



ORIGINAL

Alteraciones inmunológicas asociadas a parotiditis crónica recurrente juvenil



Antonio David Hidalgo-Santos, Rubén Gastón-Téllez, Begoña Ferrer-Lorente, Raquel Pina-Pérez y Manuel Oltra-Benavent*

Servicio de Pediatría, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

Recibido el 27 de marzo de 2020; aceptado el 26 de agosto de 2020

Disponible en Internet el 29 de septiembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Parotiditis recurrente juvenil;
Enfermedad inmunológica;
Celiaquía;
Déficit de IgA;
Síndrome de Sjögren.

Resumen

Introducción: La parotiditis crónica recurrente juvenil es una enfermedad infrecuente de causa desconocida. Existe un creciente interés por su etiología autoinmune y su relación con disfunciones de la inmunidad celular y humoral aunque no existe un protocolo consensuado de investigaciones complementarias para su estudio. Se presenta una serie consecutiva de casos donde se investigan las alteraciones inmunes y trastornos autoinmunes asociados, proponiendo un algoritmo de estudio.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes que presentaron parotiditis crónica recurrente juvenil durante el periodo de 2013 a 2016 y seguimiento de al menos 2 años. Tras su diagnóstico clínico y ecográfico se realizaron de forma sistemática exámenes complementarios para investigación de patologías infecciosas, inmunes y autoinmunes asociadas.

Resultados: De un total de 36 pacientes con criterios de inclusión, se encontraron 16 (44%) con alguna alteración analítica de carácter inmunológico inespecífico (ANA positivo, IgG elevada, factor 4 del complemento bajo) o asociada a un diagnóstico específico como ocurrió en 11 pacientes: déficit selectivo de IgA (2), síndrome de Sjögren asociado o no a lupus eritematoso sistémico (3), celiaquía asociada o no a diabetes mellitus (4), tiroiditis de Hashimoto (1) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (1).

Conclusión: La parotiditis crónica recurrente juvenil puede considerarse un signo centinela de otras enfermedades de etiología inmunológica/autoinmune cuyo diagnóstico, seguimiento y tratamiento precoz puede mejorar su pronóstico. La etiología infecciosa vírica, exceptuando el VIH, no es prioritaria en el estudio de recurrencias.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: oltra.benavent@gmail.com (M. Oltra-Benavent).

KEYWORDS

Parotitis Juvenile recurrent;
Immunological diseases;
Celiac disease;
IgA deficiency;
Sjögren's syndrome

Immune disorders associated with juvenile recurrent chronic parotitis**Abstract**

Introduction: Juvenile recurrent chronic parotitis is a rare disease of unknown cause. There is a growing interest in its autoimmune aetiology and its relationship with dysfunctions of cellular and humoral immunity, although there is no agreed protocol for complementary investigations for its study. A consecutive series of cases is presented where the immune alterations and associated autoimmune disorders are investigated, proposing a study algorithm.

Patients and methods: A retrospective study was carried out on patients who had juvenile recurrent chronic parotitis during the period from 2013 to 2016 and a follow-up of at least 2 years. After its clinical and ultrasound diagnosis, complementary examinations were systematically carried out to investigate infectious, immune, and autoimmune diseases.

Results: Of a total of 36 patients with inclusion criteria, 16 (44%) were found with some analytical alteration of a non-specific immunological nature (positive ANA, high IgG, low complement factor 4), or associated with a specific diagnosis, as occurred in 11 patients: Selective IgA deficiency (2), Sjögren's syndrome associated or not with systemic lupus erythematosus (3), coeliac disease associated or not with diabetes mellitus (4), Hashimoto's thyroiditis (1), and acquired immunodeficiency syndrome (1).

