

Estudio comparativo del fenotipo HLA DR en niños aragoneses con enfermedad celíaca y población control de la misma región

Fenotipo HLA DR; Enfermedad celíaca.

Sr. Editor: La enfermedad celíaca ha mostrado estar ligada a los haplotipos extendidos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA de clase II, DR3-DQ2 o DR5/DR7-DQ2, que se localizan en el brazo corto del cromosoma 6. La molécula DQ2 es un heterodímero α/β codificado por los alelos DQA 1*0501 y DQB 1*201. Un grupo pequeño de celíacos tienen el haplotipo DR4-DQ8 (DQA 1*0301, DQB 1*0302). A pesar de que numerosos trabajos ponen de manifiesto esta asociación, no existen estudios sistemáticos que establezcan de manera definitiva el papel que desempeña el HLA en la enfermedad celíaca¹. Por otro lado, hay todavía controversias en la distribución de estos marcadores en las distintas poblaciones de celíacos. Dentro de la raza caucásica, se ha observado que en los celíacos de los países del norte de Europa son frecuentes los fenotipos DR3/DR7, DR3/DR3 y DR7/DR7², por contra, el fenotipo DR5/DR7 es detectado de forma mayoritaria en pacientes de la cuenca mediterránea³. En este trabajo se realiza un estudio comparativo entre los alelos y fenotipos DR de los celíacos aragoneses y los hallados en una población control de la misma zona geográfica y algunos países europeos.

De forma prospectiva, se han determinado y comparado las especificidades DR1, DR2, DR3, DR4, DR5, DR6, DR7, DR8, DR9, DR10, DR51, DR52, DR53 y los subtipos DR11(5), DR12(5), DR13(6), DR14(6), DR15(2), DR16(2), DR17(3), DR18(3) de 38 pacientes celíacos, con edades comprendidas entre 5 meses y 18 años, diagnosticados según criterios de la ESPGAN⁴, con las obtenidas de una población control de 895 observaciones, valoradas previamente⁵ en la misma sección de inmunología. La técnica utilizada para la tipificación de estos antígenos HLA DR ha sido la de microlinfocitotoxicidad de Lea et al⁶. Las frecuencias de cada antígeno se han comparado mediante la prueba de χ^2 usando la corrección de Yates, el test exacto de Fisher y la *odds ratio* (OR) para el cálculo del riesgo. El intervalo de confianza (IC) es del 95%.

En los pacientes celíacos, las frecuencias más elevadas para el *locus* HLA DR las presentan DR3, DR7. El alelo DR3 tiene una frecuencia del 76,31%, mientras que en los controles es del 26,39%; sus diferencias son altamente significativas ($p < 0,0000$), con una OR de 8,89. Para DR7, en los celíacos, la frecuencia es del 44,74% y en los controles del 26,81%; también existen di-

ferencias significativas ($p = 0,0253$) y una OR de 2,21. Resultados similares fueron encontrados por Mearin et al⁷, en la población española, con un 71,17% de DR3 y algo más elevada, el 61,35%, para DR7. En países del norte de Europa, como en Noruega², DR3 es el más frecuente (95,70%). También en los celíacos, se han encontrado unas frecuencias altas de DR52 (94,73%) y DR53 (47,36%) con respecto a los controles que han sido del 52,06 y el 27,37% y con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$). Estos antígenos son especificidades adicionales que aparecen en combinación con los productos del gen DR. Clot et al⁸ describen en 1999, para DR53, hechos similares.

En la **tabla 1** se detalla el estudio comparativo de los fenotipos DR en celíacos y controles. En los celíacos aragoneses, el mayor grupo lo representa el fenotipo DR3/DR7 (26,31%) seguido de DR3/DR3 (18,42%) y DR5/DR7 (13,16%). Los porcentajes de los tres fenotipos muestran diferencias significativas con respecto a los controles, en especial con DR3/DR7 y DR5/DR7. El elevado número de casos HLA DR3/DR7 en nuestra muestra contrasta con los de otros países mediterráneos, donde predomina el DR5/DR7. Mazilli et al⁹ en 1992, encuentran para este fenotipo una frecuencia del 44% en los celíacos.

Estos hallazgos apoyan el papel de los antígenos HLA DR3 y DR7 en una mayor susceptibilidad para la enfermedad celíaca; es posible que el HLA DR53 sea otro antígeno de riesgo. El estudio de estos alelos y sus fenotipos permite un mejor conocimiento de la enfermedad.

