

INMUNOLOGÍA CLÍNICA CASOS CLÍNICOS AUTOINMUNIDAD IV

EDITORES

Fernández Pereira, Luis
Carrasco Sayalero, Ángela
Martínez Becerra, María José
Martínez Cáceres, Eva
Ocaña Pérez, Esther
Plaza López, Aresio
Prada Iñurrategui, Álvaro José
Rojo Amigo, Ricardo



Inmunología clínica. Casos clínicos en autoinmunidad IV

GRUPO ESPAÑOL AUTOINMUNIDAD (GEAI)
SOCIEDAD ESPAÑOLA INMUNOLOGÍA (SEI)



Patrocinado por:



Copyright 2017 de Grupo Español de Autoinmunidad (GEAI).

Reservados todos los derechos

El contenido de esta obra no puede ser reproducido ni transmitido total o parcialmente de forma alguna, por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo la fotocopia y la grabación, ni mediante cualquier sistema para conservar o recuperar información, sin la autorización escrita del titular del copyright.

Edición Abril 2017

Depósito legal: B-10524-2017

ISBN: 978-84-697-2571-9

Editado por Luis Fernández Pereira, Ángela Carrasco Sayalero, María José Martínez Becerra, Eva Martínez-Cáceres, Esther Ocaña Pérez, Aresio Plaza López, Álvaro José Prada Iñurrategui, Ricardo Rojo Amigo.

Impreso en Comgrafic, S.A.

Patrocinado por Menarini Diagnósticos S.A.

A Rita Álvarez Doforno
In Memoriam

PRÓLOGO

Alcanzamos con éste los cuatro volúmenes de “Casos Clínicos en Autoinmunidad”. Creemos por tanto consolidada la iniciativa de recopilar para cada Congreso Nacional de la Sociedad Española de Inmunología los casos más interesantes en nuestro campo y esperamos que se mantenga por muchos años. La progresión en el número de casos en las sucesivas ediciones ha sido creciente y podemos considerarla todo un éxito. Hemos pasado de los 17 casos del primer volumen a 19, 24 y 33 capítulos en esta última edición.

La complejidad de las aportaciones también es creciente. En este número por ejemplo aparecen 4 pacientes con enfermedades autoinmunes asociadas a Inmunodeficiencias Primarias (IDPs). También pacientes en los que se detectan mutaciones asociadas a enfermedades autoinflamatorias o IDPs. Otros 2 con enfermedades pluriglandulares y varios con asociaciones más o menos atípicas de patologías autoinmunes. También casos complejos con escleritis y uveítis. Los más numerosos, quizás por ser los más novedosos para los laboratorios de autoinmunidad, son los que presentan afectación neurológica (11) o del grupo de las miositis (5). Muchos de ellos como manifestación paraneoplásica. A pesar de ello, nos gustaría aclarar, que patologías clásicas como las enfermedades autoinmunes sistémicas, digestivas o endocrinas, si están bien discutidas, tienen perfecta cabida tanto en éste como en futuros volúmenes.

Esta es una iniciativa docente, básicamente para que los Residentes de Inmunología tengan la oportunidad de escribir lo que muchas veces es su primer artículo científico. Por ello permitidme alguna crítica constructiva. Cuando hacemos una historia clínica utilizamos, por cuestión de tiempo, un lenguaje telegráfico, pero cuando escribimos un artículo para publicar el lenguaje debe ser más cuidado. Por tanto “no fiebre, no tos, no expectoración, no asma” debe escribirse como “el paciente no refería al ingreso tos ni expectoración, ni presentaba fiebre o sibilancias”, por ejemplo. Por otro lado en el diagnóstico diferencial no aporta nada dar un enorme listado de enfermedades como en los tratados de Medicina Interna. Se debe discutir realmente con que enfermedades nos planteó dudas nuestro caso y por qué concluimos con un diagnóstico y no otro.

Queremos concluir con nuestro agradecimiento a los Residentes por el entusiasmo con que han recibido esta iniciativa y los tutores y resto de autores por el esfuerzo realizado, con unos tiempos muy acotados, con el fin de tener impresos los libros en pocas semanas.

Mi agradecimiento también a la Junta Directiva del Grupo Español de Autoinmunidad (GEAI), editora del libro, que ha hecho un enorme esfuerzo de edición y corrección,

en un tiempo record, para que este libro estuviera listo para el Congreso de 2017. A la SEI y a los organizadores del Congreso de Zaragoza por su apoyo a la iniciativa. Nuestra gratitud también a la empresa patrocinadora, Menarini Diagnósticos. En particular a Pere Falcó, por su apoyo decidido en el campo de la formación en autoinmunidad y a Lluís Barreras que se ha ocupado del diseño gráfico, maquetación e impresión del libro con un resultado excelente.

Por último: como veis, este año el libro está dedicado a nuestra compañera Rita Álvarez Doforno fallecida hace un par de meses. Era una excelente persona y muy querida por todos los que la conocimos. Siempre dispuesta a colaborar, impulsó y estimuló múltiples actividades en el campo de la autoinmunidad. Descanse en paz.

Dr. Luis Fernández Pereira
Coordinador del Grupo Español de Autoinmunidad
Zaragoza 2017

EDITORES Y AUTORES

Luis Fernández Pereira. Laboratorio de Inmunología, Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Ángela Carrasco Sayalero. Servicio de Inmunología, Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

María José Martínez Becerra. Servicio de Inmunología, Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Eva Martínez-Cáceres. Servicio de Inmunología, Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona.

Esther Ocaña Pérez. Unidad de Gestión Clínica Laboratorios. Complejo Hospitalario de Jaén.

Aresio Plaza López. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

Álvaro José Prada Iñurrategui. Sección de Inmunología, Hospital Universitario de Donostia.

Ricardo Rojo Amigo. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario da Coruña.

1.- N°: 00003

MUTACIÓN TACI EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE BEHÇET Y DEFICIT SELECTIVO DE IgA.

Ávila Venegas, Karina Aneli¹; Rodríguez-Sainz, Carmen²; Fernandez-Cruz, Eduardo³; Carbone Campoverde, Javier⁴

1. Licenciado en Medicina. Residente de 4º año. Servicio de Inmunología y Genética. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

2. Licenciado en Biología. Facultativo Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

3. Licenciado en Medicina. Facultativo Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

4. Licenciado en Medicina. Facultativo Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

2.- N°: 00004

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO INDUCIDO POR IMIQUIMOD

Ossorio García, Lidia¹; de la Varga Martínez, Raquel²; Jiménez Gallo, David³; Linares Barrios, Mario⁴; Rodríguez, Carmen⁵

Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.

1. Licenciada en Medicina. Residente de 3º año de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.

2. Licenciada en Biología. Especialista en Inmunología, Unidad de Investigación.

3. Licenciado en Medicina. FEA de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.

4. Doctor en Medicina. FEA de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.

5. Doctora en Medicina. FEA de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología.

3.- N°: 00038

DEBUT DIABÉTICO: CUADRO DE INICIO DE UN SÍNDROME POLI-GLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 2.

Miguel Ángel Blanco Gelaz¹, Aitana Martínez Rodríguez², Francisco Javier Arroyo Díez³, María Luisa Vargas Pérez⁴

1. BIR 3. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Infanta Cristina. C. Hospitalario Universitario de Badajoz.

2. BIR 3. Servicio de Inmunología. Hospital Infanta Cristina. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

3. Servicio de Pediatría. Hospital Materno Infantil. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

4. Servicio de Inmunología. Hospital Infanta Cristina. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

4.- N°: 00040

ANTICUERPOS ANTI-TITINA EN PACIENTE CON SENSIBILIDAD PERIFÉRICA Y CÁNCER DE MAMA

Mariscal Rodríguez, Anaís¹; Baucells de la Peña, Andrés¹; Moga Naranjo, M^a

Esther²; Querol Gutiérrez Luis, Antonio³; Juárez Rubio, Cándido²; Martínez Martínez, Laura²

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

1. Residentes de Inmunología.

2. Facultativos especialistas en Inmunología.

3. Facultativo especialista en Neurología.

5.- N^o: 00045

SINDROME PARANEOPLÁSICO ASOCIADO A PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-CV2.

Antonio Rodríguez Nicolás¹, Laura Jáimez Gámiz²

Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

1. Licenciado en Biología. Master en Inmunología. Residente (4^o) de Inmunología.

2. Doctora en Medicina. Facultativa especialista de Área.

6.- N^o: 00048

ENCEFALITIS LÍMBICA MEDIADA POR ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE GABA TIPO B CON MALA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

Fernández Velasco, José Ignacio¹; Gañán Nieto, Israel²; Walo Delgado, Paulette³; Tejada Velarde, Amalia⁴; Carrasco Sayalero, Ángela⁵

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

1. Graduado en Biología, Residente 1er año en Inmunología.

2. Doctor en Biología, Residente 3er año en Inmunología.

3. Licenciada en Medicina, Residente 2^o año en Inmunología.

4. Licenciada en Bioquímica, Residente 4^o año en Inmunología.

5. Doctora en Farmacia, F.E.A en Inmunología (Autoinmunidad).

7.- N^o: 00058

ENCEFALITIS ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-NMDAR EN PACIENTE CON INFECCIÓN POR VH7

Gañán Nieto, Israel¹; Walo Delgado, Paulette²; Fernández Velasco, José Ignacio³; Tejada Velarde, Amalia⁴; de Malet Pintos-Fonseca, Ana⁵; Carrasco Sayalero, Ángela⁶

1. Doctor en Biología. Residente de 3º año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

2. Licenciada en Medicina. Residente de 2º año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal.

3. Graduado en Biología. Residente de 1º año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

4. Licenciada en Bioquímica y Biología. Residente de 4º año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

5. Licenciada en Farmacia. F.E.A. Microbiología y Parasitología. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

6. Doctora en Farmacia. F.E.A. Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

8.- N^o: 00103

COMPORTAMIENTO DE LOS ANTICUERPOS ANTI-AQP4 EN UN PACIENTE DE LUPUS EN CONTEXTO DE DOS BROTES DE MIELITIS TRANSVERSA LONGITUDINALMENTE EXTENSA.

Baucells de la Peña, Andrés¹; Mariscal Rodríguez, Anaís²; Querol Gutiérrez, Luis Antonio³; Castellví Barranco, Ivan⁴; Juárez Rubio, Cándido⁵; Martínez Martínez, Laura⁶

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

1. Licenciado en Medicina, Residente de 2º año Inmunología.

2. Licenciada en Biología, Residente de 3º año Inmunología.

3. Licenciado en Medicina, PhD, F.E.A Neurología.

4. Licenciado en Medicina, PhD, F.E.A. Reumatología.

5. Licenciado en Química, PhD, Jefe de Servicio de Inmunología.

6. Licenciada en Biología, PhD, F.E.A. Inmunología.

9.- N^o: 00106

VASCULITIS SISTÉMICA ASOCIADA A HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO I EN PACIENTE PEDIÁTRICO.

Águeda Molina Fuentes¹, María de los Reyes Jiménez León², Antonio López

Gómez³, Lucía Lacruz Pérez⁴, Antonio Rosell Camps⁵, Maria Rosa Julià Benique⁶

Hospital Universitario Son Espases. Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa). Palma de Mallorca

- 1. Doctora en Biología. Residente de 3er año del Servicio de Inmunología.*
- 2. Licenciada en Bioquímica. FEA Inmunología.*
- 3. Doctor en Biología. Residente de 1er año del Servicio de Inmunología.*
- 4. Doctora en Medicina. FEA Pediatría. Sección de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría.*
- 5. Doctor en Medicina. FEA Pediatría. Sección de Digestivo. Servicio de Pediatría.*
- 6. Doctora en Biología. FEA Inmunología.*

10.- N^o: 00115

BANDAS OLIGOCLONALES DE IgM LÍPIDO-ESPECÍFICAS: POSIBLES PREDICTORES DE CONVERSIÓN PRECOZ A ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN PACIENTE CON NEURITIS ÓPTICA

Tejeda Velarde, Amalia¹; Sainz de la Maza Cantero, Susana²; Carrasco Sayalero, Ángela María³; Costa-Frossard França, Lucienne⁴; Álvarez Cermeño, José Carlos⁵; Villar Guimerans, Luisa María⁶

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

- 1. Licenciada en Bioquímica y Biología. Residente 4^o año. Servicio de Inmunología.*
- 2. Licenciada en Medicina. F. E. A. Servicio de Neurología.*
- 3. Doctora en Farmacia. F. E. A. Servicio de Inmunología.*
- 4. Licenciada en Medicina. F. E. A. Servicio de Neurología.*
- 5. Doctor en Medicina. F. E. A. Servicio de Neurología.*
- 6. Doctora en Farmacia. F. E. A. Servicio de Inmunología.*

11.- N^o: 00156

LUPUS EN DIFERIDO

Martínez Rodríguez, Aitana¹; Blanco Gelaz, Miguel Ángel²; Vargas Pérez, María Luisa³; López Vivas, Juliana⁴; Alcalá Peña, María Inmaculada⁵; Ortiz Barquero, Concepción⁶

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz

- 1. Licenciada en Biología. Residente 3er año de Inmunología. Servicio de Inmunología..*

2. Licenciado en Bioquímica. Residente 3er año de Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos.
3. Licenciada en Medicina. Adjunto Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología.
4. Licenciada en Medicina. Adjunto Especialista en Medicina de Familia. Centro de Salud Olivenza. Badajoz.
5. Licenciada en Biología. Adjunto Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología.
6. Licenciada en Medicina. Adjunto Especialista en Pediatría. Servicio de Pediatría.

12.- N^o: 00174

DERMATOMIOSITIS AMIOPÁTICA CON ANTICUERPOS ANTI-TIF-1- γ

García Cuesta, Daniel¹; de la Varga Martínez, Raquel²; Collantes Rodríguez, Cristina³; Linares Barrios, Mario⁴; Rodríguez, Carmen⁵

Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.

1. Licenciado en Medicina. Residente de 1^o año de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología.
2. Licenciada en Biología. Especialista en Inmunología, Unidad de Investigación.
3. Graduada en Medicina. Residente de 2^o año de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.
4. Doctor en Medicina. FEA de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.
5. Doctora en Medicina. FEA de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología.

13.- N^o: 00191

COLESTASIS NEONATAL ASOCIADA A LA TRANSFERENCIA DE ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES-M2 DE ORIGEN MATERNO

García-Alcalá Hernández, María¹; Torío Ruiz, Alberto²; Rada Martínez, Ramón³; Carrascosa-Romero, María Carmen⁴; Ontañón Rodríguez, Jesús⁵

Unidad de Inmunología, Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario de Albacete.

1. Licenciada en Farmacia. Residente de tercer año de Bioquímica Clínica.
2. Doctor en Biología. FEA Inmunología.
3. Doctor en Medicina. FEA Análisis Clínicos.
4. Doctora en Medicina. FEA Neonatología. Servicio de Pediatría.
5. Licenciado en Biología. FEA Inmunología.

14.- N^o: 00200

ANTICUERPOS ANTI-PCNA EN PACIENTE TRASPLANTADO DE PROGENITORES DE MÉDULA ÓSEA.

Aranda Núñez, Lucas¹; Laporta Martín, Paz²; Piñana Sánchez, José Luis³; Vaquer Santamaría, Juana María⁴; Carratalá Calvo, Arturo⁵

1. Licenciado en Farmacia. FIR de tercer año del Servicio de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia.
2. Doctora en Medicina. FED Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Sección de Autoinmunidad. Hospital Clínico Universitario de Valencia.
3. Doctor en Medicina. FED Oncología. Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.
4. Licenciada en Farmacia. FIR de cuarto año del Servicio de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia.
5. Doctor en Farmacia. Jefe de Servicio de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

15.- N^o: 00209

MUTACIONES DEL GEN CECR1 (ADA2) EN UNA PACIENTE DIAGNOSTICADA DE POLIARTERITIS NODOSA

Olivas-Martínez, Israel¹; Montes-Cano Marco, Antonio²; Castaño-Núñez, Ángel Luis³; Abad-Molina, Cristina²; Vilches-Moreno, Miriam⁴; Camacho-Lovillo, Soledad⁵

1. Biólogo interno residente de 3^o año. Servicio de Inmunología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.
2. Facultativos Especialistas de Área. Servicio de Inmunología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.
3. Licenciado en Biología. Servicio de Inmunología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.
4. Doctora en Biología. Servicio de Inmunología. Hospital Puerta del Mar. Cádiz.
5. Facultativo Especialista de Área. Servicio de Medicina Interna Pediátrica. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

16.- N^o: 00224

NEURITIS OPTICA BILATERAL DE ETIOLOGIA INMUNE NO FILIADA.

Aragon Irusquieta, Larraitz¹; Saenz Cuesta, Matias²; Rey Rey, Mercedes²; De Juan Echavarri, M.Dolores²; Agudo Infante, Julia³; Prada Iñurrategui, Alvaro²

1. FIR (R4). Inmunología. Hospital Universitario Donostia
2. FEA. Inmunología. Hospital Universitario Donostia
3. TEL. Inmunología. Hospital Universitario Donostia

17.- N^o: 00234

PACIENTE CON LUPUS CUTÁNEO SUBAGUDO, DERMATOMIOSITIS INFLAMATORIA IDIOPÁTICA Y POSIBLE INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE.

Antonio López-Gómez¹, Eduardo Villegas Martín², Rocío Camacho Robledo³, Águeda Molina Fuentes⁴, Joana Maria Ferrer Balaguer⁵, Maria Rosa Julià Benique⁶

1. Doctor en Biología. Residente de primer año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

2. Licenciado en Biología. FEA Inmunología. Centro de Transfusión Sanguínea. Hospital Regional de Malabo, Guinea Ecuatorial.

3. Diplomada en Enfermería. Centro de Transfusión Sanguínea. Hospital Regional de Malabo, Guinea Ecuatorial.

4. Doctora en Biología. Residente de tercer año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

5. Doctora en Medicina. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

6. Doctora en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

18.- N^o: 00236

DERMATOMIOSITIS PARANEOPLÁSICA ASOCIADA A LINFOMA NO HODGKIN

Espuch Oliver, Andrea¹; García de Veas Silva, José Luis²; López Vélez, María del Señor³; Pérez Albaladejo, Lorena⁴; García Olivares, Enrique⁵

Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada.

1. Licenciada en Medicina. Residente de 2º año de Análisis Clínicos. Laboratorio de Inmunología – UGC de Laboratorio Clínico.

2. Doctor en Bioquímica Médica. Especialista en Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Laboratorio de Inmunología – UGC de Laboratorio Clínico.

3. Doctora en Farmacia. Especialista en Análisis Clínicos. UGC de Laboratorio Clínico.

4. Licenciada en Medicina. Residente de 2º año de Reumatología. UGC de Reumatología.

5. Catedrático de Inmunología. Especialista en Inmunología. Laboratorio de Inmunología. UGC de Laboratorio Clínico.

19.- N^o: 00275

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO PEDIÁTRICO CON DEBUT CLÍNICO DE PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA.

Cabra Rodríguez, Rocío¹; Rodríguez Bayona, Beatriz²; Zapata Bautista, Rocío³

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva.

1. Licenciada en Medicina. Residente R3 de Análisis Clínicos. U.G.C Laboratorios clínicos.

2. Doctora en Biología. Facultativo Especialista Inmunología. U.G.C Laboratorios clínicos (Área de Inmunología).

3. Licenciada en Medicina. Residente R3 de Hematología. U.G.C Hematología.

20.- N^o: 00277

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE MIOPATÍA NECROTIZANTE CON ANTICUERPOS ANTI-SRP Y AFECTACIÓN MULTISISTÉMICA

Bolaños Guedes, Julio¹; de la Hera Fernández, Javier²; Blas Espada, Javier³; Martínez Becerra, María José⁴.

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

1. Licenciado en Medicina, Residente 4^o año de Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna.

2. Licenciado en Medicina, Adjunto de Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna,

3. Licenciado en Farmacia, Residente 3^{er} año de Inmunología, Servicio de Inmunología.

4. Licenciada en Farmacia, Especialista en Inmunología, Servicio de Inmunología.

21.- N^o: 00279

ESCLERITIS UNILATERAL COMO ÚNICA MANIFESTACIÓN EN PACIENTE CON SOSPECHA DE VASCULITIS ANCA POSITIVA.

Carmen Luz Avendaño Monje¹, Sara Calleja Antolín², Ana María Núñez Garnés³, José María García Ruiz de Morales⁴.

Sección de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León.

1. Licenciado en Medicina, MIR 3^o año en Inmunología.

2. Licenciado en Medicina FEA de Inmunología.

3. Licenciado en Medicina, MIR 4^o año en Inmunología.

4. Licenciado en Medicina FEA de Inmunología.

22.- N°: 00280

DEBUT DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA AUTOINMUNE CON TRATAMIENTO ANTI-PD1.

Vegas Sánchez, M^a del Carmen¹; Moreno García, Víctor²; Doger de Speville Urive, Bernard Gaston³; Martínez Becerra, María José⁴

1. Licenciada en Farmacia. FIR 4º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

2. Licenciado en Medicina FEA. Servicio de Oncología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

3. Licenciado en Medicina. FEA. Servicio de Oncología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

4. Licenciada en Farmacia FEA. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

23.- N°: 00282

CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN ASOCIADO A NEUROPATÍA SENSITIVA PARANEOPLÁSICA POR ANTICUERPOS ANTI-HU.

Miralles Adell, Claudia¹; Espuch Oliver, Andrea²; García de Veas Silva, José Luis³; Pérez Albaladejo, Lorena⁴; García Olivares, Enrique⁵

Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada.

1. Licenciada en Química. Residente de 2º año de Bioquímica Clínica. Laboratorio de Inmunología – UGC de Laboratorio Clínico.

2. Licenciada en Medicina. Residente de 2º año de Análisis Clínicos. Laboratorio de Inmunología – UGC de Laboratorio Clínico.

3. Doctor en Bioquímica Médica. Especialista en Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Laboratorio de Inmunología – UGC de Laboratorio Clínico.

4. Licenciada en Medicina. Residente de 2º año de Reumatología. UGC de Reumatología.

5. Catedrático de Inmunología. Especialista en Inmunología. Laboratorio de Inmunología – UGC de Laboratorio Clínico.

24.- N°: 00292

MIOPATÍA CON ANTICUERPOS ANTI HMG-CoA REDUCTASA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO CON ESTATINAS

AAadia, Siham¹; Luque Livón, Jorge ²; Ocaña Pérez, Esther³

Unidad de Inmunología. UGC Laboratorio. Complejo Hospitalario de Jaén.

- 1. Licenciada en Medicina. Residente 2º año Análisis Clínicos.*
- 2. Licenciado en Medicina. Residente 4º año Análisis Clínicos.*
- 3. Licenciada y Doctora en Bioquímica. Facultativo Especialista Inmunología.*

25.- N°: 00301

NEUROMIELITIS ÓPTICA PARANEOPLÁSICA ASOCIADA A CARCINOMA PULMONAR

Español Rego, Marta¹; Llobell Uriel, Arturo²; Sepúlveda, María³; Martínez, María Eugenia³; Graus, Francesc³; García Ormaechea, Milagros⁴

Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

- 1. Residente 3 año. Servicio de Inmunología, Centro de diagnóstico Biomédico.*
- 2. Residente 4 año. Servicio de Inmunología, Centro de diagnóstico Biomédico.*
- 3. Especialista en Neurología. Servicio de Neurología.*
- 4. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología, Centro de diagnóstico Biomédico.*

26.- N°: 00305

ENCEFALITIS AUTOINMUNE CON ANTICUERPOS ANTI-NEUREXINA-3 α

Llobell Uriel, Arturo¹; Español Rego, Marta¹; Valverde Espinoza, Juan Antonio²; Martínez Hernández, Eugenia³; García Ormaechea, Milagros⁴

- 1. Residente 4 año. Servicio de Inmunología. CDB. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.*
- 2. Neurólogo – Internista. Hospital Dr. Max Peralta. Cartago. Costa Rica.*
- 3. Investigadora postdoctoral. Neuroinmunología. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona.*
- 4. Adjunta. Servicio de Inmunología. CDB. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.*

27.- N°: 00310

SÍNDROME OVERLAP HEPATITIS-C Y HEPATITIS AUTOINMUNE: UN CASO ATÍPICO

Yarce Bustamante, Óscar¹; Navas Romo, Ana María²; Molina Alcaide, Juan Eduardo³; López Montero, María Estíbaliz⁴; Santamaría Ossorio, Manuel⁵; Jurado Roger, Aurora⁶

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

1. Licenciado en Medicina y Cirugía, MIR-4 Inmunología, UGC Alergia e Inmunología.

2. Licenciada en Biología, Especialista en Inmunología, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

3. Licenciado en Biología, Especialista en Inmunología, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

4. Técnico Especialista de Laboratorio, UGC Alergia e Inmunología.

5. Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Inmunología, UGC Alergia e Inmunología.

6. Doctora en Medicina y Cirugía, Especialista en Inmunología, UGC Alergia e Inmunología.

28.- N^o: 00312

LESIÓN DESMIELINIZANTE PSEUDOTUMORAL COMO DEBUT DE UN TRASTORNO DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA, ASOCIADO A CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Esteve Cols, Clara¹; Presas Rodriguez, Silvia²; Martínez Gonzalez, Maria³; Ramo-Tello, Cristina⁴; Martínez Cáceres, Eva M^{as}; Quirant Sánchez, Bibiana⁶

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.

1. Licenciada en Farmacia. Residente de segundo año de Inmunología. Servicio de Inmunología.

2. Licenciada en Medicina. FEA Neurología. Servicio de Neurología.

3. TEL de Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.

4. Doctora en Medicina. FEA Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.

5. Doctora en Medicina. Jefe Servicio Inmunología. Servicio de Inmunología.

6. Licenciada en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología.

29.- N^o: 00313

SEROLOGÍA POSITIVA TRANSITORIA PARA CELIAQUÍA EN PACIENTE CON DÉFICIT DE IgA

Ionescu, DF¹; Magriz Tascón, I²; Madany Al-Kheder, E³; Romero Chala, S⁴; García-Trujillo, JA⁵; Cámara Hijón, C⁵; Fernández Pereira, L⁶

Complejo Hospitalario de Cáceres. Unidad de Inmunología Clínica. Cáceres.

1. Licenciada en Medicina. Residente 1^{er} año.
2. Licenciada en Farmacia. Residente 4^o año.
3. Licenciado en Medicina. Residente 3^{er} año.
4. Doctora en Biología, F.E.A.
5. Licenciado en Medicina. F.E.A.
6. Doctor en Medicina. Coordinador.

30.- N^o: 00314

ENCEFALOMIELITIS PARANEOPLÁSICA. CARCINOMA ENDOBRONQUIAL NEUROENDOCRINO DE CÉLULA PEQUEÑA.

Quesada Moreno, Alba¹; Aparicio Hernández, M^a Belén²; Pérez Garrido, Laura³

Complejo Universitario de Salamanca. Salamanca.

1. MIR 4^o año Reumatología.
2. Facultativo Especialista de Área. Laboratorio Autoinmunidad.
3. MIR 3^{er} año Reumatología.

31.- N^o: 00315

ANTICUERPOS ANTI RO-60 DE NOVO EN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE MIASTENIA Y TIMOMA

Oscar Cabrera-Marante¹, María Dolores Pérez Méndez², Marcos Torchia¹, Antonio Serrano³, Estela Paz-Artal³, Daniel Enrique Pleguezuelo Garrote⁴.

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

1. Médico Residente Inmunología.
2. Bióloga Residente Inmunología.
3. Médico especialista en Inmunología.
4. Médico especialista en Inmunología. Unidad de Inmunología Clínica.

32.- N^o: 00316

PACIENTE CON UVEÍTIS ANTERIOR RECURRENTE Y HEMIATROFÍA FACIAL PROGRESIVA

Núñez Garnés, Ana M^{1*}; Calleja Antolín, Sara²; Avendaño Monje, Carmen Luz³; García Ruiz de Morales, José M²

Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE).

1. Médico Residente en Inmunología de 4º año. Sección de Inmunología.

2. Médicos Especialistas en Inmunología. Sección de Inmunología.

3. Médico Residente en Inmunología de 3º año. Sección de Inmunología.

33.- N°: 00318

SÍNDROME PLURIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO III ASOCIADO A DEFICIT SELECTIVO DE IgA.

Magriz Tascón, Irene¹; Ionescu, Daniela Florentina²; Madany Al-Kheder, Eyad³; José Antonio García Trujillo⁴; Fernández Pereira, Luis⁵; Cámara Hijón, Carmen⁶

Complejo Universitario de Cáceres. Unidad de Inmunología Clínica. Cáceres.

1. Licenciada en Farmacia. Residente 4º año.

2. Licenciada en Medicina. Residente 3º año.

3. Licenciado en Medicina. Residente 1º año.

4. Licenciado en Medicina. F.E.A.

5. Doctor en Medicina. Coordinador.

6. Licenciada en Medicina. F.E.A.

INDICE CASOS CLÍNICOS

1. 0003 - MUTACIÓN TACI EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE BEHÇET Y DEFICIT SELECTIVO DE IgA.....	Pág 25
2. 0004 - LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO INDUCIDO POR IMIQUIMOD	Pág 29
3. 0038 - DEBUT DIABÉTICO: CUADRO DE INICIO DE UN SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 2	Pág 33
4. 0040 - ANTICUERPOS ANTI-TITINA EN PACIENTE CON SENSIBILIDAD PERIFÉRICA Y CÁNCER DE MAMA.....	Pág 37
5. 0045 - SÍNDROME PARANEoplÁSICO ASOCIADO A PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-CV2.....	Pág 41
6. 0048 - ENCEFALITIS LÍMBICA MEDIADA POR ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE GABA TIPO B CON MALA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	Pág 45
7. 0058 - ENCEFALITIS ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-NMDAR EN PACIENTE CON INFECCIÓN POR VH7	Pág 49
8. 0103 - COMPORTAMIENTO DE LOS ANTICUERPOS ANTI-AQP4 EN UN PACIENTE DE LUPUS EN CONTEXTO DE DOS BROTES DE MIELITIS TRANSVERSA LONGITUDINALMENTE EXTENSA.....	Pág 55
9. 0106 - VASCULITIS SISTÉMICA ASOCIADA A HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO I EN PACIENTE PEDIÁTRICO	Pág 59
10. 0115 - BANDAS OLIGOCLONALES DE IgM LÍPIDO-ESPECÍFICAS: POSIBLES PREDICTORES DE CONVERSIÓN PRECOZ A ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN PACIENTE CON NEURITIS ÓPTICA	Pág 63
11. 0156 - LUPUS EN DIFERIDO	Pág 67
12. 0174 - DERMATOMIOSITIS AMIOPÁTICA CON ANTICUERPOS ANTI-TIF-1- γ	Pág 71
13. 0191 - COLESTASIS NEONATAL ASOCIADA A LA TRANSFERENCIA DE ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES-M2 DE ORIGEN MATERNO	Pág 77
14. 0200 - ANTICUERPOS ANTI-PCNA EN PACIENTE TRASPLANTADO DE PROGENITORES DE MÉDULA ÓSEA.....	Pág 81
15. 0209 - MUTACIONES DEL GEN CECR1 (ADA2) EN UNA PACIENTE DIAGNOSTICADA DE POLIARTERITIS NODOSA	Pág 85
16. 0224 - NEURITIS OPTICA BILATERAL DE ETIOLOGIA INMUNE NO FILIADA.....	Pág 89

17. 0234 - PACIENTE CON LUPUS CUTÁNEO SUBAGUDO, DERMATOMIOSITIS INFLAMATORIA IDIOPÁTICA Y POSIBLE INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE.....	Pág 93
18. 0236 - DERMATOMIOSITIS PARANEOPLÁSICA ASOCIADA A LINFOMA NO HODGKIN....	Pág 99
19. 0275 - LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO PEDIÁTRICO CON DEBUT CLÍNICO DE PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA.....	Pág 105
20. 0277 - SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE MIOPATÍA NECROTIZANTE CON ANTICUERPOS ANTI-SRP Y AFECTACIÓN MULTISISTÉMICA	Pág 109
21. 0279 - ESCLERITIS UNILATERAL COMO ÚNICA MANIFESTACIÓN EN PACIENTE CON SOSPECHA DE VASCULITIS ANCA POSITIVA.....	Pág 115
22. 0280 - DEBUT DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA AUTOINMUNE CON TRATAMIENTO ANTI-PD1	Pág 119
23. 0282 - CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN ASOCIADO A NEUROPATÍA SENSITIVA PARANEOPLÁSICA POR ANTICUERPOS ANTI-HU.....	Pág123
24. 0292 - MIOPATÍA CON ANTICUERPOS ANTI HMG-CoA REDUCTASA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO CON ESTATINAS	Pág 129
25. 0301 - NEUROMIELITIS ÓPTICA PARANEOPLÁSICA ASOCIADA A CARCINOMA PULMONAR.....	Pág 133
26. 0305 - ENCEFALITIS AUTOINMUNE CON ANTICUERPOS ANTI-NEUREXINA-3 α	Pág 139
27. 0310 - SÍNDROME OVERLAP HEPATITIS-C Y HEPATITIS AUTOINMUNE: UN CASO ATÍPICO	Pág 143
28. 0312 - LESIÓN DESMIELINIZANTE PSEUDOTUMORAL COMO DEBUT DE UN TRASTORNO DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA, ASOCIADO A CIRROSIS BILIAR PRIMARIA	Pág 147
29. 0313 - SEROLOGÍA POSITIVA TRANSITORIA PARA CELIAQUÍA EN PACIENTE CON DÉFICIT DE IgA.....	Pág 151
30. 0314 - ENCEFALOMIELITIS PARANEOPLÁSICA. CARCINOMA ENDOBRONQUIAL NEUROENDOCRINO DE CÉLULA PEQUEÑA	Pág 157
31. 0315 - ANTICUERPOS ANTI RO-60 DE NOVO EN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE MIASTENIA Y TIMOMA	Pág 163
32. 0316 - PACIENTE CON UVEÍTIS ANTERIOR RECURRENTE Y HEMIATROFÍA FACIAL PROGRESIVA.....	Pág 167
33. 0318 - SÍNDROME PLURIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO III ASOCIADO A DEFICIT SELECTIVO DE IgA.....	Pág 173

1.- Nº: 00003

MUTACIÓN TACI EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE BEHÇET Y DEFICIT SELECTIVO DE IgA.

Ávila Venegas, Karina Aneli¹; Rodríguez-Sainz, Carmen²; Fernández-Cruz, Eduardo³; Carbone Campoverde, Javier⁴

1. Licenciado en Medicina. Residente de 4º año. Servicio de Inmunología y Genética. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

2. Licenciado en Biología. Facultativo Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

3. Licenciado en Medicina. Facultativo Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

4. Licenciado en Medicina. Facultativo Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Autora de correspondencia: Karina Aneli Ávila Venegas. karina_aneli@hotmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 45 años que ha comenzado a tener frecuentemente úlceras orales aftosas acompañadas de tumefacción a nivel de manos, rodillas y tobillos. Aparición intermitente y desaparición espontánea. Actualmente se añade úlcera genital dolorosa y lesión pustulosa en la región temporal izquierda. Cursa con episcleritis, sin uveítis. Niega fiebre y sintomatología neurológica. Es diagnosticada de Enfermedad de Behçet (EB)⁸ (Tabla 1). Durante la evolución ha presentado brotes clínicos de EB asociados a infecciones respiratorias.

Criterios	Definición	Sensibilidad %	Especificidad %
Úlceras orales recurrentes	Aftas o úlceras herpetiformes con un mínimo de 3 episodios durante un periodo de 12 meses	100	-
Más de 2 de los siguientes :			
Úlceras genitales recurrentes	Úlceras o cicatrizaciones aftosas	71	95
Lesiones oculares	Uveítis anterior o posterior, o presencia de células en vítreo al examen con lámpara de hendidura o bien vasculitis retiniana	60	93
Lesiones cutáneas	Eritema nodoso.	44	95
	Foliculitis, lesiones papulopustulosas, nódulos acneiiformes.	70	76
	Foliculitis, lesiones papulopustulosas, nódulos acneiiformes y eritema nodoso en pacientes postadolescentes no tratados con corticoides	81	75
Análisis de patergia positivo	Hipersensibilidad cutánea caracterizada por la aparición de una pústula estéril, 24 a 48 horas después de la punción cutánea con aguja	58	90

Adaptado del International Study Group for Behçet's Disease. (1990)⁸.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet

Antecedentes Personales: Diabetes mellitus tipo 1, queratosis seborreica, angioqueratomas vulvares, acrocordón axilar. No antecedentes de alergia ni cirugía. Antecedentes obstétricos: G2A1P1. Antecedentes Familiares: Padre: Cáncer de hígado y diabetes mellitus tipo 2. Madre: cáncer de mama y páncreas. Abuela: Diabetes mellitus tipo 2.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración Física: Paciente hemodinámicamente estable, en regular estado general, afebril. No se palpan adenopatías. Presenta una placa pustulosa de 1cm de diámetro en la región temporal izquierda, úlcera blanquecina de unos 2,5 cm de diámetro, muy dolorosa a la palpación en el tercio inferior de labio mayor izquierdo y a nivel sublingual úlcera de similares características de 1.5 cm de diámetro. Auscultación cardiopulmonar normal, abdomen blando sin visceromegalias. Fondo de Ojo: Vítreo claro, papila y macula de características conservadas. No presenta hemorragias ni exudados.

Pruebas Complementarias: Hemograma: Hemoglobina: 13.1g/dl [12-16]; Hematocrito: 40.5% [36-47]; Leucocitos: 6.2 mil/mm³[4-10]; Neutrófilos: 3,3 mil/mm³ [1.8-7.5]; Linfocitos: 2.1 mil/mm³ [1.3-7.5]; Plaquetas: 235 mil/mm [140-400]; VSG: 14 mm [2-20].

Bioquímica: Glucosa: 184 mg/dl [74-110]; Creatinina: 0.67 mg/dL [0.5-0.9]; TSH: 2.91 mUI/L [0.55 - 4.78]; T4 libre: 0.83 ng/dL [0.8 - 1.8]; Proteína C reactiva: 0.43 mg/dL [0-0.8].

Autoinmunidad: Serología negativa frente a: ANA, ENAs, ANCA, Ac. Anti-DNA, Ac. Anti Transglutaminasa IgG, Ac. Anti Cardiolipina IgG e IgM, Ac. Anti Beta 2 GPI IgG e IgM, Ac. Anti Peptido Citrulinado, Ac. Anti-GAD-65, Ac. Anti-IA2, Ac. Anti-Insulina, Ac. Anti-Adrenales, Ac. Anti-LC-1, Ac. Anti-LKM-1, Ac. Anti-Músculo liso, Ac. Anti-Mitocondrial (M2), Ac. Anti-GSTT1, Ac. Anti-Células parietales gástricas, Factor Reumatoide.

Microbiología: Serología negativa a: Hepatitis B, C, VIH y Screening Treponémico. Quantiferon: Negativo.

Proteinograma: Albúmina: 57.5 % [55.8 - 66.1]; Alfa1: 3.3 % [2.9 - 4.9]; Alfa2: 8.2 % [7.1 - 11.8]; Beta1: 5.4 % [4.7 - 7.2]; Beta2: 2.5 % [3.2 - 6.5]; Gamma: 23.1 % [11.1 - 18.8]; Estudio de paraproteína en suero: No se observa paraproteínas.

IgG: 1770 mg/dL [660- 1620]; IgA: <6.7 mg/dL [81- 446]; IgM: 344 mg/dL [49 - 302]; IgG1: 10.4 g/L [2.8- 8]; IgG2: 4.3 g/L [1.15 - 5.7]; IgG3: 1.7 g/L [0.24 - 1.25]; IgG4: 0.088 g/L [0.052 - 1.25]; C3: 58.3 mg/dL [91- 189]; C4: 11 mg/dL [18 - 55].

Ac Anti-Pneumococo (IgG): 17.4 mg/dL [1- 19], Ac Anti-Toxoide tetánico (IgG): 4.9 UI/ml [0.05- 39].

Poblaciones Linfocitarias: Células T (CD3+): 74.8% [55- 82] con 1081 células/μL [700 - 2100], Células T Helper (CD3+CD4+): 46.2% [28- 57] con 668 células/μL [300 - 1400], Células T citotóxicas (CD3+CD8+): 25.5% [10- 39] con 369 células/μL [200 - 1200], Cociente CD4/CD8: 1.8 [1 - 3.6], Células B (CD19+): 14.3% [6 - 19] con 206 células/μL [100- 500], Células LGL/NK(CD3-CD16/CD56+): 8.3 % [7 - 31] con 119 células/μL [90- 600].