Conclusion: Juvenile recurrent chronic parotitis can be considered a sentinel sign of other diseases of immunological/autoimmune aetiology for which the diagnosis, monitoring and early treatment can improve its prognosis. Viral infectious aetiology, with the exception of HIV, is not a priority in the study of recurrences.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La parotiditis crónica recurrente juvenil (PCRJ) se define como una inflamación parotídea de naturaleza no obstructiva y no supurativa. Se presenta como una tumefacción uni- o bilateral, con dos o más episodios antes de la pubertad. Suelen acompañarse de dolor, eritema y fiebre de menos de una semana de evolución, que ceden habitualmente con tratamiento sintomático y se separan por intervalos de tiempo asintomáticos¹⁻⁴. Aunque el rango de edad de su presentación es amplio, de los 2 a los 14 años, presenta dos picos de aparición entre los 2 y 5 años, y alrededor de los 10 años, siendo más frecuente en varones. Su diagnóstico es clínico siendo confirmado habitualmente por los hallazgos ecográficos compatibles con sialectasia⁵ y una vez descartadas otras causas como malformaciones ductales, litiasis del conducto de Stenon, parotiditis epidémica o bacteriana aguda, tumores de la glándula y enfermedades sistémicas de etiología alérgica o autoinmune.

Aunque la PCRJ es la segunda causa más común de enfermedad de las glándulas salivares después de la parotiditis epidémica, se trata de una enfermedad infrecuente cuya etiopatogenia, probablemente multifactorial, sigue desconocida. Clásicamente, en la bibliografía ha sido identificada en asociación al síndrome de Sjögren (SS), hipogammaglobulinemias, déficit de IgG3, déficit de IgA¹ y como reconocida entidad en la infección por VIH⁶. Su presentación clínica puede formar parte de una enfermedad inmunológica subyacente, por lo que existe un creciente interés en la etiología autoinmune del proceso y su relación con disfunciones de la inmunidad celular

y humoral, aunque no existe un protocolo consensuado de investigaciones complementarias en el momento del diagnóstico.

Aportamos una serie consecutiva de casos de PCRJ con una elevada asociación a alteraciones inmunes, sobre todo SS, celiaquía y déficit de IgA, que corroboraría esta hipótesis. Proponemos, finalmente, una sistemática de estudio ante un caso de PCRJ derivada de los resultados y de la revisión bibliográfica.

Pacientes y métodos

El objetivo del estudio fue analizar las alteraciones en los parámetros analíticos de origen inmune y los diagnósticos clínicos relacionados, en asociación a la PCRJ.

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes remitidos a consulta externa de un hospital terciario con diagnóstico inicial de parotiditis crónica recidivante juvenil, definida como 2 o más episodios de parotiditis clínica uni- o bilateral de causa no obstructiva ni supurativa en niños de 1 a 14 años. Se revisaron los pacientes atendidos, de forma consecutiva, durante los años 2013 a 2016 inclusive, con un tiempo mínimo de seguimiento de 2 años tras el diagnóstico. En todos se confirmó la afectación parotídea por los hallazgos ecográficos compatibles: aumento de la glándula parotídea de forma heterogénea con alteración de su ecoestructura, unilateral o bilateral, con áreas nodulares hipoecoicas de 2 a 4 mm y/o hiperemia en estudio doppler, que representan sialectasias o infiltración linfocítica⁵. No se realizó resonancia magnética nuclear para su diagnóstico en ningún caso.

Tabla 1 Exámenes complementarios solicitados en parotiditis crónica recurrente

Hemograma, bioquímica básica, PCR y VSG.
Factor reumatoide
Cuantificación de inmunoglobulinas C3, C4
Anticuerpos antitransglutaminasa (AATG) IgA (IgG en déficit de IgA)
Anticuerpos antiendomiso (EMA)
Autoanticuerpos: antinucleares (ANA) y extraíbles del núcleo (ENA)
Serología vírica (CMV, VEB, VIH, enterovirus, <i>Mycoplasma</i> , herpes, parotiditis)
Mantoux
Ecografía parotídea
Test del sudor*
Radiografía de tórax*

* Solo ante sospecha clínica o Mantoux positivo.

Fuente: Concheiro et al.¹.

Se recogieron un conjunto de datos clínicos mínimos como edad de presentación, sexo, episodios previos de parotiditis y afectación uni- o bilateral para posterior comparación de homogeneidad con otras series publicadas, no siendo el objetivo del estudio.

