

Dermatitis resistente a tratamiento habitual, ¿y si se nos escapa algo?

Andrea Revert Bargues

R3 pediatría

**Tutores: Luis Moral, Teresa
Toral**

Presentación del caso

Niña de 3 años de edad remitida a CCEE Neumo-alergia Pediátrica por **dermatitis atópica de 6 meses de evolución** con mala respuesta a tratamiento

- Refieren empeoramiento con la ingesta de huevo y pescado (por lo que sigue dieta exenta)
- Iniciado tratamiento corticoideo tópico de baja y de media potencia + ATB tópicos. Antihistamínicos según síntomas

Exploración

Lesión extensa **eritematosa, seca, descamativa y pruriginosa** que afecta a ambas mejillas, cuello y hombros

Antecedentes

-Personales:

- Foliculitis eosinofílica con sobreinfección por S.Aureus al mes de vida: ingreso H. de Pontevedra
- Trombopenia con agregados plaquetarios, sugestiva de pseudotrombopenia por EDTA
- Otitis en alguna ocasión

- Familiares:

Origen chino. No consanguíneos. Hermano pequeño dermatitis atópica leve. Posible ictiosis en rama paterna



Valoración de afectación

El **SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis)** es el instrumento de gravedad de la enfermedad más ampliamente validado.

A) Extensión enfermedad	B) Gravedad manifestaciones clínicas (0-ausente, 1-leve, 2-moderada, 3- grave; máx 18)	C) Síntomas subjetivos (con escala visual análoga, máx 20)
Regla de los 9	<ul style="list-style-type: none"> Eritema Pápulas- edema Exudación-costras Excoriación Liquenificación Xerosis 	<ul style="list-style-type: none"> Prurito Pérdida sueño

SCORAD EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS

INSTITUTION: _____
 PHYSICIAN: _____
 Topical Steroid used: Potency/brand name: _____
 Amount / Month: _____ (0)
 Number of flares / Month: _____

Last Name: _____ First Name: _____
 Date of Birth: ____/____/____ DO/MM/YY
 Date of Visit: ____/____/____

Figures in parentheses for children under two years

A: EXTENT Please indicate the area involved: _____

B: INTENSITY _____

C: SUBJECTIVE SYMPTOMS PRURITUS+SLEEP LOSS _____

CRITERIA	INTENSITY	MEANS OF CALCULATION
Erythema		INTENSITY (1-3)
Edema/Papulation		(average representative area)
Coconglutuel		0= absence
Excoriation		1= mild
Liquenificación		2= moderate
Dryness		3= severe

* Dryness is evaluated on uninvolved areas

SCORAD $A/5+7B/2+C$

Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)
 PRURITUS (0to10) _____
 SLEEP LOSS (0to10) _____

