

D. López Saldaña, M. Ibáñez Rubio,
P. Brañas Fernández, F. Rodríguez
Serrano, J.C. López Robledillo

An Esp Pediatr 1998;49:68-70.

Introducción

El síndrome articular, cutáneo y neurológico crónico infantil (CINCA) o enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMI), es un proceso infrecuente de la infancia que debe distinguirse de otras enfermedades, principalmente de la artritis crónica juvenil de inicio sistémico. El síndrome se caracteriza por exantema cutáneo, artritis crónica y afectación del sistema nervioso central (SNC)⁽¹⁻⁶⁾. En el presente trabajo presentamos un caso diagnosticado en nuestra sección.

Observación clínica

Niño de 9 años de edad de raza caucásica cuya madre de 20 años presentó durante el embarazo una infección urinaria que fue tratada con nitrofurantoína, y en el 2º trimestre sufrió una amenaza de aborto recibiendo relajantes uterinos. El parto se produjo por vía vaginal a las 38 semanas de gestación con un PRN de 3,550 kg.

Manifestaciones clínicas: A la semana de vida presentó un exantema maculopapuloso generalizado de apariencia urticarial que ha seguido un curso crónico con numerosas recurrencias (Fig. 1). Estas lesiones se hacían más patentes durante los picos febriles.

A los 20 meses de edad se objetivaron discretos signos inflamatorios en la rodilla derecha que desaparecieron espontáneamente en el transcurso de varios días. Posteriormente ha tenido varios episodios de poliartrosis de grandes articulaciones que han afectado a codos, muñecas, cadera izquierda, rodillas y tobillos con diferente intensidad. Después de varios brotes de artritis, se produjo hipertrofia y deformidad de las rodillas (Fig. 2).

A los 27 meses ingresa en el hospital con fiebre alta y signos meníngeos. En el estudio del LCR se objetivó pleocitosis, resultando estériles los cultivos practicados. Se diagnosticó de meningitis aséptica evolucionando favorablemente en el transcurso de varios días.

El paciente presentaba 3-4 brotes anuales que duraban desde horas a varios días con síntomas generales, fiebre, adenopatías,

Síndrome CINCA. Un proceso sistémico infrecuente



Figura 1. Exantema cutáneo de apariencia urticarial.



Figura 2. Contractura en flexión de ambas rodillas con hipercrecimiento óseo.

hepatoesplenomegalia e hiperemia conjuntival con fotofobia.

El crecimiento del niño experimentó un retraso progresivo. Las curvas de peso y talla han permanecido por debajo del P3 y el P10 respectivamente⁽⁷⁾. Asimismo, el cierre total de fontanelas se produjo entre los 24 y 30 meses de edad. Algunos rasgos morfológicos, como macrocefalia con perímetro craneal de 53 cm ($p > 97$) a los 3 años y de 54,5 cm ($p=97$) a los 6⁽⁷⁾, con frente prominente y facies tosca con raíz nasal en silla de montar se hicieron paulatinamente evi-

Sección de Adolescentes. Servicio de Pediatría. Hospital del Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

Correspondencia: D. López Saldaña. Sección de Adolescentes. Hospital Niño Jesús. C/Menéndez Pelayo 65. 28009 Madrid.

Recibido: Octubre 1997

Aceptado: Enero 1998



Figura 3. Facies tosca con prominencia frontal.

dentales (Fig. 3).

Desde los 6 años presentaba cefaleas periódicas con irritabilidad y vómitos ocasionales. Su capacidad intelectual disminuía progresivamente empeorando su rendimiento escolar. Por otro lado, se apreció ronquera persistente sin otra causa aparente que la justificara.

Laboratorio: desde el comienzo de la enfermedad ha presentado anemia microcítica hipocrómica con cifras de hemoglobina entre 7-9,5 g/dl con ferropenia persistente, leucocitosis mantenida con recuentos siempre inferiores a $200 \times 10^9/L$ sin eosinofilia y trombocitosis con recuentos inferiores a $5.000 \times 10^9/L$. Los reactantes de fase aguda estaban persistentemente elevados (VSG: 30-60 mm/h).