Se registraron los hallazgos analíticos y de otras exploraciones complementarias, practicadas según protocolo adaptado a nuestro medio en base a una serie publicada por Concheiro et al.¹ (tabla 1). En los casos con alteraciones analíticas iniciales sugestivas de patología asociada se completó el estudio con otros análisis y exploraciones complementarias para confirmación del diagnóstico. Tras finalizar el periodo de seguimiento se registraron los diagnósticos asociados a cada caso y se estableció el diagnóstico final de parotiditis crónica recidivante juvenil en aquellos casos donde no se identificó ningún otro proceso patológico.

Se obtuvieron, de forma retrospectiva, los resultados de serología vírica (citomegalovirus, virus de Epstein Barr, enterovirus, parotiditis, adenovirus y *Mycoplasma*) del primer episodio de parotiditis atendido en urgencias, en aquellos casos en que se practicó a criterio del facultativo.

El análisis de datos fue descriptivo con porcentajes, media y rango mediante Microsoft Excel versión 14.0.

El proyecto de investigación fue autorizado por el Comité Ético y Científico de Investigación La Fe con registro 2019-303-1.

Resultados

Se analizaron un total de 36 casos que cumplieron los criterios de inclusión. En todos se pudo realizar el seguimiento completo de al menos 2 años y hasta un máximo de 6 años a la finalización del estudio. En la tabla 2 se describen las características epidemiológicas básicas de los pacientes.

En 16 de 36 (44,4%) se encontró alguna alteración analítica de carácter inmunológico ya fuera de tipo inespecífico o relacionada con un diagnóstico final asociado específico, como ocurrió en 11 de ellos (tabla 3). En el resto, 20 casos, la analítica fue normal y no hubo diagnósticos asociados.

Tabla 2 Características clínicas. N = 36

Hombre/mujer	22/14
Edad años: media (rango)	6,3 (1-14)
Episodios de parotiditis previos: media (rango)	3 (2-11)
Unilateral/bilateral	23/13
Síntomas asociados (fiebre y eritema): n (%)	9 (25%)
Ecografía diagnóstica: n (%)	36 (100%)

El análisis retrospectivo de las serologías víricas practicadas en el primer episodio de parotiditis solo pudo obtenerse en 4 casos, siendo IgM e IgG positivas para *Mycoplasma pneumoniae*, adenovirus, enterovirus y virus de Epstein-Barr, respectivamente. El estudio de serología vírica a partir del 2.º episodio de PCRJ se realizó en todos los pacientes. No hubo ningún caso positivo para IgM. En un caso la serología de VIH fue positiva, con carga viral detectable y diagnóstico final de sida. En todos los casos la serología para virus de la parotiditis fue negativa para IgM y positiva para IgG, confirmando vacunación correcta según calendario oficial. El análisis retrospectivo de la serología vírica practicada en el primer episodio de parotiditis solo pudo obtenerse en 4 casos, todos ellos con serología IgM e IgG, ambas positivas para *Mycoplasma pneumoniae*, adenovirus, enterovirus y virus de Epstein-Barr, respectivamente.

No se encontró ningún caso con Mantoux positivo, y los test del sudor y radiografía de tórax practicados por sospecha clínica fueron normales.

Los diagnósticos finales asociados fueron confirmados y controlados por los especialistas respectivos, según los criterios diagnósticos vigentes: gastroenterología, reumatología, infectología e inmunodeficiencias y endocrinología pediátricas. Los pacientes con diagnóstico final aislado de PCRJ siguieron control por parte de Pediatría general y Atención primaria, ningún caso precisó tratamiento quirúrgico o con infiltración intraductal durante el periodo de seguimiento, manteniéndose bajo tratamiento conservador en los episodios recidivantes.

Discusión

Desde el punto de vista demográfico nuestra serie de pacientes no se diferencia de otras series pediátricas publicadas¹⁻⁴. Sin embargo, la prevalencia de alteraciones inmunológicas, así como el diagnóstico final de enfermedades autoinmunes partiendo de la PCRJ como signo centinela es claramente superior, tratándose de una serie consecutiva en un periodo de 4 años.