TREATMENT: _____
 REMARKS: _____

↓

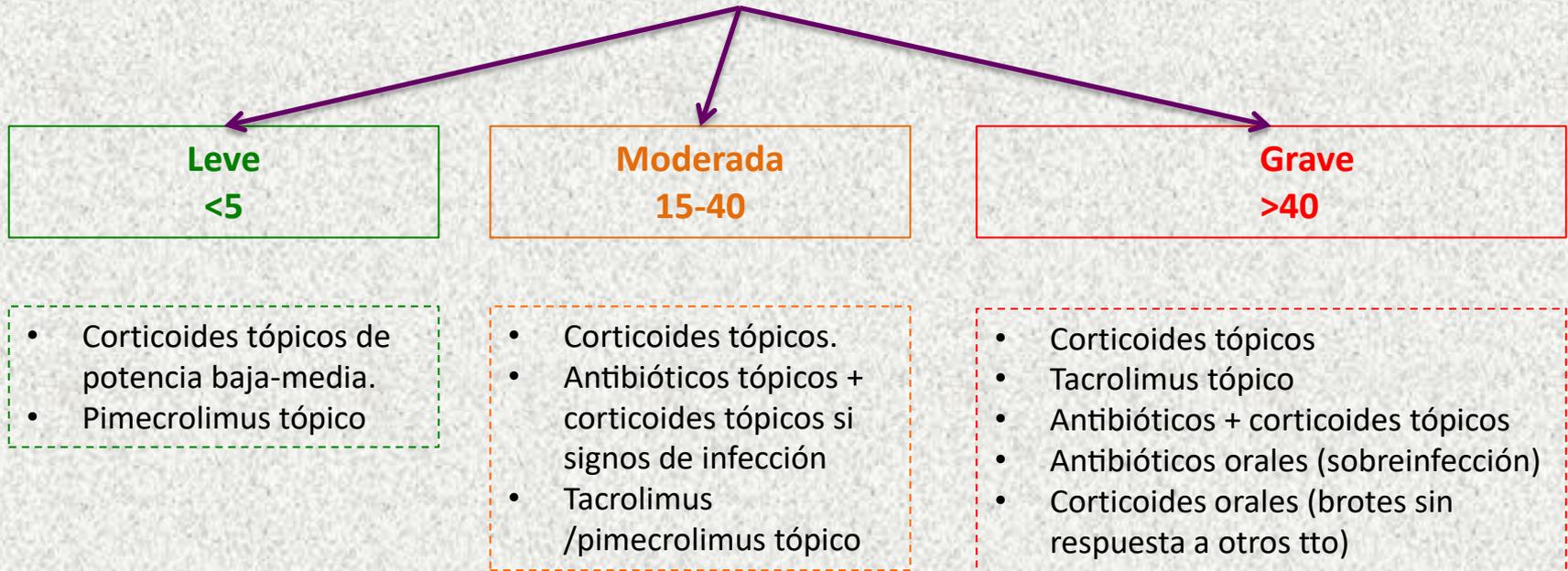
Cálculo SCORAD: $A/5 + 7XB/2 + C$

Leve
<5

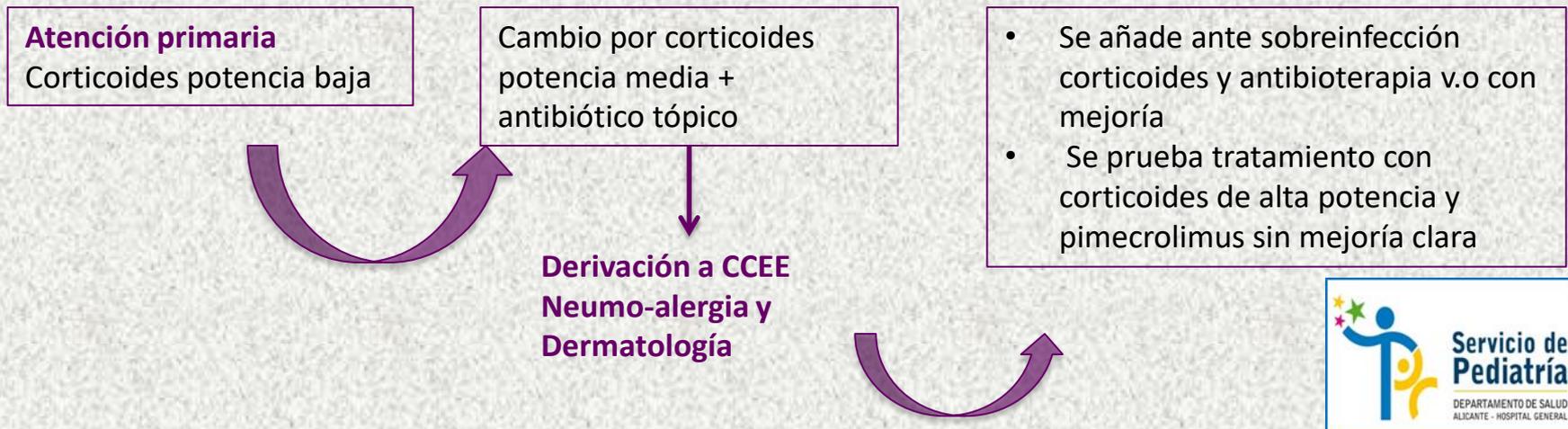
Moderada
15-40

Grave
>40

Actitud según gravedad



En nuestro caso...



¿Y si hubiera algo más?