Estudio del gen que codifica TAC1 (TNFRSF13B: Receptor de la superfamilia del factor de necrosis tumoral, miembro 13B): Mutación puntual missense en el dominio extracelular de la

proteína TACI. Localización cromosómica: 17p11.2. Secuencias de referencia: D0105. C0105. O14836; TR13B_HUMAN. Juicio genético: En la secuencia analizada se detecta en heterocigosis la variante: g.24216T>C, c.310T>C, r.310u>c. Cambia el aminoácido Cisteína situado en la posición 104 de la proteína TACI por el aminoácido Arginina. (p.Cys104Arg).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Enfermedad de Behçet
- Lupus Eritematoso Sistémico
- Infección por Herpes Virus

JUICIO CLÍNICO

- Enfermedad de Behçet
- Déficit Selectivo de IgA
- Hipergammaglobulinemia IgG e IgM
- Hipocomplementemia C3 y C4
- Diabetes mellitus tipo 1
- Mutación en heterocigosis del gen TACI

COMENTARIO FINAL

El presente caso, es de especial interés por la coexistencia de un perfil inmunológico de déficit selectivo de IgA con hipergammaglobulinemia IgG e IgM e hipocomplementemia significativa C3 y C4 como biomarcadores de actividad inmunológica de la EB; y de la presencia de una mutación del gen TNFRSF13B que codifica TACI.

La EB es un proceso multisistémico de causa desconocida, caracterizado por un curso crónico y recurrente. Se caracteriza por presentar aftas orales y genitales, seguido de artritis, lesiones cutáneas, oculares, gastrointestinales y neurológicas. Existe una fuerte asociación con el HLA-B*51. El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos⁸. (**Tabla1**)

La deficiencia de IgA (DIgA) es la inmunodeficiencia primaria más frecuente, la mayoría de los casos son esporádicos. El 85-90% son asintomáticos. El diagnóstico se establece en un paciente > de 4 años que presenta niveles IgA < 7 mg/dl con una IgG e IgM normal. Los procesos autoinmunes e inflamatorios son frecuentes en esta inmunodeficiencia¹.

TACI (interaccionador de ligando de ciclofilina, activador transmembrana y el modulador de calcio) es uno de los receptores de las células B que se une al BAFF (Factor de la familia del TNF) y a APRIL (Ligando de inducción de proliferación de la célula B), implicados en la maduración y diferenciación de linfocitos B. El gen TNFRSF13B está mutado en el 10% de los pacientes con inmunodeficiencia variable común (IDVC), siendo las mutaciones más frecuentes C104R y A181E generalmente en heterocigosis. En estos pacientes el cuadro autoinmune es frecuente, manifiestán-

dose como anemia hemolítica autoinmune, purpura trombocitopenica autoinmune, enfermedad de Crohn ^{2,4}.

La mutación del gen se ha visto asociada a DIgA en algunos estudios aunque esto no se confirma en otros. Nuestra paciente presenta una de las mutaciones más frecuentes asociadas al gen TNFRSF13B (C104R) asociada a IDVC, lo que podría sugerir que no es exclusiva de esta enfermedad. Podríamos pensar, por otro lado, en un estado previo de la IDVC en la paciente que actualmente solo se manifiesta con una DIgA. El posible rol de TACI en el desarrollo de hiperactivación de célula B y de procesos inflamatorios y autoinmunes en pacientes con DIgA es de interés para futuros estudios ^{5,6}.

Se han descrito otros factores implicados en la patogénesis de la DIgA como la alteración en apoptosis. Se ha visto que las mutaciones en caspasa-9 pueden predisponer a la inmunodeficiencia cooperando con otros factores genéticos, posiblemente por la disminución en la expresión de BAFFR e ICOS. En esta paciente no se realizó estudio de la mutación de caspasa-9 ⁷.

Un mensaje práctico de este caso es la sugerencia de evaluar la mutación TACI en casos de déficit selectivo de IgA que cursen con hiperactivación de linfocito B y procesos autoinmunes o inflamatorios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vo Ngoc DT, et ál. (2017). “The long and winding road to IgA deficiency: Causes and Consequences”. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 13: 371-382
2. Zhang Y, et ál. (2015). “Effect of TACI signaling on humoral immunity and autoimmune Diseases”. *J. Immunol. Res.* 2015: 247426.
3. Martinez-Gallo M, et ál. (2013). “TACI mutations and impaired B-cell function in subjects with CVID and healthy heterozygotes”. *J. Allergy.Clin.Immunol.* 131: 468-476.
4. Romberg N, et ál. (2013). “CVID-associated TACI mutations affect autoreactive B cell selection and activation”. *J. Clin. Invest.* 123: 4283–4293.
5. Castigli E, et ál. (2005). “TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency”. *Nat. Genet.* 37: 829-834.
6. López-Mejías R, et ál.(2009).“Role of polymorphisms in the TNFRSF13B (TACI) gene in Spanish patients with immunoglobulin A deficiency”.*Tissue Antigens.* 74: 42-45.
7. Yazdani R, et ál. (2016). “Role of apoptosis in common variable immunodeficiency and selective immunoglobulin A deficiency”. *Mol. Immunol.* 71: 1–9.
8. International Study Group for Behçet’s Disease.(1990).“Criteria for diagnosis of Behçet’s disease”. *Lancet.* 335 :1078-1080.

2.- Nº: 00004

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO INDUCIDO POR IMIQUIMOD

Ossorio García, Lidia¹; de la Varga Martínez, Raquel²; Jiménez Gallo, David³; Linares Barrios, Mario⁴; Rodríguez, Carmen⁵

Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.

1. Licenciada en Medicina. Residente de 3º año de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.

2. Licenciada en Biología. Especialista en Inmunología, Unidad de Investigación.

3. Licenciado en Medicina. FEA de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.

4. Doctor en Medicina. FEA de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.

5. Doctora en Medicina. FEA de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología.

Autora de correspondencia: Raquel de la Varga Martínez. raqueldelavarga@hotmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una mujer de 69 años diagnosticada clínicamente e histológicamente de queratosis actínica en áreas fotoexpuestas de la cara comenzó tratamiento con imiquimod tópico al 5% tres veces en semana. Tras 3 semanas de tratamiento, la paciente acudió por empeoramiento de las lesiones cutáneas previas. La paciente no mostró manifestaciones clínicas de enfermedad autoinmune ni presentaba otros antecedentes personales ni familiares de interés. Tampoco realizaba tratamiento con otro fármaco tópico ni oral.



Figura 1. Imágenes clínicas. **A y B)** Placas eritematosas y descamativas con hiperqueratosis folicular afectando a las áreas de aplicación de imiquimod tópico al 5%. **C y D)** Hipopigmentación post-inflamatoria tras 3 meses de la suspensión de imiquimod y tratamiento con hidroxycloquina.

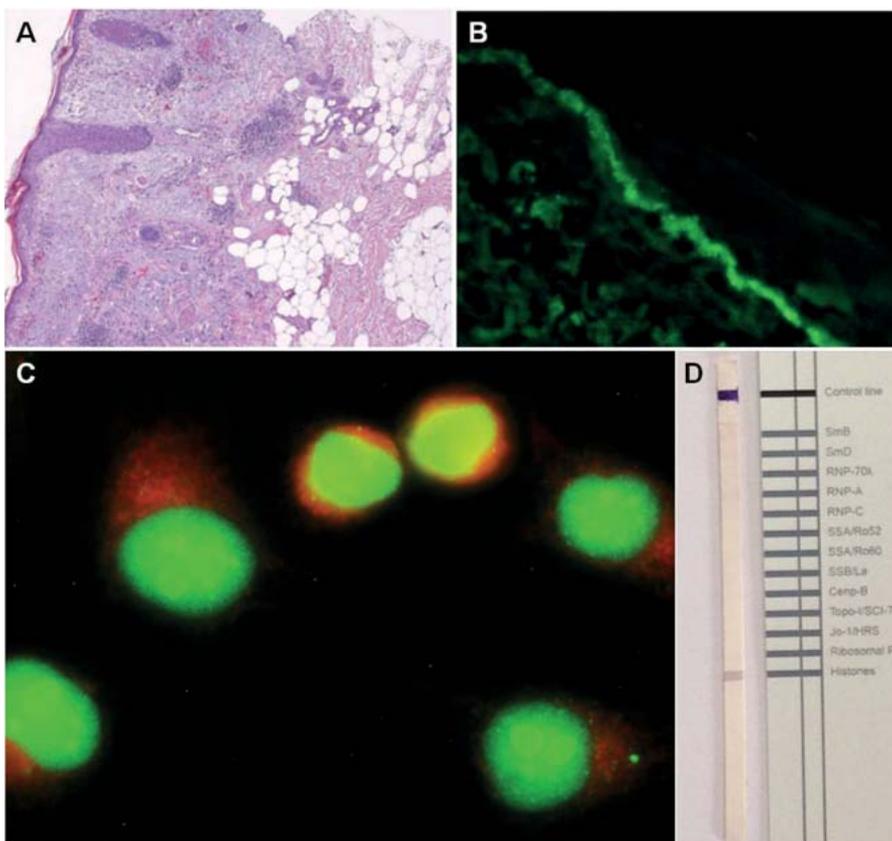


Figura 2. *A y B) Imágenes histológicas. A) Atrofia de la epidermis, infiltrado perivascular linfocítico y periglandular acompañado de vacuolización de la interfase y presencia de mucina. B) Depósitos lineales en unión dermoepidérmica para IgM, IgG y fibrinógeno compatible banda lúpica. C) Inmunofluorescencia indirecta sobre células HEp-2 mostrando patrón homogéneo. D) Dot-blot con antígenos recombinantes mostrando reactividad con la especificidad histona.*

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En el examen físico se observaron placas eritematosas irregulares con presencia de hiperqueratosis blanquecina en región preauricular y zona malar (**Figura 1A y 1B**). La biopsia cutánea reveló atrofia de la epidermis, infiltrado perivascular linfocítico y periglandular acompañado de vacuolización de la interfase (**Figura 2A**). La inmunofluorescencia directa mostró banda lúpica con depósitos lineales en la unión dermoepidérmica para IgM, IgG y fibrinógeno (**Figura 2B**). En el estudio de autoinmunidad, destacó la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a

título 1/160 acompañados de anticuerpos (Ac) anti-histona positivos (**Figura 2C y 2D**). El resto del estudio analítico fue normal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial en la paciente incluyó las siguientes entidades:

- Reacción inflamatoria secundaria a imiquimod.
- Sarcoidosis
- Tuberculosis
- Erupción polimorfa luminica
- Infiltración linfocítica de Jessner-Kanof
- Pseudolinfoma cutáneo
- Granuloma facial
- Lupus eritematoso cutáneo (LEC)

Se realizó un diagnóstico de LEC inducido por fármaco tras correlacionar la historia clínica, el estudio dermatopatológico (biopsia cutánea compatible) y de autoinmunidad (presencia de ANA y Ac anti-histonas). El LEC se clasifica en función de su evolución y el tipo de lesiones cutáneas como agudo, subagudo y crónica (1). Por otra parte, es bien conocido que fármacos como procainamida e hidralacina pueden inducir lesiones cutáneas de lupus eritematoso. Entre los marcadores serológicos del lupus eritematoso inducido por fármacos destaca la presencia de Ac anti-histonas (2). Nuestra paciente desarrolló Ac anti-histonas tras el tratamiento con imiquimod tópico, por lo que fue acorde con el diagnóstico de LEC inducido por imiquimod. Por este motivo, se suspendió el tratamiento con imiquimod e iniciamos tratamiento con hidroxyclorequina 200 mg/día con remisión completa de las lesiones cutáneas a los 3 meses.

El imiquimod es un fármaco inmunomodulador de las respuestas inmunes innatas y adaptativas indicado para el tratamiento de carcinoma basocelular, carcinoma de células escamosas, queratosis actínicas y condilomas acuminados. El imiquimod se une al receptor tipo Toll (TLR)-7 y TLR8 de las células dendríticas y los macrófagos que conducen a la liberación de diversas citoquinas pro-inflamatorias tales como IFN α , TNF α , IL2, IL6, IL8 e IL12. Estas citoquinas activan la quimiotaxis de linfocitos T y células NK dando como resultado una intensa respuesta inmune celular. Además, el imiquimod afecta a la proliferación y diferenciación de linfocitos B e induce apoptosis de células tumorales (3, 4).

En los ensayos clínicos pivotaes en los que se administró imiquimod, el 56% de los pacientes sufrió al menos una reacción adversa. La reacción adversa más frecuente fue reacción inflamatoria en la zona de aplicación (22%). Asimismo, se notificaron algunas reacciones adversas sistémicas incluyendo mialgia (2%). El desarrollo de LEC se ha notificado como reacciones graves en la piel durante la experiencia post-comercialización. Maguiness *et ál.* (5) informaron de una mujer con antecedentes familiares de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) que desarrolló LECS después del uso de imiquimod tópico para el tratamiento de un carcinoma basocelular en el tronco. En este caso el estudio de autoinmunidad fue negativo. Burnet *et ál.* (6) describieron otro caso de LECS después del uso de imiquimod para el tratamiento de queratosis actínicas, siendo ANA y

Ac anti-dsDNA negativos y Ac anti-Ro positivos. Chan y Zimarowski (7) reportaron dos casos de hombres con lentigo maligno y carcinoma basocelular, respectivamente, que desarrollaron lupus eritematoso-like tras el tratamiento con imiquimod, sin hacer referencia al estudio de autoinmunidad. Por último, Barr *et ál* (8) describen un caso de un varón con queratosis actínica que tras el tratamiento con imiquimod desarrolló lupus eritematoso-like.

JUICIO CLÍNICO

Lupus eritematoso cutáneo inducido por imiquimod tópico.

COMENTARIO FINAL

El imiquimod tópico es un fármaco inmunomodulador indicado para el tratamiento de la queratosis actínica, verrugas genitales y el carcinoma basocelular. El tratamiento con imiquimod tópico puede inducir el desarrollo de LEC, por lo que debe incluirse esta entidad en el diagnóstico diferencial en los pacientes que desarrollen lesiones cutáneas compatibles, tras dicho tratamiento.

La correlación clínico-patológica y aparición de Ac anti-histonas, como marcador serológico, asociado a la completa recuperación clínica tras la suspensión del fármaco responsable nos permitió realizar el diagnóstico de LEC inducido por imiquimod.

BIBLIOGRAFÍA

1. Szczęch J, Rutka M, Samotij D, *et ál*. (2016). "Clinical characteristics of cutaneous lupus erythematosus". *Postepy Dermatol. Alergol.* 33: 13-17.
2. Marzano AV, Vezzoli P y Crosti C. (2009). "Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects". *Lupus.* 18: 935-940.
3. Marshak-Rothstein A. (2006). "Toll-like receptors in systemic autoimmune disease". *Nat. Rev. Immunol.* 6: 823-835.
4. Hurwitz DJ, Pincus L y Kupper TS. (2003). "Imiquimod: a topically applied link between innate and acquired immunity". *Arch. Dermatol.* 139: 1347-1350.
5. Maguiness SM, Farsani TT, Zedek DC, *et ál*. (2015). "Imiquimod induced subacute cutaneous lupus erythematosus-like changes". *Cutis.* 95: 349-351.
6. Burnett TJ, English JC y Ferris LK. (2010). "Development of subacute cutaneous lupus erythematosus associated with the use of imiquimod to treat actinic keratoses". *J. Drugs Dermatol.* 9: 1022-1024.
7. Chan MP y Zimarowski MJ. (2011). "Lupus erythematosus-like reaction in imiquimod-treated skin: a report of 2 cases". *Am. J. Dermatopathol.* 33: 523-527.
8. Barr KL, Konia TH y Fung MA. (2011). "Lupus erythematosus-like imiquimod reaction: a diagnostic pitfall". *J. Cutan. Pathol.* 38: 346-350.

3.- N°: 00038

DEBUT DIABÉTICO: CUADRO DE INICIO DE UN SÍNDROME POLI-GLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 2.

Miguel Ángel Blanco Gelaz¹, Aitana Martínez Rodríguez², Francisco Javier Arroyo Díez³, María Luisa Vargas Pérez⁴

1. BIR 3. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Infanta Cristina. C. Hospitalario Universitario de Badajoz.

2. BIR 3. Servicio de Inmunología. Hospital Infanta Cristina. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

3. Servicio de Pediatría. Hospital Materno Infantil. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

4. Servicio de Inmunología. Hospital Infanta Cristina. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Niña de 13 años que ingresa con clínica compatible con debut diabético en el contexto de infección respiratoria de vías altas en tratamiento con ibuprofeno y corticoides. Refiere pérdida de peso en meses anteriores, y visión borrosa la mañana del ingreso. Polidipsia. Hiperpigmentación desde hace dos años.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Ingreso: Buen estado general, normohidratada y normoperfundida. Hiperpigmentación de piel y mucosas, lentigo en lengua y encías. Orofaringe hiperémica, sin exudado. Resto de exploración normal. Ecografía y RMN abdominales normales. Gasometría: pH 7.45, pCO₂ 24.6 mmHg, HCO₃ 19.9mM. Bioquímica: glucosa 503 mg/dl [65-110 mg/dl], cetonemia 1.2 mg/dl, sodio corregido por glucemia 132 mM [138-145 mM], cloro 89 mM [98-107 mM], magnesio 2.4 mg/dl [1.7-2.1 mg/dl], PCR 13.7 mg/dl [0-5 mg/dl], hemoglobina glicosilada 6.1% [3.1-6 %] resto en rango normal. Hormonas: 17-OH-progesterona no detectable, ACTH 9914 pg/ml [6-56 pg/ml], cortisol no detectable, aldosterona 21.1 pg/ml [50-300 pg/ml], renina 2237 μUI/ml [2.8-46.1 μUI/ml], TSH 66,912 μUI/ml [0.55-4.78 μUI/ml]. FSH, LH, prolactina, PTH, T4 libre, insulina y péptido C normales. Autoinmunidad: anti-tiroperoxidasa (anti-TPO)>1542 UI/ml [<25 UI/ml], anti-islotos pancreáticos 1/160 [<1/5], anti-IA2 32.1 U/ml [<7.5], anti-GAD 50.4 U/ml [<10 UI/ml], anti- adrenal 1/120 [<1/5], anti-endomisio IgA (EMA) positivo. Anti-tiroglobulina, anti-insulina, anti-gliadina deamidada y anti-transglutaminasa negativos.

Histocompatibilidad: HLA DQA1*05-DQB1*02 positivo.

Evolución: la paciente durante el ingreso mantiene controles de glucemia 70-350 mg/dl. La hiponatremia dilucional se corrige tras el inicio de la insulino terapia. Al cuarto día de ingreso presenta mal estado general, astenia, vómitos y niveles de sodio plasmático 121 mM con glucemia normal, compatible con crisis adrenal por insuficiencia suprarrenal de etiología autoinmune. Se

inicia tratamiento en bolos con hidrocortisona y NaCl 3%, disminuyendo la hiperpigmentación, y mejorando el estado general. Hipotiroidismo autoinmune en tratamiento con Eutirox.

Alta: exploración normal, hiperpigmentación residual. ACTH 1131pg/ml, cortisol 22.4µg/dl, renina 51.9µUI/ml, TSH 0,737µUI/ml, T4 libre 17.4pg/ml.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En pacientes peripuberales, el hallazgo de hiperglucemia y síntomas osmóticos sin cetosis (como ocurre en la paciente) sugiere una diabetes mellitus tipo 1(DM1), el tipo más frecuente de diabetes en la mayoría de los casos estudiados.

La DM1 se asocia a otras enfermedades autoinmunes como la Enfermedad Celíaca (EC) (10-12% pacientes) el Hipotiroidismo Autoinmune (17-27%) y la Enfermedad de Addison (1.5%). Estas enfermedades pueden presentarse asociadas, dando lugar a síndromes con fisiopatología y características distintivas como entidades clínicas independientes.

Asimismo, se ha estimado que uno de cada siete pacientes con DM1 sufren un síndrome poliglandular autoinmune tipo 2(SPGA-II), lo que justifica la búsqueda de asociaciones de disfunciones endocrinas autoinmunes en pacientes con diabetes juvenil. El cribado de autoanticuerpos puede detectar autoinmunidad organoespecífica antes del desarrollo de la enfermedad, previniendo morbilidades y complicaciones a largo plazo.

La DM1 puede asociarse, preceder o suceder a las manifestaciones de insuficiencia tiroidea y adrenal; aunque se ha descrito como el componente más frecuente y el primero en aparecer en el SPGA-II, como ha ocurrido en este caso.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Addison y la disfunción tiroidea no fueron detectadas previamente, salvo la hiperpigmentación de piel y mucosas. La insuficiencia suprarrenal puede tener un comienzo insidioso y síntomas inespecíficos que dificultan y retrasan el diagnóstico, poniendo incluso en riesgo al paciente si éste sufre una crisis tras una situación de estrés.

Respecto a la patología tiroidea, el aumento de TSH podría deberse al intenso déficit glucocorticoideo, con resolución sencilla una vez instaurado el tratamiento frente a la insuficiencia suprarrenal. No obstante, la paciente presentaba niveles elevados de anticuerpos anti-TPO, que sugieren una naturaleza autoinmune de la tiroiditis. En pacientes con hipotiroidismo subclínico, como aparenta la paciente, la presencia de anticuerpos anti TPO predice un mayor riesgo de desarrollar un hipotiroidismo manifiesto, un 4,3% anual frente al 2,1% en individuos con anticuerpos negativos. Teniendo en cuenta la capacidad regenerativa del tiroides bajo la influencia de TSH, la enfermedad crónica del tiroides puede subyacer durante años antes de que la manifestación clínica del hipotiroidismo se vuelva evidente.

Según describe la Guía de Práctica Clínica sobre DM1 del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, con grado de evidencia 2B se recomienda descartar enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad celíaca en el debut de DM1 en niños y adolescentes. Respecto a la Enfermedad de Addison, no se dispone actualmente de evidencia suficiente que permita emitir una recomendación sobre el cribado sistemático de esta enfermedad.

En el caso a estudio, la serología de celiaquía fue positiva solo para EMA, y aunque la paciente presenta el haplotipo HLA de riesgo para EC, no se ha realizado una biopsia intestinal que demuestre

la lesión característica y, por lo tanto, no disponemos de datos que indiquen que la paciente cumple los criterios diagnósticos de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) para EC.

En muchos estudios se ha descrito la presencia de EMA en el momento del diagnóstico de la DM1 que pueden desaparecer o evolucionar a una EC con lesión típica y aparición del resto de marcadores serológicos. Se ha descrito la necesidad de realizar cribado anual de EC a niños diabéticos mediante la combinación de aTgT y EMA. Una prueba de detección positiva constituye una indicación para biopsia de intestino delgado. La exclusión de gluten en la fase temprana de la EC permitiría mejorar el control metabólico de la Diabetes, previniendo además la estatura baja y la pubertad retardada.

El cuadro clínico de la paciente sugiere por tanto un Síndrome Poliglandular Autoinmune de tipo II SPGA-II. Existen otras dos endocrinopatías autoinmunes, SPGA de tipos I y III. El tipo I es muy infrecuente y típico de niños menores de 8-10 años y el tipo III asocia enfermedades autoinmunes del tiroides con otras dos patologías inmunes: DM1, Anemia Perniciosa o enfermedad no endocrina autoinmune, pero siempre en ausencia de Enfermedad de Addison.

JUICIO CLÍNICO

Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo II.

Diabetes tipo 1A, Adrenalitis Autoinmune (Enfermedad de Addison), Hipotiroidismo Autoinmune (Enfermedad de Hashimoto), EMA positivos.

COMENTARIO FINAL

El SPGA-II está infradiagnosticado debido a su atípica presentación, la clínica del paciente depende de la glándula endocrina involucrada y del grado de disfunción de la misma. Su incidencia se estima en 1.4-4.5/100000 habitantes y aparece tras la segunda década de la vida en un 84% de los casos y con predominio femenino (75%).

Su etiología se desconoce, si bien se ha postulado su asociación a infecciones (transmisión materno-fetal del virus de la rubeola), estimulación inmune con algunas proteínas de la dieta o disfunción inmune idiopática.

La principal característica que lo define es la presencia de dos o más glandulopatías autoinmunes, siendo la Enfermedad de Addison la patología principal, asociada a patología autoinmune tiroidea (Enfermedad de Graves o de Hashimoto) y/o a DM1. Se denomina Síndrome de Schmidt cuando se asocian Enfermedad de Addison y patología autoinmune tiroidea, y Síndrome de Carpenter cuando lo hacen Enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea y DM1. Otras patologías que pueden presentarse asociadas al SPGA-II son hipogonadismo primario, Miastenia Gravis y EC, con incidencias del 1-12%.

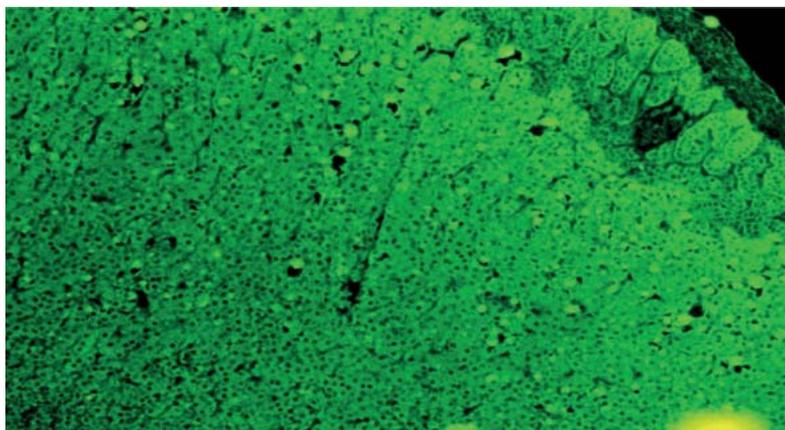


Figura 1. Anticuerpos anti células adrenales. Inmunofluorescencia indirecta en corte de glándula suprarrenal

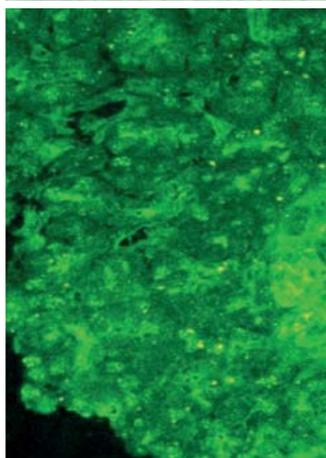


Figura 2. Anticuerpos anti células pancreáticas. Inmunofluorescencia indirecta en corte de páncreas

BIBLIOGRAFÍA

1. Batterle C, Del Para C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune polyendocrine Syndromes: autoantibodies, autoantigens and their applicability in diagnosis and disease predictions. *Endocr Rev.* 2002 Jun;23(3):327-64.
2. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol* 2004;137:225–233.
2. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:270-7.
2. Wolf J., Hasenclever D., y col. Antibodies in the Diagnosis of Coeliac Disease: A Biopsy-Controlled, International, Multicentre Study of 376 Children with Coeliac Disease and 695 Controls. *PLoSOne.* 2014; 9(5): e97853.
2. Smarrazzo A, Misak Z y col. Diagnosis of celiac disease and applicability of ESPGHAN guidelines in Mediterranean countries: a real life prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2017 Jan 21;17(1):17.

4.- N°: 00040

ANTICUERPOS ANTI-TITINA EN PACIENTE CON SENSIBILIDAD PERIFÉRICA Y CÁNCER DE MAMA

Mariscal Rodríguez, Anaís¹; Baucells de la Peña, Andrés¹; Moga Naranjo, M^a Esther²; Querol Gutiérrez Luis, Antonio³; Juárez Rubio, Cándido²; Martínez Martínez, Laura²

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

1. Residentes de Inmunología.

2. Facultativos especialistas en Inmunología.

3. Facultativo especialista en Neurología.

Autora de correspondencia: Laura Martínez Martínez. lmartinezma@santpau.cat

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 73 años de edad con antecedentes maternos de mieloma múltiple y dos primas paternas con cáncer de mama. En 2004, a sus 61 años, es diagnosticada de carcinoma lobulillar invasivo (CLI) de mama derecha, con afectación ganglionar. Ese mismo año es derivada a nuestro hospital para tumorectomía e identificación del ganglio centinela. Tras la intervención se establece tratamiento con inhibidor de la aromatasas (Letrozol). En 2010 se realiza exéresis de nódulo a nivel de trapecio izquierdo, resultando compatible con metástasis de primario de mama. Tres meses después, y tras la normalización metabólica de las adenopatías, la paciente pasa a seguimiento anual. Posteriormente, acude a revisión en 2012, encontrándose un componente monoclonal IgM lambda. Más tarde, en 2016, la paciente sufre un episodio de alteración de la sensibilidad periférica, así como varias caídas y fracturas derivadas. Hasta la fecha y desde 2011 no se encuentran signos del CLI, resultando la mamografía benigna y sin células de carcinoma en la biopsia ósea.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los PET-TC realizados durante los años 2004 a 2016 revelaron pequeñas lesiones líticas ilíacas y vertebrales sin actividad metabólica, siendo en 2016 sugestivas únicamente de mínima progresión de la enfermedad del CLI. En biopsia ósea no se observan células de carcinoma.

El proteinograma realizado en 2012 mostró un pico en gamma de 20,0 g/L que se correspondía en la inmunofijación en suero con un componente monoclonal IgM lambda. La IgM total se mantiene elevada hasta la fecha, siendo la concentración de IgG e IgA normales. Las cadenas ligeras libres en suero también se encuentran dentro de los límites de la normalidad. La inmunofijación en orina no reveló la presencia de proteinuria de Bence-Jones.

Dado el episodio de alteración de la sensibilidad periférica y a la presencia del componente

monoclonal IgM, se analizó en suero la presencia de anticuerpos IgM anti-antígeno glicoproteico asociado a mielina (MAG) y anticuerpos tanto de la clase IgG como IgM anti-gangliósidos (GM1, asialo-GM1, GD1b, GM2, GT1b, GQ1b, GM3, GD3 y sulfátido), resultando negativo para todas las especificidades. Se realizó también un cribaje por inmunoblot para descartar la presencia de anticuerpos IgG dirigidos contra antígenos paraneoplásicos. El screening dio negativo para Yo (PCA-1), Hu (ANNA-1), Ri, TA (Ma2), amfifisina (AMP), CV2, Tr, recoverina, Sox1, ZIC4 y GAD65. Sin embargo, se detectó reactividad contra la proteína Titina (**Figura 1A**). Este resultado se comprobó mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre músculo estriado de mono, obteniéndose positividad a título 1:320 (**Figura 1B**).

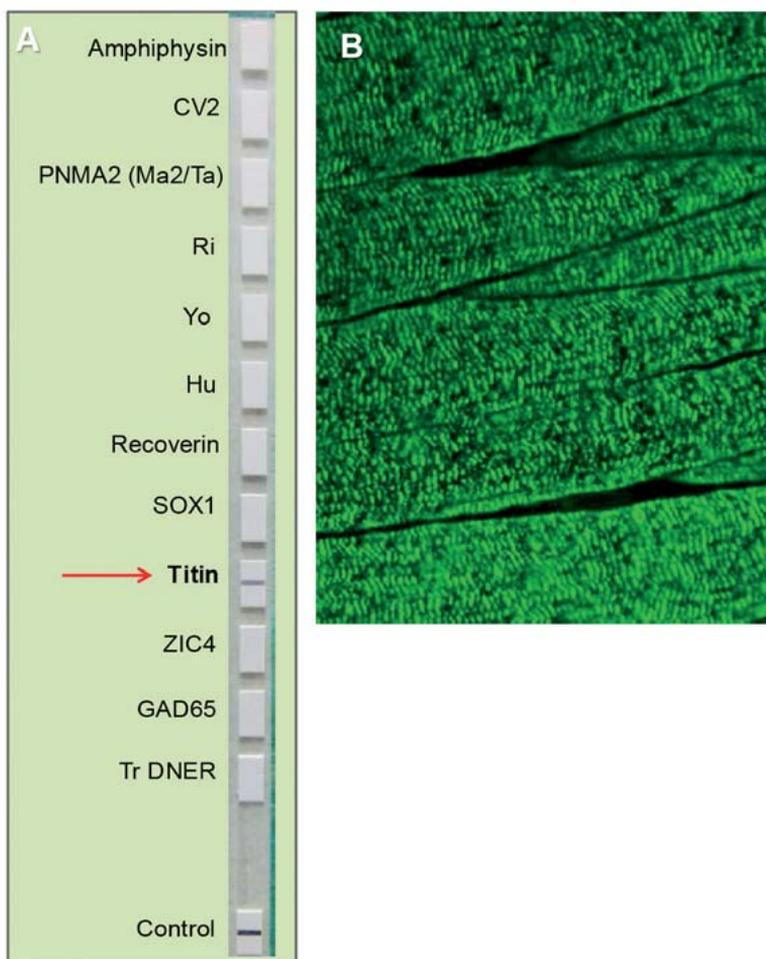


Figura 1. (A) Inmunoblot comercial (EUROIMMUN) que incluye los antígenos paraneoplásicos más comunes. La flecha roja señala la reactividad del suero contra la titina recombinante. (B) IFI sobre músculo estriado de mono (INOVA). Dilución del suero 1:320

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Carcinoma lobular invasivo (CLI).
 Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI).
 Síndrome paraneoplásico (PNS).
 Neuropatía paraproteinémica.

JUICIO CLÍNICO

Carcinoma lobular en remisión y GMSI IgM lambda.

COMENTARIO FINAL

Los anticuerpos anti-titina se consideran anticuerpos paraneoplásicos, y se relacionan con miastenia gravis cuando ésta se presenta asociada a timoma [1,2]. Sin embargo, también se han encontrado anticuerpos anti-titina en pacientes con retinopatía asociada a melanoma, un síndrome paraneoplásico raro [3]. Además, en un estudio más reciente, se encontró reactividad contra la proteína titina en el suero de dos pacientes con PNS. La paciente 1, de 73 años, presentaba neuropatía sensorio-

Paciente	Edad	Sexo	PNS	Tumor	Anticuerpo anti-neuronal
1	73	Mujer	NSM, DCS	CPCP	CV2/CRMP5
2	45	Mujer	Corea	Cáncer de mama	Ri
Nuestra paciente	73	Mujer	--	Cáncer de mama	--

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de las dos pacientes anteriormente descritas con anticuerpos anti-titina y de la paciente de este estudio. NSM: neuropatía sensoriomotora; DCS: degeneración cerebelar subaguda; CPCP: cáncer de pulmón de células pequeñas.

motora y degeneración cerebelar subaguda como PNS, cáncer de pulmón de células pequeñas y anticuerpos anti-CV2/CRMP5. La paciente 2, de 45 años, manifestaba corea como PNS, cáncer de mama y anticuerpos anti-Ri (**Tabla 1**) [4]. Por otro lado, también se han encontrado anticuerpos anti-titina en un pequeño porcentaje de individuos control, que varía del 0,4 al 8,1%, dependiendo del estudio [5-7].

En el caso de nuestra paciente, no se han encontrado evidencias de timoma y, además, clínicamente no presenta signos de miastenia gravis, miositis o miocarditis hasta la fecha. Por tanto, habría que descartar la asociación clásica que se atribuye a los anticuerpos anti-titina. Dado el episodio de alteración de la sensibilidad periférica nos planteamos la existencia de un PNS o una neuropatía

paraproteínica. Sin embargo, no se ha detectado presencia de otros anticuerpos paraneoplásicos o de anticuerpos relacionados a neuropatías, lo que no excluye otras reactividades no descritas. Este es el segundo caso reportado hasta la fecha de anticuerpos anti-titina en el contexto de cáncer de mama. Sin embargo, dado que no se ha asociado manifestación clínica clara a la presencia de los anticuerpos anti-titina, nuestra paciente podría pertenecer al grupo de individuos control que son reactivos para esta proteína. Por otro lado, los anticuerpos anti-titina podrían ser parte de una respuesta inmune contra antígenos expresados ectópicamente por el tumor subyacente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aarli, J.A., Stefánsson, K., Marton, L.S., Wollmann, R.L., 1990. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin. Exp. Immunol.* 82 (2), 284–288.
2. Voltz, R.D., Albrich, W.C., Nägele, A., Schumm, F., Wick, M., Freiburg, A., Gautel, M., Thaler, H.T., Aarli, J., Kirchner, T., Hohlfeld, R., 1997. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. *Neurology* 49 (5), 1454–1457.
3. Pföhler, C., Preuss, K.-D., Tilgen, W., Stark, A., Regitz, E., Fadle, N., Pfreundschuh, M., 2007. Mitofilin and titin as target antigens in melanoma-associated retinopathy. *Int. J. Cancer* 120 (4), 788–795.
4. Berger, B., Stich, O., Labeit, S., Rauer, S., 2016. Screening for anti-titin antibodies in patients with various paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neuroimmunol.* 295-296 (15), 18-20.
5. Chen, X.-J., Qiao, J., Xiao, B.-G., Lu, C.-Z., 2004. The significance of titin antibodies in myasthenia gravis. *J. Neurol.* 251 (8), 1006–1011.
6. Voltz, R.D., Albrich, W.C., Nägele, A., Schumm, F., Wick, M., Freiburg, A., Gautel, M., Thaler, H.T., Aarli, J., Kirchner, T., Hohlfeld, R., 1997. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. *Neurology.* 49 (5), 1454–1457.
7. Wang, R., Li, J., Wang, M., Hao, H., Chen, X., Li, R., Zhu, X., 2015. Prevalence of myasthenia gravis and associated autoantibodies in paraneoplastic pemphigus and their correlations with symptoms and prognosis. *Br. J. Dermatol.* 172 (4), 968–975

5.- Nº: 00045

SINDROME PARANEOPLÁSICO ASOCIADO A PRESENCIA DE ANTI-CUERPOS ANTI-CV2.

Antonio Rodríguez Nicolás¹, Laura Jáimez Gámiz²

Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

1. Licenciado en Biología. Master en Inmunología. Residente (4º) de Inmunología.

2. Doctora en Medicina. Facultativa especialista de Área.

Autor de correspondencia: Antonio Rodríguez Nicolás. antoniorn87@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 71 años con hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina. En verano de 2015 la paciente comenzó a padecer dolor lumbar que fue manejado con analgesia creciente y motivó consulta en Traumatología en su hospital comarcal, realizándole una resonancia magnética nuclear (RMN) en septiembre 2015, que encontró una estenosis de canal lumbosacro moderada a nivel L4-L5. En noviembre se le practicó una rizólisis en el ámbito privado, mejorando el dolor lumbar tras la misma.

Ingresada en marzo de 2016 en Neurología por una tetraparesia secundaria a lesión medular cervical inflamatoria con evidencia de infección reciente por CMV (IgG e IgM positivos), ECA normal, serología de Mycoplasma, Borrelia, VIH, Treponema negativas. Asimismo, se le solicita estudio de anticuerpos antinucleares, ANCA y antiNMO, que resulta negativo. Se inicia tratamiento con prednisona.

En junio de 2016 se describe que ha recuperado la fuerza en las manos y puede andar con andador y dar pasos con un apoyo. En miembros superiores se describe cierta mejoría manteniéndose la debilidad distal en mano izquierda, mientras que en miembros inferiores hay debilidad 3-4/5 proximal y 4+/5 distal con hiperreflexia y reflejo cutáneo plantar extensor bilateral. Se le indica a la paciente que interrumpa tratamiento con prednisona.

A mediados de agosto la paciente refiere un empeoramiento progresivo de la fuerza en miembros inferiores desde el abandono del tratamiento con prednisona, hasta el punto de imposibilitarle la deambulación con andador y confinarla a silla de ruedas, sin empeoramiento de la debilidad en miembros superiores, alteraciones sensitivas o clínica esfinteriana. Su médico de familia le indicó que tomara prednisona 50 mg/día, pero no hubo mejoría. Realiza ingreso en Neurología.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Se llevó a cabo una Resonancia Magnética de cráneo y de columna cervical con y sin contraste, que halló lesiones en subcortical izquierda y en hemiprotuberancia derecha en distintos estadios evolutivos, además de la lesión medular cervical residual. Se concluyó, que podrían ser de natura-

leza inflamatoria o desmielinizante, a descartar lesiones infecciosas o vasculíticas.