Aunque la RMN ha sido descrita como una técnica útil en el diagnóstico y seguimiento⁷, en nuestro estudio el diagnóstico se basó en la detección de imagen patológica mediante ecografía parotídea de alta resolución, considerada de primer nivel por su sensibilidad⁵. Nuestro diagnóstico está basado en la imagen patológica utilizando ecografía parotídea de alta resolución, la cual se considera como de primer nivel por su sensibilidad en la detección de anomalías en las glándulas salivares⁵. Sin embargo, este criterio de selección podría ser discutido por algún autor que confiere mayores ventajas diagnósticas y en el seguimiento a la RMN⁷.

Tabla 3 Hallazgos inmunológicos positivos y diagnóstico final

N	Sexo	Edadaños	ANA (IFI) Patrón AC	Igs	AATG EMA	Otros	Diagnósticos
2	M	6					PCR
3	H	4		IgA < 7 mg/dL		C4: 9 mg/dL	Déficit IgA
4	M	13	1/120 AC-2	IgG 1450 mg/dL IgG 1370 mg/dL			PCR
5	M	12	1/640 AC-1	IgG 2530 mg/dL		FR +, C4: 9 mg/dL Anti-DNAc + Anti-SSA/Ro + Anti-SSB/La +	Sdr. Sjögren LES
6	M	4	1/40 AC-2		AATG > 128 U/mL EMA +		Celiaquía
7	H	4		IgA < 7 mg/dL			Déficit IgA
8	M	4	1/1280 AC-2				Sdr. Sjögren
10	H	9	1/80 AC-2				PCR
18	M	14	1/40 AC-2				PCR
25	H	3				Ac VIH + CV VIH +	sida
27	H	3			AATG 34 U/mL EMA +		Celiaquía potencial
29	H	6				TSH elevada Antiperoxidasa 140 U/mL	Tiroiditis Hashimoto
32	M	12	1/640 AC-2			Anti-SSA/Ro + Anti-SSB/La +	Sdr. Sjögren
33	M	6	1/80 AC-22		AATG > 128 U/mL EMA +		Celiaquía
34	M	1	1/80 AC-15,16,17	IgG 1410 mg/dL			PCR
36	H	6			AATG > 128 U/mL EMA +	Anti-GAD + Anti-IA2 +	Celiaquía Diabetes

AATG: anticuerpos antitransglutaminasa tipo IgA; ANA (IFI): anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta; Anti-GAD: anticuerpos antiglutamato decarboxilasa; Anti-IA2: anticuerpos antitirosina fosfatasa; C4 bajo: fracción del complemento C4 < 10; CV: carga viral; EMA: anticuerpos antiendomiso; FR: factor reumatoide; IgA baja: menor de 6 mg/dL; IgG elevada: valor mayor del máximo para su edad; Igs: inmunoglobulinas; LES: lupus eritematoso sistémico; Patrón AC: <https://www.ANAPatterns.org>; PCR: parotiditis crónica recidivante aislada.

Descartadas como causa la infección tuberculosa y la fibrosis quística, dada la baja prevalencia actual y el hallazgo negativo de la prueba de tuberculina, test del sudor y radiografía de tórax, así como la negatividad de la serología vírica para infección aguda, exceptuando el VIH, la prioridad se centraría en los estudios inmunológicos y de autoinmunidad cuyos hallazgos pasamos a discutir por apartados.

Etiología vírica

El hallazgo de la serología VIH positiva en nuestra paciente de 3 años de edad, asintomática por otra parte, y nacida

en otro país con deficiente control serológico durante la gestación, junto con la positividad de la serología VIH en la madre, confirmó la transmisión vertical y, por tanto, la progresión lenta de la enfermedad, con CD4 normal al diagnóstico y nivel leve de inmunosupresión. Es conocido que la afectación parotídea en la infección por VIH se presenta en estadios precoces de la infección, incluso sin presentar inmunosupresión lo que le confiere un papel fundamental como lesión centinela para su sospecha. Su etiología no está aclarada y algunos autores proponen una teoría autoinmune o inflamatoria crónica frente a la propiamente infecciosa⁶. Siendo más frecuente en niños que en adultos, su evolución tiende a ser benigna como en nuestra paciente. Ante el hallazgo de una PCRJ no debe olvidarse la investigación

de VIH, sobre todo en niños procedentes de otros países con serología materna desconocida, o en hijos de madre con control serológico exclusivo en el primer trimestre de la gestación.