Differential diagnosis of severe atopic dermatitis

Primary skin conditions

Skin barrier dysfunction: Netherton syndrome, ichthyoses

Inflammatory skin conditions: psoriasis, contact dermatitis (irritant or allergic)

Primary immunodeficiencies and treatment complications

Severe combined immunodeficiency

Wiskott-Aldrich syndrome

Hyper-IgE syndrome

Graft-versus-host disease

Primary metabolic conditions

Mineral or vitamin deficiencies: zinc (acrodermatitis enteropathica), pyridoxine, and niacin

Other

Skin infections: HIV-associated, impetigo, seborrheic dermatitis

Drug reactions

Malignancies: cutaneous T cell lymphoma, Letterer-Siwe disease

IgE: immunoglobulin E; HIV: human immunodeficiency virus.

Se inicia el estudio ...

18/1	9/3	22/3
<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma: trombopenia • Bioquímica N • IgE 35.000 UI/ml • Otras Igs: <ul style="list-style-type: none"> ○ IgG 2.160 mg/dL (↑) ○ IgA e IgM ligeramente ↑ • Ig específica huevo (clara y yema) ↑ • Zinc normal 	<ul style="list-style-type: none"> • Anatomía patológica lesiones cutáneas (CCEE Dermatología): Micosis superficial con dermatofitos (tiña) <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Se inicia el 18/4 Fluconazol oral</p>	<ul style="list-style-type: none"> • IgA normal • Poblaciones linfocitarias: normal • Autoinmunidad: <ul style="list-style-type: none"> ○ ANA y Ac celiacía normal ○ C3,C4 y CH50 normales

¿ Podríamos estar ante una ID primaria?



Tipos de ID primaria

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de casi 200 enfermedades en las que existe una **alteración cuantitativa y/o funcional de mecanismos implicados en la respuesta inmunológica**



Predisposición aumentada a infecciones, pero también a procesos autoinmunes, alergia y tumores

Inmunodeficiencia combinada cels T y B	Síndromes con ID bien definidos	Déficits de Ac	Alteraciones sistema fagocítico	Otros subtipos de IDP
Inmunodeficiencia combinada severa	<ul style="list-style-type: none">• HiperIgE• Wiscott Aldrich• Di George• Trisomía 21	<ul style="list-style-type: none">• Agammaglobulinemia• ID común variable• Déficit selectivo de IgA	<ul style="list-style-type: none">• Enfermedad granulomatosa crónica	<ul style="list-style-type: none">• Enfermedades de disregulación inmune• Defectos inmunidad innata• Enf autoinflamatorias• Déficits complemento

Tipos de ID primaria

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo heterogéneo de casi 200 enfermedades en las que existe una **alteración cuantitativa y/o funcional de mecanismos implicados en la respuesta inmunológica**



Predisposición aumentada a infecciones, pero también a procesos autoinmunes, alergia y tumores

Inmunodeficiencia combinada cels T y B	Síndromes con ID bien definidos	Déficits de Ac	Alteraciones sistema fagocítico	Otros subtipos de IDP
Inmunodeficiencia combinada severa	<ul style="list-style-type: none"> HiperIgE Wiscott Aldrich Di George Trisomía 21 	<ul style="list-style-type: none"> Agammaglobulinemia ID común variable Déficit selectivo de IgA 	Enfermedad granulomatosa crónica	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedades de disregulación inmune Defectos inmunidad innata Enf autoinflamatorias Déficits complemento

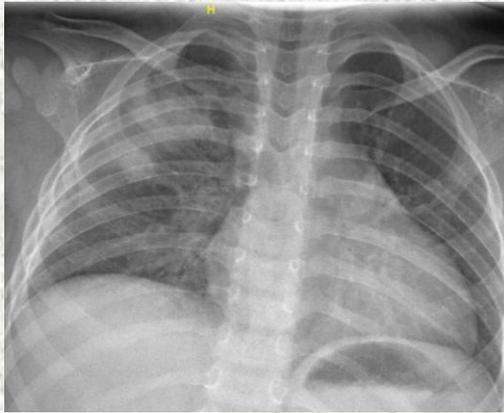


¿Cuándo sospechar una IDP?