Durante su ingreso se realizó un estudio analítico completo.

- Hemograma: Destaca una discreta leucocitosis de 13160 cels/ μ L [3500-12000].
- Bioquímica: Destaca alteración de enzimas hepáticas (GGT 91 U/L [1-55], GPT 58 U/L [7-45], GOT 27 U/L [5-40]). Resto normal.
- TSH 0.31 UI/mL [0.34-5.60] (paciente hipotiroidea en tratamiento con Eutirox).
- Ac fólico y vitamina B12 normales.
- Proteinograma: Normal.
- Serología bacteriana negativa para *Borrelia*, *Brucella*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Coxiella*, y *Treponema pallidum*.
- Serología vírica IgM negativa para VIH, CMV, VVZ, VEB, VHS y HTLV1. Presencia de anticuerpos IgG frente a VHS, VEB, VVZ, CMV y Sarampión.
- Estudio de LCR: El estudio microbiológico del LCR fue negativo, la citología del LCR fue informada como “compatible con mielitis crónica “ con hallazgo de un 15% de células CD3-,CD20+. Anticuerpos anti neuromielitis óptica, negativos.
- Estudio inmunológico: Inmunoglobulinas normales. Anticuerpos antinucleares negativos; antígenos nucleares extraíbles negativos; ANCA negativos; anticuerpos antifosfolípido negativos. El análisis mediante inmunoblot reveló la presencia de anticuerpos frente a CV2/CRMP5 (**Figura 1**). Los anticuerpos frente a anfifisina, Ma2/Ta, Ri, Yo, y Hu, fueron negativos. La presencia de anticuerpos anti CV2/CRMP5 fue además detectada por inmunofluorescencia indirecta sobre cerebelo de mono.

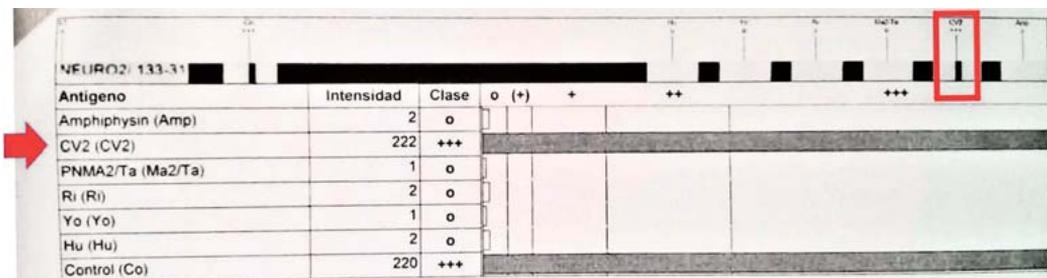


Figura 1. Resultado del inmunoblot de Euroimmun. Se observa una señal en la banda correspondiente a anticuerpos anti-CV2

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La presencia de anticuerpos anti-CV2/CRMP5 se vincula a una amplia gama de síndromes neurológicos (encefalomielitis paraneoplásica, degeneración cerebelosa y neuropatía motosensorial).

La neuropatía periférica es la alteración más frecuente y se asocia a carcinoma de pulmón de células pequeñas (80%) y timoma.

La realización de un TAC toracoabdominopélvico con contraste tuvo como hallazgo de una masa de partes blandas paratraqueal derecho con densidad de partes blandas, y que podría corresponder con un conglomerado adenopático, que comprime pared lateral derecha de la tráquea y arteria lobar superior. Múltiples quistes hepáticos. Colelitiasis. Resto del estudio sin hallazgos significativos.

La realización de una PAFf de la adenopatía mediastínica confirmó el hallazgo de un carcinoma de células pequeñas.

JUICIO CLÍNICO

CPCP asociado a síndrome paraneoplásico relacionado con CPCP, con presencia de anticuerpos anti-CV2/CRMP5.

COMENTARIO FINAL

Los síndromes mediados por el sistema inmunitario asociados a cáncer y que afectan al sistema nervioso reciben el nombre de síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP). Puede haber afectación a cualquier nivel del sistema nervioso, dependiendo de qué anticuerpo onconeuronal esté presente (1, 2). Los SNP son incapacitantes y potencialmente mortales, y su evolución es agresiva (3). Los síndromes SNP se dan con relativa frecuencia en pacientes con cáncer, y en la mayoría de los casos los síntomas neurológicos preceden al diagnóstico del tumor, pudiendo anticiparse en meses u años a su detección (3). En ocasiones los tumores son demasiado pequeños para ser detectados pero aun así desencadenan una reacción inmunitaria. Se piensa que causa de la mayor parte de los SNP es la respuesta contra proteínas neuronales expresadas por el tumor (1, 3).

La principal utilidad del hallazgo de anticuerpos onconeuronales es que orientan hacia la búsqueda de un tumor oculto, permitiendo detectar un tumor oculto en fases tempranas aumentando las posibilidades de curación (4).

BIBLIOGRAFÍA

1. Leypoldt F, Wandinger K-P. Paraneoplastic neurological syndromes. *Clinical and Experimental Immunology*. 2014;175(3):336-348.
2. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet neurology*. 2008;7(4):327-340.
3. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Current opinion in neurology*. 2012;25(6):795-801.
4. Höftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on Neurological Paraneoplastic Syndromes. *Current opinion in oncology*. 2015;27(6):489-495.

6.- Nº: 00048

ENCEFALITIS LÍMBICA MEDIADA POR ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE GABA TIPO B CON MALA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

Fernández Velasco, José Ignacio¹; Gañán Nieto, Israel²; Walo Delgado, Paulette³; Tejada Velarde, Amalia⁴; Carrasco Sayalero, Ángela⁵

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

1. Graduado en Biología, Residente 1er año en Inmunología.

2. Doctor en Biología, Residente 3er año en Inmunología.

3. Licenciada en Medicina, Residente 2º año en Inmunología.

4. Licenciada en Bioquímica, Residente 4º año en Inmunología.

5. Doctora en Farmacia, F.E.A en Inmunología (Autoinmunidad).

Autor de correspondencia: José Ignacio Fernández Velasco. jfvelasco@salud.madrid.org

DESCRIPCIÓN DEL CASO

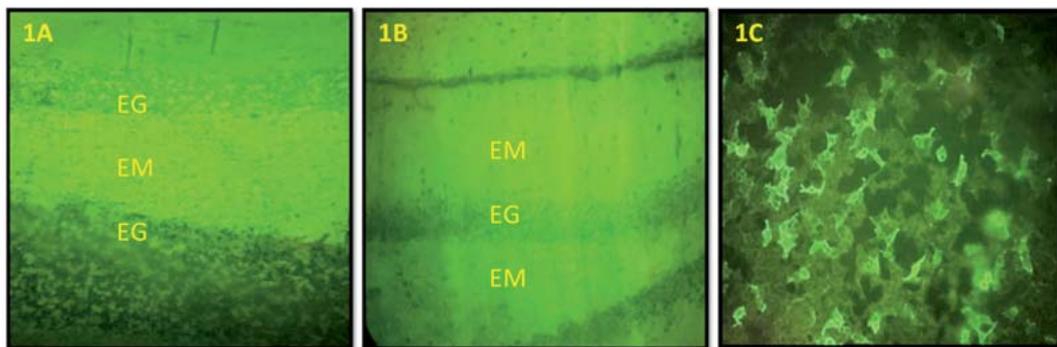
Varón de 25 años, natural de Guinea Ecuatorial, que presenta crisis epilépticas de semiología tónico-clónica generalizada (CTCG) desde octubre de 2016. Los episodios comiciales le suceden con frecuencia semanal, con estado post-crítico y pérdida de control esfinteriano, y en ocasiones le precede alteración para la emisión del lenguaje. El paciente es jugador de Rugby habitual, con varios traumatismos craneoencefálicos reportados. Pese al tratamiento anticomitial (levetiracetam oral 500 mg/12h) es ingresado en UCI del Hospital Universitario de Fuenlabrada en noviembre de 2016 por sucesión de crisis con mala recuperación del periodo interictal, con lo que se cambia el tratamiento a levetiracetam i/v 1500 mg/12h y valproato i/v 1920 mg/24h. Se decide hospitalización en el Servicio de Neurología, donde presenta CTCG con frecuencia diaria y bajo nivel de consciencia, y, por primera vez, con aparición de fiebre, por lo que se realiza cobertura antibiótica y antiviral de amplio espectro.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

A su llegada a Urgencias se realiza exploración neurológica en estado intubado, con reflejo de amenaza positivo, seguimiento con la mirada, comprensión de órdenes simples aunque larga latencia a realizarlas, y movilidad de las 4 extremidades. La analítica al ingreso fue normal, con única elevación de la CK en 746 U/L [20-171]. El LCR, de aspecto claro y transparente, se reportó como acelular, con glucosa de 75 mg/dL [40-70], estéril y PCR negativa para enterovirus, VHS y VVZ. Resultados negativos para cultivos microbiológicos, PCR de otros virus neurotrópicos y Mantoux. El EEG mostró una actividad de fondo muy lenta constituida fundamentalmente por actividad teta difusa y ritmos delta y beta entremezclados, sugerente de afectación cerebral moderada-grave difusa y/o sedación. Posibles ondas agudas temporo-centrales derechas que no

descartan un posible patrón epileptiforme. Se realizó resonancia magnética (RM) de cerebro con cortes en secuencias de pulso habituales completándose con contraste, poniendo de manifiesto una hiperseñal cortical, señal leve subcortical de ambos hipocampos y giros parahipocampales así como en la porción basal de lóbulos temporales y señal tenue en giros cingulados, con afectación bilateral bastante simétrica. El diagnóstico reportado por la RM fue el de afectación bilateral del sistema límbico y lóbulos temporales, sugestivo de encefalitis límbica autoinmune o encefalitis herpética. Se inició tratamiento preventivo con Aciclovir para cubrir la posible etiología herpética, que más tarde fue descartada.

Se inician también ciclos de inmunoglobulina i/v 32g/24h/5días y metilprednisolona i/v 1g/24h/5días, previa derivación de suero y LCR del paciente al servicio de Inmunología del Hospital Universitario Ramón y Cajal para estudio de auto-anticuerpos frente a antígenos neuronales intracelulares en suero y antígenos de superficie neuronal en LCR. Con esta última muestra se observó positividad sobre los estratos moleculares de cerebelo (**Fotografía 1A**) e hipocampo de roedor (**Fotografía 1B**), la cual fue confirmada por IFI sobre células HEK293 transfectadas con el receptor de GABA tipo B (**Fotografía 1C**). Se descartó la posible coexistencia de otros anticuerpos frente a antígenos de superficie neuronal mediante IFI sobre células HEK293 transfectadas con otros antígenos, así como la coexistencia con otros anticuerpos frente a antígenos neuronales intracelulares mediante inmunoblot.



Fotografía 1. Patrón de Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) asociada a auto-anticuerpos frente al receptor de GABA tipo B ($GABA_B R$). Muestra de LCR sin diluir. 20 aumentos. **1A**) IFI sobre cerebelo de roedor con positividad en estrato molecular (EM). **1B**) IFI sobre hipocampo de roedor con positividad en estrato molecular (EM). **1C**) IFI positiva sobre células transfectadas con $GABA_B R$.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La concordancia entre la RM cerebral, el EEG y la presencia de anticuerpos frente al receptor de GABA tipo B ($GABA_B R$), junto a la ausencia de evidencias de origen infeccioso sugieren que el estatus epiléptico está asociado a una encefalitis límbica de origen autoinmune.

JUICIO CLÍNICO

Encefalitis límbica autoinmune por anticuerpos anti-Receptor de GABA tipo B asociada a epilepsia. El paciente cursa una encefalitis límbica autoinmune mediada por anticuerpos frente al receptor de GABA tipo B con mala respuesta al tratamiento, epilepsia sintomática de difícil control, asociación a amnesia anterógrada, agitación psicomotriz y delirium. Desde su ingreso en noviembre de 2016 ha precisado asociación farmacológica progresiva y variable por mal control de las crisis, con lo cual se ha conseguido reducir tanto la duración como la frecuencia de las mismas, con recaídas coincidentes con bajada de dosis de los distintos medicamentos pautados. A mediados de diciembre, la RM cerebral refleja una mejoría de la afectación cortico-subcortical de ambos hipocampos, giros hipocampales y porción basal de lóbulos temporales con evolución hacia la atrofia. Sin embargo, hasta la fecha (febrero de 2017) el paciente permanece ingresado con presencia de nuevas crisis con frecuencia semanal. La terapia actual se compone de gabapentina 400 mg/8h, fenitoina 200 mg/8h, levetiracetam 1750mg/12h y lacosamida 200 mg/12h. En cuanto a la terapia inmunomoduladora, no hubo mejoría con los ciclos de inmunoglobulinas y metilprednisolona por lo que se inició segundo escalón de tratamiento con ciclofosfamida 750mg/m²/mes y rituximab 375mg/m²/semana.

COMENTARIO FINAL

La plasticidad sináptica es una propiedad neuronal esencial para la memoria y el aprendizaje, y que va a depender de las interacciones entre canales iónicos y receptores sinápticos tanto excitatorios como inhibitorios¹. El ácido γ -aminobutírico (GABA) es un aminoácido presente en el tejido cerebral que actúa como neurotransmisor en varios de sus circuitos y cuya alteración se asocia a enfermedad de Parkinson, Alzheimer, demencia senil y esquizofrenia. Existen tres tipos de receptores de GABA: GABA_AR y GABA_CR son receptores ionotrópicos de acción inhibitoria rápida mientras que GABA_BR es un receptor metabotrópico² que media la inhibición tanto pre- como post-sináptica por acoplamiento a proteínas G que provocan activación e inhibición de canales de potasio y calcio, respectivamente. Este tipo de receptores están ampliamente distribuidos en cerebro y médula espinal pero la mayor concentración se da en tálamo, hipocampo y cerebelo¹ por lo que es frecuente la detección mediante RM de anomalías patológicas en estas zonas y es recomendable la búsqueda preliminar de estos anticuerpos por IFI sobre este tipo de tejidos. Sin embargo, debido al gran solapamiento de receptores antigénicos en estos tejidos (solo en hipocampo coexisten receptores tipo AMPA, NMDA, GABA, LGI1 y CASPR2), una vez observado el patrón de fluorescencia resulta imprescindible establecer la especificidad antigénica por una técnica complementaria, tal como la IFI sobre células transfectadas⁴ con cada uno de los posibles antígenos recombinantes.

Otro de los problemas frente al que nos enfrentamos es el solapamiento de anticuerpos para una misma sintomatología. La alteración genética del GABA_BR se asocia con convulsiones (al igual que en LGI1, NMDAR y GAD) y desórdenes cognitivos (compartido con alteración de LGI1, CASPR2, AMPAR, DPPX y GAD) y los anticuerpos frente a estos tipos de receptores se encuentran en pacientes con encefalitis límbica³ y, más raramente, en casos de ataxias u opsoclon-

mioclonos⁵. Los síndromes asociados responden frecuentemente a inmunoterapia y, por lo general, tienen buen pronóstico clínico⁶. Sin embargo, en nuestro caso, no se obtuvo buena respuesta al tratamiento inmunomodulador y la sintomatología epiléptica se mantuvo pese a haber observado mejoría por RM cerebral e iniciar una segunda línea de tratamiento. En casos previos de mala progresión siempre se había definido la presencia de un segundo anticuerpo dirigido frente a un antígeno intracelular tales como GAD65, SOX1 o anfifisina¹, hecho que no se refleja en nuestro estudio. A diferencia de lo que ocurre para los antígenos antineuronales intracelulares en los que los anticuerpos no son accesibles y el efecto principal está mediado por células T citotóxicas, los anticuerpos frente a antígenos de superficie neuronal se consideran patogénicos y responsables directos de la disfunción neuronal².

Además, en aproximadamente el 50% de los pacientes reportados con este auto-anticuerpo se ha demostrado la presencia de un carcinoma pulmonar de células pequeñas⁵ u otros tumores de origen neuroectodérmico tales como el timoma o el melanoma. Es por ello que el estudio prosiguió con la realización de una tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC) de la región toraco-abdominal sin visualización de ganglios linfáticos supra o infra-diafragmáticos de características patológicas ni de nódulos pulmonares por lo que no hubo evidencias de tejido tumoral viable. Se precisa seguimiento exhaustivo que permita detección temprana y e inicio de tratamiento quimioterápico con la mayor brevedad posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lancaster E, *et al.* Antibodies to the GABA_B receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *The Lancet Neurology*. 2010; 9: 67-76.
2. Carrasco A, *et al.* Identificación y utilidad clínica de los anticuerpos antineuronales. *Inmunología*. 2014; 33(4): 128-136.
3. Gastaldi M, *et al.* Antibody-Mediated Autoimmune Encephalopathies and Immunotherapies. *Neurotherapeutics*. 2016; 13: 147-162.
4. Höftberger R, *et al.* Clinical neuropathology practice guide 5-2012: Updated guideline for the diagnosis of antineuronal antibodies. *Clinical Neuropathology*. 2012; 31: 337-341.
5. Höftberger R, *et al.* Encephalitis and GABA_B receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology*. 2013; 81(17): 1500-1506.
6. Viacoz A, Honnorat J. Paraneoplastic Neurological Syndromes: General Treatment Overview. *Current Treatment Options in Neurology*. 2013; 15: 150-168.

7.- Nº: 00058

ENCEFALITIS ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-NMDAR EN PACIENTE CON INFECCIÓN POR VH7

Gañán Nieto, Israel¹; Walo Delgado, Paulette²; Fernández Velasco, José Ignacio³; Tejeda Velarde, Amalia⁴; de Malet Pintos-Fonseca, Ana⁵; Carrasco Sayalero, Ángela⁶

1. Doctor en Biología. Residente de 3º año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

2. Licenciada en Medicina. Residente de 2º año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal.

3. Graduado en Biología. Residente de 1º año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

4. Licenciada en Bioquímica y Biología. Residente de 4º año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

5. Licenciada en Farmacia. F.E.A. Microbiología y Parasitología. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

6. Doctora en Farmacia. F.E.A. Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Autor de correspondencia: Israel Gañán Nieto. israel.ganan@salud.madrid.org.

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos antineuronales se clasifican en intracelulares y extracelulares según la localización de la diana antigénica. Los más frecuentes dentro de los extracelulares son los anticuerpos anti-receptor NMDA, cuya detección no lleva asociado necesariamente un trastorno paraneoplásico. En ocasiones se puede asociar a teratoma ovárico benigno con o sin encefalitis¹.

El NMDAr es un receptor de membrana celular que participa en la transmisión sináptica y en la plasticidad neuronal². Los anticuerpos van dirigidos a la subunidad GluN1 del NMDAr, produciéndose la internalización de éstos, la disminución de sinapsis y electroencefalograma anormal, pudiendo generarse encefalitis asociada o no a tumores³.

La encefalitis autoinmune por anti-NMDAr puede presentarse por la infección de virus herpes tipo 1 y enterovirus. No obstante, se han informado casos aislados de anticuerpos anti-NMDAr en infecciones por otros virus herpes (VH6 y VH7)^{4,5}, como es el caso que se describe a continuación. El mecanismo de asociación no está aún claro. Se puede encontrar pleocitosis linfocitaria, bandas oligoclonales y títulos elevados de anti-TPO.

El cuadro clínico se inicia con dolor de cabeza, fiebre, náuseas, vómitos y diarreas seguidos de síntomas psiquiátricos que progresan a un deterioro del nivel de conciencia, mutismo, catatonía, movimientos anormales y alteraciones del Sistema Autónomo.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 25 años, que acude al servicio de Urgencias por cuadro clínico de inicio brusco de aproximadamente 2 horas de evolución, consistente en pérdida de la fuerza muscular en extremidades derechas e imposibilidad para emitir lenguaje. Había presentado en las últimas dos semanas cefalea holocraneal con foto-sonofobia, náuseas e inestabilidad para la marcha, por lo cual había acudido en dos ocasiones al servicio de Urgencias, donde se realizó TAC craneal y analítica sanguínea, sin datos sugestivos de patología aguda.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Al examen físico el paciente permanece consciente, alerta, mutista, con desviación de la mirada hacia la izquierda, hemianopsia y hemiparesia derecha. National institute of health stroke scale (NIHSS): 16/42. Exploración cardio-pulmonar normal. Resto sin alteraciones.

Electrocardiograma con ritmo sinusal de 80 lpm, sin alteraciones de la repolarización. Encefalograma rápido y de bajo voltaje, sin evidencia de anomalías específicas.

En cuanto a las pruebas de imagen, el TAC craneal no mostró signos de patología aguda intracraneal. El TC perfusión evidenció alteraciones de la perfusión cerebral que afectaban la región temporo-parietal izquierda, con un área de penumbra mayor del 20%. En TC de perfusión posterior (2 días más tarde) se evidencia zona de hiperflujo e hiperperfusión en dichas áreas izquierdas. Estos hallazgos, aunque inespecíficos, son sugestivos de proceso inflamatorio en dicha zona. En angio-TC no se visualizan alteraciones en los troncos supraaórticos ni en las arterias anteriores del polígono de Willis. La resonancia magnética reveló hiperintensidad de señal en ambos tálamos, de predominio derecho y en atrio de ventrículo ipsilateral. No claras lesiones isquémicas ni hemorragias. Hallazgos inespecíficos compatibles con encefalitis (**Figura 1**). Por último, el doppler transcraneal (DTC) mostró un aumento significativo de la velocidad media en la arteria cerebral media izquierda, que va mejorando en los diferentes DTC realizados.

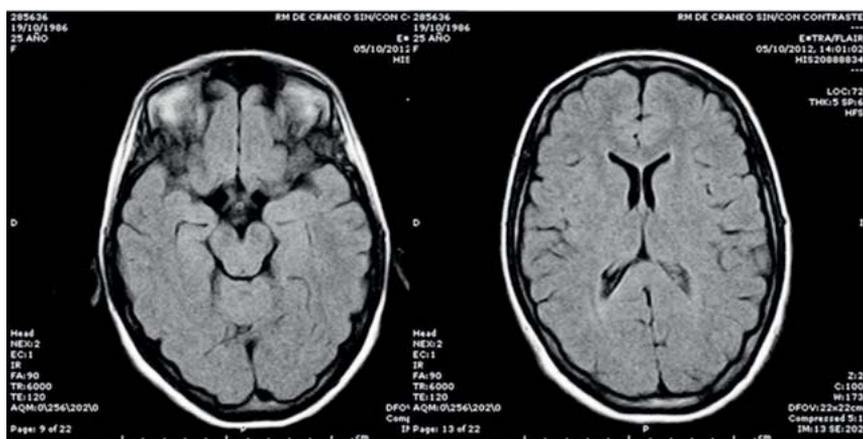


Figura 1. Resonancia magnética con hallazgos inespecíficos compatibles con encefalitis.

Respecto a la analítica, el hemograma reveló leucocitosis: $16 \cdot 10^3$ cél/ μ l [$4 \cdot 10^3$ - $11 \cdot 10^3$] con neutrofilia: 80% [42-74]. Resto de las series en sus rangos de normalidad. El perfil metabólico básico, iones, función renal y perfil hepático normales. Hormonas tiroideas y PTH normales. Déficit de vitamina B12: 195 pg/ml [200-732] y de ácido fólico: 0,84 ng/ml [2,8-13,5]. Reactantes de fase aguda: PCR normal. Fibrinógeno levemente elevado: 465 mg/dl [150-400].

En el estudio inmunológico, cuantificación de inmunoglobulinas séricas y espectro electroforético normal. Estudio de anticuerpos antinucleares, antitiroideos y onconeuronales y no organoespecíficos negativo. La inmunofluorescencia indirecta (IFI) en LCR sin diluir mostró un patrón compatible con anticuerpos anti-receptor NMDA en cerebelo e hipocampo (**Figura 2A**), confirmándose su positividad en células transfectadas (**Figura 2B**). El resultado en suero fue negativo. La intensidad de fluorescencia no fue elevada por haberse iniciado el tratamiento antes de la extracción de la muestra recibida. Ensayo de bandas oligoclonales (BOC) para IgG positivo (**Figura 2C**).

Líquido céfalo-raquídeo de aspecto normal. Glucorraquia y proteinorraquia normales. IgG 5,43 mg/dl [2-4] e IgM 0,12 mg/dl [0-0,02] aumentadas. Leucorraquia: 650 céls/mm³, con predominio de linfocitos junto a escasos neutrófilos, células plasmáticas y eosinófilos.

Los hemocultivos y urocultivos fueron estériles y la serología para Borrelia, VIH, Sífilis, VHB, VHC y Mycoplasma fue negativa. En LCR el Gram evidenció presencia de leucocitos y el cultivo para hongos, micobacterias, gérmenes aerobios y anaerobios fue negativo. Sin embargo, la PCR para el virus neurotrofo VHS tipo 7 fue positiva.

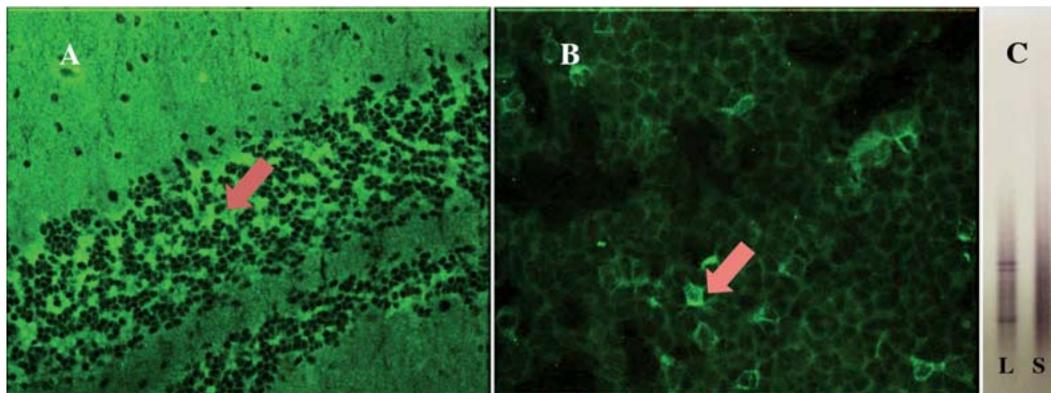


Figura 2. IFI positiva para anticuerpos antiNMDAR en capa granular del cerebelo (A) y en células transfectadas (B). C) BOC IgG positiva; S: suero; L: Líquido cefalorraquídeo.

EVOLUCIÓN

En vista de la clínica inicial de la paciente, se realiza fibrinólisis intravenosa de urgencia. Ante los hallazgos analíticos y microbiológicos, se inicia tratamiento con aciclovir, dexametasona y ceftriaxona, con remisión total de los síntomas al cabo de 48 horas. Es dada de alta tras una semana de ingreso, con tratamiento sintomático.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Lesión ocupante de espacio, descartada mediante TAC craneal que resulta negativo para abscesos, hematomas o lesiones tumorales.

Ictus isquémico. Aunque esta fue la sospecha inicial, parece poco compatible con el curso de los síntomas, la ausencia de hallazgos radiológicos compatibles y la excelente respuesta a tratamiento inmunosupresor y antiviral.

Pseudomigraña con pleocitosis (Síndrome HaNDL). Se trata de un cuadro clínico caracterizado por cefalea, déficit neurológico transitorio y pleocitosis en líquido céfalo-raquídeo. Es un diagnóstico de exclusión, que en nuestro caso queda descartado ante la presencia de anticuerpos anti NMDAr, que justifican la clínica de la paciente.

JUICIO CLÍNICO

Encefalitis mediada por anticuerpos anti NMDAr, posiblemente secundario a infección por VHS tipo 7.

COMENTARIO FINAL

En las encefalitis mediadas por anticuerpos anti NMDAr, éstos se detectan en LCR y suelen ser negativos en suero, sugiriendo una síntesis intratecal en que la barrera hematoencefálica se mantiene intacta⁶. La presencia en nuestro paciente de BOC IgG en LCR y no en suero corrobora este hecho. Los cambios en la titulación de anticuerpos se ven reflejados en el cuadro clínico del paciente⁷.

Cabe señalar que la presencia de anticuerpos anti-NMDA no siempre va asociada a la presencia de un tumor³, como sucede en el presente caso.

La aparición de anticuerpos anti NMDAr tras infección por VHS de los tipos 6 y 7 es poco frecuente, pero presentan mayor repertorio antigénico que las encefalitis sin infección previa⁸. El estudio de anticuerpos anti-NMDAr en LCR de pacientes positivos para HV6 o HV7 es necesario para establecer la asociación entre ambas entidades con la encefalitis. Aunque su asociación no está clara, se ha visto que, en ausencia de tumor, el tratamiento frente al virus con Aciclovir acompañado de glucocorticoides e inmunosupresores de segunda línea (rituximab, ciclofosfamida) elimina el virus y provoca una disminución de los títulos de anticuerpos con una remisión de los síntomas neurológicos.

Finalmente conviene indicar que es esencial el diagnóstico temprano de anticuerpos anti-NMDAr en encefalitis autoinmunes por su elevada morbilidad y mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrasco Á, Alarcón I, González C y Graus F. Identificación y utilidad clínica de los anticuerpos antineuronales. *Inmunología*. 2014; 33: 128-36.
2. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY et al. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Ann. Neurol.* 2007; 61:25-36.
3. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR and Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet. Neurology*. 2001; 10(1): 63-74.
4. Venâncio P, Brito MJ, Pereira G, Vieira JP. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with positive serum antithyroid antibodies, IgM antibodies against mycoplasma pneumoniae and human herpesvirus 7 PCR in the CSF. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Aug; 33(8): 882-3.
5. Ward KN, Andrews NJ, Verity CM et al. Human herpesviruses-6 and-7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 619-623.
6. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R and Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008 Dec; 7(12):1091-8.
7. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, Gleichman AJ, Balice-Gordon R, Rosenfeld MR, Lynch D, Graus F, Dalmau J. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2014 Feb;13(2):167-77
8. Linnoila JL, Binnicker MJ, Majed M, Klein CJ and McKeon A. CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Aug; 3(4): e245.

8.- Nº: 00103

COMPORTAMIENTO DE LOS ANTICUERPOS ANTI-AQP4 EN UN PACIENTE DE LUPUS EN CONTEXTO DE DOS BROTES DE MIELITIS TRANSVERSA LONGITUDINALMENTE EXTENSA.

Baucells de la Peña, Andrés¹; Mariscal Rodríguez, Anaís²; Querol Gutiérrez, Luis Antonio³; Castellví Barranto, Ivan⁴; Juárez Rubio, Cándido⁵; Martínez Martínez, Laura⁶

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

1. Licenciado en Medicina, Residente de 2º año Inmunología.

2. Licenciada en Biología, Residente de 3º año Inmunología.

3. Licenciado en Medicina, PhD, F.E.A Neurología.

4. Licenciado en Medicina, PhD, F.E.A. Reumatología.

5. Licenciado en Química, PhD, Jefe de Servicio de Inmunología.

6. Licenciada en Biología, PhD, F.E.A. Inmunología.

Autora de correspondencia: Laura Martínez Martínez. lmartinezma@santpau.cat

DESCRIPCION DEL CASO

Presentamos el caso de una mujer de 69 años diagnosticada de lupus eritematoso sistémico (LES) desde hace más de 20 años, con afectación articular y anticuerpos anti-fosfolípido positivos, tratado en un primer momento con hidroclicloroquina y aspirina. También está diagnosticada de Síndrome de Sjogren secundario con queratoconjuntivitis seca y anticuerpos anti-Ro positivos. Además padece diabetes mellitus en tratamiento con gliclazida, y osteopenia, en tratamiento con calcio y vitamina D. Como antecedentes destacan una púrpura trombocitopénica idiopática, por la que fue esplenectomizada en 2003 y algún pólipo compatible con adenoma tubular determinado en varias polipectomías de colon.

En agosto de 2007 la paciente presentó una impotencia funcional de extremidades inferiores. El resultado de la resonancia magnética (RM) fue compatible con una mielitis transversa y se orientó como una mielitis transversa en relación a enfermedad autoinmune sistémica. Se inició tratamiento con corticoides y pulsos de ciclofosfamida. El tratamiento consiguió mejorar significativamente la clínica de la paciente pero con persistencia de clínica sensitiva. Se realizó tratamiento con azatioprina y micofenolato presentando la paciente ineficacia o intolerancia por lo que se decidió hacer en noviembre 2010 una infusión de rituximab, obteniendo mejoría del cuadro.

De 2011 a 2014 la paciente se mantuvo prácticamente asintomática y por ello se fueron disminuyendo progresivamente las dosis de corticoides hasta que finalmente se retiraron en noviembre de 2014. Poco después, en abril de 2015, se produjo un segundo brote de mielitis. Se decidió añadir carbamazepina para las hipoestusias y se recuperaron los corticoides a dosis elevadas. La paciente refirió una gran mejoría aunque siguió notando déficit sensitivo y molestias en los pies. Justo antes de este segundo brote se testaron los anti-AQP4 por primera vez. El resultado positivo de

los anticuerpos anti-AQP4 (acuaporina-4), junto con la resonancia magnética, establecieron el diagnóstico de mielitis transversa longitudinalmente extensa (LETM), una forma incompleta de neuromielitis óptica (NMO). Se recomendó entonces otra infusión de rituximab que se acabó realizando en octubre de 2015. La paciente se presenta asintomática desde entonces y hasta la fecha.

EXPLORACION Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La paciente presenta títulos de ANA homogéneos y moteados de 1:320, valores de anticuerpos anti-DNA negativos y factores de complementos C3 y C4 bajos, mantenidos prácticamente de 2012 a 2016. Presenta anticuerpos anti-nucleosoma y anti-fosfolípido: anti-cardiolipina (ACL) tanto IgG como IgM y anti- β 2 glicoproteína (β 2-GP) IgM, a valores bastante constantes entre 2014 y 2016 (ACL IgG: 4.8-9 GPL/mL; ACL IgM: 25-35 MPL/mL; β 2-GP IgM: 30-40 U/mL). También presenta anticuerpos anti- Ro.

Durante la primera crisis de afectación medular en 2007, la resonancia magnética reveló una hiperseñal de C6 a D4 compatible con una mielitis extensa. Durante la segunda crisis la RM informaba de una extensa alteración de la señal del cordón medular a nivel dorsal desde D6 a D12.

Los anticuerpos anti-AQP4 se determinaron por primera vez en marzo de 2015, justo antes del segundo brote, siendo positivos. Se determinaron sobre células HEK transfectadas con AQP4. Posteriormente se reconfirmaron en abril de 2015. En octubre de 2015 se le realiza la infusión de rituximab y 4 meses después, los anticuerpos anti-AQP4 se habían negativizado. Los linfocitos B en ese momento eran indetectables (<0.1%). A los 10 meses post-rituximab aún se mantuvo negativo el valor de los anticuerpos anti-AQP4 e igualmente muy bajos los linfocitos B tanto en porcentaje (0,23%) como en valores absolutos ($7 \times 10^6/L$). Sin embargo, justo al año de la infusión, la determinación de anti-AQP4 dio positiva. Los linfocitos B continuaban siendo bajos (0,44% - $12 \times 10^6/L$). Actualmente, los anticuerpos anti-AQP4 se mantienen positivos y los linfocitos B siguen incrementándose (0.65%- $16 \times 10^6/L$).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Mielitis Lúpica o por otras conectivopatías como Síndrome de Sjogren
Neuromielitis óptica

JUICIO CLÍNICO

Neuromielitis óptica con anti-AQP4 positivos en el contexto de un LES

COMENTARIO FINAL

Los anticuerpos anti-AQP4 son actualmente el único biomarcador para el diagnóstico de NMO y de enfermedades relacionadas. Su especificidad es tan alta (95%)¹ que, si se encuentran positivos, el diagnóstico de NMO, o su espectro de enfermedades como el LEMT, es prácticamente seguro.

Sin embargo, la sensibilidad es sólo del 72%. En la literatura queda sobradamente demostrado el valor diagnóstico de los anticuerpos anti-AQP4. No obstante, a pesar de que también hay referencias a su utilidad pronóstica de nuevos brotes, aún no hay consenso sobre cómo se deben tratar estos pacientes.

En 2007 Weinshenker *et al*² describieron que los anti-AQP4 se encontraban en un 38% de los pacientes con un primer episodio de LETM y que el 56% de éstos y el 25% de las neuritis ópticas (NO) con anti-AQP4 tenían un segundo episodio de mielitis en el primer año. En cambio, ninguno de los que daba negativo tuvo un brote. Así pues, es importante destacar la necesidad de determinar los anti-AQP4 en pacientes con LETM y también en aquellos cuya mielitis esté justificada por alguna otra enfermedad autoinmune que se haya etiquetado como LES o SS ya que muchas veces son también NMO³.

No hay consenso acerca de cómo tratar a estos pacientes para prevenir futuros brotes y sería interesante hacerlo puesto que los episodios de LETM dejan secuelas neurológicas en aproximadamente un 30% de los casos. La recomendación de Weinshenker es tratar con azatioprina y prednisona un mínimo de 5 años. Estos datos son avalados por un estudio prospectivo reciente.⁴

En nuestro caso, en el momento en el que se trató a la paciente con rituximab y se negativizaron los anti-AQP4, desapareció completamente la clínica. Hay que destacar que un mes antes del segundo brote de mielitis, una vez retirados los corticoides, ya daban positivos los anti-AQP4. Estos hallazgos nos hacen sospechar que probablemente estos anticuerpos eran positivos antes y durante el primer brote, aunque no pudieron ser testados.

Así pues y en base a nuestra experiencia, proponemos que una vez se vaya disminuyendo la medicación que se ha dado para prevenir la recurrencia en los pacientes con NMO o su espectro de enfermedades con anti-AQP4 positivos, se vayan evaluando de forma periódica estos anticuerpos y se inicie un seguimiento muy cercano en el caso de que se vuelvan a positivizar. Actualmente, nuestra paciente permanece asintomática, aunque hemos establecido un seguimiento muy próximo para evitar un nuevo brote de LEMT e iniciar tratamiento a la mínima sospecha de aparición de clínica sugestiva.

	Enero 2010	Abril 2011	Febrero 2014	Marzo 2015	Abril 2015	Febrero 2016	Agosto 2016	Octubre 2016	Febrero 2017
Ac anti-AQP4	ND	ND	ND	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	POSITIVO	POSITIVO
%B cel	ND	ND	ND	ND	19%	<0.1%	0.23%	0.44%	0.65%
IgG [mg/dl]	ND	653	1160	ND	528	331	594	573	644
anti-dsDNA Ac	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	ND
Ac Anti-fosfolípido	ND	ND	IgM ACL IgG ACL IgM anti-B ₂ GP	ND	IgM ACL IgM anti-B ₂ GP	IgM ACL	ND	IgM ACL IgM anti-B ₂ GP	ND
Complemento: niveles C3, C4	ND	C3 NR C4 NR	C3 bajo C4 NR	C3 bajo C4 bajo	C3 bajo C4 bajo	C3 NR C4 NR	C3 NR C4 NR	C3 NR C4 NR	ND

Figura 1. Cronología de la enfermedad, del tratamiento y de los hallazgos de laboratorio. (ND) No determinado, (NR) “normal range”: rango normal.

BIBLIOGRAFIA

1. Petzold A, Plant GT .Diagnosis and classification of autoimmune optic neuropathy. *Autoimmune reviews*. 2014; 13: 539-545
2. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA.

Neuromyelitis Optica IgG predicts relapse after Longitudinally Extensive Transverse Myelitis. *American Neurological Association*. 2006; 59(3):566-569.

3. Carnero E, Hryb JB, Di Pace JL, Chiganer E, Perassolo M. Rol de la detección de los anticuerpos anti-acuaporina 4 (IgG-NMO) en el espectro de la neuromielitis óptica. *Neurología Argentina*. 2013; 5(2):108-113.

4. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, Pittock SJ, Mandrekar J, Thapa P, McKeon A . Azathioprine-tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011;77:659-66.

9.- Nº: 00106

VASCULITIS SISTÉMICA ASOCIADA A HEPATITIS AUTOINMUNE TIPO I EN PACIENTE PEDIÁTRICO.