La serología vírica para otros virus no VIH realizada en los episodios recurrentes de parotiditis⁸ no mostró ningún resultado positivo para infección aguda por lo que su determinación no sería prioritaria en la evaluación de la PCRJ por carecer de relación etiológica temporal con dichos episodios. Sin embargo, el hallazgo de serología vírica IgM positiva en el primer episodio de parotiditis de 4 de nuestros pacientes en los que se determinó de forma esporádica no programada, plantea la hipótesis de que una agresión vírica inicial desencadenaría unas alteraciones inmunológicas capaces de prorrogar los episodios recurrentes inflamatorios posteriores hasta su desaparición espontánea con la pubertad⁹.

En adultos también se ha publicado la posible relación entre silaloadenitis SS-like e infección crónica por hepatitis C¹⁰.

Déficit de IgA

El hallazgo de 2 casos de déficit selectivo de IgA en nuestra serie podría deberse a la casualidad dada la elevada prevalencia descrita de dicho déficit en la población normal (1/400 a 1/3000 en donantes). Sin embargo, Fazekas et al.¹¹ identifican 5 casos de un total de 17 pacientes con PCRJ. Aunque reconoce que no se ha establecido previamente una clara asociación, hace referencia al interés creciente por las alteraciones inmunológicas en los pacientes con PCRJ y a la publicación de algunos casos aislados con déficit selectivo de IgA. Posteriormente, otros autores también describen casos aislados de esta asociación^{12,13}. En la práctica clínica, la PCRJ podría considerarse como un indicador de una posible deficiencia selectiva de IgA y, consecuentemente, de las alteraciones e implicaciones clínicas asociadas a la misma, como déficits selectivos de subclases de IgG, inmunodeficiencia variable común, infecciones sinopulmonares recurrentes, enfermedades gastrointestinales especialmente celiacía, neurológicas, autoinmunes e incluso malignidad. Los valores de subclases de IgG de nuestros 2 pacientes fueron normales o elevados, y durante su seguimiento y estudio no se observó asociación alguna a otras patologías.

Celiacía

En el artículo de Concheiro et al.¹, del cual tomamos como referencia el protocolo de exploraciones analíticas y complementarias para nuestro estudio, se incluye la petición de serología para celiacía, aunque se refiere a la asociación de la PCRJ con la sialidosis producida por la malnutrición secundaria a la enteropatía por gluten así como a otras enfermedades como la fibrosis quística o la diabetes mellitus. Sin embargo, ninguno de nuestros 3 pacientes con diagnóstico de celiacía (uno de ellos con diagnóstico de diabetes mellitus 10 meses después) confirmado por biopsia intestinal con atrofia de vellosidades (tipo III) y otro con vellosidades normales pero con serología antitransglutaminasa y antiendomiso persistentemente

positivas (potencial), presentó ningún grado de desnutrición. Tras dieta exenta de gluten siguieron presentando episodios de parotiditis en los siguientes 2 años. La posible presentación monosintomática de la celiacía en forma de PCRJ no ha sido descrita previamente. Solo hemos encontrado una publicación del año 1983¹⁴ referida a una paciente de 13 años con PCRJ y atrofia vellositaria intestinal que se recupera tras dieta exenta de gluten, y asociado a déficit selectivo de IgA, elevación de ANA, dermatitis atópica, fiebre del heno y blefaritis, diagnosticada finalmente de enteropatía por gluten, y en la que se reducen los episodios de parotiditis tras dieta exenta. La única referencia a su estado nutricional es un retraso del crecimiento a los 11 años de edad, iniciando los episodios de parotiditis un año después. El autor interpreta los hallazgos como alteraciones inmunológicas asociadas a PCRJ y no como secundarias a su desnutrición. Posteriormente Gungor et al.¹⁵ presentan un caso de PCRJ asociado a síndrome de Sjögren y hace una revisión bibliográfica de casos asociados a enfermedades inmunológicas entre los que incluye el caso de celiacía de Friis et al.¹⁴.