- ≥ 8 -10 **otitis supuradas** en un año
- ≥ 2 **sinusitis graves** en un año
- **Antibioterapia durante >2 meses** con poco efecto
- ≥ 2 **neumonías** en un año
- **Falta de ganancia de peso y talla**
- **Abscesos/infecciones cutáneas** recurrentes.
- **Dermatitis grave** de difícil control
- **Diarrea persistente** con mala respuesta a tratamiento
- **Fiebre persistente/recurrente**
- **Trastornos inflamatorios**
- **Muguet/ candidiasis** cutánea después del año de edad
- Necesidad de **antibióticos intravenosos** para infecciones habituales
- ≥ 2 **infecciones graves** (sepsis, meningitis, osteomielitis)
- **Historia familiar IDP**



Evolución del caso



19/4-3/5

Ingreso: Neumonía adquirida en comunidad, complicada con DP al 5º día

Ante sospecha de IDP recibe 3 sem de tto con **Cefepime iv** y **Fluconazol oral**

Se amplia estudio



Pruebas etiología infecciosa

- Mantoux y Quantiferón: N
- Cultivo lesiones cutáneas: N
- Serología vacunal: N
- VIH –
- Serología CMV, Legionella p., Mycoplasma p. y Chlamydia p. : negativa
- Galactomanano negativo
- Hemocultivo y cultivo líquido pleural: estéril

Ampliación estudio inmune

- Se repite estudio poblaciones linfocitarias, incluyendo linfocitos B memoria: normal
- **Linfocitos Th17: 0.3%** (control sano 1.6%)
- Estudio genético síndrome hiperIgE
- Proteinograma

Al alta: **inicio profilaxis**

- **Cotrimoxazol + Fluconazol**

Evolución del caso

Ingreso: Celulitis rotuliana, complicada con absceso supratelar que precisa drenaje

Tratamiento con **Cefepime** y **Teicoplanina** iv durante 10 días

S.Aureus en cultivo del drenaje → sensibilidad intermedia a cotrimoxazol

19/4-3/5

12-23/7

Ingreso: Neumonía adquirida en comunidad, complicada con DP al 5º día

Ante sospecha de IDP recibe 3 sem de tto con **Cefepime iv** y **Fluconazol oral**

TC pulmonar (control ambulatorio):

- MAV: opacidad nodular de bordes bien definidos localizada en el lóbulo medio y en contacto con estructuras vasculares pulmonares
- Banda atelectásica de localización apical derecha, que asocia bronquiectasias

Diagnóstico definitivo

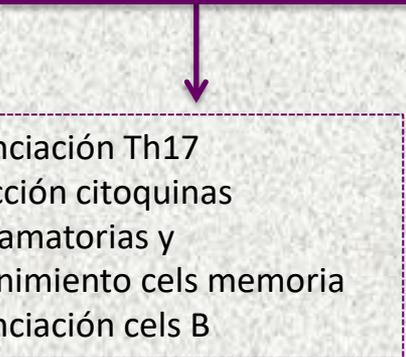
Síndrome Hiper IgE (HIES) forma autosómica dominante mutación en heterocigosis en el gen STAT3

Entidad **poco frecuente**: 1:500.000/1millón

Tríada clásica: abscesos recurrentes por S.Aureus + Neumonías de repetición + IgE >2000UI/ml

Síndromes con ID bien definidos

1. **Esporádico**
2. HIES **Autosómico Dominante** (Síndrome de Job): gen STAT 3 cromosoma 17q21
3. HIES **Autosómico Recesivo**
 - Mutación TYK2
 - Mutación DOCK8
 - Mutaciones desconocidas

- 
- Diferenciación Th17
 - Producción citoquinas proinflamatorias y mantenimiento cels memoria
 - Diferenciación cels B

Características clínicas

Enfermedad	Rasgos asociados	Herencia	Defecto genético
HIES autosómico dominante (Sd. Job)	Dismorfia facial, puente nasal ancho, eczema, osteoporosis, fracturas, escoliosis, retraso recambio dentario, infecciones por S. Aureus (cutáneas, neumatocele) candidiasis	AD, defecto de novo frecuente	Mutación en STAT3 heterocigota dominante
HIES autosómico recesivo	Sin alteraciones de tejido conectivo ni esqueleto, no neumatoceles	AR	Mutación TIK2
1 Deficiencia de TIK2	Susceptibilidad a bacterias intracelulares (micobacterias), hongos y virus		
2 Deficiencia de DOCK8	Infecciones respiratorias recurrentes, infecciones cutáneas extensas por virus y S.aureus, atopia severa, anafilaxia, riesgo cáncer		
3 Origen desconocido	Hemorragia SNC, infecciones virales y fúngicas		Desconocido