Agradecimiento

A la doctora M.^a Pilar Lasiera Díaz, del Departamento de Microbiología (Sección de Inmunología) del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

M. Yolanda Ruiz del Prado,
José Luis Olivares López
y Aurora Lázaro Almaraz

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

1. Vitoria JC, Zubillaga P, Sojo A. Diagnóstico de la enfermedad celíaca. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 602-608.
2. Ek J, Albrechtsen D, Solheim BG, Thorsby E. Strong association between the HLA Dw-related B alloantigen DRw3 and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 229-233.
3. De Marchi M, Borelli J, Olivetti E, Richardi P, Wright P, Ansaldi N et al. Two HLA DR alleles are associated with coeliac disease. *Tissue Antigens* 1979; 14: 309-316.
4. Walker-Smith JA, Guanali S, Schmitz J. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 150-158.

5. Vallés JA, Vallés V, Nieto JL, Larrad L. Antropología del Sistema HLA en la población aragonesa actual: frecuencias fenotípicas, génicas y haplotipos de moléculas de clase I y II (loci HLA DR y HLA DQ). En: Nieto JL, Moreno L, editores. *Avances en antropología ecológica y genética*. Zaragoza: Departamento de Ciencias Morfológicas, Universidad de Zaragoza, 1995; 397-404.
6. Lea T, Vartdal F, Davies C, Ugelstad J. Magnetic monosized polymer particles for fast and specific fractionation of human mononuclear cells. *Scand J Immunol* 1985; 22: 207-216.
7. Mearin ML, Biemond I, Peña AS, Polanco I, Vázquez C, Schreuder GTHM et al. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut* 1993; 24: 532-537.
8. Clot F, Gianfrani C, Babron MC, Bouguerra F, Southwood S, Kagnoff MF et al. HLA-DR53 molecules are associated with susceptibility to coeliac disease and selectively bind gliadin-derived peptides. *Immunogenetics* 1999; 49: 800-807.
9. Mazzilli MC, Ferrante P, Mariani P, Martone E, Petroncelli F, Triglione P et al. A study of Italian paediatric coeliac disease patients confirms that the primary HLA association is to the DQ (alpha 1*0501, beta 1*0201) heterodimer. *Hum Immunol* 1992; 33: 133-139.

CARTAS AL EDITOR

Peritonitis bacteriana espontánea por *Alcaligenes xylosoxidans*

Peritonitis bacteriana; Alcaligenes xylosoxidans.

Sr. Editor: La infección por *Alcaligenes xylosoxidans* es rara y de pronóstico grave, debido a su contexto de adquisición frecuentemente nosocomial, porque asienta en pacientes con enfermedad de base habitualmente inmunodepresora, y a la dificultad de elección del régimen antibiótico adecuado^{1,5}. La forma clínica de presentación más frecuente es la bacteriemia primaria, pero también se ha asociado a casos de infección de catéter intravenoso, meningitis, otitis externa, neumonía, endocarditis, colangitis e infección urinaria^{6,7}. Su aislamiento a partir del líquido ascítico se ha realizado en varios casos de peritonitis secundaria al uso de un catéter de diálisis peritoneal⁸, pero no tenemos noticia, tras revisar la base de datos MEDLINE (1979-1999) utilizando como descriptores *Alcaligenes* y peritonitis, de ningún caso de peritonitis bacteriana espontánea, como se detalla en el caso que a continuación presentamos.

Varón de 43 años de edad, diagnosticado de hepatopatía crónica no biopsiada de origen etílico y/o viral por VHB, estadio de Child-Pugh C12: albúmina: 2,9 g/dl (2). Ascitis ligera-moderada (2). Encefalopatía hepática grados I-II (2). Bilirrubina total: 6,5 mg/dl (3). Actividad de protrombina: 25% (3). Había tenido un ingreso hacia un mes por un episodio de ascitis neutrofílica con cultivo de líquido ascítico y hemocultivo negativos, durante el cual se había realizado tratamiento parenteral durante 14 días con cefotaxima con buena respuesta, indicando en el momento de su alta realizar de forma indefinida tratamiento profiláctico con 400 mg de norfloxacino oral. A pesar de asegurar un buen cumplimiento del tratamiento, consultó un mes después por cuadro de unos 4 días consistente en fiebre, aumento del perímetro abdominal y dolor abdominal difuso de carácter persistente. En la exploración física se evidenció una temperatura axilar de 38,2 °C, signos de encefalopatía grado II con *flapping*, estigmas cutáneos de hepatopatía crónica y abdomen con palpación dolorosa de forma difusa, sin signos de irritación peritoneal y semiología de ascitis moderada como hallazgos más relevantes. En la analítica destacaba: leucocitos: $12 \times 10^9/l$; Hb:

TABLA 1

Distribución de fenotipos DR en niños con enfermedad celíaca y en controles

HLA DR	Enfermedad celíaca		Controles		P	OR (IC del 95%)
	N (38)	Porcentaje	N (895)	Porcentaje		
DR3/DR3	7	18,42	65	7,26	0,0219	2,88 (1,03-7,01)
DR3/DR5	3	7,89	36	4,02	NS	2,05 (0,38-6,98)
DR3/DR7	10	26,31	42	4,69	0,0000	7,25 (2,93-16,59)
DR3/X	9	23,68	95	10,61	0,0292	2,61 (1,05-5,88)
DR5/DR5	0	0,00	50	5,58	(-)	(-)
DR5/DR7	5	13,16	31	3,46	0,0000	7,25 (2,93-16,59)
DR5/X	0	0,00	85	9,49	(-)	(-)
DR7/DR7	1	2,63	69	7,70	NS	0,31 (0,01-1,98)
DR7/X	1	2,63	98	10,94	NS	0,22 (0,01-1,34)
Otros	2	5,26	324	36,20	0,0001	0,10 (0,01-0,39)

N: número de casos; p: significación; NS: no significativo; (-): no valorado; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

102 g/l, VCM: 103 fl, plaquetas: $95 \times 10^9/l$, urea: 108 mg/dl y creatinina: 1,9 mg/dl. La radiografía de tórax y el sedimento elemental de orina fueron normales. Se realizó paracentesis, obteniendo líquido de aspecto serofibrinoso, que tenía características de trasudado (proteínas 2,9 g/dl) y celularidad sugestiva de peritonitis bacteriana espontánea con 1.300 células/μl (70% polimorfonucleares neutrófilos) por lo que, tras enviar muestras para cultivo, se inició antibioterapia empírica con ceftriaxona. Tanto en el hemocultivo como en el cultivo de líquido ascítico se aisló un bacilo gramnegativo no fermentador identificado como *Alcaligenes xylosoxidans* que era sensible a amoxicilina-clavulánico, ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem, meropenem y cotrimoxazol, y resistente a aminoglucósidos, aztreonam, cefazolina y cefuroxima, presentando sensibilidad intermedia a cefotaxima, ceftriaxona, ofloxacino y ciprofloxacino. Ante la buena respuesta clínica inicial, con desaparición de la fiebre acompañada de disminución de celularidad de líquido ascítico (235 células, con 65% de polimorfonucleares neutrófilos), se decidió no sustituir el tratamiento con ceftriaxona, que se mantuvo durante 10 días, tras lo cual el paciente fue dado de alta sin incidencias.

El género *Alcaligenes* comprende 3 especies patógenas para el hombre: *A. faecalis*, *A. piedchandii* y *A. xylosoxidans*; a su vez, tiene 2 subespecies (*denitrificans* y *xylosoxidans*)⁹. *Alcaligenes xylosoxidans* es un bacilo gramnegativo no fermentador, aerobio, catalasa positivo, citrato positivo, oxidasa positivo y oxidador de la xilosa; además, es móvil, al poseer flagelos que ayudan a distinguirlo de *Pseudomonas* spp.¹⁰. El reservorio es desconocido. Se ha encontrado en aguas ambientales y líquidos intrahospitalarios. Puede formar parte de la flora intestinal de algunos pacientes y, de hecho, se implica a la mucositis posquimioterapia como facilitadora del paso de gérmenes al torrente sanguíneo en pacientes con procesos oncológicos que constituyen un claro grupo de riesgo^{3,5}. En el caso de este paciente no tenemos constancia microbiológica de que el germen formara parte de su flora intestinal. Por otro lado, tampoco está aclarada la ruta de infección en la peritonitis primaria, siendo uno de los mecanismos factibles la migración bacteriana a través de la pared intestinal, lo que explicaría el paso del germen desde la luz intestinal al espacio peritoneal y concomitantemente a la sangre. La cirrosis hepática predispone a múltiples infecciones, involucrándose diferentes factores: evitación del aclaramiento hepático de bacterias debido a la circulación portosistémica, menor actividad del sistema reticuloendotelial hepático, menor poder opsonizante y menor actividad de monocitos y neutrófilos. La peritonitis bacteriana espontánea es, de hecho, la complicación de tipo infeccioso más frecuente en pacientes cirróticos, siendo *E. coli* el patógeno más frecuentemente implicado. En la bibliografía revisada hay descrito un caso de bacteriemia por *A. xylosoxidans* en un paciente con cirrosis hepática, sin que llegara a documentarse el foco primario. Sin embargo, no tenemos constancia de otros casos, similares al nuestro, de peritonitis bacteriana espontánea por *A. xylosoxidans*, aunque sí hay 4 casos bien documentados de peritonitis por este germen asociada a infección de catéter de diálisis peritoneal, donde el mecanismo patogénico es obvio, y donde se evidencia que la retirada del catéter es parte fundamental a la hora de asegurar el éxito terapéutico⁶. El último aspecto a analizar es el del tratamiento. En este sentido, la escasez de pacientes tratados no ha permitido seleccionar series amplias de las que extraer conclusiones sólidas, de forma que mientras algunos autores defienden la