Nuestros hallazgos sugieren que la PCRJ podría igualmente ser un nuevo indicador para descartar celiacía monosintomática. En base a los estudios previos, el despistaje sistemático de enfermedad celíaca podría ser útil en estos pacientes por su posible asociación con esta entidad. El estudio sistemático de serología de celiacía en estos pacientes podría establecer esta inédita asociación como no casual en futuras series.

Síndrome de Sjögren

El SS es una enfermedad autoinmune progresiva que afecta a las glándulas exocrinas principalmente a las salivares y lagrimales, presentándose como xerostomía y xeroftalmía. Aunque su diagnóstico es frecuente en adultos, la presentación en la edad pediátrica es rara y, a menudo incompleta siendo frecuente la aparición de parotiditis recurrente como signo centinela. En un estudio multicéntrico de 40 pacientes pediátricos con diagnóstico de SS primario la manifestación inicial más común fue la PCRJ, presente en el 72,5% de los casos, siendo el resto de signos y síntomas no específicos¹⁶. Los mismos autores revisan otras series de casos más pequeñas previamente publicadas y de características similares. Al igual que en nuestros pacientes, todos presentan elevación de marcadores de autoinmunidad, especialmente ANA, anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La, factor reumatoide e hipergammaglobulinemia. Nuestra paciente número 5 (tabla 3) presentó, además, positividad para anticuerpos anti-DNAc, C4 disminuido, leucopenia, anticoagulante lúpico positivo y desarrollo de artritis en más de 2 articulaciones, con lo que se estableció el diagnóstico de Sjögren secundario o asociado a lupus eritematoso sistémico (LES). La paciente número 8 (tabla 3) solo presentó elevación de ANA (1/1280) e hipergammaglobulinemia, con gammagrafía parotídea compatible con SS en sus estadios iniciales. La ausencia de otros signos y síntomas, así como la negatividad de otros marcadores inmunológicos característicos de SS podrían explicarse por la corta edad al diagnóstico (4 años), al contrario que la media de las series publicadas (9,4-10,7 años)¹⁷⁻¹⁹. La heterogeneidad de criterios diagnós-

ticos y la ausencia de su validación en la edad pediátrica hacen difícil el diagnóstico de SS en edades tempranas, precisando otras exploraciones complementarias como la gammagrafía o la biopsia de glándulas salivares así como un seguimiento más prolongado. Gungor et al.¹⁵ describen un caso con episodios de parotiditis recidivantes desde los 2 años de edad y que fue diagnosticado de SS a los 4 años de edad a pesar de no cumplir completamente los criterios de clasificación del Grupo de Consenso Americano-Europeo, como ocurre en otras series de casos publicadas. Nuestros hallazgos sugieren, una vez más, la importancia de investigar marcadores de autoinmunidad en los pacientes con PCRJ, incluso en menores de 5 años, al contrario de lo que propone Concheiro et al.¹, dada la importancia de un diagnóstico precoz de SS para su seguimiento y tratamiento por el especialista en reumatología.

Otras alteraciones inmunológicas

En un total de 20 pacientes de nuestra serie no se encontró ninguna alteración analítica de carácter inmune, siendo el diagnóstico final, tras un periodo variable de seguimiento, de PCRJ sin patología asociada. En los 16 pacientes restantes 10 de ellos ya se han descrito en los apartados anteriores correspondientes, y en los 6 restantes se encontró de forma aislada títulos positivos de ANA (1/40 a 1/120) con o sin hipergammaglobulinemia, C4 disminuido y anticuerpos antiperoxidasa positivos en uno de ellos, con TSH elevada y diagnóstico final de tiroiditis de Hashimoto. Excepto en este último paciente, no se pudo establecer una patología autoinmune definida en ninguno de los otros 5, quedando como diagnóstico final la PCRJ de forma aislada.