Tabla 1: Score de Gimbacher y col.³

Puntaje →	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Niveles altos de IgE (UI/ml)	<200	200 a 500			501 a 1,000				1,001 a 2,00	<u>>2,000</u>
Abscesos cutáneos	Ninguno		<u>1-2</u>		3-4				>4	
Episodios de neumonías	Ninguno	1	<u>1</u>		2		3		>3	
Anomalías del parénquima pulmonar	Ausentes						<u>Bronquiectasias</u>		Neumatoceles	
Retención dientes primarios	Ninguno	1	2		3				>3	
Escoliosis (máxima curvatura)	< 10°		10-14°		15-20°				>20°	
Fracturas ante menor trauma	Ninguna				1-2				>2	
Valor más alto de eosinófilos (mayor a 2 DS)	< 700			700-800			>800			
Facies característica	Ausente		Leve			Presente				
Anomalías de la línea media	Ausente					Presente				
Rash neonatal	Ausente				Presente					
Eccema (peor estadio)	Ausente	Leve	Moderado		<u>Severo</u>					
Infecciones VAS (por año)	1 a 2	3	4-6		>6					
Candidiasis	Ninguna	Oral	Uñas		Sistémica					
Otras infecciones severas	Ninguna				<u>Severas</u>					
Infecciones fatales	Ausente				Presentes					
Hiperextensibilidad articular	Ausente				Presente					
Linfomas	Ausente				Presentes					
Aumento del diámetro nasal	< 1 DS	1-2 DS		>2 DS						
Paladar ojival	Ausente		Presentes							
Edad de corrección	>5 años			<u>2-5 a</u>		1-2 a		<1 a		

Puntuación 31:
dudosa

< 20 puntos: Diagnóstico poco probable

20-40 puntos: Diagnóstico Dudoso

> 40 puntos: Diagnóstico Probable

Manejo

1. Control de los síntomas

- Tratamiento de dermatitis
- Tratamiento de sobreinfecciones cutáneas e infecciones de repetición con antibioterapia de amplio espectro

2. Prevenir la ocurrencia de enfermedades sistémicas graves

- **Cotrimoxazol** (Septrin) : S.Aureus → 5-8 mg/kg/d (trimetoprin)
- **Fluconazol**: candidiasis invasiva → 6 mg/kg/d

3. Posibles líneas futuras de tratamiento

- **Igs iv**: mejoría eccema e infecciones pulmonares (otros estudios no beneficio significativo)
- **IFN alfa**: disminución niveles IgE, menos secreciones respiratorias e infecciones pulmonares (no ensayos clínicos aleatorizados y controlados)

Evolución del caso

Ingreso: Celulitis rotuliana, complicada con absceso supratelar que precisa drenaje

Tratamiento con **Cefepime** y **Teicoplanina** iv durante 10 días

S.Aureus en cultivo del drenaje → sensibilidad intermedia a cotrimoxazol

19/4-3/5

Ingreso: Neumonía adquirida en comunidad, complicada con DP al 5º día

Ante sospecha de IDP recibe 3 sem de tto con **Cefepime iv** y **Fluconazol oral**

12-23/7

10-17/10

Ingreso: Adenoflemon submandibular

Tratamiento con **Cefepime** y **Teicoplanina** iv durante 7 días
Al alta se completa tratamiento con Amoxicilina-clavulánico v-o

Conclusiones

- Ante pacientes que presenten una evolución tórpida de su enfermedad debemos descartar otras etiologías y/o complicaciones que puedan justificarla
- Las inmunodeficiencias primarias son entidades poco frecuentes, sin embargo debemos conocer los signos de alarma para poder identificarlas
- Tríada clásica hipelgE : abscesos recurrentes por S.Aureus + neumonías de repetición + IgE >2000UI/ml
- Actualmente el tratamiento del HIES se basa en soporte y control de infecciones, aunque es probable que las nuevas líneas de tratamiento ofrezcan una mejoría en la morbimortalidad de estos pacientes