Los parámetros bioquímicos, sistemático de orina, cifras de IgG, IgA e Ig M y C3, C4, y CH50 fueron normales. FR y ANA resultaron negativos. Tanto los recuentos de células T y B, como las respuestas proliferativas a mitógenos (fitohemaglutinina, OKT3 y Pokweed) fueron normales. El tipaje HLA mostraba un fenotipo DR4.

Microbiología: los cultivos de sangre, orina, heces, nasofaringe y líquido sinovial fueron siempre estériles. El Mantoux fue inferior a 5 mm. Las serologías a *Salmonella* sp, *Brucella* sp,



Figura 4. Rótula aumentada de tamaño con alteración de su textura (irregularidad trabeculación): aspecto "en miga de pan".

Toxoplasma gondii, *Mycoplasma hominis*, *Treponema pallidum*, *Coxiella burnetii* y *Rickettsia conorii*, fueron negativas. La serología a virus (Rubéola, VHB, VHA, CMV, VEB, VHZ y VIH) fue negativa.

Valoración oftalmológica: se objetivó hiperemia conjuntival en varias ocasiones sin hallazgos patológicos en cámara anterior ni en fondo de ojo.

Valoración ORL: en los estudios audiométricos se constató una sordera neurosensorial bilateral. No se observaron alteraciones en la exploración ORL que justificaran la ronquera persistente.

Técnicas de imagen: Rx de tórax: normales. Rx rodillas: aumento de partes blandas con rótulas hipertróficas que presentaban osteopenia y textura ósea irregular dando un aspecto en "miga de pan" (Fig. 4). Rx cráneo: retraso cierre fontanela mayor (24-30 meses). Los estudios ecográficos (corazón, abdomen y pelvis) resultaron normales. Se practicó una TAC cerebral que evidenciaba un cuerpo calloso disgenésico y una formación quística en el septum pellucidum sin evidencia de atrofia cerebral.

Estudios histológicos: en la punción-biopsia de médula ósea no se encontraron alteraciones. Se realizaron biopsias de piel y

de un ganglio linfático objetivándose discretos cambios inflamatorios de carácter inespecífico.

Otros estudios: se analizó líquido sinovial de rodilla en varias ocasiones evidenciando discretos signos inflamatorios. El cociente intelectual determinado por el Test de Wais fue de 77 (normal: 90-110). El cariotipo fue 46 XY sin alteraciones cromosómicas.

Tratamiento: inicialmente fué tratado con ácido acetilsalicílico a dosis de 100 mg/kg/día en varias dosis, sin respuesta aparente por lo que se pautó prednisona a dosis de 2 mg/kg/día evidenciando una mejoría importante del cuadro clínico. Con la deprivación progresiva de la dosis se produce un nuevo brote de la enfermedad, por lo que se decidió instaurar tratamiento con metotrexato con dosis que han oscilado entre los 5 y los 10 mg/m² sin apreciar variaciones importantes en el curso de la enfermedad.

Discusión

El síndrome CINCA es un proceso inflamatorio multisistémico de la infancia cuyo origen se desconoce. El inicio de la enfermedad tiene lugar, por lo general, en el período neonatal. Los rasgos característicos son exantema cutáneo, poliartritis crónica y afectación neurológica, siendo habitual la presencia de fiebre y hepatoesplenomegalia, pero durante el curso de la enfermedad pueden afectarse múltiples sistemas^(1-6,8,9).

La erupción cutánea aparece casi inmediatamente después del nacimiento, generalmente se trata de un exantema maculopapular evanescente y típicamente de apariencia urticarial. Los estudios histológicos habitualmente demuestran discretos cambios inflamatorios de carácter inespecífico⁽⁵⁾. La hidradenitis neutrofílica ecrina ha sido propuesta recientemente como distintiva de la enfermedad⁽⁹⁾, pero este hallazgo debe confirmarse con otros casos.

Poco después se inicia una poliartritis recurrente de grandes articulaciones cuya distribución es simétrica y su intensidad variable. Son habituales las contracturas y deformidades con cambios radiológicos típicos debidos a hipercrecimiento óseo con o sin alteraciones cartilaginosas y una trabeculación ósea irregular con periostitis ocasional^(5,10).