Águeda Molina Fuentes¹, María de los Reyes Jiménez León², Antonio López Gómez³, Lucía Lacruz Pérez⁴, Antonio Rosell Camps⁵, Maria Rosa Julià Benique⁶

Hospital Universitario Son Espases. Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa). Palma de Mallorca

1. Doctora en Biología. Residente de 3er año del Servicio de Inmunología.

2. Licenciada en Bioquímica. FEA Inmunología.

3. Doctora en Biología. Residente de 1er año del Servicio de Inmunología.

4. Doctora en Medicina. FEA Pediatría. Sección de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría.

5. Doctora en Medicina. FEA Pediatría. Sección de Digestivo. Servicio de Pediatría.

6. Doctora en Biología. FEA Inmunología.

Autora de correspondencia: M^a Rosa Julià Benique. rosa.julia@ssib.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 15 años que presenta elevación de transaminasas en una analítica rutinaria de control del niño sano (09/10/2015) y que hasta el momento había estado asintomática. Es derivada a la consulta de digestivo infantil donde se cursa estudio inmunológico y biopsia hepática.

El 18 de abril de 2016 acude a urgencias tras aparición de lesiones petequiales y purpúricas en ambos pies y tobillos tras sobre esfuerzo. En la bioquímica general se sigue detectando aumento importante de transaminasas.

El 29 de abril acude nuevamente a urgencias por presentar fiebre con temperatura máxima de 38°C, cefalea, dolor abdominal tipo cólico y náuseas sin vómitos ni otra sintomatología. Unos días después vuelve a urgencias con fiebre de 38°C y refiere los mismos síntomas, asociando deposiciones diarreicas. Durante el ingreso presenta además problemas respiratorios y es ingresada en la UCI de pediatría donde precisa oxigenoterapia y se estabiliza clínicamente.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Estudio Hematológico: Leucocitos 9780/μL [3500-12000]; neutrófilos 45% [35-65]; Hemoglobina 13,5 g/dL [12-16]; Hematocrito 40,5% [33-53]; Plaquetas 175000/μL [130000-450000].

Estudio Bioquímico: glucosa 89 mg/dL [70-110]; Bilirrubina total 0,8 mg/dL [0,2-1,2]; AST/GOT 504 U/L [13-26]; ALT/GPT 642 U/L [8-22]; GGT 146 U/L [6-21]; fosfatasa alcalina 171 U/L [62-280]; proteínas totales 91,1 mg/L [65-81].

Estudio Inmunológico:

Inmunoglobulinas: IgG 3390 mg/dL [500-1400]; IgA 267 mg/dL [50-260]; IgM 171 mg/dL [50-200].

Estudio de autoanticuerpos: Mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células Hep2 se detectaron anticuerpos anti nucleares (ANA) a título alto (>1/160) con un patrón homogéneo. Los anticuerpos anti-DNA y anti-ENA fueron negativos. Se observó positividad para anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) por IFI sobre neutrófilos humanos, con doble patrón: perinuclear y citoplásmico (ANCA-p y ANCA-c) (**Figura 1**). Se detectó presencia de anticuerpos anti-mieloperoxidasa (MPO) y anti-proteinasa 3 (PR3) a título elevado, por técnica de quimioluminiscencia (**Tabla 1**). La presencia de dichos anticuerpos se confirmó mediante técnica Elisa de captura semicuantitativo. El estudio de IFI en triple tejido de rata reveló la presencia de anticuerpos anti-fibra lisa a título 1/320 (**Figura 1**) y se confirmó especificidad anti-actina F por técnica Elisa: 68 U/ml (V.ref <25). El estudio de celiacía (IgA anti-transglutaminasa) fue negativo.

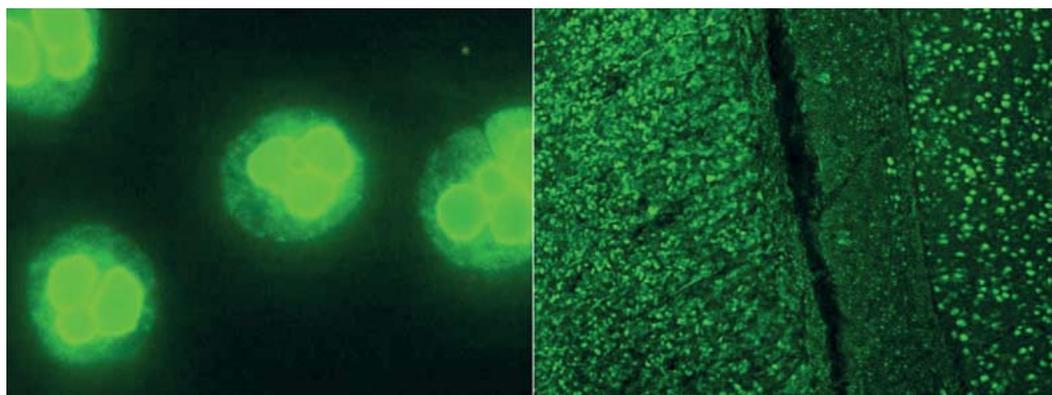


Figura 1. ANCA positivo con doble patrón de fluorescencia ANCA-p y ANCA-c (izquierda). IFI en triple tejido de rata donde se observan anticuerpos antinucleares y anti fibra lisa (derecha).

	02/02/17	09/12/16	21/07/16	03/05/16	05/04/16
ANCA (IFI)	pos. bajo	positivo	positivo	positivo	positivo
PATRÓN (IFI)	ancap	ancap	ancap y ancac	ancap y ancac	ancap y ancac
ANTI-MPO	29	31	234	104	105 (Quimioluminiscencia*) 4.23 (Elisa Captura#)
ANTI-PR3	39	57	204	800	>1067 (Quimioluminiscencia*) 9.23 (Elisa Captura#)

Tabla 1. Evolución de los anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo. Valores de referencia: *Positivo > 20 UI/ml, #Positivo >3

Biopsia hepática:

El resultado de la biopsia hepática mostró intensos signos de actividad, necrosis en puente y fibrosis porto-portal. Compatible con hepatitis autoinmune.

Estudio Microbiológico:

Hemocultivo negativo. El estudio en heces fue positivo para Rotavirus. El estudio microbiológico del lavado broncoalveolar fue negativo.

Estudio Radiológico:

En el TAC torácico se apreciaron múltiples focos parcheados y extensas condensaciones pulmonares y no aparecieron imágenes compatibles con trombo embolismo pulmonar (TEP).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Desde un principio se sospechó de hepatitis debido a la elevación de las transaminasas AST (198 U/L) y ALT (408 U/L), alcanzando valores de hasta 700 U/L (ALT). La biopsia hepática y el hallazgo inmunológico de anticuerpos anti nucleares, anti fibra lisa con especificidad anti-actina F y ANCA+ son compatibles con el diagnóstico de hepatitis autoinmune tipo I (1).

La presencia de Rotavirus podría ser responsable del cuadro de gastroenteritis aguda. Por otro lado, el estudio microbiológico del aspirado broncoalveolar fue negativo, lo que descartaba un origen infeccioso de la afectación pulmonar.

La aparición de púrpura por sobreesfuerzo se asoció inicialmente a diagnóstico de Púrpura de Schönlein-Henoch. Finalmente, la afectación pulmonar y los resultados positivos para anticuerpos anti PR3 y MPO llevaron a un diagnóstico definitivo de vasculitis sistémica ANCA asociada (2).

JUICIO CLÍNICO

La paciente, que inicialmente se encontraba asintomática, presentaba una hepatitis autoinmune subclínica evidenciada por los resultados de biopsia hepática, bioquímica sérica y presencia de autoanticuerpos asociados (antinucleares y antimúsculo liso, tipo anti-actina F). En ese momento se instaura tratamiento inmunosupresor con prednisolona (40 mg/día) y azatioprina.

El siguiente ingreso es causado por una infección intestinal por rotavirus, probablemente secundaria al tratamiento inmunosupresor. En el contexto de este episodio debutó la vasculitis sistémica con afectación cutánea (púrpura palpable) y hemorragia pulmonar, a pesar del tratamiento inmunosupresor. Por este motivo dicho tratamiento fue intensificado con bolus de metilprednisolona, gammaglobulina intravenosa a alta dosis y rituximab. Posteriormente recibió una dosis adicional de rituximab. El diagnóstico final fue de síndrome “overlap” de vasculitis sistémica ANCA asociada y hepatitis autoinmune. La vasculitis presentó manifestación pulmonar y cutánea, sin daño renal.

Al alta siguió tratamiento con prednisona (30 mg/día), micofenolato mofetil (1g/día) y profilaxis antibiótica con cotrimoxazol. Se encuentra clínicamente estable y asintomática. Los anticuerpos anti-fibra lisa se han negativizado y los anticuerpos anti-PR3 y MPO están en niveles próximos a los valores de referencia.

Actualmente se ha podido suspender la prednisona y el cotrimoxazol, y mantiene tratamiento con micofenolato.

COMENTARIO FINAL

En este caso es interesante resaltar que los autoanticuerpos aparecen antes que las manifestaciones clínicas, tanto en el caso de la hepatitis como en la vasculitis. Es importante tener en cuenta que los anticuerpos marcadores de enfermedades autoinmunes que requieren rápida inmunosupresión pueden preceder a la clínica y por tanto hacen obligado el seguimiento de los pacientes con serología positiva.

La positividad para anticuerpos anti-PR3 no se asoció en un principio al diagnóstico de vasculitis ANCA asociada ya que también se han descrito estos anticuerpos en patología gastrointestinal, principalmente en colitis ulcerosa (3) y en hepatopatías autoinmunes, principalmente en colangitis esclerosante primaria y hepatitis autoinmune (4). En hepatitis autoinmune los ANCA suelen presentar un patrón perinuclear o atípico y especificidades antigénicas distintas de PR3, principalmente MPO, lactoferrina, elastasa, catepsina G, β -tubulina 5 y otras (5). Una vez se evidenció la clínica de hemorragia pulmonar, junto a la afectación cutánea en forma de púrpura, fue finalmente diagnosticada de vasculitis sistémica (ANCA+) asociada a hepatitis autoinmune tipo I.

Un hallazgo a tener en cuenta es la doble positividad de anticuerpos anti MPO y PR3. Inicialmente se detectó también un doble patrón de IFI (ANCA-p/ANCA-c) aunque a lo largo del tiempo los títulos de anticuerpos descendieron y actualmente solo se observa un patrón ANCA-p (**Tabla 1**). Se ha descrito la presencia simultánea de anticuerpos anti-MPO y PR3 en un porcentaje pequeño (3.8-11%) de pacientes con vasculitis y se ha asociado a una mayor severidad de la afectación renal (6). En nuestro caso no se observó afectación renal, por lo que no se corroboran estos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zachou K1, Rigopoulou E, Dalekos GN. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease. *J Autoimmune Dis*. 2004 Oct 15;1(1):2.
2. Kallenberg CG. Usefulness of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in diagnosing and managing systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Jan;28(1):8-14.
3. Arias-Loste MT1, Bonilla G, Moraleja I, Mahler M, Mieses MA, Castro B, Rivero M, Crespo J, López-Hoyos M. Presence of anti-proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies (anti-PR3 ANCA) as serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Aug;45(1):109-16
4. Stinton LM, Bentow C, Mahler M, Norman GL, Eksteen B, Mason AL et al. PR3-ANCA: a promising biomarker in primary sclerosing cholangitis (PSC). *PLoS One*. 2014 Nov 14;9(11):e112877
5. Terjung B1, Spengler U. Atypical p-ANCA in PSC and AIH: a hint toward a "leaky gut"? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009 Feb;36(1):40-51.
6. Suzuki Y1, Takeda Y, Sato D, Kanaguchi Y, Tanaka Y, Kobayashi S et al. Clinicoepidemiological manifestations of RPGN and ANCA-associated vasculitides: an 11-year retrospective hospital-based study in Japan. *Mod Rheumatol*. 2010 Feb;20(1):54-62.

10.- Nº: 00115

BANDAS OLIGOCLONALES DE IgM LÍPIDO-ESPECÍFICAS: POSIBLES PREDICTORES DE CONVERSIÓN PRECOZ A ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN PACIENTE CON NEURITIS ÓPTICA

Tejeda Velarde, Amalia¹; Sainz de la Maza Cantero, Susana²; Carrasco Sayalero, Ángela María³; Costa-Frossard França, Lucienne⁴; Álvarez Cermeño, José Carlos⁵; Villar Guimerans, Luisa María⁶

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

1. Licenciada en Bioquímica y Biología. Residente 4º año. Servicio de Inmunología.

2. Licenciada en Medicina. F. E. A. Servicio de Neurología.

3. Doctora en Farmacia. F. E. A. Servicio de Inmunología.

4. Licenciada en Medicina. F. E. A. Servicio de Neurología.

5. Doctor en Medicina. F. E. A. Servicio de Neurología.

6. Doctora en Farmacia. F. E. A. Servicio de Inmunología.

Autora de correspondencia: Amalia Tejeda Velarde. amalia.tejeda@salud.madrid.org

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una mujer de 27 años que acude al Servicio de Urgencias por pérdida de agudeza visual en el ojo izquierdo, alteración de la percepción de los colores y cefalea. Con el juicio clínico de neuritis óptica retrobulbar izquierda, la paciente comienza el tratamiento con Metilprednisolona. Sin embargo, ocho meses después, la paciente tiene un segundo síndrome neurológico, consistente en hipoestesia del hemicuerpo izquierdo, y es diagnosticada de Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente (EMRR), por lo que la paciente comienza tratamiento con Rebif 44.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Al examen físico en el Servicio de Urgencias la paciente presenta dolor del ojo izquierdo, párpados normales, discromatopsia (Test Ishihara), motilidad ocular intrínseca y defecto pupilar aferente relativo izquierdo. En la determinación de la agudeza visual, el ojo derecho obtiene el valor 1 (agudeza visual normal), mientras que el ojo izquierdo 0,2 (agudeza visual disminuida). En el examen biomicroscópico de ambos ojos, la paciente no muestra hiperemia conjuntival, tiene la córnea clara fluo negativa, Tyndall negativo, iris normal y fáquico. En la oftalmoscopia de ambos ojos, la retina está aplicada, la papila tiene bordes nítidos no sobreelevados y la mácula y el patrón vascular son de aspecto normal. Se le realiza una Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) que es normal y un Potencial Evocado Visual (PEV) que muestra latencias aumentadas en P100 135 y 136 ms en el lado izquierdo (retraso de conducción izquierda).

La paciente no tiene fiebre ni focalidad neurológica. No presenta rigidez de nuca, ni clonus ni hipoestesia ni hipopalestesia y su marcha es normal. No refiere antecedentes personales ni familiares de enfermedad neurológica. En la Tomografía Computarizada (TC) de cráneo sin contraste, sólo se identifica la dilatación del sistema ventricular y tetraventricular. Los estudios analíticos solicitados de bioquímica, hematimetría y coagulación son normales.

Con el juicio clínico de neuritis óptica retrobulbar izquierda, la paciente comienza el tratamiento con Metilprednisolona 1000 mg/día durante cuatro días y posteriormente con terapia descendente. Tras acabar la terapia con corticoides, la paciente acude a la consulta del Servicio de Neurología, donde es citada para Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de cráneo con contraste, punción lumbar y análisis de anticuerpos anti-Aquaporina 4. Los anticuerpos anti-Antiquoporina 4 son negativos y la RMN muestra 9 lesiones en T2 (8 periventriculares y 1 infratentorial). Además, no se observan lesiones captantes de Gadolinio.

En la punción lumbar, el líquido cefalorraquídeo (LCR) tiene aspecto normal. La citología del LCR describe 5 leucocitos/ml [0-3 leucocitos/ml] y 2 hematíes/ml [0-4 hematíes/ml]. La glucosa del LCR es 59 mg/dl [45-80 mg/dl] y las proteínas 22,52 mg/dl [20-50 mg/dl]. Los análisis microbiológicos del LCR son negativos. Se encuentra una concentración de albúmina en LCR normal: 14,9 mg/dl [14-20 mg/dl]. Sin embargo, las concentraciones de IgG y de IgM del LCR están aumentadas: IgG=5,21 mg/dl [2-4 mg/dl] e IgM=0,07 mg/dl [0-0,02 mg/dl]. El Cociente de albúmina es normal: 3,78 [0-9]; mientras que están elevados el índice de IgG y el índice de IgM: índice de IgG=0,89 [0-0,77] e índice de IgM=0,2 [0-0,1]. El estudio de Bandas Oligoclonales de IgG (BOCG) en LCR es positivo y las Bandas Oligoclonales de IgM (BOCM) en LCR son positivas y lípido-específicas frente a fosfatidilcolina (PC).

Ocho meses después del brote de neuritis óptica, la paciente presenta un segundo síndrome neurológico, consistente en hipoestesia del hemicuerpo izquierdo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Tras el episodio de neuritis óptica, los posibles diagnósticos diferenciales son:

Único episodio de neuritis óptica

Neuritis óptica de repetición

Neuromielitis óptica (NMO)

Inicio de Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente.

JUICIO CLÍNICO

Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente, por la aparición del segundo brote, que afecta a una zona neurológica distinta del nervio óptico.

COMENTARIO FINAL

La neuritis óptica es la inflamación del nervio óptico, que se manifiesta con pérdida de agudeza visual, visión borrosa, alteración de la percepción de los colores y dolor en los ojos y/o la cabeza.

El 20% de los pacientes con esclerosis múltiple debuta con neuritis óptica, que está considerada una forma benigna de comienzo de la enfermedad (1).

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante crónica del sistema nervioso central, (SNC) que produce desmielinización, inflamación y daño axonal. Supone la principal causa de discapacidad de adultos jóvenes (2). Su forma clínica más frecuente es la EMRR, caracterizada por brotes clínicos de disfunción neurológica, seguidos por períodos clínicos de remisión (3). En la mayoría de los casos, los pacientes debutan con un síndrome neurológico aislado (SNA). Sin embargo la presencia de un SNA no siempre conlleva un diagnóstico posterior de esclerosis múltiple. Los SNA pueden afectar a uno o varios sistemas funcionales, siendo la neuritis óptica uno de los que aparece frecuentemente en pacientes con sospecha de esclerosis múltiple (1).

Las BOCG en LCR predicen la conversión a esclerosis múltiple de los pacientes con neuritis óptica (4). Sin embargo, no constituyen un marcador pronóstico, y la presencia de estos anticuerpos no se asocia con conversión precoz a esclerosis múltiple. La síntesis intratecal de IgM, demostrada por la presencia de BOCM en LCR, predice un curso agresivo de la esclerosis múltiple y se asocia con mayor inflamación y mayor daño axonal (5,6). A pesar de ello, no se ha analizado el valor predictivo de dichas bandas en los pacientes con neuritis óptica. Dicho estudio sería importante, ya que en aquellos pacientes con neuritis óptica que muestran BOCG, la mediana de conversión a esclerosis múltiple es de seis años (7). Además, el tratamiento con fármacos inmunomoduladores podría retrasar la conversión a esclerosis múltiple en aquellos pacientes que van a mostrar un curso agresivo de la enfermedad.

En el caso clínico descrito, la paciente debutó con un cuadro típico de neuritis óptica. El estudio de RMN y las BOCG mostraban una alta probabilidad de conversión a esclerosis múltiple, pero no indicaban el posible curso de la enfermedad. Sin embargo, la presencia de BOCM se asoció en este paciente con una conversión precoz a esclerosis múltiple, como sucede en otros SNA no asociados a buen pronóstico. Esto podría indicar que la presencia de BOCM también constituiría un biomarcador de mal pronóstico en los pacientes con neuritis óptica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Costello, F. Vision Disturbances in Multiple Sclerosis. *Semin. Neurol.* 36, 185–195 (2016).
2. Dendrou, C. A., Fugger, L. & Friese, M. A. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Immunol.* 15, 545–558 (2015).
3. Lublin, F. D. *et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 83, 278–286 (2014).
4. Skov, A. G., Skov, T. & Frederiksen, J. L. Oligoclonal bands predict multiple sclerosis after optic neuritis: a literature survey. *Mult. Scler.* 17, 404–410 (2011).
5. Villar, L. M. *et al.* Immunological mechanisms that associate with oligoclonal IgM band synthesis in multiple sclerosis. *Clin. Immunol.* 137, 51–59 (2010).
6. Villar, L. M. *et al.* Immunoglobulin M oligoclonal bands: biomarker of targetable inflammation in primary progressive multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 76, 231–240 (2014).
7. Hoorbakht, H. & Bagherkashi, F. Optic neuritis, its differential diagnosis and management. *Open Ophthalmol. J.* 6, 65–72 (2012).

11.- Nº: 00156

LUPUS EN DIFERIDO

Martínez Rodríguez, Aitana¹; Blanco Gelaz, Miguel Ángel²; Vargas Pérez, María Luisa³; López Vivas, Juliana⁴; Alcalá Peña, María Inmaculada⁵; Ortiz Barquero, Concepción⁶

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz

1. *Licenciada en Biología. Residente 3er año de Inmunología. Servicio de Inmunología..*

2. *Licenciada en Bioquímica. Residente 3er año de Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos.*

3. *Licenciada en Medicina. Adjunto Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología.*

4. *Licenciada en Medicina. Adjunto Especialista en Medicina de Familia. Centro de Salud Olivenza. Badajoz.*

5. *Licenciada en Biología. Adjunto Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología.*

6. *Licenciada en Medicina. Adjunto Especialista en Pediatría. Servicio de Pediatría.*

Autora de correspondencia: Aitana Martínez Rodríguez. aitanamartinezr@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Lactante de 20 días de edad que acude al pediatra de su Centro de Salud por la aparición de una lesión redondeada en el muslo izquierdo, con el centro de coloración morado claro y rodete rojo sobreelevado (**Figura 1**), sin síntomas asociados. A las 48 horas, se detecta otra mancha más pequeña en la espalda y dos más en la cabeza, por lo que se decide control analítico y valoración a la semana.



Figura 1. Lesión característica de Lupus Neonatal en muslo.

Antecedentes personales: Embarazo no de riesgo, parto por cesárea a las 40 semanas de edad gestacional y lactancia artificial, sin ictericia, correctamente vacunada de VHB, otoemisiones normales, screening metabólico normal, sin ingresos previos.

Antecedentes familiares: No tiene hermanos. La madre no refiere antecedentes de interés, está en estudio por sospecha de síndrome de túnel carpiano bilateral, sin diagnóstico, no tiene clínica de artralgias, artritis, síndrome seco, serositis, aftas o fotosensibilidad. Padre sano con alergia a algunos cereales.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Parámetros vitales dentro de la normalidad. Desarrollo psicomotor y examen físico normal. Buen estado general. Se observan en piel placas eritematosas anulares de hasta

3 cm en muslo izquierdo, cuero cabelludo, cara, espalda e ingle. Por lo demás, asintomática.

Los resultados del control analítico realizado por su pediatra muestran un hemograma con parámetros dentro de la normalidad. El estudio bioquímico es normal (Glucosa 79 mg/dl [60-100mg/dl], Creatinina <0,1 mg/dl [0.16-0.39 mg/dl], Bilirrubina total 0,1 mg/dl [0.3-1.2 mg/dl], excepto el valor de Triglicéridos 221 mg/dl [43-200mg/dl] y una ligera alteración de enzimas hepáticas, Aspartato transaminasa (AST) 60UI/L [15-60UI/L], Alanina aminotransaminasa (ALT) 96 UI/L [13-40 UI/L].

El estudio inmunológico revela Anticuerpos Antinucleares (ANA) Positivos a título 1/2560 con patrón Nucleolar homogéneo/Nucleoplasma Moteado, Anti-DNAs 1,4 UI/L [VN <10UI/L], Anticuerpos anti SSA/Ro 150 UI/L [VN < 10UI/L] (Fluoroenzimoinmunoensayo, FEIA), Anticuerpos Anti SSA/Ro60 Positivo (Inmunoblot), Anticuerpos anti SSA/Ro52 Negativo (Inmunoblot), Anticuerpos anti SSB/La >320 [VN < 10UI/L] (Inmunoblot y FEIA). Los valores de complemento fueron normales, C3 126 mg/dl [85-180mg/dl] y C4 33,2 mg/dl [10-40mg/dl]. Debido a la sospecha clínica se realiza estudio inmunológico en la madre, sin clínica actual de enfermedad autoinmune. Se detectan ANA Positivos a título 1/5120 con patrón Nucleolar homogéneo/Nucleoplasma Moteado, Anti-DNAs 1 UI/L [VN <10UI/L], Anticuerpos anti SSA/Ro 183 UI/L [VN<10UI/L] (FEIA), Anticuerpos Anti SSA/Ro60 Positivo (Inmunoblot), Anticuerpos anti SSA/Ro52 Positivo (Inmunoblot), Anticuerpos anti SSB/La >320 [VN < 10UI/L] (Inmunoblot y FEIA), el resto de Anticuerpos estudiados (Anti-Sm, Anti-Jo, Anti-Scl70, Anti-CENP-A y Anti CENP-B, RNA polimerasa III, anti-fibrilarina, Anti-NOR90, Anti Th/To, anti PM-Scl, Anti-Ku, PDGFR, anti-ribosomal, anti-Histona y anti-PCNA) tanto en la madre como en la hija, resultaron negativos. Valores de complemento normales.

Ante este hallazgo, ambas fueron derivadas a las consultas de Reumatología y la lactante además a la consulta de Cardiología.

Las pruebas cardiológicas realizadas al mes de vida, mostraron un electrocardiograma y un ecocardiograma normales, sin cardiopatía estructural de base ni bloqueo auriculoventricular completo congénito.

Al mes presenta nuevas lesiones y las primeras en remisión con aspecto descamativo.

A los 3 meses se le repitió analítica de control en la que se siguen detectando ANA Positivos a título 1/1280 con patrón Nucleolar homogéneo/Nucleoplasma Moteado, Anticuerpos anti SSA/Ro 127 UI/L [VN < 10UI/L], Anticuerpos Anti SSA/Ro60 Positivo, Anticuerpos anti SSA/Ro52 Negativo, Anticuerpos anti SSB/La >320 [VN < 10UI/L].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la dermatosis en lactantes incluye un amplio espectro de procesos, unos más comunes que otros, como son la dermatitis seborreica, dermatitis atópica, tinea corporis, psoriasis, urticaria, eritema exudativo multiforme, granuloma anular, vitíligo, sífilis y Lupus Eritematoso Neonatal (1).

La morfología de las lesiones puede ser tan característica que oriente hacia el diagnóstico como ha pasado en este caso.

JUICIO CLÍNICO

Lupus Eritematoso Neonatal con afectación exclusiva cutánea.

COMENTARIO FINAL

El lupus eritematoso neonatal (LEN) es una enfermedad autoinmune, poco frecuente del recién nacido, debida al paso transplacentario de autoanticuerpos maternos, en la mayoría de los casos, anti-SSA/Ro (95%) y, con menor frecuencia, anti-SSB/La y/o anti-U₁RNP (2). Su incidencia estimada es de 1 de cada 12.000-20.000 recién nacidos vivos y predomina en el sexo femenino. Pese a su rareza, es la dermatosis más frecuente de las adquiridas por vía transplacentaria y mediada por anticuerpos.

Aunque puede afectar a múltiples órganos, las 2 formas clínicas más frecuentes son la afectación dermatológica, presente en el 50% de los recién nacidos afectados y las manifestaciones cardíacas en el otro 50%, y tan sólo un 10% va a tener afectación concomitante de ambos órganos.

La manifestación clínica más grave del LEN es el bloqueo auriculoventricular (BAV) completo congénito, debido a que es irreversible y comporta una alta tasa de mortalidad (hasta un 20%) y morbilidad. Este cuadro clínico se asocia a la presencia en el suero de las madres de anticuerpos anti-Ro y más infrecuentemente anti-La o anti-RNP.

Las lesiones cutáneas suelen aparecer durante las primeras semanas de vida y más raramente pueden ser congénitas. Habitualmente afectan áreas fotoexpuestas, siendo la localización más frecuente la cara. A diferencia de las lesiones cardíacas, las lesiones cutáneas son transitorias. Las lesiones cutáneas tienden a resolverse espontáneamente antes del año de vida, coincidiendo con el aclaramiento de los anticuerpos maternos de la sangre del niño. El LEN exclusivamente cutáneo parece tener buen pronóstico.

Otras formas de presentación cursan con afectación hepática, hematológica, neurológica, respiratoria y digestiva, que al igual que las lesiones cutáneas, suelen remitir al año de vida.

La etiopatogenia del LEN es muy discutida, considerándose un modelo de autoinmunidad adquirida pasivamente (3). El factor patogénico más claro es la presencia de autoanticuerpos (de clase IgG) maternos en la circulación del niño, que atraviesan la barrera placentaria a partir de la semana 16 de gestación. El papel patogénico viene corroborado por el hecho de que, a excepción del BAV, las manifestaciones clínicas del LEN se resuelven coincidiendo con el aclaramiento de los anticuerpos maternos. Sin embargo, la presencia de anticuerpos sería una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la patología, ya que sólo el 1-2% de las mujeres con estos anticuerpos tienen hijos afectados.

El diagnóstico de LEN requiere un alto índice de sospecha y la ausencia de antecedentes familiares lo dificulta. Solo el 50% de las madres presentan síntomas de conectivopatía al diagnóstico, principalmente Lupus Eritematoso Sistémico (LES) o síndrome de Sjögren.

Esto supone que el 50% de las madres son asintomáticas al diagnóstico (4), y éstas presentan un alto riesgo de desarrollar una conectivopatía en el futuro (73% en 5 años). Este hecho, sumado a la importancia de las manifestaciones cardíacas en el feto y/o neonato y a la probabilidad de recurrencia de LEN en embarazos sucesivos del 20%, hace importante un diagnóstico correcto y

temprano. Por tanto, es indispensable un seguimiento de las madres, así como de los recién nacidos a largo plazo, ante el riesgo aumentado de desarrollar enfermedades autoinmunes en la infancia tardía o en la edad adulta, ya que tras la desaparición de autoanticuerpos maternos, se pueden crear autoanticuerpos propios.

Por lo tanto, teniendo en cuenta que en el 50% de los casos las madres son asintomáticas, y la relevancia de las manifestaciones cardíacas en el feto y/o neonato, se puede plantear el debate de si es adecuado la realización de un screening de ANA en la madre al principio de la gestación, con el fin de realizar un seguimiento más completo para la detección de esta patología.

BIBLIOGRAFIA

1. Requena C., Pardo J., Febrer I. (2004) Lupus eritematoso infantil. *Actas Dermosifiliogr.* 95: 203-212
2. Porcel R., Tapia L., Díaz R., Gutierrez, M.T (2014). Lupus Eritematoso Neonatal: revisión de casos en los últimos 5 años. *Reumatol Clin.* 10(3): 170-173
3. Aguilera P., Vicente A., González-Enseñat M.A. (2011) Lupus Eritematoso Neonatal. Revisión. *Semin Fund Esp Reumatol.* 12(1): 15-20
4. León E., Monteagudo B., Luaces J.E., García J. (2008) Lupus Eritematoso Neonatal. *An Pediatr.* 69(2): 185-86

12.- Nº: 00174

DERMATOMIOSITIS AMIOPÁTICA CON ANTICUERPOS ANTI-TIF-1- γ

García Cuesta, Daniel¹; de la Varga Martínez, Raquel²; Collantes Rodríguez, Cristina³; Linares Barrios, Mario⁴; Rodríguez, Carmen⁵

Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.

1. Licenciado en Medicina. Residente de 1º año de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología.

2. Licenciada en Biología. Especialista en Inmunología, Unidad de Investigación.

3. Graduada en Medicina. Residente de 2º año de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.

4. Doctor en Medicina. FEA de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.

5. Doctora en Medicina. FEA de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología.

Autora de correspondencia: Raquel de la Varga Martínez. raqueldelavarga@hotmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una mujer de 44 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que acudió a consulta de Dermatología por presentar unas lesiones cutáneas a nivel de cara, escote, espalda y manos que asociaban de manera ocasional prurito, sin existir un claro desencadenante ni asociación con la exposición solar. No refirió historia de aftas orales, artralgias, artritis, alopecia, xerofthalmia ni xerostomía. Tampoco constató debilidad muscular acompañante, disfagia o pérdida de peso aparente.

Cabe destacar que, hasta el momento, la paciente lleva 4 años de seguimiento y ha requerido de hasta tres ingresos hospitalarios por empeoramiento de su clínica. Durante estos ingresos, requirió tratamiento con bolos de corticoides.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

A la exploración presentó a nivel de tercio superior de tórax un eritema macular violáceo de bordes mal definidos que dibujaba la V de escote y se extendía hacia cuello (**Figura 1.a**), porción posterior de ambos brazos y parte alta de la espalda. También mostró eritema violáceo en ambos párpados de forma simétrica acompañado de un cierto grado de edema (**Figura 1.b**). Destacaba la presencia de pápulas eritemato-violáceas de aspecto liquenoide a nivel de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas de ambas manos (**Figura 1.c**). A nivel periungueal presentó engrosamiento de las cutículas acompañado de telangiectasias periungueales (**Figura 1.d**).

Durante los 4 años que la paciente lleva en seguimiento, se han solicitado diversas pruebas complementarias para descartar patología tumoral. El hemograma, coagulación, bioquímica incluyendo CPK 104 U/L, [normal<180] y aldolasa 2.4 U/L, [normal<12] y los marcadores tumorales CEA, AFP, CA 19.9, CA 12.5, CA 15.3 y Ag Cyfra fueron normales. La serología para VHB, VHC y VIH

fue negativa. La biopsia cutánea mostró una dermatitis interfásica superficial de tipo vacuolar, sin presencia de depósitos en la inmunofluorescencia. El Mantoux resultó negativo. La espirometría detectó un patrón obstructivo muy leve, con difusión normal.



Figura 1. *a) Eritema maculopapular eritemato-violáceo dibujando la V de escote. b) Eritema violáceo periorbitario o eritema heliotropo. c) Pápulas de Gottron a nivel de metacarpofalángicas e interfalángicas. d) Teleangiectasias periungueales.*

Las radiografías de tórax y el TC toraco-abdomino-pélvico fueron normales. La mamografía mostró lesiones fibroquísticas benignas BIRADS 2. El examen oftalmológico no encontró hallazgos significativos. El electromiograma de musculatura proximal y distal de miembros y de cintura escapular no mostró signos de miopatía y el electroneurograma no mostraron signos que sugiriesen neuropatía o polineuropatía.

Con respecto a los estudios para valoración inmunológica de la paciente, se realizó cuantificación sérica de inmunoglobulinas y de complemento, ofreciendo resultados dentro de la normalidad. En

el estudio de autoinmunidad se observaron anticuerpos (Ac) antinucleares sobre células HEP-2 a título 1/160 con patrón moteado (**Figura 2.a**). Los Ac anti-DNAds, anti-ENA y ANCA fueron negativos. Mediante técnicas de dot-blot con antígenos recombinantes se detectaron en el suero del paciente Ac anti-TIF-1- γ (**Figura 2.b**). Otros Ac asociados a Polimiositis/dermatomiositis fueron negativos (Jo1, Pm-Scl, Ku, Mi-2, PL7, PL12, EJ, OJ, SRP, MDA).

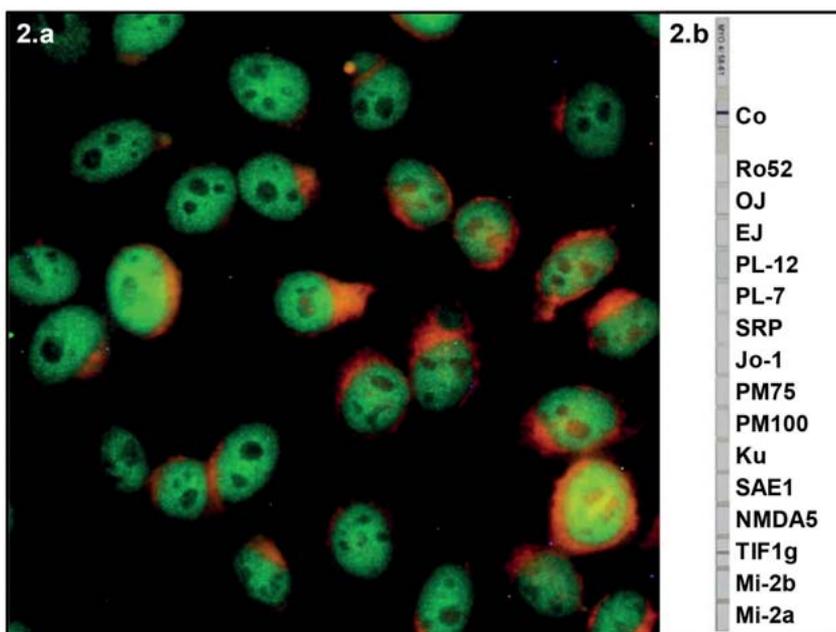


Figura 2. Ac anti-TIF-1- γ . **a)** Ac anti-nucleares positivos mediante inmunofluorescencia indirecta sobre células HEP-2. Suero del paciente (1/160) revelado con anti-IgG-FITC Evans (400X). **b)** Dot-blot positivo para antígeno TIF-1- γ recombinante (Euroimmun, Germany).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial en la paciente incluyó las siguientes entidades:

- Miopatías inflamatorias idiopáticas (MII)
- Dermatomiositis amiopática (DMA)
- Lupus eritematoso sistémico (LES)

JUICIO CLÍNICO

Dermatomiositis amiopática con anticuerpos anti-TIF-1 γ .

COMENTARIO FINAL

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de enfermedades autoinmunes de naturaleza sistémica que se caracterizan por la aparición progresiva de debilidad muscular e inflamación, aunque también pueden aparecer lesiones en la piel y afectación de diferentes órganos (1). Hasta la fecha, existen cuatro grupos principales de MII: polimiositis (PM), dermatomiositis (DM), miositis necrotizante autoinmune y miositis esporádica con cuerpos de inclusión, de acuerdo con las características clínicas e inmunopatológicas. Pueden presentarse de forma aislada o asociadas a otras enfermedades autoinmunes y/o cáncer.

Los criterios que se utilizan para el diagnóstico de las MII fueron definidos por Bohan y Peter en 1975 (2): debilidad muscular proximal y simétrica, elevación de enzimas musculares séricas (CPK, LDH, transaminasas y aldolasa), cambios electromiográficos, biopsia muscular compatible y lesiones cutáneas características. Para un diagnóstico definitivo de DM se necesitan tres criterios con lesiones cutáneas características.

La paciente no presentaba clínica de afectación muscular ni elevación de enzimas musculares ni electromiograma alterado, pero presentaba las lesiones cutáneas patognomónicas de la DM (Pápulas de Gottron y eritema en heliotropo), por lo que se realizó un diagnóstico de DMA, descartando otras MII y LES.

La DMA es una variante de DM en la cual los pacientes tienen manifestaciones cutáneas sin afectación muscular y en los que las pruebas complementarias no demuestran ningún grado de inflamación muscular durante más de 2 años (3).

Existe una asociación entre las MII y el cáncer, en particular las que cursan con DM. Algunos autoAc son marcadores de DM paraneoplásica.

En 2006, Targoff et al describieron un autoAc que reconoce un Ag nuclear de 155kDa que posteriormente fue identificado como Factor Transcripcional Intermediario 1 gamma (TIF-1 γ) que tiene un papel significativo en la oncogénesis (4). Estos autoAc son altamente específicos de DM, especialmente de DM asociadas a cáncer (CAM) en adultos (5, 6), pero también se han descrito en DMA y DM juvenil. Sin embargo, se desconoce si estos autoAc están relacionados con la etiopatogenia de la enfermedad o simplemente acompañan a la patología de base.

Hasta el momento, la paciente no ha desarrollado neoplasia, aunque, debido a la presencia de los Ac anti-TIF-1 γ , continúa bajo control periódico.

La presencia de manifestaciones cutáneas características de dermatomiositis junto con la presencia de los Ac anti-TIF-1 γ y la ausencia de manifestaciones clínicas y analíticas de afectación muscular, permitieron diagnosticar a la paciente de Dermatomiosistis amiofática.

