de extremidad superior derecha². La alteración del nivel de conciencia aparece en un 75% de los casos de meningitis por *L. monocytogenes*

y los signos neurológicos focales en un 35-40%, siendo más adecuado el término «meningoencefalitis»³. Las neuropatías craneales asociadas más comunes afectan a los pares III, VI, VII, X y XI², pero cuando estas aparecen debe plantearse la posibilidad de romboencefalitis⁴. Dentro del tratamiento inmunosupresor en la serie de Horta-Baas et al., 5 casos habían recibido previamente MMF pero ninguno rituximab¹. Se han publicado 4 casos de meningitis/encefalitis por *L. monocytogenes* asociados a rituximab, todos ellos en pacientes adultos con neoplasia hematológica de base^{5,6}. La infección por *L. monocytogenes* en el LESp es rara, encontrándose en literatura solo una paciente de 5 años con nefritis lúpica tipo IV, compromiso neurológico y síndrome antifosfolípido que desarrolló bacteriemia por *L. monocytogenes*, resuelta con administración de ampicilina⁷. Un aspecto que llama además la atención en nuestra paciente es la aparición subsiguiente de otras infecciones neurotropas graves tras la administración de rituximab.

Bibliografía

- Horta-Baas G, Guerrero-Soto O, Barile-Fabris L. Central nervous system infection by *Listeria monocytogenes* in patients with systemic lupus erythematosus: Analysis of 26 cases, including the report of a new case. *Reumatol Clin*. 2013;9:340-7.
- Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77:313-36.

- Bennett L. *Listeria monocytogenes*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier Inc; 2010. p. 2707-14.
- Shaffer DN, Drevets DA, Farr RW. *Listeria monocytogenes* rhomboencephalitis with cranial-nerve palsies: A case report. *W V Med J*. 1998;94:80-3.
- Bodro M, Paterson DL. Listeriosis in patients receiving biologic therapies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:1225-30.
- Lin TS, Donohue KA, Byrd JC, Lucas MS, Hoke EE, Bengtson EM, et al. Consolidation therapy with subcutaneous alemtuzumab after fludarabine and rituximab induction therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of CALGB 10101. *J Clin Oncol*. 2010;28:4500-6.
- Tobón GJ, Serna MJ, Cañas CA. *Listeria monocytogenes* infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2013;32 Suppl 1:S25-7.

Walter Alberto Sifuentes Giraldo^{a,*},
Carlos Antonio Guillén Astete^a, Irene Amil Casas^b
y María Luz Gámir Gámir^a

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Centro de Salud Benita de Ávila, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: albertosifuentesg@gmail.com
(W.A. Sifuentes Giraldo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.07.006>

Características genéticas de pacientes reumatológicos que desarrollan lesiones cutáneas inflamatorias inducidas por fármacos biológicos



Genetic characteristics of rheumatic patients developing inflammatory skin lesions induced by biologic therapy

Sr. Editor:

En la literatura se ha descrito ampliamente la aparición de lesiones cutáneas inflamatorias (LCI), inducidas por fármacos biológicos, principalmente psoriasis cutánea¹⁻³. La hipótesis es que en pacientes con susceptibilidad genética se produce la activación de vías inflamatorias alternativas, como el interferón- α ^{1,2}, pero no ha sido demostrada y no hay estudios genéticos en estos pacientes.

Nosotros realizamos un estudio observacional prospectivo analizando datos genéticos de pacientes del Servicio de Reumatología de Hospital del Mar (Barcelona) que desarrollaron LCI de novo con terapia biológica entre enero de 2008 y diciembre de 2012.

Las variables demográficas y clínicas que se evaluaron fueron: edad, sexo, diagnóstico de la LCI, enfermedad reumatológica y duración (en años), fármaco biológico y tiempo de aparición desde el inicio del fármaco (semanas). Las variables genéticas fueron la

presencia de los alelos HLA-B27, HLA-DR1, HLA-DR4 y HLA-DR7 (detectados por PCR estándar), HLA-CW6 (mediante secuenciación Sanger del marcador indirecto rs4406273) y la delección de los 2 genes *late cornified envelope* (LCE), LCE3C.LCE3B-del (con un experimento de PCR multiplex⁴).

Se incluyeron 15 pacientes que desarrollaron LCI (prevalencia del 2,5%). Tenían una edad media de $43,9 \pm 12,4$ años y el 73,3% eran mujeres. Los diagnósticos de las LCI fueron: 7 psoriasis cutánea (5 psoriasis palmoplantar, una psoriasis vulgaris y una guttata), 3 alopecias areatas, 2 lupus cutáneo, un eczema, una hidrosadenitis supurativa y un eritema multiforme. Los diagnósticos reumatológicos fueron: 3 artritis reumatoide, 6 espondilitis anquilosante, 4 espondiloartritis axial no radiológica y 2 artritis psoriásica, con una duración media de la enfermedad de $13,1 \pm 7,4$ años. Los fármacos biológicos fueron adalimumab en 8 casos, etanercept en 4, infliximab en 2 y abatacept en uno, con un tiempo medio de aparición de $57,1 \pm 62,1$ semanas.

Genéticamente, 7 pacientes presentaban HLA-B27 positivo, 4 HLA-CW6 positivo (26%), solo uno con psoriasis, uno HLA-DR1 positivo, otro HLA-DR4 positivo y 6 pacientes HLA-DR7 positivo (40%), 3 con psoriasis. En 4 pacientes (26,7%) se detectaron los 2 alelos LCE3C-LCE3B delecionados y en 11 (73,3%) un solo alelo delecionado (tabla 1). Se observó una frecuencia del alelo LCE3C.LCE3B-del de 63,6%.

Tabla 1

Características genéticas de los pacientes con lesiones cutáneas inducidas

LCI	N.º p total	N.º p. HLA-B27 +	N.º p. HLA-CW6 +	N.º p. HLA-DR1 +	N.º p. HLA-DR4 +	N.º p. HLA-DR7 +	LCE 3C-LCE 3B-del D+/D+	LCE 3C-LCE 3B-del D+/D-
Psoriasis cutánea	7	4	1	1	0	3	3	4
Alopecia areata	3	1	1	0	0	1	1	2
Lupus cutáneo	2	0	1	0	0	1	0	2
Eczema	1	1	0	0	0	1	0	1
Hidrosadenitis	1	1	0	0	0	0	0	1
Eritema multiforme	1	0	1	0	1	0	0	1
Total	15	7	4	1	1	6	4	11

LCE 3C-LCE 3B-del: *deletion of the late cornified envelope*; LCI: lesiones cutáneas inducidas; N.º p.: número de pacientes; +: positivo; D+: delecionado; D-: no delecionado.