El SNC puede afectarse hasta varios años después del inicio. Los hallazgos más característicos son meningitis aséptica recurrente y anomalías del desarrollo del cráneo con macrocefalia y retraso en el cierre de las fontanelas. Los niños presentan cefalea e irritabilidad con o sin vómitos y en el estudio del LCR suele apreciarse pleocitosis. La diferentes técnicas de imagen han documentado, entre otros hallazgos: hidrocefalia, atrofia cerebral, calcificaciones y malformaciones vasculares^(2,5).

Es típico un retraso progresivo del crecimiento, junto al desarrollo de algunos rasgos morfológicos como agrandamiento del cráneo con facies tosca y raíz nasal en silla de montar, acortamiento de manos y pies etc, que, en conjunto, confieren al paciente una "apariencia angelical". La afectación de órganos sensoriales, junto al deterioro del desarrollo intelectual son ha-

llazgos frecuentes^(1,2,5). Conjuntivitis, queratitis, vitritis, uveítis, papiledema, atrofia óptica y coriorretinitis, son otros hallazgos descritos. Cuando se practican estudios audiométricos puede descubrirse una sordera perceptiva. Es frecuente el desarrollo de ronquera sin causa aparente.

No hay hallazgos de laboratorio específicos, pero el desarrollo de una anemia crónica con incremento persistente de los reactanes de fase aguda son característicos. Las diferentes pruebas inmunológicas generalmente son normales. En los estudios histológicos practicados en piel, ganglio linfático, médula ósea etc., es habitual la presencia de discretos cambios inflamatorios inespecíficos.

La etiología y patogenia son desconocidas habiéndose sugerido un origen infeccioso o autoinmune. Aunque se han descrito casos familiares^(1,5) no se ha demostrado asociación con un fenotipo HLA determinado.

El tratamiento es empírico, y se basa en el empleo de antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides e inmunosupresores bien de forma secuencial o en combinación. Los resultados obtenidos han sido muy variables.

El síndrome CINCA presenta rasgos comunes con otras enfermedades caracterizadas por el desarrollo de artritis crónica, fundamentalmente con la artritis crónica juvenil de inicio sistémico, pero la temprana aparición de las manifestaciones clínicas, junto al desarrollo de rasgos morfológicos característicos y la afectación neurológica hacen posible la caracterización de un proceso inflamatorio sistémico con identidad propia.

Bibliografía

- 1 Ansell BM, Bywaters EGL, Elderkind FM. Familial arthropathy with rash, uveitis, and mental retardation. *Proc R Soc Med* 1975; **68**:584-585.
- 2 Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *J Pediatr* 1981; **99**:79-83.
- 3 Hassink SG, Goldsmith DP. Neonatal onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 1983; **26**:668-673.
- 4 Yarom A, Rennebohm RM, Levinson JE. Infantile multisystem inflammatory disease: A specific syndrome?. *J Pediatr* 1985; **106**:390-396.
- 5 Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, et al. A Chronic, Infantile, Neurological, Cutaneous and Articular (CINCA) Syndrome. A Specific Entity Analysed in 30 Patients. *Scand J Rheumatology* 1987;(Suppl) **66**:57-68.
- 6 Mallouh A, Abu-Osba YK, Talab Y. Infantile-Onset Arthritis and Multisystem Inflammatory Disease: "A New Syndrome". *J Pediatr Orthop* 1987; **7**:227-230.
- 7 Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL y col. Curvas y tablas de crecimiento. Madrid: Garsi, 1988:5-8,12.
- 8 Torbiak RP, Dent PB, Cockshott WP. NOMID a neonatal syndrome of multisystem inflammation. *Skeletal Radiol* 1989; **18**:359-364.
- 9 Huttenlocher A, Frieden IJ, Emery H. Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease. *J Rheumatol* 1995; **22**:1171-1173.
- 10 Kaufman RA, Lovell DJ. Infantile onset multisystem inflammatory disease: Radiology findings. *Radiology* 1986; **160**:741-746.