Los Ac anti-TIF-1 γ tienen valor diagnóstico y pronóstico ya que se asocian con dermatomiositis, con riesgo elevado de neoplasia asociada, por lo que su detección debe conllevar una exploración exhaustiva. Además, el cáncer puede manifestarse clínicamente con posterioridad a la aparición de la afectación cutánea, por lo que estos pacientes deben tener un seguimiento estrecho.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allenbach Y y Benveniste O. (2015). "Diagnostic Utility of Auto-Antibodies in Inflammatory Muscle Diseases". *J. Neuromuscul. Dis.* 2: 13-25.
2. Bohan A y Peter JB. (1975). "Polymyositis and dermatomyositis". *N. Engl. J. Med.* 292: 344-347.
3. Gerami P, Schope JM, McDonald L, Kim AY, et ál. (2006). "A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis siné myositis): A missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies". *J. Am. Acad. Dermatol.* 54: 597-613
4. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, et ál. (2006). "A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis". *Arthritis Rheum.* 54: 3682-3689.
5. Fujimoto M1, Hamaguchi Y, Kaji K, et ál. (2012). "Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins". *Arthritis Rheum.* 64: 513-522.
6. Masiak A, Kulczycka J, Czuszyńska Z, et ál. (2016). "Clinical characteristics of patients with anti-TIF1- γ antibodies". *Reumatologia.* 54: 14-18.

13.- Nº: 00191

COLESTASIS NEONATAL ASOCIADA A LA TRANSFERENCIA DE ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES-M2 DE ORIGEN MATERNO

García-Alcalá Hernández, María ¹; Torío Ruiz, Alberto ²; Rada Martínez, Ramón ³; Carrascosa-Romero, María Carmen ⁴; Ontañón Rodríguez, Jesús ⁵

Unidad de Inmunología, Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario de Albacete.

1. Licenciada en Farmacia. Residente de tercer año de Bioquímica Clínica.

2. Doctor en Biología. FEA Inmunología.

3. Doctor en Medicina. FEA Análisis Clínicos.

4. Doctora en Medicina. FEA Neonatología. Servicio de Pediatría.

5. Licenciado en Biología. FEA Inmunología.

Autor de correspondencia: Jesús Ontañón Rodríguez. jontanon@sescam.jccm.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

El diagnóstico principal en este caso clínico que exponemos pertenece al ámbito neurológico. Sin embargo, la paciente presenta transitoriamente una analítica compatible con el diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria (CBP), una entidad cuyo diagnóstico es excepcional en neonatos y lactantes y que podría deberse a la transferencia de anticuerpos antimitocondriales de origen materno.

Recién nacida que a las 6 horas de vida es ingresada en la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro hospital por presentar convulsiones, hipotonía marcada e hipoxemia. Se diagnostica de encefalopatía inespecífica con anomalías epileptiformes.

Antecedentes personales: Embarazo controlado, de evolución normal y sin incidencias. Serología: sífilis, toxoplasmosis, VIH y VHB negativas. Cultivo vaginal SGB negativo. Parto eutócico y de presentación cefálica. Peso nacimiento: 2980 g, longitud 52 cm y perímetro craneal 33 cm. Temperatura 36.9 °C, FC 140 l/min, FR 52 r/min, TA 75/41 mmHg.

Color sonrosado de piel y mucosas, bien perfundido. Fenotipo normal sin rasgos dismórficos. AC: latido rítmico, sin soplos. AP: buena entrada de aire bilateral, sin ruidos añadidos. Abdomen blando y depresible sin masas ni megalias. Reflejos osteotendinosos normales.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Transcurridas seis semanas, la paciente es diagnosticada de un proceso de artritis migratoria y durante su ingreso se solicitan nuevas pruebas complementarias.

De los análisis bioquímicos (**Tabla 1**) lo más significativo se encuentra en las pruebas de función hepática destacando un patrón colestásico con elevación de gammaglutamiltranspeptidasa (GGT, 1202 UI/L) y fosfatasa alcalina (FA, 1065 UI/L). Además, se constató un discreto incremento de los niveles de colesterol (COL) y aminotransferasas (GPT, GOT) mientras que los valores de bilirru-

bina total (BT), albúmina (ALB) y proteínas totales (PT) se encontraban en rango no patológico. En las pruebas de coagulación no se detectó ninguna alteración (actividad de protrombina 119%, INR 0.86, APTT 35.9 segundos). Se realizaron también hemocultivos resultando todos ellos negativos.

Edad (días)	6	29	39	47	62	122
FA [35-104 UI/L]	206	617	1013	1065	-	238
GGT [5-36 UI/L]	388	682	891	1202	363	-
GPT [5-56 UI/L]	19	22	31	41	-	17
GOT [5-32 UI/L]	28	30	43	70	-	40
BT [0.2-1.2 mg/dL]	1.3	<1	<1	<1	<1	-
ALB [3.5-5.20 g/dL]	3.2	2.9	3	3.6	-	-
PT [6.6-8.7 g/dL]	5.3	5.5	5.7	6.1	-	6.7
COL [150-200 mg/dL]	147	204	-	214	-	-
AMA	-	-	-	Positivo 1/320	Positivo 1/160	Negativo

Tabla 1. Evolución de los parámetros de laboratorio.

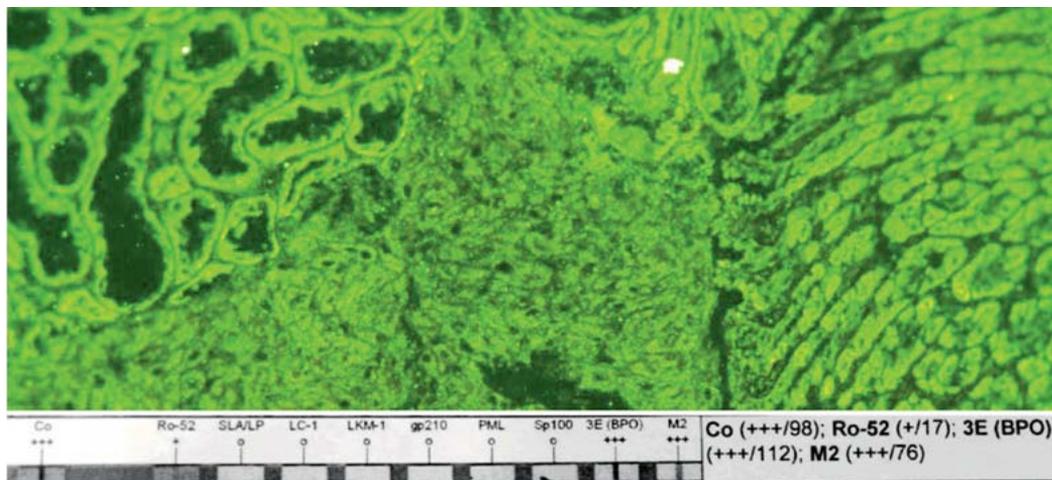


Figura 1. IFI sobre triple tejido y dot-blot.

En relación con el cuadro neurológico y ante la sospecha de una metabolopatía se solicitaron aminoacidograma, aminoaciduria, ácidos orgánicos en orina y metabolismo de ácidos grasos de cadena larga, todos con resultado negativo. La determinación de acilcarnitinas también arroja niveles normales.

Estudio de autoinmunidad: La determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) por IFI (BioRad/Kallestad) tuvo un resultado negativo pero se observó un patrón citoplasmático en las células HEP-2, compatible con anticuerpos antimitocondriales, que fue confirmado con prueba específica sobre tejido triple obteniendo un título de 1/320. La especificidad anti-M2 de estos autoanticuerpos se confirmó mediante dot-blot (EuroImmuno) detectando también un positivo débil para Ro52, también compatible con CBP (**Figura 1**).

Para confirmar la presencia de estos anticuerpos, se solicitó nueva muestra y simultáneamente un suero de la madre por la sospecha de su origen materno. En la nueva determinación, transcurridos 15 días, se confirmó la presencia de anticuerpos antimitocondriales AMA-M2 a título 1/160. En la muestra de la madre -asintomática- se detectaron también anticuerpos antimitocondriales M2 a título elevado (1/1280).

Transcurridos 45 días desde la primera determinación se repitió el estudio de autoanticuerpos en la paciente con resultado negativo.

Las pruebas de imagen realizadas, tanto la ecografía abdominal como la gammagrafía hepatobiliar HIDA, mostraron características normales. No presentaba ictericia, acolia ni coluria y no se realizó biopsia hepática.

JUICIO CLÍNICO

Colestasis Neonatal por anticuerpos anti-M2 de origen materno.

La recién nacida presentó encefalitis con convulsiones, poliartritis migratoria e hipotiroidismo neonatal transitorio. En resonancia magnética cerebral objetiva hipogenesia del cuerpo calloso y megacisterna magna. Además, los hallazgos inmunológicos y analíticos orientan al diagnóstico de una CBP. Así, se inició tratamiento durante el ingreso con ácido ursodeoxicólico además de implantar “medidas generales” como dieta adecuada baja en grasas, con aporte adecuado de calorías, proteínas y vitaminas (con reemplazamiento apropiado de vitaminas liposolubles). Transcurridos 45 días de tratamiento, se observó mejoría clínica simultáneamente con la desaparición de los anticuerpos y la paulatina normalización de los valores de las enzimas hepáticas, lo que sugiere una hepatopatía transitoria que podría deberse a la presencia de anticuerpos antimitocondriales de origen materno.

COMENTARIO FINAL

La cirrosis biliar primaria es una enfermedad autoinmune crónica, progresiva, órgano-específica (hepática) y de etiología desconocida. Se caracteriza por una paulatina destrucción de los conductos biliares intrahepáticos, ocasionando obstrucción al flujo biliar, inflamación portal y cirrosis progresiva¹. Afecta predominantemente al sexo femenino (90%) en edades comprendidas entre 40-60 años. El hallazgo de anticuerpos antimitocondriales es clave en el diagnóstico diferencial de CBP ya que tienen una sensibilidad del 95% y una especificidad cercana al 100%.

El hallazgo de anticuerpos antimitocondriales es excepcional en colestasis neonatal ², si bien el screening de autoanticuerpos no se realiza de manera sistemática a este tipo de pacientes y, por otra parte, son infrecuentes los casos de mujeres embarazadas que padecen CBP ³.

El interés del caso clínico que exponemos radica en documentar una asociación entre la transferencia de anticuerpos antimitocondriales a través de la placenta y la enfermedad hepática neonatal. La ausencia de otra posible explicación para esta hepatopatía así como la mejoría clínica de la paciente de manera paralela a la desaparición de los anticuerpos apoyarían la idea de que los anticuerpos antimitocondriales sean la causa del daño hepático.

Por otro lado, debemos señalar la presencia en la recién nacida de poliartritis migratoria, entidad clínica autoinmune que podría relacionarse con la presencia de anticuerpos antimitocondriales y que también mejora clínicamente con la desaparición de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(25):7683-708.
2. Hannam S, Bogdanos DP, Davies ET, Hussain MJ, Portmann C, Mieli-Vergani G, et al. Neonatal liver disease associated with placental transfer of anti-mitochondrial antibodies. *Autoimmunity*. 2002;35(8):545-50.
3. Marchioni Beery RM, Vaziri H, Forouhar F. Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis: a Review Featuring a Women's Health Perspective. *J Clin Transl Hepatol*. 2014;2(4):266-84.

14.- Nº: 00200

ANTICUERPOS ANTI-PCNA EN PACIENTE TRASPLANTADO DE PROGENITORES DE MÉDULA ÓSEA.

Aranda Núñez, Lucas¹; Laporta Martín, Paz²; Piñana Sánchez, José Luis³; Vaquer Santamaría, Juana María⁴; Carratalá Calvo, Arturo⁵

1. Licenciado en Farmacia. FIR de tercer año del Servicio de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

2. Doctora en Medicina. FED Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Sección de Autoinmunidad. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

3. Doctor en Medicina. FED Oncología. Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

4. Licenciada en Farmacia. FIR de cuarto año del Servicio de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

5. Doctor en Farmacia. Jefe de Servicio de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

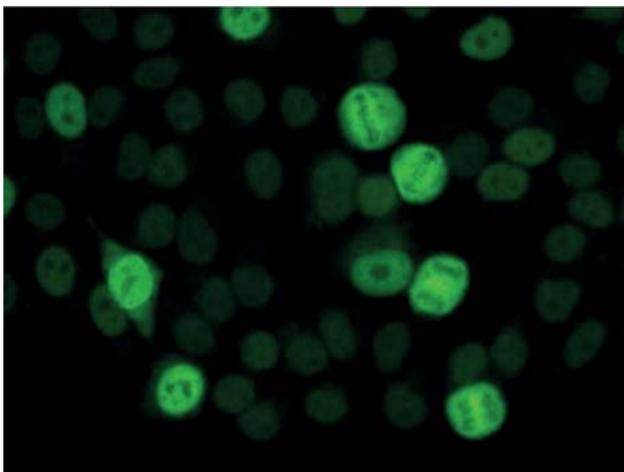
Autora para correspondencia: Paz Laporta Martín. pazlam@yahoo.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 39 años diagnosticado de plasmocitoma craneal recidivante en mayo de 2012. El análisis de anticuerpos anti-nucleares resultó negativo en aquella fecha. El paciente recibió un trasplante alogénico de intensidad reducida de sangre periférica de donante familiar HLA idéntico (Alo-TPH-AIR) en respuesta parcial pre-trasplante. Al año del Alo-TPH-AIR inicia enfermedad de injerto contra receptor crónica (EICRc) en forma de liquen plano en mucosa de la cavidad oral y se positizaron los anticuerpos anti-nucleares.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Anticuerpos antinucleares 4,4 [N<1] (ELISA, Meridian). Se amplía el estudio con anticuerpos anti-dsDNA IgG (ELISA, Orgentec), anticuerpos frente a antígenos Sm, RNP, SSA, SSB, CENP-B, Scl-70, Jo-1, Ribosomal P e Histonas (INNO-LIA-ANA Update, Fujirebio) e inmunofluorescencia sobre células HEp-2 (Immunoconcepts) y Chritidia (Menarini). En inmunofluorescencia sobre células HEp-2 se observa un patrón compatible con anticuerpos anti-PCNA (proliferating cell nuclear antigen) fuertemente positivo a títulos superiores a 1/5120 (**Fotografía 1**). Este patrón consiste en una fluorescencia pleomórfica con moteado de fino a grueso en aproximadamente del 30% al 60% de núcleos en interfase¹.



Fotografía 1. Inmunofluorescencia sobre células HEP-2, donde se observa un patrón compatible con anticuerpos anti-PCNA (título 1/5120 a 400 aumentos).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Este patrón se ha observado únicamente en el 3% a 6% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), sin embargo se considera muy específico de esta enfermedad^{1,2}. La presencia de anticuerpos anti-PCNA en LES se ha relacionado con manifestaciones renales, del sistema nervioso central y trombocitopenia.

También se ha observado en algunos casos de hepatitis crónica B o C¹.

Por otro lado, la expresión de la proteína ciclina (PCNA) se ha postulado como un buen marcador para indicar el estado de proliferación del liquen oral plano³.

Además, la expresión de PCNA se ha estudiado en células plasmáticas en biopsias de médula ósea de pacientes con mieloma múltiple antes y tras quimioterapia. Se ha encontrado una correlación positiva entre la expresión de PCNA y la actividad proliferativa del mieloma múltiple y el tipo morfológico de células plasmáticas en médula ósea^{3,4,5}.

JUICIO CLÍNICO

Enfermedad de injerto contra receptor crónica oral en forma de liquen plano en un paciente sometido a Trasplante Alogénico Alo-TPH-AIR y posterior aparición de Ac anti-PCNA.

COMENTARIO FINAL

Encontramos en la bibliografía que la expresión de la proteína ciclina (PCNA), está aumentada en casos como mieloma y en liquen plano oral. Además, en los casos en los que esta expresión es

muy alta, el riesgo de malignización aumenta. En este caso, detectamos anticuerpos antinucleares tipo PCNA fuertemente positivos. Sería una hipótesis interesante a comprobar si la presencia de Anti-PCNA implica que la expresión de la proteína sea más alta y por lo tanto, el riesgo de malignización. De ser así habría que controlar a estos pacientes más frecuentemente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bradwell AR, Hugues RG. Atlas of HEp-2 patterns. Third Ed., The Binding Site, 2007.
2. Conrad K, Schößler W, Hiepe F, Fritzler M. Autoantibodies in Systemic Autoimmune Diseases: A Diagnostic Reference. Pabst Science Publishers, 2002.
3. Pramod SC *et al.* Immunohistochemical Assessment of Proliferating Cell Nuclear Antigen Protein Expression in Plaque, Reticular and Erosive Types of Oral Lichen Planus Ann Med Health Sci Res. 2014 Jul-Aug; 4(4): 598–602.
4. Alexandrakis MG *et al.* Expression of Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) in Multiple Myeloma: Its Relationship to Bone Marrow Microvessel Density and other Factors of Disease Activity Int J Immunopathol Pharmacol January 2004 17: 49-56
5. Usnarska-Zubkiewicz L *et al.* The expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and of nucleolar organizer regions (AgNORs) correlates with the morphological type of bone marrow plasma cells in multiple myeloma (MM). Pol Arch Med Wewn. 2003 Mar;109(3):257-63.

15.- Nº: 00209

MUTACIONES DEL GEN CECRI (ADA2) EN UNA PACIENTE DIAGNOSTICADA DE POLIARTERITIS NODOSA

Olivas-Martínez, Israel¹; Montes-Cano Marco, Antonio²; Castaño-Núñez, Ángel Luis³; Abad-Molina, Cristina²; Vilches-Moreno, Miriam⁴; Camacho-Lovillo, Soledad⁵

1. *Biólogo interno residente de 3º año. Servicio de Inmunología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.*

2. *Facultativos Especialistas de Área. Servicio de Inmunología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.*

3. *Licenciado en Biología. Servicio de Inmunología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.*

4. *Doctora en Biología. Servicio de Inmunología. Hospital Puerta del Mar. Cádiz.*

5. *Facultativo Especialista de Área. Servicio de Medicina Interna Pediátrica. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.*

Autor de correspondencia: Antonio Montes-Cano Marco. marcoa.montes.sspa@juntadeandalucia.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Niña de 12 años que acude a nuestro hospital en junio de 2016 derivada desde el Hospital de Jerez donde estuvo ingresada por fiebre intermitente de etiología desconocida. Allí le realizaron determinaciones analíticas, serológicas y microbiológicas, junto con diversas pruebas de imagen (TAC, ecocardiografía, radiografía) sin obtener resultados concluyentes. Recibió tratamiento con gentamicina y ceftriaxona por sospecha de endocarditis no confirmada.

Tras fiebre prolongada de 45 días de evolución se decide su ingreso en la unidad de Pediatría del Virgen del Rocío. La paciente presenta astenia y anorexia, fiebre continuada con buena respuesta a antitérmicos, exantemas en manos y pies, así como parestesias en la mano izquierda asociadas a un episodio de mononeuritis. La sospecha inicial es de artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs), por lo que se inicia el tratamiento con diferentes corticoides (prednisona, estilsona) y metotrexato, seguidos de Anakinra (antagonista del receptor de Interleucina-1). Entre los síntomas observados destaca la inflamación articular junto con la presencia de lesiones violáceas en miembros superiores e inferiores.

Se deriva la paciente a la unidad de Dermatología donde clasifican las lesiones cutáneas de los miembros como lúvido racemosa. Al realizar una biopsia profunda en piel del muslo se observa una vasculitis linfocitaria con presencia de eosinófilos en vasos de mediano calibre, confirmándose de este modo la sospecha de una probable Poliarteritis nodosa (PAN). Por lo que se decide solicitar estudio genético de PAN de inicio precoz (ver abajo). En febrero de 2017, tras realizarse el diagnóstico, la paciente acude a una revisión rutinaria encontrándose bien, sin picos febriles ni artralgiás, aunque persisten las lesiones cutáneas en forma de lúvido racemosa.

Con respecto al tratamiento actual, y dada la base inmunológica de su patología, la paciente está tomando Etanercept (inhibidor competitivo del TNF α) desde hace varios meses con buena respuesta y tolerancia, no requiriéndose por ahora el tratamiento con corticoides.

EXPLORACIÓN FÍSICA Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En todas aquellas exploraciones a las que se ha sometido, la paciente presentaba buen estado en general, aunque siempre con lesiones cutáneas definidas en primera instancia como petequiales y posteriormente como exantemas violáceos de tipo macular con tamaño y forma difusa en la zona distal de miembros inferiores y superiores (livedo racemosa). Además, presentó en alguna ocasión palidez en dedos de las manos con signos de tumefacción más marcada con el frío.

Pruebas complementarias:

- Analíticas: hemograma, coagulación y bioquímica con alteraciones y resultados sugerentes de proceso inflamatorio (VSG: 31mm/h; Fibrinógeno: 572 mg/dl; PCR: 16,5 mg/L).
- Serología, cultivos y Mantoux: negativos.
- Espirometrías y gasometrías: normales.
- Pruebas de imagen (ecografías, radiografías y resonancias magnéticas): normales en cabeza, tórax y abdomen.
- Biopsia incisional sugestiva de vasculitis linfocitaria en el límite dermis profunda-hipodermis.
- Autoinmunidad (ANA, ANCA y transglutaminasa IgA): negativos.
- Inmunodeficiencias: Linfopenia asociada a una disminución moderada de linfocitos T CD4+ y B.
- Biología molecular: estudio genético mediante NGS de un panel de genes asociados con enfermedades autoinflamatorias: mutaciones (p.G25C) y (p.Y453C) recesivas en heterocigosis en el gen CECR1 (ADA2).

El diagnóstico molecular se realizó mediante un estudio genético de enfermedades autoinflamatorias por secuenciación masiva (NGS), en el que se incluyó un panel con los genes NLRP3 (CAPS), TNFRSF1A (TRAPS), MVK (MKD), PSTPIP1 (PAPA), MEFV (FMF), NOD2 (CD/BS/EOS) y CECR1 (ADA2). Tras el análisis se confirma que la paciente presenta dos mutaciones en heterocigosis (compuesta) en el gen CECR1, el cual codifica la proteína ADA2. La primera, heredada de su madre, se encuentra en el exón-2 y produce un cambio de G>T en posición 73 que se traduce en una sustitución de Glicina por Cisteína en posición 25 de la proteína (p.G25C), considerada por el programa Polyphen como no patológica. La segunda mutación la heredó de su padre y está localizada en el exón-9, con un cambio de A>G en posición 1358 que origina una sustitución de Triptófano por Cisteína en posición 453 de la proteína (p.Y453C), la cual está considerada como patológica. Ambas mutaciones, confirmadas por el método Sanger (**Figura 1**), han sido descritas como asociadas con síndromes autoinflamatorios del tipo Poliarteritis nodosa de inicio precoz.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Artritis idiopática juvenil.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Eritema nodoso.

- Poliangeítis microscópica.
- Síndrome de Churg-Strauss.
- Vasculopatía livedoide.
- Síndrome de Aicardi-Goutières.

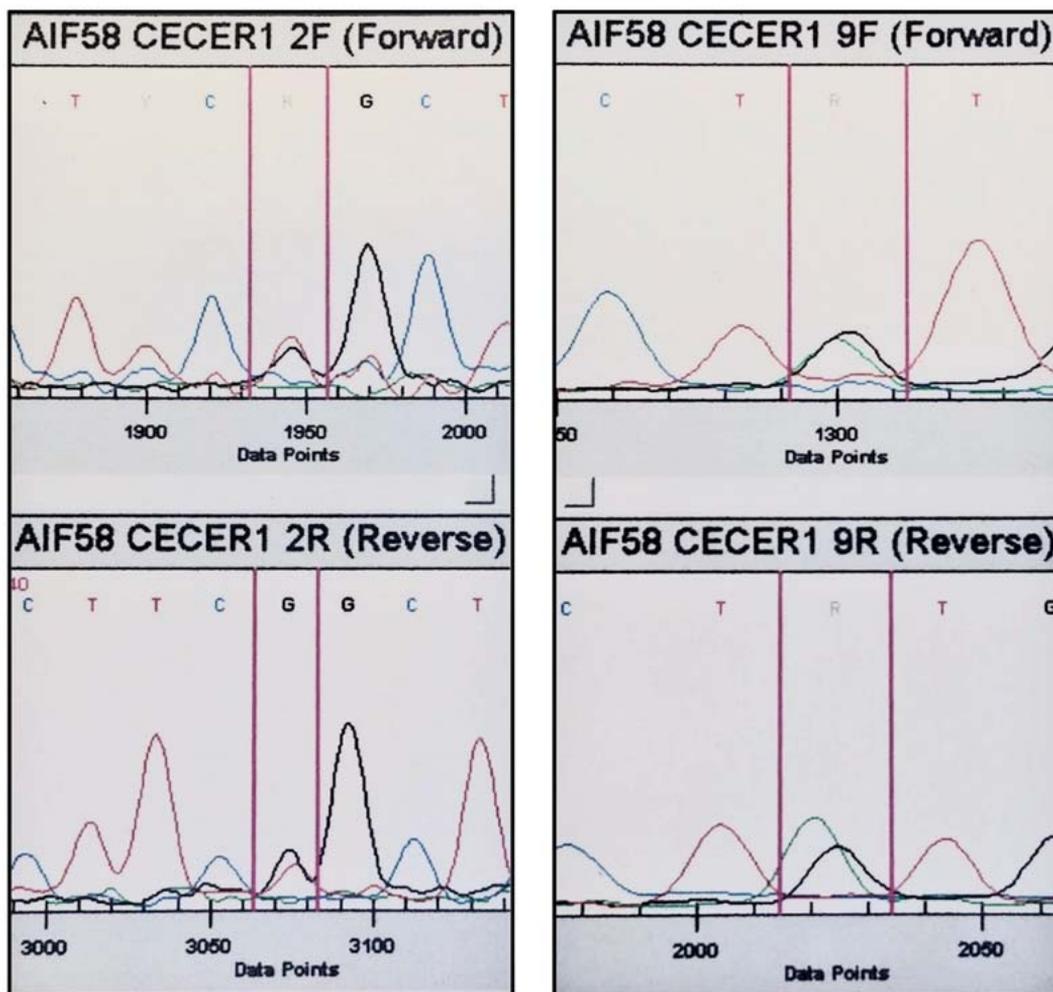


Figura 1. Confirmación por método Sanger de las mutaciones p.Y453C (izquierda) y p.G25C (derecha) halladas en heterocigosis mediante NGS en el gen CECR1 (ADA2) de la paciente.

JUICIO CLÍNICO

Poliarteritis nodosa sistémica asociada a mutaciones en el gen CECR1.

COMENTARIO FINAL

La Poliarteritis Nodosa (PAN), es una vasculitis sistémica necrotizante que afecta principalmente a arterias musculares de pequeño y mediano calibre generando una isquemia tisular que involucra a diversos órganos (1). Aunque la PAN se diagnostica generalmente en personas de mediana edad, suele aparecer a menudo en la infancia, existiendo actualmente criterios de clasificación para ambos tipos de pacientes. Concretamente, se han identificado unos 50 casos infantiles en diversos estudios que afectan a niños con edades comprendidas entre 1 mes y 10 años. Además de las vasculopatías, los signos más frecuentes en este tipo de pacientes incluyen fiebre recurrente, fenómenos de inflamación sistémica, lúvido racemosa cutánea, en algunas ocasiones accidentes cerebrovasculares, neuropatías e inmunodeficiencia moderada (1, 2).

El defecto genético existente detrás de la PAN implica una serie de mutaciones recesivas de pérdida de función en el gen CECR1, que codifica la proteína ADA2 (Adenosina Deaminasa 2). En la actualidad se conocen unas 19 mutaciones diferentes en el gen CECR1, presentes en alrededor de 65 pacientes descritos en diferentes trabajos (2). La enzima ADA2 se secreta en cantidades importantes al plasma y es responsable de la degradación extracelular de la adenosina, participando en la regulación de la diferenciación y proliferación de linfocitos T y monocitos-macrófagos. Concretamente, se ha demostrado que pacientes con mutaciones en ADA2 muestran defectos en el desarrollo de macrófagos tipo M2, existiendo mayor cantidad de macrófagos M1, los cuales están implicados en fenómenos proinflamatorios. En consecuencia, un déficit de ADA2 podría ser responsable de los fenómenos de desregulación inmunológica asociados a pacientes con PAN (1, 4). Además, se conoce el papel de ADA2 como factor de crecimiento importante para el desarrollo de las células endoteliales y el mantenimiento de la integridad vascular (3), estableciéndose también su posible papel en la aparición de las vasculitis asociadas a PAN.

Nuestra paciente, con 2 mutaciones recesivas en heterocigosis del gen CECR1, presenta una enfermedad autoinflamatoria conocida como ADA2 que conecta patología vascular, inflamación sistémica e inmunodeficiencia (4), la cual además resulta ser clínica e histopatológicamente indistinguible de la PAN diagnosticada (2). Es importante resaltar que la paciente presenta todos los signos clínicos característicos de esta patología (fiebre recurrente, lúvido racemosa, neuropatía e inmunodeficiencia moderada), a excepción de los accidentes cerebrovasculares. No obstante, la expresividad de su genotipo podría estar influenciada por otros factores genéticos y ambientales (1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Navon Elkan P, Pierce SB, *et al.* Mutant Adenosine Deaminase 2 in a Polyarteritis Nodosa Vasculopathy. *N Engl J Med.* 2014. 370;10: 921-31.
2. Caorsi R, Penco F, Schena F and Gattorno M. Monogenic polyarteritis: the lesson of ADA2 deficiency. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016. 8;14: 51.
3. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Aksentijevich I, Hak AE, Lichtenbelt KD, Braun KPJ. Unexplained early-onset lacunar stroke and inflammatory skin lesions: consider ADA2 deficiency. *Neurology.* 2015. 19;84:2092-3.
4. Zhou Q, Yang AK, *et al.* Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Eng J Med.* 2014. 370;10: 911-20.

16.- Nº: 00224

NEURITIS OPTICA BILATERAL DE ETIOLOGIA INMUNE NO FILIADA.

**Aragon Irusquieta, Larraitz¹; Saenz Cuesta, Matias²; Rey Rey, Mercedes²;
De Juan Echavarri, M.Dolores²; Agudo Infante, Julia³; Prada Iñurrategui,
Alvaro²**

1. FIR (R4). Inmunología. Hospital Universitario Donostia

2. FEA. Inmunología. Hospital Universitario Donostia

3. TEL. Inmunología. Hospital Universitario Donostia

Autor de correspondencia: Alvaro Prada Iñurrategui. alvarojose.pradainurrategui@osakidetza.eus

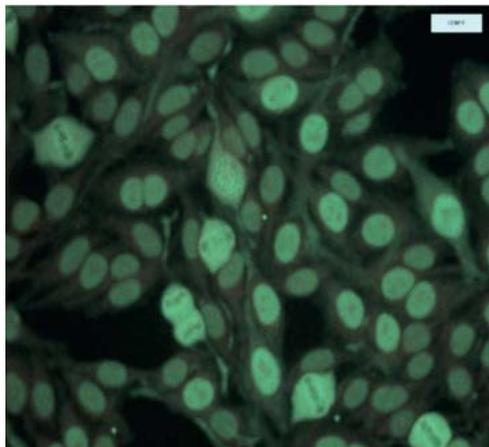
DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 27 años que ingresa en Neurología derivada de Oftalmología por neuritis óptica bilateral.

El 27 de diciembre de 2015 nota disminución de visión de ojo izquierdo, sin dolor acompañante. Consultó con Oftalmología siendo diagnosticada de papilitis de ojo izquierdo. Estable hasta el mes de abril de 2016, cuando comienza con empeoramiento visual y de campo visual. Se inicia tratamiento con prednisona con leve mejoría inicial y empeoramiento posterior de la visión del ojo izquierdo. Posteriormente pérdida de visión progresiva en ojo dcho. No ha tenido otros síntomas neurológicos previos al inicio de los síntomas visuales ni acompañando a la pérdida visual. No refiere tampoco úlceras mucocutáneas, ni fenómeno de Raynaud, ni fiebre ni síntomas de artritis.

Antecedentes Personales

Enero de 2012 ANA positivo a título elevado 1/1280 con patrón compatible con CENP-F (**Fotografía 1**) sin clínica asociada.



Fotografía 1. Patrón CENP-F por Inmunofluorescencia Indirecta.

Teratoma ovárico intervenido en 2013. Antígeno tumoral CA-125 ligeramente elevado. Revisiones con exploración ginecológica normal. .

Caída de cabello sin alopecia, estudiada en 2014 por Dermatología y derivada a Reumatología por persistencia de ANA CENP-F a título elevado.

En seguimiento por Oftalmología desde Diciembre de 2015 por papilitis óptica de ojo izquierdo descartando causa infecciosa.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración

TA 124/82, FC 54, Tª 36,9.

Buen estado general, pupilas dilatadas arreactivas por efecto farmacológico, nistagmo horizontal bilateral agotable. Pares craneales, excepto el óptico, normales. Fuerza y sensibilidad normal. RCP en flexión. ROT hiperreflexia simétrica sin clonus ni aumento de área reflexógena. Auscultación cardiaca: soplo sistólico que irradia a carótidas conocido

Pruebas complementarias

- Estudio hematológico (hemograma y coagulación), bioquímico, serológico y hormonal normal.
- Estudio de marcadores tumorales: CEA, CA 19.9 y CA 15.3 normales. CA 125= 40,9 U/mL [0-35].
- Estudio oftalmológico: FO OI: Vítreo claro con papila pálida amarillenta y signos de atrofia incipiente pero sin periarteritis, ni periflebitis, ni lesiones coriorretinianas. FO OD: vítreo claro con papila de contornos nítidos con menor edema peripapilar, con excavación papilar fisiológica y coloración pálida, sin hemorragias peripapilares, ni exudados blandos, ni lesiones coriorretinianas y con mácula de aspecto normal. Campo visual del OI: Escotoma central absoluto. Campo visual OD: Aumento de la mancha ciega que se extiende como escotoma relativo arciforme superior. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) engrosamiento bilateral de la capa de fibras peripapilares.
- Estudio inmunológico: Complemento C3, C4, proteinograma e Inmunoglobulinas séricas normales; Anticuerpos anti-transglutaminasa IgA e IgG, anti-Cardiolipina y anti-β2 glicoproteína I IgG e IgM, anti-PR3 y MPO y ANCA negativos. Los Ac anti-NMO, anti-MOG y anti-Onconeuronales (anti-recoverina, anti-amphyphysin, anti-CV2, anti-PNMA, anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-SOX1, anti-Titin, anti-Zic4, anti-GAD65, anti-Tr) negativos. HLA-B27: Negativo. ANAs: Positivos 1/1280 con patrón CENP-F (**Fotografía 1**)
- Análisis LCR: Aspecto claro acelular. Proteínas 25.2 mg/dL [15 - 40] Glucosa 73 mg/dL [40 - 70] LDH 14 U/L. Ac anti NMDA-R Positivos 1/10 (IFI Cels Transfectadas Euroimmun) : AC anti MOG, Ac anti-onconeuronales (anti-recoverina, anti-amphyphysin, anti-CV2, anti-PNMA, anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-SOX1, anti-Titin, anti-Zic4, anti-GAD65, anti-Tr), y anti-NMO negativos. BOC IgG (fosfatasa alcalina): Negativo.
- Potenciales Evocados Visuales: Ausencia de potencial por estímulo en OI. OD Respuesta moderadamente retrasada y algo disgregada compatible con neuropatía óptica desmielinizante.
- RMN orbitaria y craneal no sugieren lesiones desmielinizantes.
- PET-TC, el TAC Tóraco-abdomino-pélvico y el Doppler de Troncos supraaórticos son compatible con la normalidad

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ^{3,8}

Descartar otras causas de neuritis óptica.

1. Neuropatía óptica isquémica.
2. Neuritis óptica
3. Infecciones: neuroretinitis por virus, toxoplasmosis, Bartonella, meningitis, sífilis, enfermedad de Lyme.
4. Inflamatoria: parainfecciones, enfermedades sistémicas autoinmunes (LES, S. Sjogren, Esclerosis Múltiple (EM)...).
5. Genética: Neuropatía óptica hereditaria de Leber, atrofia óptica autosómica dominante Kjer.
6. Neoplasias: glioma óptico, meningioma, metástasis, linfoma.
7. Compresivas: abscesos, aneurisma arteria carótida oftálmica, pseudotumor orbital.
8. Tóxico/metabólico: drogas, toxinas, déficit nutricional, tabaco, alcohol, radiación.
9. Trauma.

JUICIO CLÍNICO

Neuritis óptica bilateral de etiología inmune no filiada.

COMENTARIO FINAL

La neuritis óptica es una enfermedad inflamatoria del nervio óptico que produce una pérdida aguda de la visión generalmente de un ojo y en el 10% de los casos en ambos ojos. Afecta típicamente a adultos jóvenes (18-45 años, edad media de 30-35 años). Predominio del sexo femenino. La incidencia anual es de aproximadamente 5/100.000, con una prevalencia estimada en 115/100.000. Se presenta en 15-20% de los pacientes con EM y en 50% ocurre durante el trascurso de la enfermedad. El pronóstico depende de la causa subyacente. Alrededor del 95% de los pacientes con neuritis óptica recuperará gran parte de su visión dentro de los seis meses de su inicio, sin embargo, alrededor del 20% tendrá una recurrencia de la neuritis óptica en el ojo afectado y el 15% desarrollará neuritis óptica en el otro ojo en los próximos 10 años. ^{3,8} Los Ac anti-CENP-F, a diferencia del resto de subtipos de Ac anticentromero, se asocian a patología tumoral y malignidad. La presencia de Ac anti-CENP-F indica en más del 50% de los enfermos malignidad. ⁶

Los anticuerpos anti NMDA-R son altamente específicos de Encefalitis Autoinmune y tienen carácter patogénico. Se presenta clínicamente con alteraciones del comportamiento (Psicosis, alucinaciones, agitación, agresión, catatonía), irritabilidad, insomnio, alteraciones en el lenguaje, disquinesias, déficit de memoria, disautonomía, convulsiones y disminución del nivel de conciencia. El análisis del LCR muestra moderada pleocitosis y BOC positivas en el 50% de los pacientes. El diagnóstico de la Encefalitis Límbica ha sido recientemente estratificado en posible, probable y definitivo en relación a la clínica y la presencia o no de anticuerpos relacionados. ^{1,2,5}

Se ha descrito la presencia de teratomas de ovario (94%) en pacientes entre 12-45 años con Ac anti-NMDA-R positivos. La identificación de estos Ac confirma el diagnóstico del trastorno y debe conducir a la búsqueda de un tumor que, si está presente, es casi siempre un teratoma ovárico que contiene tejido nervioso y expresa NMDA-R. ^{4,5}

Alrededor del 4% de los pacientes con Encefalitis anti NMDA-R (Positivo) pueden desarrollar dos síndromes, que pueden suceder simultánea o separadamente, relacionados con la presencia de anticuerpos anti MOG o AQP4. También es posible que un trastorno desmielinizante puede presentarse como un trastorno de Encefalitis AI y que pueden producir síndromes de solapamiento. Los pacientes con enfermedad desmielinizante y características atípicas (disquinesias, manifestaciones psiquiátricas) o pacientes con Ac anti-NMDA-R con características atípicas como la neuritis óptica o enfermedad desmielinizante, deben estudiarse exhaustivamente como síndromes de solapamiento en lugar de clasificarse como entidades independientes.^{1,2,5,7}

Presentamos un caso clínico de una mujer joven con neuritis óptica bilateral, pérdida casi total de visión en ambos ojos, con anticuerpos anti NMDA-R positivos, antecedentes de teratoma ovárico con una clínica atípica de Encefalitis Autoinmune y sin signos evidentes de desmielinización, BOC IgG negativas y estudios de imagen asimismo negativos. Podría tratarse de un Síndrome de Solapamiento (Neuritis óptica + AC anti NMDA-R)

Respecto a este caso clínico, la paciente inició tratamiento con corticoides sin notar mejoría. Se decidió tratamiento con Plasmaféresis y pauta descendente de corticoides. No notó mejoría de la pérdida de visión. Posteriormente fue tratada con dos tandas de Inmunoglobulinas intravenosas. Actualmente: Prednisona 2.5 mg a días alternos, Hidroxil 1 comp /24h. Acude a revisiones de neurología y oftalmología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Francese Graus *et ál* (2016). “A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis” *Lancet Neurol.* 15: 391–404.
2. Gresa-Arribas N *et ál* (2014). “Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study” *Lancet Neurol.* 13: 167–177.
3. Benjamin Osborne MD *et ál* (2009) “Optic neuritis and risk of MS: differential diagnosis and management” *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 76(3):181-190.
4. Titulaer MJ *et ál* (2013). “Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study” *Lancet Neurol.* 12(2):157-165.
5. Dalmau J *et ál* (2011). “Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis” *Lancet Neurol.* 10(1):63-74.
6. Marvin J. Fritzler *et ál* (2011). “Historical perspectives on the discovery and elucidation of autoantibodies to centromere proteins (CENP) and the emerging importance of antibodies to CENP-F” *Autoimmunity Review* 10:194-200.
7. Titulaer MJ *et ál* (2014). “Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis” *Ann Neurol.* 75: 411–428.
8. Benjamin Osborne MD *et ál* (2015) “Optic neuritis: Pathophysiology, clinical features, and diagnosis” <https://www.uptodate.com/contents/optic-neuritis-pathophysiology-clinical-features-and-diagnosis>.