monoterapia ajustada según antibiograma, otros proponen el uso de terapia combinada buscando efectos sinérgicos, como es el caso de betalactámicos y/o quinolonas o cotrimoxazol. Nuestro caso apoyaría la individualización del tratamiento, de modo que en pacientes sin datos de gravedad de la infección y sin inmunodepresión grave es posible la curación con el empleo de un solo fármaco.

César Palmero Palmero,
Álvaro Giráldez Gallego^a,
Salvador García Morillo
y María Luisa Miranda Guisado

Servicios de Medicina Interna y ^aAparato Digestivo.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

- Mandell WF, Garvey GJ, Neu HC. *Achromobacter xylosoxidans* bacteriemia. Rev Infect Dis 1987; 9: 1001-1005.
- McGuckin MB, Thorpe RJ, Koch KM, Alavi A, Staum M, Abrutyn E. An outbreak of *Achromobacter xylosoxidans* related to diagnostic tracer procedures. Am J Epidemiol 1982; 115: 785-793.
- Legrand C, Anaissie E. Bacteriemia due to *Achromobacter xylosoxidans* in patients with cancer. Clin Infect Dis 1992; 14: 479-484.
- Rolston KVI, Messer M. The in-vitro susceptibility of *Alcaligenes denitrificans* sub. *xylosoxidans* to 40 antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother 1990; 26: 857-860.
- Torres L, Gorricho J, Fortuno B, Marco ML. Bacteriemia por *Alcaligenes xylosoxidans*: a propósito de un caso. Med Clin (Barc) 1997; 109: 158-159.
- Ramos JM, Domine M, Ponte MC, Soriano F. Bacteriemia por *Alcaligenes* (*Achromobacter xylosoxidans*). Descripción de 3 casos y revisión de la literatura. Enferm Infecc Microbiol Clin 1996; 14: 436-440.
- Molla M, Miret C, Sarasa B, Cervera R. Bacteriemia por *Achromobacter xylosoxidans*. Med Clin (Barc) 1996; 106: 38.
- El-Shahawy MA, Kim D, Gadallah MF. Peritoneal dialysis-associated peritonitis caused by *Alcaligenes xylosoxidans*. Am J Nephrol 1998; 18: 452-455.
- Bruckner DA, Coloma P. Nomenclature for aerobic and facultative bacteria. Clin Infect Dis 1993; 16: 592-593.
- Igra-Segman Y, Chmel H, Cobbs C. Clinical and laboratory characteristics of *Achromobacter xylosoxidans* infection. J Clin Microbiol 1980; 11: 141-145.

Pancitopenia probablemente inducida por metamizol

Pancitopenia; Metamizol.

Sr. Editor: La toxicidad hematológica es un frecuente efecto secundario asociado a la toma de fármacos. De entre las distintas familias farmacológicas implicadas, destacan por su frecuente empleo en la praxis clínica diaria los analgésicos no narcóticos¹. La forma de expresión más frecuente es la agranulocitosis, reacción para la cual se calcula una incidencia anual entre $1,1$ y $6,2 \times 10^{-6}$ y una tasa de mortalidad anual de $0,5$ y 10^{-6} . Aun con diferencias regionales justificables por la distinta frecuencia de uso del fármaco, metamizol es el principio activo más frecuentemente asociado con la aparición de esta discrasia sanguínea. En España, con una tasa de empleo elevada del fármaco, se calcula una incidencia de $5,7 \times 10^{-6}$ casos anuales de agranulocitosis por este analgésico no narcótico^{2,3}. En la agranulocitosis por metamizol se involucran mecanismos in-