En las series publicadas con mayor número de pacientes Concheiro et al.¹ encuentran una elevación de IgE en 2 casos y un valor disminuido de IgA en 1 caso, de un total de 30 con criterios de PCRJ. En ningún caso hubo patología autoinmune asociada. Leerdam et al.³, de un total de 50 pacientes pediátricos identificados retrospectivamente en un periodo de 21 años encuentran dos pacientes con ANA aumentado, uno de ellos con positividad de anticuerpos antitiroglobulina, y un paciente con valores en el límite bajo de IgG e IgM. Estos hallazgos están sesgados por el bajo porcentaje de casos en el que se solicitó estudio de inmunoglobulinas (35,8%) y autoinmunidad (24,5%). En otros 3 casos se estableció el diagnóstico de hipogammaglobulinemia congénita en 2, y SS con ANA, factor reumatoide y anti-Ro positivos, en uno. Papadopoulou-Alataki et al.⁴ en un estudio retrospectivo de 33 pacientes en 4 años, no encuentra ninguna positividad para autoanticuerpos ni evidencia de enfermedad autoinmune. Solo encuentra un paciente con déficit selectivo de IgA y otro con déficit aislado de IgG4.

En nuestra serie no podemos aportar datos sobre valores de IgE ni subclases de IgG ya que no se incluyeron de forma sistemática en el protocolo de estudio. Tampoco podemos concluir que las alteraciones autoinmunes e inmunológicas aisladas sean más frecuentes que en la población normal al no disponer de grupo control y tratarse de una serie con escasos pacientes, aunque en conjunto los diagnósticos finales relacionados con autoinmunidad sí representen una prevalencia mayor.

Tabla 4 Propuesta de estudio sistemático de la parotiditis crónica recurrente juvenil, a cualquier edad

Análisis y exploraciones complementarias de primer nivel

Hemograma y bioquímica básica
Ecografía parotídea al diagnóstico y de seguimiento
Autoanticuerpos: ANA y ENA
Serología celiacía
Cuantificación de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA)
Factor reumatoide
Serología VIH

Análisis y exploraciones complementarias de segundo nivel, según clínica y evolución

Subclases de IgG
IgE total
Fracciones del complemento
Poblaciones linfocitarias
Anticuerpos antitiroideos
Mantoux/Quantiferón/radiografía de tórax
Test del sudor
Serología virus hepatitis C
Gammagrafía/biopsia parotídea
Resonancia magnética nuclear

En un estudio prospectivo de casos y controles, Wu et al.²⁰ estudian la función inmune en 100 pacientes pediátricos en cada grupo, encontrando diferencias significativas con CD4 inferiores y CD8, IgG, IgE, IgA, C3 superiores en el grupo de pacientes respecto al grupo control. En su opinión los pacientes con PCRJ presentan una alteración inmune en contraste con la población normal, consistente en una supresión de la función inmune celular y en una inadecuada expresión inmune humoral. Los autores proponen que la inmunoterapia dirigida a mejorar la función inmune celular y como consecuencia la inmunidad tanto sistémica como parotídea local sería prioritaria en estos pacientes.

Finalmente López Picó et al.²¹ aportan una asociación, no descrita previamente, en una niña de 9 años con PCRJ y déficit de células natural killer, sin embargo, dada la evolución benigna del proceso, no recomiendan su determinación de forma sistemática.

Conclusiones

La PCRJ puede considerarse un signo centinela de otras enfermedades inmunológicas o autoinmunes cuyo diagnóstico y tratamiento precoz mejoraría su pronóstico. Debería llevarse a cabo una investigación sistemática de estas patologías en todos los casos (tabla 4). Salvo la infección por VIH, el estudio de la etiología infecciosa aguda no debería ser prioritario.