17.- Nº: 00234

PACIENTE CON LUPUS CUTÁNEO SUBAGUDO, DERMATOMIOSITIS INFLAMATORIA IDIOPÁTICA Y POSIBLE INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE.

Antonio López-Gómez¹, Eduardo Villegas Martín², Rocío Camacho Robledo³, Águeda Molina Fuentes⁴, Joana Maria Ferrer Balaguer⁵, Maria Rosa Julià Benique⁶

1. Doctor en Biología. Residente de primer año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

2. Licenciado en Biología. FEA Inmunología. Centro de Transfusión Sanguínea. Hospital Regional de Malabo, Guinea Ecuatorial.

3. Diplomada en Enfermería. Centro de Transfusión Sanguínea. Hospital Regional de Malabo, Guinea Ecuatorial.

4. Doctora en Biología. Residente de tercer año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

5. Doctora en Medicina. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

6. Doctora en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

Autora de correspondencia: Maria Rosa Julià Benique. rosa.julia@ssib.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de raza negra de 20 años que reside en Guinea Ecuatorial en condiciones higiénico-sanitarias deficientes. No fumadora y bebedora social ocasional. Presenta cicatrices en abdomen y espalda como consecuencia de la medicina tradicional africana a la que se ha sometido en varias ocasiones durante su infancia y adolescencia. Sufrió dos abortos espontáneos a los 13 y 17 años cuando se encontraba en un avanzado estado de gestación (5-8 meses).

La paciente ha padecido numerosas infecciones respiratorias, gastrointestinales y dermatológicas, así como diversas infecciones e infestaciones parasitarias, incluyendo paludismo y filariasis. Los hemogramas y las pruebas bioquímicas a las que se ha sometido en los últimos años han mostrado a menudo valores alterados, pero estos resultados siempre se han asociado a las infecciones antes comentadas.

En 2015 empezó a presentar erupciones cutáneas en cabeza, espalda y pecho, así como dolor muscular e inflamación de la piel, lo que sugería una posible enfermedad autoinmune. La paciente asegura que en su familia había mujeres con lesiones similares que fallecieron.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En diciembre de 2015 la paciente se somete en su país de origen a una nueva exploración y análisis de laboratorio, supervisados en ambos casos por facultativos españoles.

En la exploración se observan erupciones cutáneas pruriginosas constituidas por pápulas y placas eritematosas en cabeza, zona superior de la espalda, cuello, hombros y pecho. También se observan numerosas costras necróticas. La paciente refiere que las erupciones se intensifican con la exposición directa a la luz solar. Las lesiones son compatibles con lupus cutáneo subagudo.

Además presentó eritemas alrededor de los ojos y en las manos (posibles pápulas de Gottron), así como debilidad muscular simétrica que le dificulta ciertas actividades físicas como levantar los brazos, subir escaleras o incorporarse por las mañanas. Estos síntomas son compatibles con dermatomiositis inflamatoria idiopática.

Otros síntomas encontrados durante el reconocimiento incluyen fiebre, malestar general y tensión alta.

Resultados más destacados de las pruebas de laboratorio:

Estudio Hematológico: Hemoglobina 9 g/dL [11,5 - 14,5 g/dL]; Leucocitos 3200/mm³ [5000-9500/mm³]; Linfocitos 8% [15-45%]; Plaquetas 65000/mm³ (150.000-450.000/mm³). El resto de parámetros hematológicos son normales.

Estudio Bioquímico: Creatina fosfoquinasa total (CPKt) 1140 U/L [24-195 U/L]. Perfil hepático y renal normal.

Estudio Microbiológico: Las determinaciones serológicas y la carga viral (PCR) para VIH, VHC y VHB fueron negativas. Las pruebas para el diagnóstico de sífilis, paludismo y filarias fueron negativas.

Debido a las limitaciones del sistema sanitario ecuatoguineano en el diagnóstico de estas enfermedades, se decide enviar una muestra al Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Son Espases (Palma de Mallorca) para ampliar el estudio.

Estudio Inmunológico:

Inmunoglobulinas (Igs) y complemento: Mediante nefelometría (BNII Siemens) se determinaron los niveles de Igs y de complemento, obteniéndose los siguientes valores; IgG 570 mg/dL [500-1400 mg/dL]; IgA <7 mg/dL [50-260 mg/dL]; IgM 7 mg/dL [50-200 mg/dL]; Factor del complemento C3 158 mg/dL [80-120 mg/dL]; Factor del complemento C4 26 mg/dL [20-40 mg/dL].

Estudio de autoanticuerpos: Mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células Hep2 (Inova) se detectaron anticuerpos anti nucleares (ANA) a título alto (>1/360) con un patrón punteado. Mediante IFI sobre *Crithidia luciliae* (Inova) no se detectaron anticuerpos anti-DNA. Mediante quimioluminiscencia (Bio-Flash, Inova) los anticuerpos frente a antígenos específicos fueron positivos para anti-SSA/Ro de 52 y 60 kDa, y anti-SSB/La, confirmados además por inmunoblotting (INNOLIA, Fujirebio). Los anticuerpos asociados a miositis autoinmune fueron negativos mediante inmunoblot (Euroimmun), incluyendo anti-PmScl, anti-sintetasas de RNAt (Jo1, PL7, PL12, OJ, EJ), anti-SRP, MDA5, NXP2, TIF-1 γ y Mi2.

En junio de 2016 se realizan nuevos análisis para confirmar los resultados previos y ampliar el estudio con nuevas pruebas diagnósticas. Los resultados más destacados fueron los siguientes:

- Creatina fosfoquinasa total (CPKt): 1320 U/L [30-200 U/L].
- IgG 250 mg/dL [500-1400 mg/dL], IgA e IgM indetectables.
- Anticuerpos anti-SSA/Ro y anti-SSB/La positivos. No se detectaron autoanticuerpos asociados a miositis autoinmune.

- Presencia de anticuerpos antifosfolípido (técnica ELISA): anticardiolipina IgG (ACAG) 84 GPL (neg <15, positivo bajo [15-20], positivo moderado >20) y anti-beta2 glicoproteína I IgG (B2GPIG) 45 U/ml (pos <20). Los anticuerpos anticardiolipina IgM (ACAM), anti-beta2 glicoproteína I IgM (B2GPIM) (técnica ELISA) y anticoagulante lúpico (ACL) (técnica coagulométrica) fueron negativos.

En septiembre de 2016 se confirma la positividad de los anticuerpos antifosfolípido ACAG 92 GPL y B2GPIG 53 U/ml y la negatividad para ACAM, B2GPIM y ACL.

Biopsia de piel: Capa córnea laminar, tapones córneos, atrofia e hiperpigmentación de la capa basal y engrosamiento de la membrana basal. Edema de fibras colágenas y moderado infiltrado perivascular de linfocitos. Compatible con dermatomiositis y lupus cutáneo.

Biopsia muscular: Músculo estriado con infiltrado linfocitario disperso correspondiente a cambios miopáticos moderados. Compatible con dermatomiositis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Lupus cutáneo subagudo.
- Dermatomiositis inflamatoria idiopática.
- Posible Inmunodeficiencia común variable.
- Otras enfermedades autoinmunes.
- Otras enfermedades infecciosas y parasitarias que pudieran explicar la clínica de la paciente.

JUICIO CLÍNICO

La paciente cumple todos los criterios diagnósticos de dermatomiositis (**Tabla 1**) propuestos por Dalakas y Hohlfeld (1), incluyendo debilidad muscular proximal y simétrica, elevación de enzimas musculares séricas (CPKt), cambios electromiográficos, biopsia muscular compatible y lesiones cutáneas características (signo de Gottron, eritemas periorbitales, eritemas en cuello, espalda y pecho). Por todo ello, el diagnóstico de dermatomiositis es claro a pesar de que en los análisis no se han encontrado autoanticuerpos asociados a esta patología.

Las lesiones cutáneas de la paciente también son compatibles con lupus cutáneo subagudo (2) (**Tabla 2**). Este diagnóstico se ve apoyado por la biopsia, la existencia de fotosensibilidad, anticuerpos anti-SSA y anti-SSB y un síndrome antifosfolípido asociado, confirmado por la presencia de anticuerpos persistentes anticardiolipina IgG y anti-beta2 glicoproteína I IgG y por los dos abortos sufridos por la paciente durante su adolescencia. La negatividad en los anticuerpos anti-DNA era de esperar puesto que estos autoanticuerpos no están asociados a lupus cutáneo subagudo.

Los bajos niveles de IgG, IgA e IgM, así como la exclusión de otras causas definidas que expliquen esta hipogammaglobulinemia, sugieren que podríamos encontrarnos también ante un caso de inmunodeficiencia común variable. En el historial de la paciente constan varios ingresos y consultas por procesos respiratorios y digestivos, aunque estos problemas son muy comunes en Guinea Ecuatorial sin que sea necesaria una inmunodeficiencia que las explique. Sería recomendable ampliar el estudio de la inmunodeficiencia en el futuro.

El diagnóstico final de esta paciente fue lupus cutáneo subagudo asociado a síndrome antifosfolípido, dermatomiositis inflamatoria idiopática y posible inmunodeficiencia común variable.

Criterio	DM miopática		DM amiopática
	Definitiva	Probable	Definitiva
Debilidad muscular	SI	SI	NO
Electromiografía	+	+	+ ó inespecíficos
Enzimas musculares aumentados en suero	+ ó -	+	+ ó -
Rash o calcinosis	SI	NO	SI
Biopsia muscular	Infiltrados perivasculares o perimisiales(CD4+/CD19+), atrofia perifascicular		No específica

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Dermatomiositis.

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LCS			
Presentación clínica		Histopatología	
Edema	+ ó -	Ortohiperqueratosis	+ ó -
Descamación	++	Dermatitis	++
Hipopigmentación	+++	Engrosamiento de la membrana basal	++
Hiperpigmentación	-	Infiltrado linfocítico	++
Hiperqueratosis folicular	-	Depósitos de mucina intersticial	++
Presencia de cicatrices	-		
Fotosensibilidad	+++	Inmunofluorescencia directa	
		Lesiones en piel expuesta al sol	++
		Lesiones en piel protegida del sol	+ ó -
Serología (autoanticuerpos)		Riesgo LES	+
ANA	++		
Anti-dsDNA	-		
Anti-Sm	-		
Anti-Ro/SSA	+++		
Anti-La/SSB	++		

Tabla 2. Criterios diagnósticos de lupus cutáneo subagudo (LCS).

COMENTARIO FINAL

La coexistencia entre la Inmunodeficiencia común variable y las enfermedades autoinmunes es bien conocida desde hace tiempo (3, 4, 5). También son relativamente habituales los casos de solapamiento entre dos enfermedades autoinmunes (6, 7), incluyendo casos de superposición entre lupus y dermatomiositis (8). No obstante, este parece ser el primer caso descrito en el que coexisten estas tres entidades: lupus cutáneo subagudo, dermatomiositis inflamatoria idiopática e inmunodeficiencia común variable. Asimismo, también es el primer caso de enfermedad autoinmune asociado a inmunodeficiencia primaria diagnosticada en Guinea Ecuatorial. La ausencia en todo el país de pruebas de laboratorio relacionadas con estas patologías hace imposible su diagnóstico sin la ayuda de centros externos, algo con lo que sí contó esta paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalakas MC y Hohlfeld. R. “Polymyositis and dermatomyositis” (2003). *Lancet* 362: 971-82.
2. Kunh A, Haust M y Bonsmann G. “Kutaner Lupus erythematodes: Aktuelle klinische, diagnostische und therapeutische Aspekte” (2006). *CME Dermatologie* 2: 24-38.
3. Fischer A. “Human primary immunodeficiency diseases: a perspective” (2004). *Nat. Immunol.* 5: 23-30.
4. Patuzzo *et al.* “Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID)” (2016). *Autoimmun. Rev.* 9: 877-82.
5. Brandt D y Gerschwin E. “Common variable immune deficiency and autoimmunity” (2006). *Autoimmun. Rev.* 7: 465-470.
6. Maazoun F *et al.* “Systemic lupus erythematosusmyositis overlap syndrome: report of 6 cases” (2011). *Clin Pract.* 4: 189-192.
7. Iaccarino L *et al.* “Overlap connective tissue disease syndromes” (2013). *Autoimmun. Rev.* 3: 363-73.
8. Milam EC, Futran J y Franks AG Jr. “Anti-MDA5 Antibody Dermatomyositis Overlap with Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and Review of the Literature” (2016). *Open Rheumatol J.* 10: 122-128.

18.- Nº: 00236

DERMATOMIOSITIS PARANEOPLÁSICA ASOCIADA A LINFOMA NO HODGKIN

Espuch Oliver, Andrea¹; García de Veas Silva, José Luis²; López Vélez, María del Señor³; Pérez Albaladejo, Lorena⁴; García Olivares, Enrique⁵

Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada.

1. *Licenciada en Medicina. Residente de 2º año de Análisis Clínicos. Laboratorio de Inmunología – UGC de Laboratorio Clínico.*

2. *Doctor en Bioquímica Médica. Especialista en Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Laboratorio de Inmunología – UGC de Laboratorio Clínico.*

3. *Doctora en Farmacia. Especialista en Análisis Clínicos. UGC de Laboratorio Clínico.*

4. *Licenciada en Medicina. Residente de 2º año de Reumatología. UGC de Reumatología.*

5. *Catedrático de Inmunología. Especialista en Inmunología. Laboratorio de Inmunología. UGC de Laboratorio Clínico.*

Autor de correspondencia: jose6@outlook.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 55 años de edad, sin antecedentes patológicos de interés y sin alergias medicamentosas conocidas, que acude a las urgencias hospitalarias por presentar un cuadro de un mes de evolución que comenzó con episodios febriles. Posteriormente apareció edema palpebral bilateral con lesiones eritemato-violáceas, no pruriginosas, en frente, párpados y escote así como lesiones papulares violáceas en metacarpofalanges e interfalanges de ambas manos. Finalmente, en los siguientes días presentó debilidad de cinturas escapular y pélvica con imposibilidad de incorporarse en la silla o subir escaleras. Además, la paciente asocia disfagia progresiva a sólidos y disfonía sin disnea presentado una pérdida de 5 kg. durante estas semanas. La paciente es ingresada en el hospital para completar el estudio.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración física: La paciente presenta eritema en heliotropo, máculas puntiformes eritematosas en escote, brazos, pared abdominal anterior y en muslos. En las manos se observan lesiones compatibles con pápulas de Gottron. No se palpan adenopatías.

Exploración neurológica: La paciente presenta los pares craneales conservados, reflejos osteotendinosos conservados, sin signos meníngeos.

Electromiografía (EMG): Se observa un patrón compatible con miopatía de características inflamatorias, con afectación predominante de musculatura cervical, cintura escapular y paraespinal torácica.

Biopsia de lesiones cutáneas: Sin alteraciones morfológicas significativas.

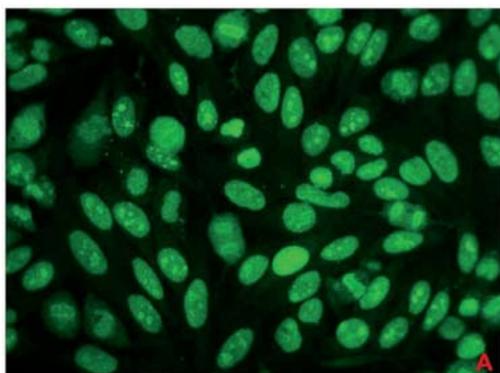
Estudio Hematológico: Hemoglobina 10,6 g/dL [12-15], volumen corpuscular medio 70,2 fL [80-101], hematocrito 32,8% [35,5-45,5], fibrinógeno 474 mg/dL [200-350]. Resto de parámetros hematológicos sin alteraciones significativas.

Estudio Bioquímico: Se observó un aumento significativo de LDH, 412 U/L [0-250], CK, 1098 U/L [0-145], PCR, 134 mg/L [0,02-5] y GOT, 100 U/L [10-35] mientras que el resto de parámetros bioquímicos se encontraban dentro de la normalidad.

Estudio Microbiológico: La serología infecciosa fue negativa para virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus B19, VHB, VHC y VIH.

Estudio Inmunológico: En el estudio de autoinmunidad se observó la presencia de anticuerpos antinucleares positivos con patrón nuclear moteado y nucléolos positivos a título 1:640 (**Figura 1**). El análisis de especificidades de anticuerpos nucleares por inmunoblot (ANA Profile 3, Euroimmun AG) que identifica los anticuerpos RNP, Sm, Ro60, Ro52, La, Scl-70, Jo-1, CENP-B, PCNA, dsDNA, nucleosomas, histonas, ribosomal P y mitocondrial M2 fue negativo. El estudio de las especificidades antigénicas mediante inmunoblot específico de miositis (Euroimmun AG) reveló la presencia de anticuerpos anti-TIF1-gamma (**Figura 1**). Las manifestaciones clínicas y los resultados del estudio de autoinmunidad de la paciente eran compatibles con una dermatomiositis paraneoplásica, por lo que en el informe de autoinmunidad se incluyó el siguiente comentario para orientar al clínico en el estudio diagnóstico de la paciente: *“Paciente con anticuerpos anti-TIF1-gamma positivos. La presencia de este anticuerpo se asocia a dermatomiositis y en el 58% de los casos la dermatomiositis se asocia a una neoplasia”*.

Así, con la identificación de anticuerpos anti-TIF1-gamma, el estudio diagnóstico de la paciente continuó con la realización de las siguientes pruebas para localizar la neoplasia subyacente:



Antígeno	Intensidad	Clase	α (γ)	α (α)	α (β)	α (δ)
Mi-2alpha (Mi-2a)	0	0				
Mi-2beta (Mi-2b)	3	0				
TIF1gamma (TIF1g)	45	**				
MDA3 (MDA3)	4	0				
NXP2 (NXP2)	4	0				
SAE1 (SAE1)	1	0				
Ku (Ku)	3	0				
PM-Scl100 (PM100)	3	0				
PM-Scl75 (PM75)	4	0				
Jo-1 (Jo-1)	0	0				
SRP (SRP)	2	0				
PL-7 (PL-7)	2	0				
PL-12 (PL-12)	1	0				
EJ (EJ)	1	0				
OJ (OJ)	2	0				
Ro52 (Ro52)	0	0				
Control (Co)	164	***				

Figura 1. A) Inmunofluorescencia indirecta sobre un sustrato de células Hep-2 (Euroimmun AG). Se observa una tinción nuclear moteada con nucléolos positivos a título 1:640. **B)** Inmunoblot específico de miositis que identifica los anticuerpos Mi-2a, Mi-2b, TIF1g, MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ y Ro52 (Autoimmune Inflammatory Myopathies 16 Ag. Euroimmun AG): Se detectan anticuerpos anti-TIF-1-gamma positivos.

Biopsia muscular: Miopatía inflamatoria con intensos fenómenos de necrosis y depósito del complejo de ataque de membrana (MAC) característico de dermatomiositis de origen paraneoplásico.

Marcadores tumorales: Los marcadores tumorales (CEA, CYFRA 21.1, Ca-125, Ca-15.3, Ca-19.9, Ca-72.4, proteína S-100b y alfa-fetoproteína) estaban dentro de los valores de normalidad.

Mamografía: Sin alteraciones patológicas significativas.

Valoración de la paciente por ginecología: estudio ginecológico normal sin hallazgos patológicos significativos.

PET/TAC de cuerpo entero (Figura 2): Los resultados del estudio sugieren síndrome linfoproliferativo esplénico y retroperitoneal, asociado a miopatía paraneoplásica.

Biopsia de bazo: Neoplasia linfoide CD45+ que expresa marcadores de linfocitos B, CD20. Las células tumorales expresan BCL-6, MUM-1 y CD30 débil. Negativa para CD10, ALK, CD3, CD38, CD16 y CD5. Índice proliferativo Ki67 del 80%. Diagnóstico anatomopatológico: Linfoma B difuso de células grandes.

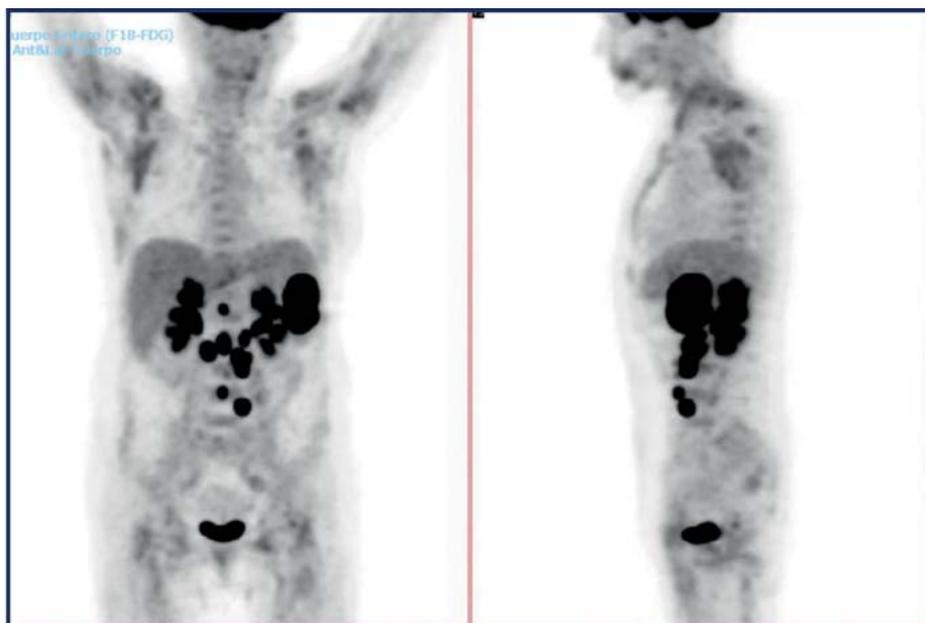


Figura 2. PET/TAC de cuerpo completo de la paciente. Se observa una lesión esplénica grande (49x86x80 mm) intensamente hipermetabólica (SUVmax=39,51), hipodensa que resulta sospechosa de neoplasia linfoide esplénica. Múltiples adenopatías retroperitoneales paraaórticas bilaterales sospechosas de síndrome linfoproliferativo infradiagmático. Se observan hipercaptaciones musculares parcheadas bilaterales de predominio en cinturas escapulares que podrían estar justificadas por la dermatomiositis clínicamente sospechada y de probable etiología paraneoplásica. En el resto del estudio no se aprecian lesiones hipermetabólicas que sugieran la presencia de actividad tumoral macroscópica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La sospecha diagnóstica de la paciente al ingreso hospitalario fue de una miopatía inflamatoria. El diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias incluyó:

- Miopatía infecciosa
- Miopatía por fármacos ó tóxicos
- Polimiositis idiopática
- Dermatomiositis idiopática
- Dermatomiositis asociada a neoplasia
- Miositis por cuerpos de inclusión

Tras la exploración física y la realización de las pruebas complementarias los resultados sugieren una dermatomiositis paraneoplásica con anticuerpos anti-TIF1-gamma positivos. Se continuó el estudio para localizar la neoplasia subyacente, con las siguientes opciones en el diagnóstico diferencial de la paciente: carcinoma de mama, carcinoma de cérvix, carcinoma broncogénico y linfoma.

JUICIO CLÍNICO

Dermatomiositis paraneoplásica secundaria a linfoma no Hodgkin (linfoma B difuso de células grandes). La paciente inició tratamiento quimioterápico con pauta CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) + Rituximab.

COMENTARIO FINAL

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades sistémicas que afectan predominantemente al músculo aunque también pueden estar implicadas la piel y los órganos internos. En el año 2006, Targoff y cols. describieron un anticuerpo específico de miositis (MSA) que reconoce un antígeno nuclear de 155/140 kDa identificado como el Factor de Transcripción Intermediario 1 gamma (TIF1-gamma) y que interviene en la transcripción nuclear y diferenciación celular. Dicho anticuerpo, que se denomina “anti-TIF1-gamma” ó “anti-p155/140”, es altamente específico de dermatomiositis, especialmente en aquellos casos asociados a tumores (1,2). Además, la presencia de este anticuerpo se asocia a afectación cutánea severa como en el caso de nuestra paciente y a un riesgo elevado de desarrollo de neoplasias (3).

Los principales tumores asociados a este anticuerpo son de ovario, mama, pulmón, gástrico, colorrectal y linfomas en dermatomiositis, mientras que en las polimiositis son de pulmón, vejiga y linfomas (4). En dermatomiositis, los valores predictivos negativos (VPN) y positivos (VPP) para este anticuerpo son 92% y 66,7%, respectivamente (5). Al tener este anticuerpo un alto VPN en las miopatías asociadas a cáncer (CAM), en aquellos pacientes que presenten este anticuerpo es fundamental dirigir el diagnóstico diferencial del paciente hacia la búsqueda del tumor subyacente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3682-9.
2. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy *Rheumatology.* 2007;46(1):25-8.
3. Masiak A, Kulczycka J, Czuszyńska Z, Zdrojewski Z. Clinical characteristics of patients with anti-TIF1- γ antibodies. *Reumatologia.* 2016;54(1):14-8.
4. Dankó K, Ponyi A, Molnar AP, András C, Constantin T. Paraneoplastic myopathy. *Curr Opin Rheumatol.* 2009; 21(6):594-8.
5. Trallero-Araguás E, Labrador-Horrillo M, Selva-O'Callaghan A, et al. Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine.* 2010; 89(1):47-52.

19.- N°: 00275

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO PEDIÁTRICO CON DEBUT CLÍNICO DE PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA.

Cabra Rodríguez, Rocío¹; Rodríguez Bayona, Beatriz²; Zapata Bautista, Rocío³

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva.

1. Licenciada en Medicina. Residente R3 de Análisis Clínicos. U.G.C Laboratorios clínicos.

2. Doctora en Biología. Facultativo Especialista Inmunología. U.G.C Laboratorios clínicos (Área de Inmunología).

3. Licenciada en Medicina. Residente R3 de Hematología. U.G.C Hematología.

Autora de correspondencia: Beatriz Rodríguez Bayona. beatriz.rodriguezbayona@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una niña de 9 años de edad que acude a urgencias por la aparición de Petequias y hematomas en tronco y miembros superiores e inferiores y que presenta sangrado a nivel de labios y encías. Entre los antecedentes familiares cabe destacar una fuerte carga de enfermedades autoinmunes, con hipertiroidismo autoinmune en la madre y un episodio de tromboembolismo pulmonar por síndrome antifosfolípidos primario (SAF 1º) en el padre.

Como antecedentes clínicos previos refiere un cuadro mononucleósico por citomegalovirus (CMV) diagnosticado 3 semanas antes que se presentó con clínica de artralgias, exantema y adenopatías, observándose en ese momento una leve trombocitopenia ($127 \times 10^3 /\mu\text{L}$ [130-450]) En la analítica de urgencias se solicitó hemograma con recuento diferencial y bioquímica general detectándose transaminasas aumentadas (AST: 88 U/L [0-48]; ALT: 94 U/L [0-39]) y un recuento plaquetario de $8 \times 10^3 /\mu\text{L}$ [130-450] por lo que ingresó para valoración por el Servicio de Hematología.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Para determinar el origen de la trombopenia se amplió la analítica con las siguientes pruebas: recuento de reticulocitos que resultó aumentado ($136 \times 10^9/\text{L}$ [25-85]), frotis sin hallazgos destacables y cuantificación de inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA, con valores dentro de la normalidad. Paralelamente se solicitó estudio completo de autoinmunidad incluyendo estudio de autoinmunidad sistémica, hepatitis autoinmune, vasculitis sistémica y estudio de síndrome antifosfolípidos. El estudio de autoinmunidad al diagnóstico reveló la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) con patrón homogéneo a título elevado ($>1/640$), Ac anti DNA de doble cadena (dsDNA) a título alto ($>1/160$), Ac anti nucleosomas (positivo fuerte), Ac anti-SSA/Ro52 (positivo débil) y Ac anti-histonas (positivo débil) (**Figura 1**). Adicionalmente, se detectaron Ac anticardiolipina-IgM y anti-beta2 glicoproteína-IgM a título bajo. El resto de auto-Ac fueron negativos (ANCA, ASMA,

AMA, LKM). Se pautó administración de corticoides y gamma globulinas intravenosas con buena respuesta terapéutica.

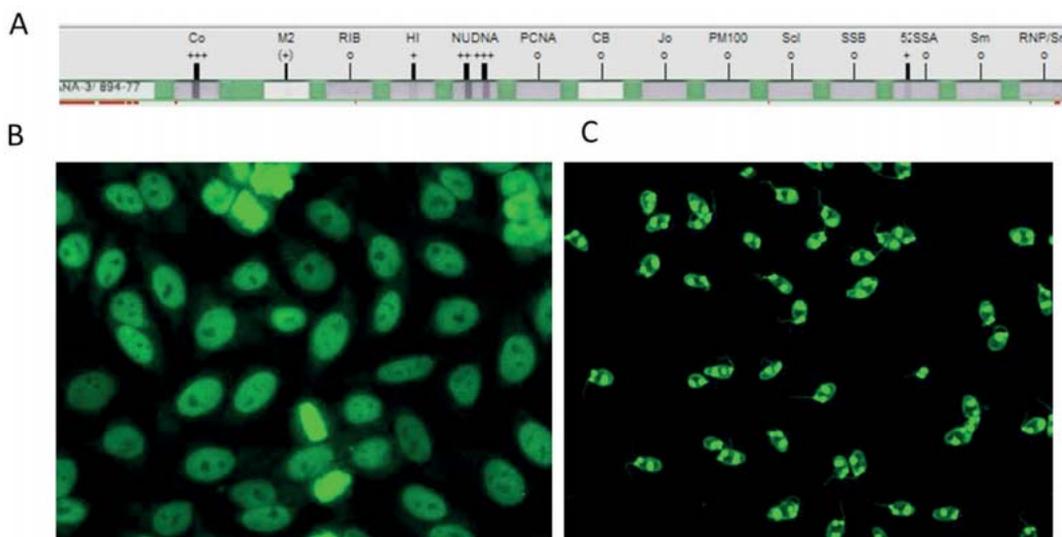


Figura 1. Determinación de auto-Ac mediante inmunoblot e inmunofluorescencia indirecta (IFI). **A.** La imagen de inmunoblot (ANA profile 3 Euroline, Euroimmun) muestra positividad del suero de la paciente para Ac anti-histonas, anti-nucleosomas, anti-dsDNA y anti-Ro52. **B y C.** Detección de ANA con patrón homogéneo (dilución 1/320) sobre línea celular Hep-2 (INOVA) y Ac anti-dsDNA (dilución 1/80) sobre *Crithidia lucilliae* (INOVA).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el proceso diagnóstico se valoraron diferentes entidades clínicas que podrían cursar con trombocitopenia. El hemograma y el frotis no revelaron anomalías en el resto de las series haciendo poco probable el diagnóstico de leucemia aguda. Además, la trombocitopenia en ITP es característicamente más severa que la que se presenta en una leucemia aguda y la paciente no presentaba sintomatología sugestiva de neoplasia. No se detectaron hallazgos analíticos sugestivos de anemia hemolítica autoinmune (bilirrubina normal, recuento de hematíes normal, frotis sin hallazgos en serie roja). El aumento de los reticulocitos reflejaría la respuesta de la médula a las pérdidas de sangre. Por otro lado, las infecciones activas por ciertos virus (CMV, Epstein Barr virus, VIH) pueden causar trombopenia. Sin embargo, la paciente mostraba indicios de infección pasada por CMV con Ac anti-CMV IgM negativos y Ac anti-CMV IgG positivos. La serología al resto de virus era negativa.

Adicionalmente, para descartar que la trombopenia fuera debida a una inmunodeficiencia variable común se cuantificaron niveles de IgG, IgM e IgA, que arrojaron resultados dentro de la normalidad.

JUICIO CLÍNICO

Trombopenia inmune (ITP) en un contexto de probable evolución a Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

COMENTARIO FINAL

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune sistémica de curso crónico y etiología multifactorial. Sus manifestaciones pueden ser muy variadas y afectar a cualquier órgano o tejido siendo más prevalente en el sexo femenino. El LES pediátrico (LESp) se considera una enfermedad rara con una prevalencia estimada de 3-9 casos/100.000 niños. La edad media de presentación es a los 11-12 años siendo muy infrecuente en menores de 5 años (1).

Las formas de LESp suelen presentar un curso más grave que las de la población adulta, con mayor morbilidad y menores tasas de supervivencia. La trombocitopenia autoinmunitaria puede ser la primera manifestación y preceder al diagnóstico en varios años. Hasta un 15% de los pacientes diagnosticados inicialmente de trombocitopenia inmune evolucionan a LES y esta probabilidad aumenta considerablemente en los casos con ANA positivos por lo que es importante realizar seguimiento clínico (2).

Aproximadamente el 60% de los casos de ITP de nuevo diagnóstico se detecta en niños que han pasado una infección vírica reciente, como es el caso aquí expuesto (3). El estudio serológico de la paciente indicaba infección pasada por CMV con buena respuesta de memoria. Actualmente, 6 meses después, la paciente se encuentra asintomática, con recuentos plaquetarios normales y cumple solo como criterios de LES la presencia mantenida de ANA (>1/640) y anti-dsDNA (>1/160) a títulos altos, y anticuerpos anticardiolipina y anti-beta2 glicoproteína de isotipo IgM, aunque a niveles bajos. Los Ac anti-nucleosomas también siguen detectándose pero en menor grado que en el momento del diagnóstico (positivo medio).

Aunque el diagnóstico del LES es poco frecuente en menores de 10 años de edad, la presencia mantenida de títulos altos de ANA y anti-dsDNA aumenta considerablemente la probabilidad de evolución a LES por lo que se debe monitorizar periódicamente para detectar precozmente signos de afectación orgánica sugestivos de LES e iniciar un tratamiento temprano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin N Am*. 2012; 59:345-64.
2. Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1980; 56:329-43.
3. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr*. 2003; 143:605-8.

20.- Nº: 00277

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE MIOPATÍA NECROTIZANTE CON ANTICUERPOS ANTI-SRP Y AFECTACIÓN MULTISISTÉMICA

Bolaños Guedes, Julio¹; de la Hera Fernández, Javier²; Blas Espada, Javier³; Martínez Becerra, María José⁴.

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

1. Licenciado en Medicina, Residente 4º año de Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna.

2. Licenciado en Medicina, Adjunto de Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna,

3. Licenciado en Farmacia, Residente 3º año de Inmunología, Servicio de Inmunología.

4. Licenciada en Farmacia, Especialista en Inmunología, Servicio de Inmunología.

Autor de correspondencia: Julio Bolaños Guedes. julio.bolanos@fjd.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 44 años natural de Senegal, trabajador de la construcción, sin antecedentes personales de interés, fumador de 10 cigarrillos/día. Consulta en el Servicio de Urgencias por astenia intensa e incapacidad para la deambulación por dolor muscular y debilidad proximal en cintura escapular y pelviana. No mejora con analgesia convencional de unos 15 días de evolución. El mes previo al proceso había comenzado a trabajar en una obra con exposición a agentes inhalados. Durante el ingreso presenta evolución tórpida con dificultad para la deglución y trabajo respiratorio precisando atención en Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios con ventilación mecánica no invasiva (VMNI), nutrición por sonda nasogástrica (SNG) y posteriormente mediante gastrostomía endoscópica percutánea (PEG).

Se inició tratamiento inmunosupresor con bolos de glucocorticoides (GC) metilprednisolona (1 gramo x 3 días), seguido de prednisona 1 mg/kg/día, además de rituximab 1 gramo x 2 días. Preciso inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) 400 mg/kg/día x 5 días para lograr controlar la actividad y progresión de la enfermedad. En la evolución del paciente ha precisado micofenolato mofetilo como mantenimiento, posteriormente azatioprina por falta de respuesta a micofenolato después de 1 año de tratamiento. Al subir las dosis de azatioprina desarrolló intolerancia oral a la misma y finalmente se mantiene en remisión completa con dosis bajas de esteroides y metotrexato.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la exploración física al ingreso se encontraba consciente y orientado, sin signos de desnutrición y bien perfundido. Presentaba manos de mecánico sin otras lesiones cutáneas ni fenómeno de Raynaud. Auscultación cardiopulmonar normal, si bien, en la evolución posterior durante su ingreso en Medicina Interna, presentó insuficiencia respiratoria aguda con crepitantes en ambas

bases, marcada debilidad y dolor en ambas cinturas, musculatura de pared torácica, paravertebral y deglutoria sin alteración en la sensibilidad ni en los reflejos miotáticos.

En la analítica realizada en el Servicio de urgencias se objetivó elevación marcada de transaminasas (GOT 637 (UI/L) [0-34], GPT 549 (UI/L) [10-49]), además de LDH 8735 (UI/L) [230-460], CK 30509 (UI/L) [1-175] y CK-MB 847 (ng/mL) [0-3.6], PCR 5.4 (mg/dL) [<0.5]; con función renal conservada. Ingresó en Medicina Interna y se solicitaron serologías siendo positivo para VHB (infección crónica), negativo para VIH, VHC y otros virus hepatotropos.

Se solicitó TAC de tórax en el que se objetivó presencia de escasos infiltrados pulmonares difusos, bronquiectasias por tracción, bandas subpleurales y adenopatías reactivas, además de leve derrame pleural.

En la resonancia magnética (RM) de cuerpo entero se observó la presencia de signos de miopatía inflamatoria con edema muscular difuso, facial y subcutáneo de predominio en cintura escapular y pelviana, además de afectación de músculos intercostales y en ambos miembros inferiores (**Figura 1**).

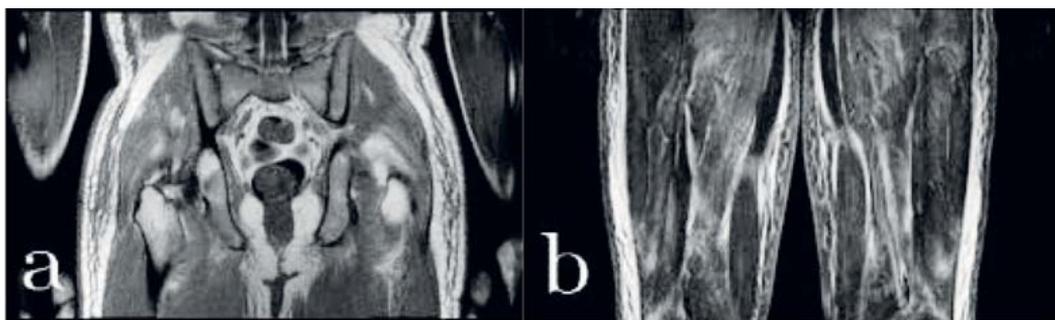


Figura 1. RM de cadera (a) y muslos (b) en la que se objetiva infiltración grasa y edema muscular.

Se le realizó electromiograma (EMG) de deltoides y recto femoral que presentaba potencial de la unidad motriz (PUM) de duración disminuida con hallazgos electrofisiológicos compatibles con afectación miopática inflamatoria.

En la biopsia muscular se observaron múltiples células en necrosis, miofagia o en regeneración. Hallazgos compatibles con miopatía inflamatoria necrotizante.

En el estudio inmunológico se realizó inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células HEp-2 (INOVA®) que mostró un patrón nuclear moteado fino (AC-4) a título débil, asociado a patrón citoplasmático granular fino denso (AC-19) a título 1/1280. La identificación de este patrón citoplasmático en el contexto clínico del paciente motivó el estudio de especificidades antigénicas compatibles por Inmunoblot con perfil de miositis (Dtek PMS8D®). Se identificaron anticuerpos anti-SRP a título fuerte (+++) (**Figura 2**), que posteriormente se confirmaron mediante inmunoprecipitación de RNA en un centro de referencia (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau). Se identificaron además anticuerpos anti-Ro. El estudio de otros anticuerpos tanto específicos como asociados a miositis fue negativo. La evolución analítica se muestra en la **Tabla 1** y **Figura 2**.