munes de tipo hapténico en relación con el metabolito principal 4-metilaminoantipirina, que entre otras manifestaciones provoca daño de las células progenitoras mieloides en pacientes con predisposición genética^{4,5}. Suele existir un corto período de latencia entre la exposición y la manifestación tóxica, lo que hace pensar en un proceso de sensibilización previa⁶. Describimos un caso de pancitopenia inducida por este fármaco, algo extraordinario por cuanto en la búsqueda realizada en MEDLINE, 1975-1999 (palabras clave: *pancytopenia*, *dyscrasia*, *dypirone*, *metamizol*), no hemos encontrado ningún caso de afectación de las tres series hematológicas.

Mujer de 82 años de edad que ingresó para estudio de síndrome constitucional con deterioro cognitivo progresivo e insuficiencia renal con proteinuria y hematuria persistentes en el año previo. La exploración física al ingreso objetivó deterioro del estado general con desorientación temporospatial e intensa bradipsiquia. En la analítica presentaba leucocitos $4,64 \times 10^9/l$ (75,5% neutrófilos segmentados, 9,7% linfocitos, 5,5% monocitos, 0,2% basófilos, 7,2% eosinófilos), hemáticas $3,16 \times 10^{12}/l$, hemoglobina (Hb) 93 g/l, hematócrito (Hcto) 0,28 l/l, volumen corpuscular medio (VCM) 87 fl, plaquetas $180 \times 10^9/\mu l$, VSG 67 mm/h, urea 117 mg/dl, creatinina 3,6 mg/dl, así como proteinuria 8,4 g/24 h y hematuria+++. A las 48 h del ingreso presentó fiebre, siéndole administrado 1 g de metamizol i.v. Horas después, la paciente desarrolló una erupción cutánea papulomaculosa generalizada con intenso prurito y eritema. En analítica de control practicada 11 días después destacaba: leucocitos $2,0 \times 10^9/l$ (66,7% neutrófilos segmentados, 17,7% linfocitos, 12,3% monocitos, 0,1% basófilos, 0,2% eosinófilos), hemáticas $2,67 \times 10^{12}/l$, con 0,2% de reticulocitos ($7,1 \times 10^{12}/l$), Hb 77 g/l, Hcto 0,21 l/l, VCM 81,6 fl y plaquetas $8,0 \times 10^9/l$. Se realizó estudio hematológico con los siguientes resultados: tests de Coombs directo positivo frente a IgG, Coombs indirecto negativo, y ausencia de anticuerpos antiplaquetarios IgG e IgM. Tampoco se detectaron datos sugestivos de hemólisis o coagulación intravascular diseminada. El aspirado de médula ósea esternal reveló una celularidad globalmente disminuida, sobre todo eritrocitaria, con normal gradiente madurativo de la serie granulocítica con ligero refuerzo de granulación, y algunos megacariocitos inmaduros. Ante la persistencia de plaquetopenia grave se administró metilprednisolona 60 mg/24 h i.v., con desaparición de las lesiones cutáneas y progresiva recuperación analítica. Ante la presencia de anticuerpos antinucleares anti-dsADN+, anti-nADN+, anti-ssADN+, y anticuerpos anti-Ro, anti-La, cANCA, pANCA, antimembrana basal y crioglobulinas negativos, se consideró a la paciente portadora de un lupus eritematoso sistémico (LES) con afectación renal. Se añadió azatioprina 50 mg/24 h i.v. al tratamiento, con recuperación de la función renal y del estado general de la paciente. Un mes y medio después del ingreso, la paciente falleció a consecuencia de una sepsis por *Acinetobacter calcoaceticus baumannii*.

El expuesto es un caso de pancitopenia probablemente inducida por la administración de una dosis única de metamizol en una paciente afectada de LES, y que como tal se ha comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV). Si bien es común la existencia de alteraciones hematológicas en el LES, la pancitopenia es un hallazgo extremadamente raro y secundario a déficit de ácido fólico por hemólisis mantenida, autoanticuerpos contra células progenitoras y/o administración de citostáticos⁷. La correlación cronológica, la existencia de la erupción cutánea y el estudio hematológico permiten atribuir con alta probabilidad la pancitopenia a mielotoxicidad por metamizol a través de un mecanismo inmunomediado. Como en la mayoría de casos publicados, hubo un corto período de latencia, comprobándose la exposición previa de la paciente al fármaco. Lo extraordinario de este caso es la afectación de las tres series hematológicas, algo no recogido en