Por último, los casos de PCRJ sin enfermedad autoinmune asociada, con o sin alteraciones analíticas inmunológicas inespecíficas, podrían ser subsidiarios de futuros estudios de inmunidad celular y humoral, con implicaciones sobre su tratamiento, aunque dada su naturaleza benigna y la tendencia hacia la resolución espontánea en la pubertad, solamente se plantearía en casos con recidivas frecuentes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Concheiro A, Bellver E, Garrido R, García-Tornel S. Parotiditis crónica recurrente juvenil. *An Esp pediatr.* 2000;53:353:418–21.
2. Isaacs D. Recurrent parotitis. *J Paediatr Child Health.* 2002;38:92–4.
3. Leerdam CM, Martin HCO, Isaacs D. Recurrent parotitis of childhood. *J Paediatr Child Health.* 2005;41:631–4.
4. Papadopoulou-Alataki E, Chatziavramidis A, Vampertzi O, Alataki S, Konstantinidis I. Evaluation and management of juvenile recurrent parotitis in children from northern Greece. *Hippokratia.* 2005;19:356–9.
5. Sodhi KS, Bartlett M, Prabhu NK. Role of high resolution ultrasound in parotid lesions in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75:1353–8.
6. Estrada JH, Escobar DN. Manifestaciones orales de la infección por VIH/sida en niños y adolescentes: aspectos clínicos, epidemiología y pautas de tratamiento. *Univ Odontol.* 2011;30:37–50.
7. Huisman T, Holzmann D, Nadal D. MRI of Chronic recurrent parotitis in childhood. *J Comput Assist Tomogr.* 2001;25:269–73.
8. Schreiber A, Hershman G. Non-HIV viral infections of the salivary glands. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.* 2009;21:331–8.
9. Smatti MK, Cyprian F, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and autoimmunity: a review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses.* 2019;11:762.
10. Carrozzo M. Oral diseases associated with hepatitis C virus infection Part I: sialadenitis and salivary glands lymphoma. *Oral Dis.* 2008;14:123–30.
11. Fazekas T, Wiesbauer P, Schroth B, Pötschger U, Gadner H, Heitger A. Selective IgA deficiency in children with recurrent parotitis of childhood. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:461–2.
12. Akar HH, Patiroglu T, Duman L. A selective IgA deficiency in a boy who presented recurrent parotitis. *Eur J Microbiol Immunol.* 2014;4:144–6.
13. Shkalim V, Monselise Y, Mosseri R, Finkelstein Y, Garty BZ. Recurrent parotitis in selective IgA deficiency. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:281–3.
14. Friis B, Karup F, Schiodt M, Wiik A, Hod L, Andersen V. Immunological studies in two children with recurrent parotitis. *Acta Paediatr Scand.* 1983;72:265–8.
15. Gungor HE, Bastug F, Aslaner H, Dundar MA, Torun YA. A boy with Sjogren's syndrome and recurrent parotitis who presented with suspicious of allergic and immunological disease: review of the literature. *Int J Clin Pediatr.* 2014;3:59–62.
16. Cimaz R, Casadei A, Rose C, Bartunkeva J, Sediva A, Falcini F, et al. Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multi-centre survey. *Eur J Pediatr.* 2003;162:661–5.
17. Baszis K, Toib D, Cooper M, French A, White A. Recurrent parotitis as a presentation of primary pediatric Sjögren syndrome. *Pediatrics.* 2012;129:e179–82.
18. Flaitz CM. Parotitis as the initial sign of juvenile Sjögren's syndrome. *Pediatric Dentistry.* 2001;23:140–2.
19. Virdee S, Greenan-Barrett J, Ciurtin C. A systematic review of primary Sjögren's syndrome in male and paediatric populations. *Clin Rheumatol.* 2017;36:2225–36.
20. Wu S, Shi H, Cao N, Ye L, Yu C, Zheng L. The correlation of immunologic derangement and juvenile recurrent parotitis: an investigation of the laboratory immunological observation. *Acta Oto-laryngologica.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1080/00016489.2018.1515498>.
21. López E, Vila L, Cacharron T, Moreno A. Juvenil recurrent parotitis and natural killer cells deficiency. *Ann Pediatr.* 2012;77:216–7.