En la monitorización electrocardiográfica y resto de pruebas cardíacas funcionales se objetivaron trastornos del ritmo y alteraciones en el sistema de conducción cardíaca precisando inhibidores del nodo sinusal para el control de la frecuencia cardíaca.

a

		Positive	Jo-1	PL-7	PL-12	SRP-5	Mi-2	Ku	PM-Scl	Sci-70	Negative
Diagnóstico	PMS8D 10	●				●					●
+ 1 mes	PMS8D 6	●				●					●
+ 4 mes	PMS8D 15	●				●					●
+ 6 mes	PMS8D 14	●				●					●
+ 10 mes	PMS8D 4	●				●					●

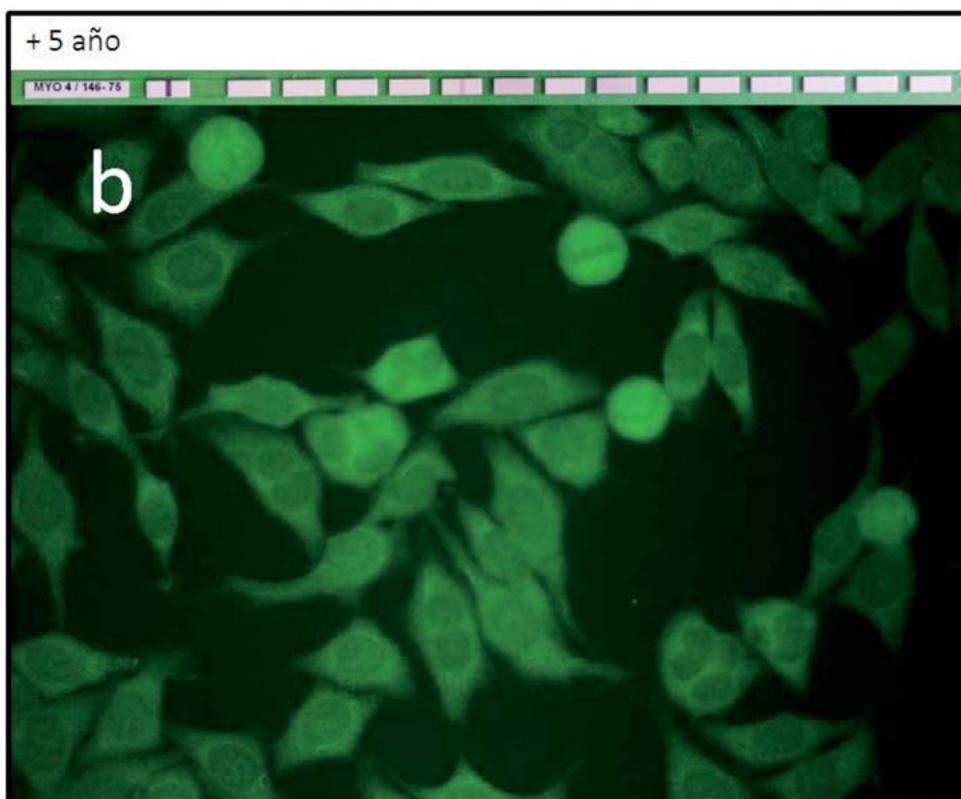


Figura 2. a) Estudio de anti-SRP al diagnóstico y seguimiento mediante Inmunoblot (Dtek PMS8D®). b) Detección de anticuerpos anti-SRP al 5º año post-diagnóstico mediante inmunoblot: (Euroimmun®4G, 30/116) e IFI sobre células HEP-2 (INOVA®): patrón citoplasmático granular fino denso (AC-19) a título 1/320.

	+ 1 mes	+ 4 mes	+ 6 mes	+ 10 mes	+ 1 año	+ 4 año	+ 5 año
Título IFI Citoplasmática	1/1280	Negativo	1/320	1/80	ND	1/80	1/320
Anti-SSA/Ro	84	49	>240	28	ND	Ro 60 kDa: 45 Ro 52 kDa Negativo	Ro 60 kDa: 45 Ro 52 kDa Negativo
Anti-SSB/La	13	10	8.40	7.40	ND	1.40	
Anti-SRP	+++	++	++	No se detectan	ND	ND	30/116
CK	6883	380	782	1476	757	699	672
Fuerza	2/5	4/5	4+/5	5-/5	4+/5	5-/5	5-/5
Tratamiento	Bolos MPD +PDN +RTX +IGIV	PDN +MF	PDN +MF +RTX	PDN +MF	PDN +AZA	PDN +MTX	PDN +MTX

Tabla 1. Evolución del paciente tras el diagnóstico. IFI sobre células Hep2 (INOVA®). Resultado de anti-SSA/Ro y anti-SSB/La expresado en U/ml (Positivo >10; ELiA, Thermo®). Valores de CK expresados en UI/L [1-175]. Fuerza evaluada según la escala MRC.

ND: no determinado; MF: micofenolato de mofetilo; RTX: Rituximab; PDN: Prednisona; AZA: Azatioprina; MTX: Metotrexato; IGIV: Inmunoglobulinas intravenosas; MPD: Metilprednisolona.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las miopatías inflamatorias plantean el reto de diagnóstico diferencial entre Miopatías Inflamatorias Idiopáticas [polimiositis, dermatomiositis, miositis (por cuerpos de inclusión o miositis no específicas) y miopatía necrotizante inmunomediada (anti-SRP y anti-HMGR)], o secundarias a procesos tumorales o infecciosos (infecciones por VIH, VHC, etc.) (1). En nuestro caso, la afectación muscular de instauración subaguda, con datos de necrosis en la biopsia, junto con la positividad para anticuerpos anti-SRP, ofrecieron la clave para establecer el diagnóstico de este paciente.

JUICIO CLÍNICO

Se estableció el juicio clínico de miopatía necrotizante inmunomediada por anticuerpos anti-SRP con afectación muscular proximal, de ambas cinturas, orofaríngea, cardíaca y afectación intersticial pulmonar.

Al inicio el paciente presentó debilidad de musculatura proximal 2/5 tanto en miembros superiores como inferiores, con imposibilidad para la sedestación debido a la inestabilidad de cintura pélvica, posteriormente se asoció disfgia y disnea por afectación de la musculatura intercostal (también se objetivó afectación de musculatura subescapular), por lo que precisó en UVI VMNI, se le colocó inicialmente SNG para la nutrición que hubo que cambiar a PEG. Tras la instauración del tratamiento, que se inició con GC, dada la severidad del cuadro se asoció Rituximab. Posteriormente, dada la escasa respuesta al tratamiento inicial, precisó la administración de IGIV objetivándose mejoría franca de los síntomas respiratorios y de la fuerza, por lo que pudo retirarse la VMNI e iniciarse la sedestación, siendo valorado por el Servicio de Rehabilitación para inicio de recuperación de la marcha, analíticamente se objetivó descenso notable de la CK. En la planta de Hospitalización general se introdujo al tratamiento Micofenolato de Mofetilo (asociado a GC) con el que estuvo durante 1 año, sin lograr buen control de la enfermedad, con rebrote de los síntomas al intentar reducir los GC, con elevación de la CK y aumento de la debilidad, por lo que se cambió a Azatioprina, pudiéndose iniciar descenso de GC con buen control de los síntomas, pero sin lograr dosis seguras de GC. Al intentar subir la dosis de Azatioprina, el paciente presentó intolerancia oral y sintomatología gastrointestinal, por lo que se intentó Metotrexato asociado a GC, lográndose bajar las dosis de GC a <10 mg/día. Tras 7 años de seguimiento, el paciente sigue con buen control de la enfermedad y de los brotes, sigue tratamiento con Metotrexato 25 mg y Prednisona de 5-2,5 mg. Al alta de Hospitalización precisó derivación a un centro de rehabilitación donde fue recuperando la fuerza progresivamente, con retirada de la PEG e inicio de dieta por vía oral. Así como recuperación de la marcha con ayuda de muleta con persistencia de la debilidad a nivel de ambas cinturas, con normalización de los parámetros analíticos.

COMENTARIO FINAL

La miopatía necrotizante inmunomediada asociada con anticuerpos anti-SRP consiste en un desorden autoinmune de etiología multifactorial con afectación del músculo estriado. Supone un 15% de las miopatías inflamatorias. Se presenta normalmente con debilidad extrema en la musculatura proximal (en ocasiones también distal), mialgias (presente en el 66-80% de los casos), elevación de CK (que no se correlaciona con el nivel de debilidad), alteraciones en el EMG que sugieren irritación de las fibras musculares como presencia de potenciales de fibrilación espontánea y presencia de ondas positivas con trazado puntiagudo, signos de inflamación muscular en la RMN (inflamación difusa, edema e infiltración grasa), así como necrosis en la biopsia muscular (2, 3).

Puede presentarse con fenómeno de Raynaud en hasta el 25% de los pacientes. En el TC de tórax se pueden objetivar infiltrados parenquimatosos difusos en el 25% de los pacientes. Otro órgano implicado en hasta el 50% de los casos es el corazón, presentando alteraciones en el ECG y arritmias por alteraciones del sistema de conducción cardiaco no específicas (4, 5).

Los anticuerpos anti-SRP reconocen la subunidad 54kDa del complejo de reconocimiento de señal, encargado de dirigir proteínas a su localización celular (6). Para la detección de estos anticuerpos es requisito imprescindible la visualización del patrón característico en IFI: citoplasmático granular fino denso (AC-19). Sin embargo, este patrón se ha descrito asociado a otros anticuerpos (anti-PL7, anti-PL12, anti-RibP, etc.), por lo que es imprescindible confirmar su positividad en ensayos

antígeno-específicos (7). A pesar de la mayor asociación de anti-Ro 52 kDa descrita en la literatura, el presente caso muestra anti-Ro 60 kDa, que fluctúan en el seguimiento, a diferencia del comportamiento estable descrito para anti-Ro en otras patologías autoinmunes.

Anti-SRP parecen ser más prevalentes en pacientes Afroamericanos, como el presente caso, en los que se asocian a una rápida progresión, altos niveles de CK y bajas tasas de respuesta al tratamiento (8).

En el tratamiento de la miopatía asociada a anti-SRP es necesaria la asociación de prednisona con otros agentes inmunomoduladores tales como el metotrexato, azatioprina, tacrolimus, micofenolato mofetilo, IGIV o rituximab. Pese al tratamiento, es frecuente que persista una cierta debilidad muscular residual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Basharat, P. y Christopher-Stine, L. (2015). Immune-mediated necrotizing myopathy: update on diagnosis and management. *Curr. Rheumatol Rep.* 17: 72.
2. Gazeley, D. J. y Cronin, M. E. (2011). Diagnosis and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 3: 315-324.
3. Cox, S. et ál (2010). Idiopathic inflammatory myopathies: diagnostic criteria, classification and epidemiological features. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 13: 117-124.
4. Mastaglia, F. L. y Phillips, B. A. (2002). Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 28: 723-741.
5. Quinn C, et al (2015). Necrotizing myopathies: an update. *J. Clin. Neuromuscul. Dis. USA.* 16: 131–40
6. Bergua, C, et al (2016). Immune-mediated necrotizing myopathy. *Z. Rheumatol.* 75: 151-156.
7. Picard, C, et ál (2016). Heterogeneous clinical spectrum of anti-SRP myositis and importance of the methods of detection of anti-SRP autoantibodies: a multicentric study. *Immunome. Res.* 64: 677-686.
8. Betteridge, Z. y McHugh, N. (2015). Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J. Intern. Med.* 280: 8–23.

21.- Nº: 00279

ESCLERITIS UNILATERAL COMO ÚNICA MANIFESTACIÓN EN PACIENTE CON SOSPECHA DE VASCULITIS ANCA POSITIVA.

Carmen Luz Avendaño Monje¹, Sara Calleja Antolín², Ana María Núñez Garnés³, José María García Ruiz de Morales⁴.

Sección de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León.

1. Licenciado en Medicina, MIR 3º año en Inmunología.

2. Licenciado en Medicina FEA de Inmunología.

3. Licenciado en Medicina, MIR 4º año en Inmunología.

4. Licenciado en Medicina FEA de Inmunología.

Autora de correspondencia: Carmen Luz Avendaño Monje. calu.avendmonje@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 55 años, sin antecedentes de interés. Consulta en Oftalmología por cuadro caracterizado por ojo izquierdo (OI) rojo doloroso y fotofobia. Remitida a Inmunología para valoración de patología de base. No presentó síndrome general, fiebre, disnea ni dolor articular. La paciente refiere durante los últimos meses cefalea frontal, rinorrea no purulenta y congestión nasal crónica. Cuadros de epistaxis y sinusitis. En la exploración oftalmológica se observa una escleritis difusa en sector nasal de OI. Tras realizar estudio inicial destaca la presencia de anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA) con patrón perinuclear (P-ANCA) y especificidad anti mieloperoxidasa (MPO) positiva. Se inicia tratamiento con Prednisona vía oral 0.5-1 mg/kg/día y Micofenolato mofetilo 1g/12 horas, junto con corticoesteroides de alta potencia tópico. La evolución clínica progresó, con un importante componente inflamatorio en el OI, en el cual presentaba escleritis nodular y queratitis ulcerativa periférica, por lo cual y ante el inminente riesgo de sufrir perforación ocular, se decide iniciar protocolo de uso compasivo de Rituximab. Tras 2 dosis de Rituximab (1g cada 2 semanas) la paciente se encuentra asintomática y ha negativizado los anticuerpos anti mieloperoxidasa (MPO).

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración oftalmológica: agudeza visual ojo derecho (OD) 1.0 y OI 0.7, tensión ocular ojo derecho 10 mm de Hg y ojo izquierdo 15 mm de Hg, segmento anterior: escleritis difusa en sector nasal, fondo de ojo: vasos con pequeña esclerosis vascular, tomografía de coherencia óptica de mácula con arquitectura y espesor normal en OI No presenta dolor con la movilidad ocular. Dolor a la palpación en arco superciliar izquierdo.

En el hemograma destaca leucocitos 6.200 células/ μ L [4.500-11.400], hemoglobina 13,9 g/dL [11.4-15.1], plaquetas 188.000 células/ μ L [159.000-363.000], VSG 8 mm [0-15]. De los parámetros bioquímicos destacamos PCR 2.9 mg/L [0-5], SAA 9.8 mg/L [0-7], IgG 824 mg/dL [700-1600], IgA 205 mg/dL [70-400], IgM 114 mg/dL [40-230], IgG1 517 mg/dL, IgG2 220 mg/dL, IgG3 22 mg/dL, IgG4 12 mg/dL.

En el estudio inmunológico se detectaron ANCA positivo 1/160 con patrón perinuclear (P-ANCA), anti MPO 6.9 U/mL [> 5 U/mL], anti proteinasa 3 (PR3) negativo, anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos frente a antígenos extraíbles del núcleo (ENA) negativo, HLA-B 27 negativo, QFN-TB® negativo, factor reumatoide (IgM) 14,6 UI/mL [0-20], CH-50 59,7 UI/ml [35-90], C3 135 mg/dL [75-140], C4 26 mg/dL [10-34], Beta 2 microglobulina 1.71 mg/L [0.8-2.2]. Serología negativa para VHB, VHC, VIH y LUES.

Tomografía computarizada de cerebro sin contraste: sin hallazgos patológicos. Radiografía de tórax normal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los hallazgos serológicos de anticuerpos P-ANCA positivo y anti MPO positivo en esta paciente sugieren que la escleritis anterior nodular que padece se encuentra dentro del espectro de vasculitis ANCA positivas tipo poliangeítis granulomatosa, a pesar de no disponer de confirmación anatomopatológica por no presentar afectación extraocular en el momento actual y no considerar indicada la toma de biopsia por parte de especialista en oftalmología ni de especialista en otorrinolaringología. Otros posibles diagnósticos contemplados fueron, escleritis en el contexto en conectivopatía autoinmune, espondiloartritis, enfermedad inflamatoria intestinal y escleritis infecciosas (por ejemplo tuberculosa).

JUICIO CLÍNICO

Escleritis unilateral como única manifestación en paciente con sospecha de vasculitis ANCA positiva.

COMENTARIO FINAL

La escleritis es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por inflamación de la esclerótica. Estudios sobre la naturaleza de la respuesta inflamatoria local han revelado el papel prominente de los linfocitos T, linfocitos B y citoquinas, como el TNF-alfa. El hallazgo de anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos sugiere un papel prominente en los mecanismos inmunitarios en los pacientes con escleritis y vasculitis sistémica asociada¹.

Dentro de las etiologías de esta entidad la mayoría son idiopáticas, en aquellas en las que se puede identificar una causa, se ha visto que el 8% son infecciosas

(principalmente virus herpes) y 28% se presentan en el contexto de enfermedades sistémicas, dentro de estas 12.8% conectivopatías autoinmunes y 7.8% vasculitis sistémica².

La granulomatosis con poliangeítis, es una vasculitis asociada a ANCA que se caracteriza por ser necrotizante, granulomatosa e inflamatoria. Esta patología puede afectar el tracto respiratorio, tracto sinusal y el sistema renal, mediante una vasculitis necrotizante que afecta principalmente los vasos pequeños³.

Las manifestaciones clínicas pueden presentarse limitadas a ciertas localizaciones, como ojos, pabellón auricular, nariz y vía aérea superior⁴.

Se ha descrito afectación ocular y orbitaria, que puede ser la primera manifestación, con o sin manifestaciones sistémicas evidentes. Las lesiones oftálmicas más frecuentes son la enfermedad inflamatoria de la órbita, escleritis necrotizante con o sin queratopatía, episcleritis, conjuntivitis, úlcera conjuntival, obstrucción de los conductos naso-lacrimales, uveítis, vasculitis retiniana y oclusión vascular central de la retina⁵.

En pacientes con granulomatosis con poliangeítis refractaria y manifestaciones predominantemente necrotizante y limitada, se ha descrito rituximab como una herramienta terapéutica eficaz para inducir remisión⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wakefield D, Di Girolamo N, Thureau S, Wildner G, McCluskey P. Scleritis: Immunopathogenesis and molecular basis for therapy. *Prog Retin Eye Res.* 2013; 35:44-62.
2. Héron E, Gutzwiller-Fontaine M, Bourcier T. Scleritis and episcleritis: diagnosis and treatment. *Rev Med Interne.* 2014; 35(9):577-85.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11.
4. Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun.* 2014; 48-49:94-8.
5. Montagnac R, Nyandwi J, Loiselet G, Pradel J, Schillinger F. Ophthalmic manifestations in Wegener's granulomatosis. Review of literature about an observation. *Nephrol Ther.* 2009; 5(7):603-13.
6. Seo P, Specks U, Keogh KA. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol.* 2008; 35(10):2017-23.

22.- Nº: 00280

DEBUT DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA AUTOINMUNE CON TRATAMIENTO ANTI-PD1.

Vegas Sánchez, M^a del Carmen¹; Moreno García, Víctor²; Doger de Speville Urive, Bernard Gaston³; Martínez Becerra, María José⁴

1. Licenciada en Farmacia. FIR 4º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

2. Licenciado en Medicina FEA. Servicio de Oncología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

3. Licenciado en Medicina. FEA. Servicio de Oncología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

4. Licenciada en Farmacia FEA. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Autora de correspondencia: María del Carmen Vegas Sánchez. carmen.vegas@fjd.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 67 años de edad. Fumador. HTA. Sin alergias conocidas ni historia de diabetes o dislipemias. Tratamiento habitual: Omeprazol, Olmesartan, Lorazepam y Escitalopram.

Diagnosticado en Enero de 2015 de un Carcinoma Neuroendocrino de célula grande de pulmón. Estadio IV (T4N3MO) que progresó a 2 líneas de tratamiento quimioterápico: (Cisplatino-Etopósido y Topotecán). En Marzo del 2016 el paciente comienza un tratamiento basado en Inmunoterapia con un anticuerpo anti-PD1 de administración bisemanal con buena tolerancia durante el primer ciclo.

Tras la administración del segundo ciclo, acude al servicio de urgencias por sintomatología de una semana de evolución: astenia leve, tos con expectoración blanquecina sin evidencia de fiebre y sudoración nocturna. El paciente refiere polidipsia y poliuria el día previo. Menor ingesta hídrica por empeoramiento del estado general.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la exploración física realizada a la llegada al servicio de Urgencias, el paciente se encuentra consciente, orientado, con deshidratación mucocutánea, mal estado general y taquipneico. Abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación. Sin edemas en miembros inferiores y sin focalidad neurológica. Constantes: TA: 90/55 FC: 102 T: 36.8. Sat O₂:95.

Durante el ingreso se realizan las siguientes pruebas complementarias:

ECG: Taquicardia sinusal a 100 lpm, eje normal, PR en rango, BRI, ondas T negativas en cara inferior y V5-V6.

Pruebas de Imagen: Radiografía de tórax AP: Índice Cardiorácico conservado, aumento de densidad en hemitórax izquierdo, elevación diafragmática izquierda.

Analítica: Destaca leucocitosis: $21.83 \times 10^3/\mu\text{l}$ [$3.5-11 \times 10^3/\mu\text{l}$] con marcada neutrofilia: $19.6 \times 10^3/\mu\text{l}$ (89% de la fórmula), hematies: $4.1 \times 10^6/\mu\text{l}$ [4.3-5.9], Hb 12.3 g/dl [13-17]. PCR: 2.10 mg/dl [0-0.5]. Bioquímica: Destaca Glucosa: 1344 mg/dl [74-106], Hemoglobina glicosilada: 9.7% [4-6], Urea: 163 mg/dl [19-50], BUN (Nitrógeno ureico): 76 mg/dl [9-23], Creatinina: 3.30 mg/dl [0.7-1.3], Bilirrubina en rango. Filtrado glomerular: 20 ml/min.

Iones: Sodio 120 mmol/L [132-146], Potasio 5.6 mmol/L [3.7 - 5.2].

Los parámetros coagulación, enzimas hepáticas y musculares, marcadores cardiacos y resto de la analítica sin alteraciones significativas.

Sedimento de orina: Glucosa >1000 mg/dL, cuerpos cetónicos 10 mg/dL. Se observan 5-10 hematies, 1-5 leucocitos.

Evolución:

En urgencias se instaura tratamiento con bomba de insulina, sueroterapia intensiva y antibioterapia de amplio espectro para la infección respiratoria con buena respuesta. Tras 3 días el paciente es dado de alta con insulinoterapia crónica domiciliaria.

Durante el ingreso se solicita un TC de reevaluación tumoral que muestra respuesta parcial.

Debido a la falta de alternativas terapéuticas y la buena respuesta antitumoral obtenida hasta el momento, se restablece el tratamiento con anti-PD1 con perfecta tolerancia y ausencia de nuevos efectos adversos inmunomediados.

En una analítica de control del servicio de Oncología (01/2017) se realizó un perfil de anticuerpos asociados a diabetes autoinmune: anti-células del islote pancreático (ICAS -IFI en Páncreas de mono. INOVA® Dilución 1/10-), anti-Glutamato Descarboxilasa 65 (GAD. RSR®) y anti-tirosin fosfatasa (IA2. RSR®) con resultado positivo únicamente para anti-GAD 65: 9.15 U/mL (Positivo >5). Este dato de laboratorio refuerza la hipótesis de una diabetes autoinmune desencadenada por un tratamiento anti-PD1.

En la actualidad el paciente presenta un buen estado general (calidad de vida ECOG1), con un adecuado control de su diabetes, manteniendo respuesta parcial de su neoplasia pulmonar.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ingresó por debut diabético con hiperglucemia hiperosmolar.

JUICIO CLÍNICO

- Cetoacidosis diabética: debut diabético con hiperglucemia hiperosmolar y acidosis. Posible diabetes inmunomediada en el contexto de Inmunoterapia anti-PD1.
- Probable infección respiratoria.
- Insuficiencia Renal Aguda en relación con deshidratación por pérdidas urinarias debido a la hiperglucemia.
- Pseudohiponatremia.

COMENTARIO FINAL

La Inmunoterapia ha supuesto una revolución en el tratamiento contra el cáncer, mostrando unos resultados prometedores tanto en datos de supervivencia global como de selectividad y tolerancia, siendo superiores en algunos casos a los obtenidos con los tratamientos quimioterápicos actuales (1). Los fármacos anti-PD1 pertenecen al grupo de los llamados inhibidores de *check-points*, potenciando la acción antitumoral de linfocitos T mediante el bloqueo de la señal inhibitoria PD1-PDL1. A pesar de la buena tolerancia de estos tratamientos, se han descrito efectos adversos inmunomediados, debidos a una exacerbada activación de los linfocitos T. Estos eventos pueden afectar a cualquier órgano (piel, intestino, SNC, hígado, ganglios, ojos, páncreas y órganos endocrinos) y su presentación puede variar desde formas leves y autolimitadas a situaciones que comprometen la vida del paciente (2).

Se describen en la literatura varios casos de diabetes insulino-dependiente en pacientes con tratamiento anti-PD1/PDL1. Los pacientes debutan con cetoacidosis o cetonuria y dependencia inmediata de insulino-terapia. Entre los casos descritos en la literatura aproximadamente un 50% presentan anticuerpos específicos de Diabetes Autoinmune (DAI) clásica mientras que el resto muestran parámetros analíticos que se encuadran en el diagnóstico de una Diabetes Fulminante (DF). La DF es una enfermedad de muy rápida progresión en la que se produce la destrucción casi total de las células β del páncreas en un periodo muy breve de tiempo. Es una enfermedad con deficiencia completa de secreción de Insulina a pesar de la inyección de Glucagón, autoanticuerpos no detectables, hemoglobina glicosilada dentro de los valores normales y enzimas pancreáticas aumentadas (3-7).

En nuestro caso, el paciente desarrolla una DAI I clásica con presencia de autoanticuerpos (anti-GAD 65) y Hb1ac aumentada.

La detección precoz de los efectos adversos inmunomediados producidos por los inhibidores de *check-points* es imprescindible, ya que condiciona la instauración de un tratamiento adecuado a tiempo. La falta de estandarización en la descripción, manejo y reversibilidad de estas toxicidades imposibilita una evaluación correcta del impacto que suponen estos eventos (8).

Se considera que la utilización de estas terapias interfiere con los mecanismos de tolerancia periférica y potencia la aparición de fenómenos autoinmunes en individuos genéticamente predispuestos. Sin embargo, los marcadores genéticos de riesgo asociados clásicamente a estas enfermedades autoinmunes no siempre están presentes (10). Esto podría apoyar la existencia de mecanismos etiopatogénicos distintos.

Atribuir la causalidad asociada al fármaco es una tarea compleja, para la que no existen claros algoritmos. Con frecuencia, la comorbilidad de estos pacientes, y la necesidad de tratamiento urgente limita la utilización de pruebas invasivas que permitan filiar la etiología autoinmune de los efectos adversos. En un esfuerzo por estandarizar estos casos se han propuesto guías de diagnóstico y manejo de los eventos adversos inmunomediados (9).

La llegada a la práctica clínica de estas terapias supone un desafío en el que la estrecha colaboración clínico-laboratorio es indispensable. El interés que supone la presencia basal de auto-anticuerpos como predictores de un mayor riesgo al desarrollo de estos eventos es desconocido. Un enfoque global de la enfermedad, paciente y tratamiento, nos permitirá señalar qué parámetros podrían influir en la selección de los pacientes, la aparición de efectos adversos graves y su pronóstico.

La inmunoterapia es un campo en continuo y exponencial crecimiento. Profundizar en los

mecanismos de interacción entre los inhibidores de *check points* y el sistema inmune nos aporta un conocimiento único, que será, sin duda, de gran utilidad para enfrentarnos a la revolución que la Inmunoterapia va a suponer en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Errico G, Machado H L, Sainz Jr B (2017). "A current perspective on cancer immune therapy: step-by-step approach to constructing the magic bullet" *Clin. Trans. Med.* 6 (1-10)
2. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME (2016) "Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports" *PLoS One.* 11:7(1-15)
3. Okamoto M *et ál.* (2016) "Fulminant type 1 diabetes mellitus with anti-programmed cell death-1 therapy" *J Diabetes Investig.* 7(915-918)
4. Mellati M *et ál* (2015) "Anti-PD-1 and Anti-PDL-1 Monoclonal Antibodies Causing Type 1 Diabetes" *Diabetes care.* 38 (137-138)
5. Gaudy C *et ál.* (2015) "Anti-PD1 Pembrolizumab Can Induce Exceptional Fulminant Type 1 Diabetes" *Diabetes Care.* 38 (182-183)
6. Hughes J *et ál.* (2015) Precipitation of Autoimmune Diabetes With Anti-PD-1 Immunotherapy *Diabetes Care.* 38 (55-57)
7. Miyoshi Y, Ogawa O, Oyama Y (2016) Nivolumab, an Anti-Programmed Cell Death-1 Antibody, Induces Fulminant Type 1 Diabetes. *J Exp Med.* 239 (155-158)
8. Chen T W *et ál* (2015) "A systematic review of immune-related adverse event reporting in clinical trials of immune checkpoint inhibitors" *Annals of Oncology* 26 (1824-1829)
9. Kumar V *et ál.* (2017) "Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy" *Front Pharmacol.* 8 (1-14)
10. Lowe J R *et ál.* (2016) "Genetic risk analysis of a patient with fulminant autoimmune type 1 diabetes mellitus secondary to combination ipilimumab and nivolumab immunotherapy" *J Immunother. Cancer.* 4 (1-7).

23.- Nº: 00282

CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN ASOCIADO A NEUROPATÍA SENSITIVA PARANEOPLÁSICA POR ANTICUERPOS ANTI-HU.

Miralles Adell, Claudia¹; Espuch Oliver, Andrea²; García de Veas Silva, José Luis³; Pérez Albaladejo, Lorena⁴; García Olivares, Enrique⁵

Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada.

1. *Licenciada en Química. Residente de 2º año de Bioquímica Clínica. Laboratorio de Inmunología – UGC de Laboratorio Clínico.*

2. *Licenciada en Medicina. Residente de 2º año de Análisis Clínicos. Laboratorio de Inmunología – UGC de Laboratorio Clínico.*

3. *Doctor en Bioquímica Médica. Especialista en Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Laboratorio de Inmunología – UGC de Laboratorio Clínico.*

4. *Licenciada en Medicina. Residente de 2º año de Reumatología. UGC de Reumatología.*

5. *Catedrático de Inmunología. Especialista en Inmunología. Laboratorio de Inmunología – UGC de Laboratorio Clínico.*

Autor de correspondencia: José Luis García de Veas Silva. jose6@outlook.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 59 años de edad con los siguientes antecedentes personales: fumador de 2 paquetes/día desde hace 30 años, bebedor de 1-1,5 litros de cerveza al día, hipercolesterolemia sin tratamiento. Acude a la consulta de Neurología por presentar desde hace 2-3 meses alteración de la marcha, con inestabilidad y arrastre de pie derecho, así como torpeza en mano derecha, pero con alteraciones sensitivas en todos los miembros. Además, refiere dolor de cabeza holocraneal asociado a veces a náuseas pero sin vómitos.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración física y neurológica: Paciente consciente y orientado que no presenta alteración cognitiva ni alteración en el lenguaje. Presenta marcha con cierta cojera en el pie derecho y disdiadocinesia. Test de Romberg negativo. No nistagmo ni déficit campimétrico ni alteraciones del fondo de ojo. Estudio neurofisiológico: Estudio compatible con polineuropatía sensitivo-motora con rasgos desmielinizantes con afectación distal y proximal, probablemente compatible con neuropatía inflamatoria adquirida.

Estudio Hematológico: parámetros hematológicos sin alteraciones significativas.

Estudio Bioquímico: los parámetros del estudio bioquímico realizado (glucosa, proteínas totales, creatinina, bilirrubina total, sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio, cobre, hierro, GGT, GOT, GPT, CK, ECA, tirotopina, paratinina, Vitamina B12 y ácido fólico) se encontraban dentro de la normalidad.

Estudio Microbiológico: la serología vírica fue negativa para virus de Epstein-Barr, CMV, VIH, VHB y VHA.

Estudio Inmunológico: se realiza estudio inmunológico (**Tabla 1**) en el que se detectan anticuerpos anti-Hu positivos a título 1:100 por inmunofluorescencia indirecta (IFI) (**Figura 1**) y confirmados por inmunoblot.

Resonancia magnética craneal: se observaron dos lesiones intra-axiales sugerentes de metástasis o de meningiomas en lóbulo temporal izquierdo (región rolándica) y en hemisferio cerebeloso izquierdo (región anterosuperior).

TAC toracoabdominopélvico: se objetivan dos lesiones de aspecto neoplásico: Lesión nodular suprahiliar en pulmón izquierdo de dimensiones 21x20x30 mm con adenopatías mediastínicas de gran tamaño (**Figura 2**). Se realiza punción de adenopatía mediastínica para estudio anatomopatológico.

Nódulo en glándula suprarrenal izquierda de 22x26 mm.

Broncoscopia: en el árbol bronquial derecho no se observan hallazgos significativos. Sin embargo, en el árbol bronquial izquierdo se observa una lesión endobronquial de aspecto tumoral.

Estudio de Anatomía Patológica: la biopsia del material de la adenopatía mediastínica es compatible con carcinoma pulmonar de células pequeñas.

Prueba	Resultado	Valores de Referencia	Técnica
Ac anti Nucleares (ANA)	Negativo	< 1:160	IFI en sustrato de células Hep-2: Mosaic Hep-20-10/Liver (a)
Antígenos Nucleares Extrañbles: U1-RNP, Sm, SSA, SSB, Jo-1, PCNA, Cent-B, Scl-70, histonas, nucleosomas, ribosomal P, DNA doble cadena, mitocondrial M2.	Negativo	Negativo	Inmunoblot: EUROLINE ANA Profile 3(a)
Ac anti citoplasma de neutrófilos	Negativo	Negativo	IFI sobre sustrato de neutrófilos: Granulocyte Mosaic(a)
Ac anti neuronales	Anti-Hu positivo a título 1:100	<1:100	IFI sobre cerebelo e intestino de primate: Neurologic Mosaic (a)
Blot de anticuerpos neuronales: Hu, Ri, Yo, Tr, Ma-2, CV2, anfifisina	Positivo para anti-Hu, resto negativo	Negativo	Inmunoblot: EUROLINE Neuronal Antigens (a)
Ac anti MAG	Negativo	<1:10	IFI sobre células transfectadas: NMOSD Screen 1(a)
Ac anti gangliosidos IgG: GM1, GM2, GM3, GD1a, Gd1b, GT1b, GQ1b	Negativo	Negativo	Inmunoblot: Ganglioside Profile 2 (IgG) (a)
Ac anti gangliosidos IgM: GM1, GM2, GM3, GD1a, Gd1b, GT1b, GQ1b	Negativo	Negativo	Inmunoblot: Ganglioside Profile 2 (IgM) (a)

(a)(EUROIMMUN AG)®

Tabla 1. Estudio Inmunológico en muestra de suero del paciente

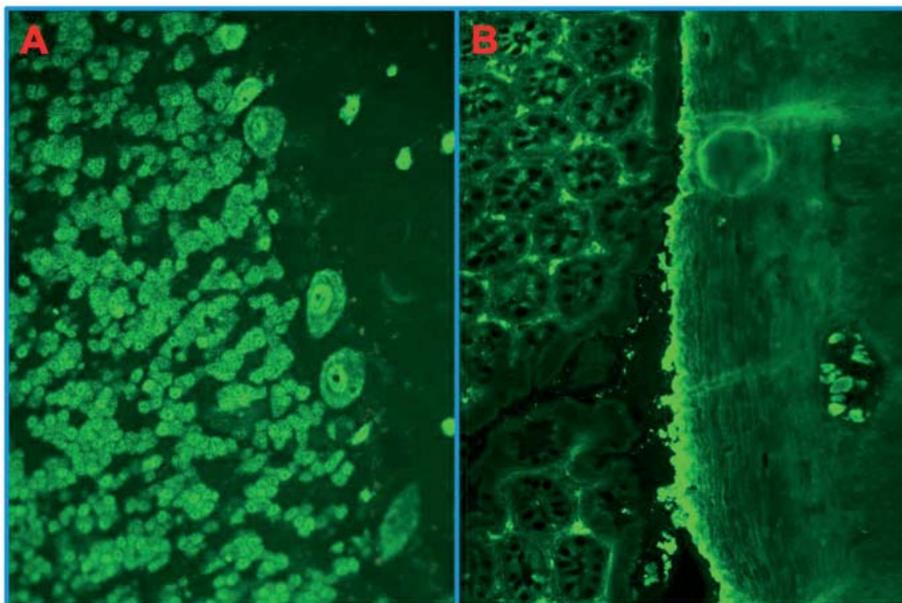


Figura 1. IFI en cerebelo e intestino de primate. **A)** Tinción fluorescente granular intensa del núcleo de las células de Purkinje en el tejido de cerebelo de primate. **B)** Tinción fluorescente de los núcleos de las neuronas del plexo mientérico de Auerbach en el tejido de intestino de primate. Título del patrón: 1:100.

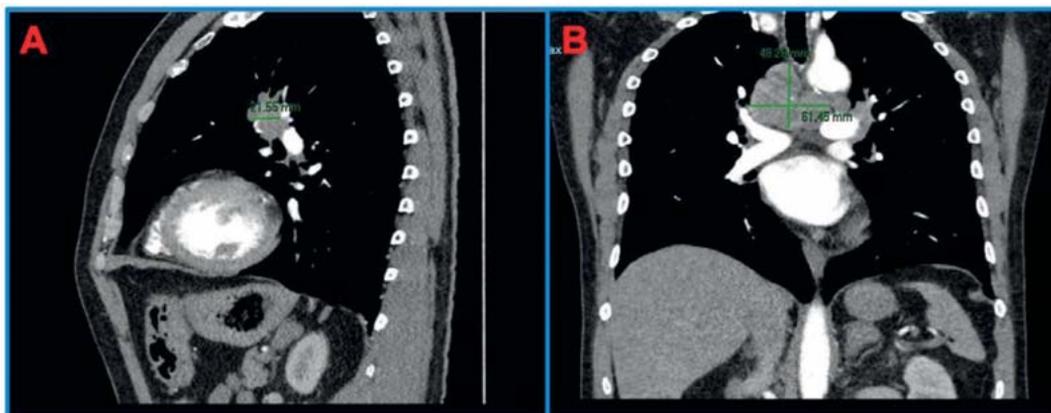


Figura 2. TAC de tórax con contraste del paciente. **A)** Opacidad nodular con densidad de partes blandas de morfología redondeada y bordes ligeramente espiculados en región parahiliar izquierda. **B)** Conglomerado adenopático en espacio paratraqueal superior derecho e izquierdo de aproximadamente 48x61 mm.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La exploración física y neurológica del paciente junto al estudio neurofisiológico sugiere una neuropatía adquirida inflamatoria. El diagnóstico diferencial de la neuropatía inflamatoria adquirida que presenta el paciente incluyó a las siguientes entidades clínicas:

- Neuropatía desmielinizante asociada a anticuerpos anti-MAG
- Neuropatía sensitivo-motora asociada a anticuerpo anti-GD 1b
- Síndrome de Guillain-Barré
- Neuropatía asociada a enfermedad sistémica
- Neuropatía sensitiva paraneoplásica asociada a anticuerpos anti-Hu
- Neuropatía por agentes infecciosos
- Neuropatía por déficit de B12
- Neuropatía por drogas o fármacos

JUICIO CLÍNICO

Carcinoma microcítico de pulmón con metástasis cerebrales y adrenal izquierda asociado a polineuropatía sensitiva por anticuerpos anti-Hu en el contexto de síndrome neurológico paraneoplásico.

COMENTARIO FINAL

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNPs) constituyen un conjunto de manifestaciones neurológicas asociadas a la presencia de una tumor maligno en un paciente. Dichas manifestaciones no están provocadas directamente por el tumor, ni a metástasis del tumor o invasión directa por el mismo y tampoco son atribuibles como efecto secundario a la quimioterapia o radioterapia (1). Su origen es debido a mecanismos inmunológicos activados por el tumor en los que tiene lugar una expresión de antígenos restringidos a las neuronas por parte del tumor que conduce a una respuesta inmune caracterizada por la presencia de anticuerpos onconeuronales en suero y/o líquido cefalorraquídeo. Por ello, los SNP suelen preceder al diagnóstico del tumor y su presencia prioriza el estudio del paciente hacia la localización de un tumor oculto. No obstante, los SNP presentan una frecuencia muy baja (1%) y se asocian a determinados tipos de tumor como carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de mama, de próstata, de ovario, timoma y seminoma (2,3).

La exploración del paciente y los resultados del estudio neurofisiológico sugirieron la existencia de una polineuropatía adquirida inflamatoria por lo que se estudiaron todas las posibles causas etiológicas de dicha alteración. El estudio de autoinmunidad del paciente mostró positividad para los anticuerpos anti-Hu por IFI y se confirmó dicho resultado por inmunoblot. El resto de pruebas fueron negativas. Debido al impacto que supone la presencia de un anticuerpo onconeuronal en el diagnóstico del paciente, la identificación en el laboratorio ha de ser confirmada siempre por dos técnicas: inmunofluorescencia indirecta e inmunoblot.

Los anticuerpos anti-Hu, dirigidos contra el núcleo de las neuronas, se asocian a un grupo de proteínas de unión al ARN (Hu-D, Hu-C y Hel N1) presentes en las neuronas tanto del sistema

nervioso central como periférico y con un tamaño molecular comprendido entre 35-40 kD. La presentación más habitual se da en varones con neuropatía periférica y carcinoma de pulmón de células pequeñas asociado, como es el caso de nuestro paciente. Otros tumores asociados son carcinoma de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga y neuroblastoma. Los SNPs asociados a estos anticuerpos comprenden la encefalitis límbica, neuropatía sensitiva, encefalomiелitis aguda y degeneración cerebelosa neoplásica (4).

Tras filiar la neuropatía del paciente como paraneoplásica, el siguiente paso consiste en la realización de pruebas de imagen para localizar el tumor oculto (TAC, RMN, ecografía). En caso de no encontrar el tumor en el paciente; se recurriría a realizar un PET/TAC que es una técnica que presenta una mayor sensibilidad diagnóstica. Sin embargo, en el TAC toracoabdominopélvico del paciente se observaron imágenes sugerentes de carcinoma pulmonar cuyo diagnóstico fue confirmado por el estudio de anatomía patológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Höftberger, R., Rosenfeld, M. R. y Dalmau, J. (2015). "Update on neurological paraneoplastic syndromes". *Curr. Opin. Oncol.* 27: 489–95.
2. Graus, F. y Dalmau, J. (2012). "Paraneoplastic neurological syndromes". *Curr. Opin. Neurol.* 25: 795–801.
3. Graus, F., Saiz, A. y Dalmau, J. (2010). "Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS". *J. Neurol.* 257: 509–17.
4. Carrasco, A. *et al.* (2014). "Identificación y utilidad clínica de los anticuerpos antineuronales". *Inmunología.* 33: 128–36.

24.- N°: 00292

MIOPATÍA CON ANTICUERPOS ANTI HMG-CoA REDUCTASA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO CON ESTATINAS

AAadia, Siham¹; Luque Livón, Jorge ²; Ocaña Pérez, Esther³

Unidad de Inmunología. UGC Laboratorio. Complejo Hospitalario de Jaén.

1. Licenciada en Medicina. Residente 2º año Análisis Clínicos.

2. Licenciado en Medicina. Residente 4º año Análisis Clínicos.

3. Licenciada y Doctora en Bioquímica. Facultativo Especialista Inmunología.

Autora de correspondencia: Siham Aadia. aadiasiham@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de un varón de 71 años que en julio de 2016 ingresa procedente de la Consulta de Neurología por cuadro de debilidad muscular de varios meses de evolución. Sin antecedentes familiares de interés. Como antecedentes personales destaca: diabetes mellitus de 30 años de evolución, hipertensión arterial y dislipemia. Actualmente en tratamiento con metformina, insulino-terapia, olmesartan, glimepiride y atorvastatina.

En diciembre de 2015 comenzó con dolor lumbar de tipo mecánico, no irradiado. Posteriormente aparece debilidad muscular en extremidades superiores e inferiores con dificultad para incorporarse de la silla y permanecer de pie, caminar, subir escaleras y elevar los brazos. Ligera disfonía pero no disfagia. Empeoramiento progresivo. No presenta lesiones cutáneas.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración física: Lenguaje normal, movimientos oculares normales. Debilidad proximal en ambas cinturas con predominio crural. Tono normal. Se aprecia atrofia en deltoides bilateral, en tríceps y en cuádriceps, en menor grado en gemelos y músculo anterior de piernas. Estudio propioceptivo sin alteraciones. Marcha paraparética que mejora con apoyo.

Laboratorio: CK 4579 U/l [0-170], GOT 131 U/l [10-38], GPT 281 U/L[10-50] , LDH 1279 U/l [249-480] y Vit B12 44 pg/ml [197-771].

Autoinmunidad: Anticuerpos antinucleares positivos; patrón moteado 1/160, anti-SSA, SSB, SM, RNP, Scl70, PmScl negativos. Anticuerpos asociados a miositis (immunoblot) anti-Jo, SRP, PL7, PL12, EJ, OJ negativos. Ac. Anti 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyma A reductasa (HMG-CoA reductasa) positivos (enzimoinmunoanálisis) índice 2,03 [<1].

Electromiograma: Estudio de conducción y actividad espontánea normal. Potenciales de unidad motora miopáticos

Biopsia muscular deltoides: Hallazgos compatibles con miopatía necrosante evolucionada.

RMN columna lumbar: Discopatía degenerativa

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para el diagnóstico diferencial se tiene que tener en cuenta un importante número de enfermedades neuromusculares que cursan con debilidad muscular. El resultado de la biopsia era compatible con miopatía inflamatoria necrosante, por lo que el diagnóstico diferencial se realizó entre los diferentes tipos de miopatías en función de los estudios de autoinmunidad (polimiositis, dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión, miositis necrosantes autoinmunes). La ausencia de los principales anticuerpos asociados a miositis junto con el consumo de estatinas hizo pensar en una miopatía asociada a estatinas que fue confirmada por la presencia de anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa.

JUICIO CLINICO

La presencia de anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa confirmó el diagnóstico de miositis asociada al consumo de estatinas.

Se retira el tratamiento con estatinas y se inicia tratamiento con prednisona 60mg sin mejoría clínica. Se decide retirar progresivamente los corticoides y comenzar tratamiento con Inmunoglobulinas intravenosas con estabilización del cuadro.

COMENTARIO FINAL

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares autoinmunitarias en el que se incluyen la polimiositis (PM), la dermatomiositis (DM) y la miositis de cuerpos de inclusión (MCI). Cursan de forma aislada o asociadas a otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas o a neoplasias y se caracterizan por su inicio agudo (días) o subagudo (semanas a meses), debilidad muscular de predominio proximal, manifestaciones cutáneas y sistémicas, aumento de enzimas musculares, patrón electromiográfico miopático y biopsia con infiltrados de linfocitos, necrosis y regeneración de fibras musculares y otras alteraciones. Los anticuerpos específicos o asociados a miositis pueden definir subgrupos clínicos homogéneos.

Las estatinas son ampliamente utilizadas tanto en prevención primaria como en prevención secundaria en pacientes con diabetes. Uno de los efectos secundarios del tratamiento con estatinas es la aparición de mialgias en 5-10% de los pacientes o miopatía con elevación de CK en uno de cada 1000 pacientes^[1,2]. Se admite como límite tolerable un valor de CK hasta 500 U/L en 2 ocasiones. La miopatía por estatinas es más frecuente en personas que reciben múltiples fármacos, personas ancianas o mujeres. No se conoce con precisión el mecanismo patogénico. La miopatía autoinmune por estatinas es la que los pacientes pueden presentar debilidad proximal simétrica, en ocasiones con dolor articular y rash, junto con elevación de los niveles de CK que superan el valor de 2000 U/L en más del 90% de los casos y que cursa con presencia de anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa. La biopsia muscular muestra necrosis muscular y regeneración. Se hallan infiltrados celulares en el endomisio y perivasculares compuestos de macrófagos con un pequeño número de linfocitos CD4+ y CD8+, así como de células plasmacitoides.

El tratamiento consiste en la supresión de la estatina. En los casos leves se debe utilizar prednisona y en casos moderados o graves se debe utilizar dos inmunosupresores (prednisona + azatioprina, methotrexato o micofenolato mofetil) a los que se puede añadir tratamiento con inmunoglobulinas en casos muy severos^[3,4]. Usualmente los síntomas miopáticos inducidos por las estatinas se resuelven varios meses después de interrumpir la medicación, a diferencia de la miopatía autoinmune en la que los síntomas (debilidad muscular proximal y niveles elevados de creatina kinasa en suero) persisten o incluso progresan a pesar de cesar la administración de estatinas, y los pacientes pueden precisar terapia inmunosupresora.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mammen A.L. (2016). "Statin-Associated Autoimmune Myopathy". *N Engl J Med*. 374:664-669.
2. Nazir S *et ál.* (2017). "Statin-Associated Autoimmune Myopathy: A Systematic Review of 100 Cases". *J Clin Rheumatol*. 23(3):149-154
3. Marti J *et ál.* (2016). "Anti-HMG-CoA reductase necrotizing myopathy: A report of 4 cases". *Rev Med Interne*. 16:S0248-8663
4. Musset L. *et ál.* (2016). "Anti-HMGCR antibodies as a biomarker for immune-mediated necrotizing myopathies: A history of statins and experience from a large international multi-center study". *Autoimmun Rev*. 15:983-93.

25.- Nº: 00301

NEUROMIELITIS ÓPTICA PARANEOPLÁSICA ASOCIADA A CARCINOMA PULMONAR

Español Rego, Marta¹; Llobell Uriel, Arturo²; Sepúlveda, María³; Martínez, María Eugenia³; Graus, Francesc³; García Ormaechea, Milagros⁴

Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

1. Residente 3 año. Servicio de Inmunología, Centro de diagnóstico Biomédico.

2. Residente 4 año. Servicio de Inmunología, Centro de diagnóstico Biomédico.

3. Especialista en Neurología. Servicio de Neurología.

4. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología, Centro de diagnóstico Biomédico.

Autora de correspondencia: Marta Español Rego. espanol@clinic.cat

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 55 años, ex-fumadora, con antecedentes personales de hipertensión, dislipemia, obesidad, bocio multinodular, hiperuricemia y gastritis atrófica crónica.

La paciente consultó en agosto de 2015 por episodio de hipo y síndrome emético incoercibles. Ingresada para estudio en otro centro, se le diagnosticó de adenocarcinoma de pulmón (estadio T4N3M0). Se le inició quimioterapia (CBDA/Taxol, seguido de erlotinib) y se desestimó cirugía por íntimo contacto del tumor con estructuras vasculares. El episodio de hipo se resolvió de manera espontánea en 15 días.

En septiembre de 2015, la paciente sufrió episodio progresivo en varios días de desorientación, bradipsiquia y somnolencia, seguidas de crisis convulsivas que acabaron en status y obligaron a intubación orotraqueal (IOT) y traslado a UCI. Una RM craneal mostró la presencia de infiltrados subependimarios a lo largo de las astas frontales y cuerpo calloso. Se descartó etiología infecciosa del cuadro encefalítico (serología y el cultivo de LCR resultaron negativos) y se inició tratamiento con bolus de corticoides intravenosos. Al retirar IOT se observó paresia de extremidades derechas, de la que se fue recuperando y que se orientó como secundaria a inmovilización prolongada en UCI, pero al alta de rehabilitación, precisaba de una muleta para la deambulacion.

En diciembre de 2015 presentó un nuevo episodio, esta vez con afectación de la sensibilidad y la fuerza en la región genital-pierna derecha y retención aguda de orina. Se realizó RM craneal que objetivó mejoría de los infiltrados subependimarios visualizados en la RM anterior, pero aparición de pequeña lesión en hemisferio cerebeloso. Dada la enfermedad oncológica de base de la paciente, se pensó en ictus subagudo, pero también se solicitó batería de anticuerpos onco-neuronales, pensando en origen paraneoplásico.

Finalmente en marzo de 2016 la paciente presentó empeoramiento neurológico severo con paraplejía de extremidades inferiores (EEII) y paraparesia de extremidades superiores (EESS), mientras estaba ingresada recuperándose de una anemia secundaria a la quimioterapia. Una RM medular mostró la presencia de lesión inflamatoria difusa a lo largo de prácticamente toda la

extensión medular. La batería de anticuerpos onco-neuronales resultó negativa, pero la determinación de anticuerpos contra la acuaporina-4 (AQP4) resultó positiva, con lo que se diagnosticó a la paciente de neuromielitis óptica (NMO) probablemente paraneoplásica. La paciente no respondió a la administración de bolus de corticoides iv y se derivó por primera vez a nuestro centro para realizar un recambio plasmático junto con rituximab. La paciente experimentó cierta mejoría de la paresia de EESS, pero persistió con paraplejía y alteración esfinteriana doble severa. A los 3 meses del inicio de rituximab, la paciente experimentó nuevo episodio de afectación medular, que requirió nuevas dosis de corticoides y rituximab.

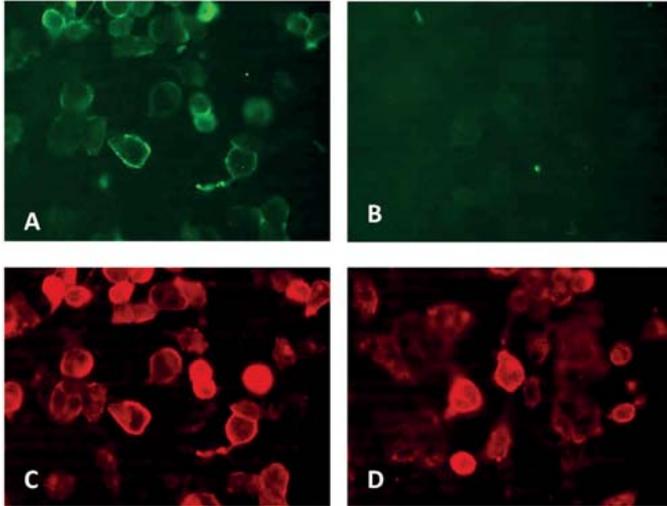


Figura 1. Inmunofluorescencia en células HEK293 transfectadas con acuaporina-4. El suero de la paciente reacciona con células que expresan acuaporina-4 (A), sin embargo no se observa reactividad con el suero de un control sano (B). C y D corresponden a las mismas células marcadas con un anticuerpo comercial contra acuaporina-4, respectivamente. Imágenes a 40x.



Figura 2. Imagen de la Resonancia Magnética sagital donde se aprecia una alteración difusa parcheada del cordón medular dorsal y lumbar.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración al ingreso en nuestro centro (marzo 2016): paciente consciente, orientada, pares craneales preservados (sin diplopia), tetraparesia con plejía y atonía de EEII y paresia de EESS. Alteración de la sensibilidad táctil con anestesia de la pierna derecha e hipoestesia de pierna izquierda con nivel sensitivo bilateral D4. Artrocinética alterada de forma bilateral. Babinski bilateral. Incontinencia doble.

TAC tóraco-abdominal (agosto 2015): masa de 3 cm en LII.

Estudio citológico de la masa (agosto 2015): compatible con adenocarcinoma.

Body-PET (septiembre 2015): adenopatías hipermetabólicas ipsi y contralaterales con ausencia de diseminación metastásica.

TC craneal (septiembre 2015): normal.

RM craneal (septiembre 2015): aumento de señal subependimaria en astas frontales de ambos VL y del septum interventricular del CC, con restricción en difusión, sugestivo de etiología inflamatoria.

Punción lumbar (septiembre 2015): 42 células, proteínas 127 mg/dl, citología para células malignas negativa y cultivo negativo.

Microbiología (septiembre 2015): HIV, VHB, VHC, borrelia, lues, VVZ. Hespes I y II, criptococo, meningococo y listeria negativos en LCR.

Estudio inmunológico: autoinmunidad sistémica negativo; anticuerpos onconeuronales negativos (determinados por inmunohistoquímica indirecta en tejido de cerebro y cerebelo de rata); anticuerpos anti-NMO (AQP4) positivos, determinados por inmunofluorescencia indirecta en células HEK293 transfectadas con aquaporina-4 (**Figura 1**).

RM medular (marzo 2016): alteración difusa parcheada del cordón medular dorsal y lumbar, múltiples lesiones hiperintensas subcorticales en cuerpo calloso, margen izquierdo mesencefálico, pedúnculo cerebeloso medio derecho, protuberancia y a nivel bulbo medular. No se observan lesiones activas (**Figura 2**).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Lesión ocupante de espacio: lo primero que se descartó en esta paciente diagnosticada de neoplasia pulmonar al presentar síntomas neurológicos, fue una lesión ocupante de espacio, mediante un TC craneal normal.
- Meningoencefalitis infecciosa: la RM craneal mostraba una imagen sugestiva de una patología inflamatoria, pero se descartó la causa infecciosa al ser el estudio microbiológico y serológico del LCR negativo.
- Ictus isquémico: en paciente oncológico, se pensó en estado de predisposición a trombosis e hipercoagulabilidad, pero se descartó porque la clínica era compatible con afectación medular y porque se encontraron los anti-AQP4 positivos.
- Síndrome paraneoplásico: se realizó un estudio de anticuerpos onconeuronales, que en este caso fueron negativos. Puesto que la paciente tenía síntomas de mielitis, se amplió la búsqueda a otros anticuerpos y se encontraron los anticuerpos anti-AQP4 positivos, por lo que se orientó el diagnóstico hacia NMO paraneoplásica.

JUICIO CLÍNICO

Paciente afecta de NMO con positividad de anticuerpos contra AQP-4, de etiología probablemente paraneoplásica secundaria a adenocarcinoma pulmonar.

COMENTARIO FINAL

La NMO es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por ataques severos de neuritis óptica y mielitis ^[1]. El descubrimiento de un marcador serológico altamente específico de la NMO en el 2004 ^[1], los anticuerpos contra el canal de agua más frecuente del SNC, la AQP4, permitió ampliar el espectro clínico a formas de presentación clínica que iban más allá de la afectación del nervio óptico y de la médula (ataques de hipo o vómitos incoercibles, narcolepsia, encefalopatía). Además se observó que los pacientes positivos para anti-AQP4 presentaban lesiones en el SNC en localizaciones concretas, diencéfalo, sustancia gris sub y periepidendimaria y juxtaventricular, que correspondían a zonas de elevada concentración de AQP4.

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos son efectos indirectos del cáncer causados por una respuesta autoinmune iniciada por auto-antígenos expresados por las propias células tumorales. Se han descrito algunos casos de NMO asociados a distintos tipos de neoplasias, siendo el carcinoma de mama y timoma, los más frecuentes. Sin embargo, hay muy pocos casos reportados de anti-AQP4 en tumores de tipo adenocarcinoma, como en este caso. En pacientes con NMO paraneoplásica, la edad de debut (más de 50 años) es más tardía que en el caso de NMO idiopática (alrededor de 40 años).

El mecanismo de patogenicidad propuesto sería la expresión aberrante de AQP-4 en células tumorales, creando una respuesta autoinmune contra este antígeno mediante auto-anticuerpos que interaccionarían con la AQP-4 del SNC y ocasionarían el cuadro de neuromielitis ^[2,3].

Los diferentes brotes neurológicos que experimentó la paciente concuerdan con las localizaciones típicas de expresión de AQP-4 en el SNC: vómitos e hipo incoercibles (área postrema bulbar), afectación subependimaria y del cuerpo caloso y mielitis extensa. Lamentablemente no pudimos demostrar la presencia de expresión de AQP4 en las células tumorales pulmonares, al no obtenerse muestra de tejido (el diagnóstico de la neoplasia se realizó mediante citología), pero la evolución atípica de su NMO, con 5 brotes en 7 meses y la rápida necesidad de retratamiento con rituximab, nos plantean un probable origen paraneoplásico de su neuromielitis, donde el tumor pulmonar juega un papel activo en el mantenimiento constante de anti-AQP4.

Si bien la frecuencia es baja, en pacientes con neoplasias (especialmente en tumor no de célula pequeña pulmonar) que de forma concomitante presenten síntomas de neuromielitis óptica (neuritis óptica ó mielitis ó vómito/hipo incoercible) sería necesario considerar la determinación de anticuerpos anti-AQP4, especialmente si el debut de los síntomas neurológicos es en edades avanzadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6(9):805–15.

2. De Santis, G., Caniatti, L., De Vito, A., De Gennaro, R., Granieri, E., & Tola, M. R. (2009). A possible paraneoplastic neuromyelitis optica associated with lung cancer. *Neurological sciences*, 30(5), 397-400.
3. Iorio, R., Rindi, G., Erra, C., Damato, V., Ferilli, M. and Sabatelli M. Neuromyelitis optica spectrum disorder as a paraneoplastic manifestation of lung adenocarcinoma expressing aquaporin-4. (2015) *Mult Scler*, 21(6), 791-794.

26.- N°: 00305

ENCEFALITIS AUTOINMUNE CON ANTICUERPOS ANTI-NEUREXINA-3 α

Llobell Uriel, Arturo¹; Español Rego, Marta¹; Valverde Espinoza, Juan Antonio²; Martínez Hernández, Eugenia³; García Ormaechea, Milagros⁴

1. Residente 4 año. Servicio de Inmunología. CDB. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

2. Neurólogo – Internista. Hospital Dr. Max Peralta. Cartago. Costa Rica.

3. Investigadora postdoctoral. Neuroinmunología. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona.

4. Adjunta. Servicio de Inmunología. CDB. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Autor de correspondencia: Arturo Llobell Uriel. llobell@clinic.cat

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 20 años natural de Costa Rica, en tratamiento con anticonceptivos orales por ovarios poliústicos como único antecedente clínico, que ingresó por crisis tónico-clónica generalizada tras dos días de cefalea como síntoma prodrómico. Posteriormente presentó un cuadro fluctuante de agitación, alucinaciones, desorientación y descenso del nivel de consciencia, con periodos alternantes de lenguaje incoherente y mutismo, que no respondió al tratamiento antipsicótico administrado.

Durante el ingreso la paciente presentó fiebre en los 2 primeros días, una segunda crisis tónico-clónica, insomnio, movimientos anormales y episodios de disautonomía. Se inició tratamiento con valproato para el control de las crisis y metilprednisolona IV. La paciente mejoró progresivamente a partir de las 72 horas, con recuperación de la consciencia, de las alteraciones disautonómicas y mejoría cognitiva. Salió del hospital a las 3 semanas del ingreso en tratamiento con pauta descendente de corticosteroides.

En la visita de control posterior, la paciente refería amnesia del episodio, ligera dificultad de concentración y atención, y acúfenos en oído derecho, sin otra sintomatología cognitiva o motora, nuevas crisis ni cefalea.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración al ingreso: destacaba la presencia de diaforesis, taquicardia, hiperreflexia, aumento del tono muscular y movimientos coreicos de ambos brazos, además de mioclonus.

Líquido cefalorraquídeo (LCR): elevación moderada de proteínas (60mg/dL), con glucosa normal y sin celularidad. Negativo para bandas oligoclonales y estudio microbiológico.

Resonancia magnética (RMN) cerebral: sin hallazgos destacables.

Electroencefalograma: amplitud baja y actividad general enlentecida.

Ecografía abdominal y pélvica y TAC: normal.

Estudio de marcadores de inflamación: normal, incluyendo proteína C reactiva y procalcitonina.

Análisis metabólico: normal, incluido Enfermedad de Wilson.

Estudio de autoinmunidad sistémica: al ingreso elevación mínima de anticuerpos anti-cardiolipina IgM. Analítica de control 2 meses más tarde: anticuerpos anti-cardiolipina IgM e IgG, test de Coombs directo, anti-La y anti-Sm positivos.

Estudio de anticuerpos anti-neuronales en suero y LCR: por inmunohistoquímica indirecta en cerebro de rata se detectó inmunoreactividad contra neurópilo (**Figura 1**). La inmunofluorescencia indirecta en células HEK293 transfectadas fue negativa para anti-receptor de NMDA, GABA_A, GABA_B y AMPA, mGluR1 y mGluR5, anti-LGI1, CASPR2 y DPPX; positiva para anti-neurexina-3 α (**Figura 2**).

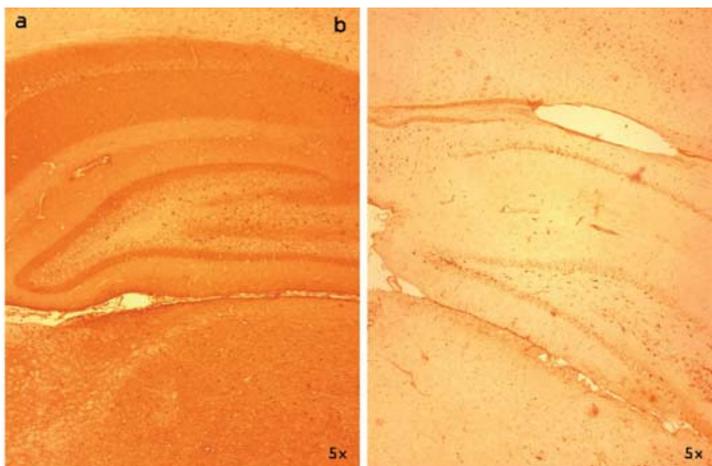


Figura 1. Inmunohistoquímica en secciones sagitales de cerebro de rata. El LCR de la paciente (a) muestra un marcaje difuso del neurópilo que no se detecta con un LCR control (b).

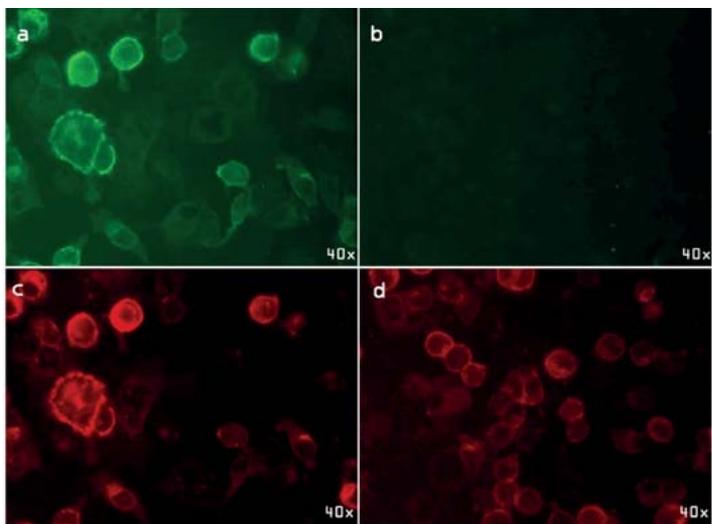


Figura 2. Inmunofluorescencia en células HEK293 transfectadas con neurexina-3 α . El LCR de la paciente reacciona con células que expresan neurexina-3 α (a/verde), sin embargo no se observa reactividad con el suero de un control sano (b verde). (c) y (d) Corresponden a las mismas células marcadas con un anticuerpo comercial contra neurexina-3 α , respectivamente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Encefalitis víricas: la encefalitis por herpes virus es la causa del 20% de las encefalitis agudas, siendo el más frecuente el herpes virus tipo 1. La fiebre o pródromos como cefalea pueden ser comunes (como en el caso descrito) pero en la encefalitis vírica son infrecuentes los síntomas psiquiátricos y la progresión tiende a ser más rápida. Nuestra paciente no presentaba pleocitosis en LCR y la PCR de virus herpes fue negativa.

Encefalitis anti-receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR): tiende a presentarse en mujeres jóvenes, asociada aproximadamente en la mitad de los casos a teratoma de ovario. El cuadro clínico de la paciente, con alteraciones psiquiátricas, del lenguaje, movimientos anormales, disminución de consciencia, crisis epilépticas y síntomas disautonómicos era compatible con esta encefalitis^[1], pero los anticuerpos anti-NMDAR resultaron negativos.

Encefalitis tóxico-metabólicas: causadas por fallo renal o hepático, coma diabético, sepsis, alcohol/drogas, fármacos, metales pesados o alteraciones metabólicas. Se presentan con estado confusional agudo y crisis convulsivas. En este caso se descartó por los estudios bioquímicos normales.

Neoplasias cerebrales: Pueden causar crisis epilépticas y otros síntomas neurológicos o psiquiátricos, pero en las pruebas de imagen se descartó esta etiología.

Vascular: los accidentes cerebrovasculares (isquemia, hemorragia o trombosis) y las vasculitis cerebrales tienen una presentación más aguda, con clínica psiquiátrica infrecuente, y en este caso las pruebas de imagen resultaron normales.

Enfermedad de Wilson: puede presentar una clínica cerebral similar y tiene una alta prevalencia en Costa Rica, pero las pruebas analíticas lo descartaron.

Patologías autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren o las tiroiditis autoinmunes pueden asociarse ocasionalmente con afectación del sistema nervioso central, pero también fueron descartados mediante las analíticas.

JUICIO CLÍNICO

Encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos contra neurexina-3 α , con buena respuesta a tratamiento corticoideo.

COMENTARIO FINAL

La encefalitis aguda es una patología neurológica que se desarrolla como una encefalopatía rápidamente progresiva causada por inflamación del cerebro, dando lugar a convulsiones, alteraciones del estado mental o déficits neurológicos focales^[2]. Aunque la etiología de encefalitis más frecuente es infecciosa, en los últimos 10 años se han identificado diversos tipos de encefalitis de origen autoinmune^[3], caracterizadas por la presencia de autoanticuerpos frente a antígenos de superficie neuronal o proteínas sinápticas. De estas, la encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR es la más frecuente. Afecta a mujeres jóvenes, y el síndrome clínico se caracteriza por alteraciones de comportamiento (síntomas psiquiátricos), cognitivas, del lenguaje, progresando a psicosis, altera-

ciones del movimiento (discinesias, posturas anormales, rigidez), crisis epilépticas, inestabilidad autonómica, hipoventilación central y disminución del nivel de consciencia^[1].

En 2016, se identificó un anticuerpo dirigido contra una nueva diana antigénica, neurexina-3 α una molécula de adhesión involucrada en la formación y maduración de las sinapsis^[4]. Se describieron 5 pacientes (4 mujeres y un varón) de entre 23 y 50 años de edad, con un cuadro similar al de la paciente descrita en este caso. Todos presentaron pródromos (fiebre, cefalea, náuseas o diarrea) seguidos rápidamente de confusión, disminución del nivel de consciencia y crisis epilépticas. Un paciente desarrolló mioclonias, 2 discinesias orofaciales y 3 necesitaron soporte respiratorio. Uno de los pacientes presentaba alteración temporal medial bilateral en la RMN cerebral pero ésta era normal en los otros 4. El LCR mostraba pleocitosis leve en 4 pacientes y aumento del índice de IgG en uno. Cuatro pacientes tenían historia y/o alteraciones analíticas compatibles con patología autoinmune sistémica. Todos fueron tratados con corticoides, uno con inmunoglobulinas intravenosas y otro con ciclofosfamida, obteniéndose una recuperación parcial en 3; 2 pacientes fallecieron.

Presentamos el caso del sexto paciente con encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos contra neurexina-3 α , que tuvo una buena respuesta al tratamiento corticoideo. Es importante considerar esta nueva diana antigénica en pacientes jóvenes o de mediana edad con encefalitis autoinmune.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalmau J *et ál.* (2008). “Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies”. *Lancet Neurol.* Dec;7(12):1091-8.
2. Venkatesan A *et ál.* (2013). “International Encephalitis Consortium.. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium”. *Clin Infect Dis.* Oct;57(8):1114-28.
3. Leypoldt F *et ál.* (2015). “Autoimmune encephalopathies”. *Ann N Y Acad Sci*; 1338: 94–114.
4. Gresa-Arribas N *et ál.* (2016). “Human neurexin-3 α antibodies associate with encephalitis and alter synapse development”. *Neurology.* Jun 14;86(24):2235-42.

27.- N°: 00310

SÍNDROME OVERLAP HEPATITIS-C Y HEPATITIS AUTOINMUNE: UN CASO ATÍPICO

Yarce Bustamante, Óscar¹; Navas Romo, Ana María²; Molina Alcaide, Juan Eduardo³; López Montero, María Estíbaliz⁴; Santamaría Ossorio, Manuel⁵; Jurado Roger, Aurora⁶

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

1. Licenciado en Medicina y Cirugía, MIR-4 Inmunología, UGC Alergia e Inmunología.

2. Licenciada en Biología, Especialista en Inmunología, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

3. Licenciado en Biología, Especialista en Inmunología, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

4. Técnico Especialista de Laboratorio, UGC Alergia e Inmunología.

5. Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Inmunología, UGC Alergia e Inmunología.

6. Doctora en Medicina y Cirugía, Especialista en Inmunología, UGC Alergia e Inmunología.

Autora de Correspondencia: Ana María Navas Romo. ananavasromo@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una mujer en edad pediátrica con hepatitis C crónica de transmisión vertical en seguimiento por la unidad de digestivo, acude a revisión rutinaria con dolor abdominal ocasional y persistente. Sin vómitos ni diarrea, ni pérdida de peso o apetito. Sin tratamiento actualmente para la hepatitis, catalogada como mala respondedora. Se interconsulta con infecciosos, donde refieren que no conocen casos de hepatitis C crónica activa con dolor.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se solicita hemograma, bioquímica y analítica de autoinmunidad rutinaria, que históricamente había resultado negativa. Los parámetros bioquímicos (glucosa 90 mg/dL, urea 22 mg/dL, creatinina 0,56 mg/dL, bilirrubina 1,1 mg/dL, proteína C reactiva 1,9 mg/dL) resultan dentro de la normalidad, estando los niveles de enzimas hepáticas típicamente elevados (aspartato aminotransferasa 380 U/L, alanina aminotransferasa 398 U/L, glutamiltransferasa 249 U/L y fosfatasa alcalina 667 U/L). El hemograma resulta normal (hemoglobina 12,5 g/dL, leucocitos $4,40 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos $2,32 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, monocitos $0,57 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos $1,27 \cdot 10^3/\mu\text{L}$, plaquetas $140 \cdot 10^3/\mu\text{L}$). La inmunoquímica muestra un aumento del nivel de IgG plasmático (5220 mg/dL). La autoinmunidad revela, anticuerpos anti-nucleares negativos, anticuerpos anti-LKM, anti-LC1 y anti-músculo liso positivos (**Figuras 1 y 2**). La tinción débil de los túbulos renales y fuerte del lobulillo hepático, respetando los hepatocitos próximos a la vena centrolobulillar es compatible con la coexistencia de

anti LKM débil y anti-LC1 fuerte. Los anticuerpos anti-LKM aparecen a título 1:40 y los anti-LC1 aparecen a título 1:160 y son característicos de la hepatitis autoinmune tipo 2. Los anticuerpos anti-músculo liso aparecen a título 1:320 y son característicos de la hepatitis autoinmune tipo 1. Se solicita nueva analítica inmunológica para confirmar resultado y se programa biopsia hepática.

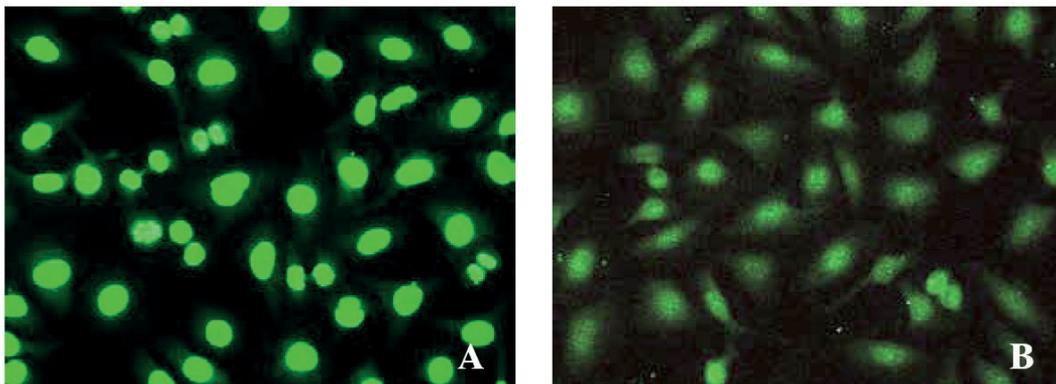


Figura 1. *Inmunofluorescencia indirecta para la detección de anticuerpos anti-nucleares de tipo IgG (ANA) en células Hep-2. Control positivo (A). Suero de la paciente (B). El resultado de la inmunofluorescencia indirecta es negativo para la presencia de ANA en el suero de la paciente diluido a 1:80.*

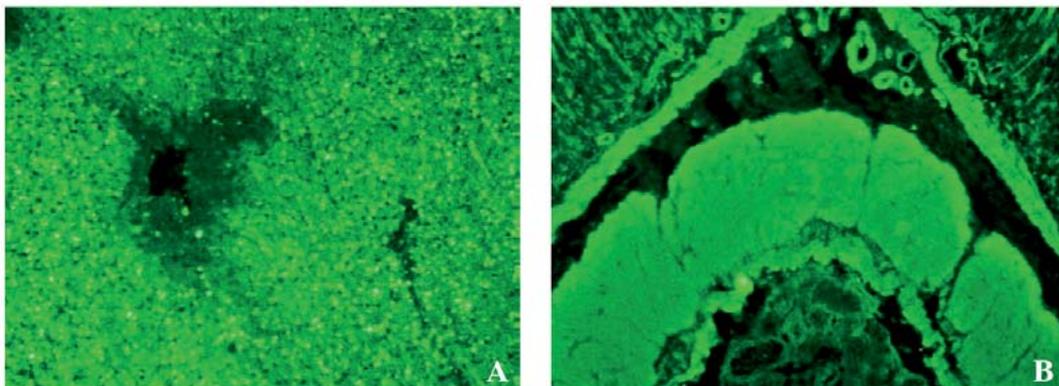


Figura 2. *Inmunofluorescencia indirecta para la detección de anticuerpos anti-LKM, anti-LC1 y anti-músculo liso de tipo IgG en corte histológico de triple tejido de rata (estómago, riñón e hígado). El resultado de la inmunofluorescencia indirecta es positivo para la presencia de anti-LKM, anti-LC1(A) y anti-músculo liso (B) en el suero de la paciente.*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hepatitis vírica con fenómenos autoinmunes asociados.

JUICIO CLÍNICO

Se amplía estudio para confirmar sospecha. La biopsia hepática muestra moderada-focalmente severa actividad necroinflamatoria portal, periportal y lobulillar. Ampliación fibrosa portal, con septos y distorsión arquitectural. Presencia de rosetas hepatocitarias.

Las alteraciones histológicas encontradas son, por tanto, compatibles con hepatopatía crónica en estado pre-cirrótico por virus de la hepatitis C, con hallazgos superpuestos de hepatitis autoinmune sobreañadida.

La analítica inmunológica muestra una elevación en el título de anticuerpos anti-LKM (1:80) y anti-LC-1 (1:640) mediante inmunofluorescencia indirecta. Al ampliar estudio con perfil hepático determinado mediante dot-blot, se confirma la presencia de anticuerpos anti-LKM-1, anti-LC1 y anti-F actina. El diagnóstico resulta ser síndrome overlap hepatitis-C y hepatitis autoinmune tipo 1 y 2.

COMENTARIO FINAL

La hepatitis autoinmune fue la primera enfermedad hepática para la que se demostró la existencia de una intervención terapéutica efectiva. Sin embargo, actualmente sigue siendo un reto clínico tanto por su difícil diagnóstico como por su manejo. Dos son las razones de esta aparente contradicción: primero, la hepatitis autoinmune es una enfermedad relativamente rara; y segundo, se trata de una patología heterogénea, que a veces aparece asociada a otras patologías como la cirrosis biliar primaria, la esteatohepatitis o la hepatitis vírica, entre otras (1).

El síndrome overlap hepatitis-C hepatitis autoinmune, se caracteriza por presentar hallazgos clínicos, inmunológicos e histológicos de ambas enfermedades. La definición de criterios diagnósticos y la determinación de una intervención terapéutica efectiva para los pacientes que presentan síndrome overlap resulta tremendamente complicado (2). En esta paciente el diagnóstico se complica aún más por el hallazgo simultáneo de anticuerpos propios de la hepatitis autoinmune tipo 1 y de la hepatitis autoinmune tipo 2. Para diagnosticar el síndrome overlap como entidad independiente es necesario confirmar la co-existencia de ambas enfermedades individualmente. La realización de controles periódicos de autoanticuerpos resulta esencial, especialmente cuando se trata de pacientes en edad pediátrica con estas características.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Association for the Study of the L. (2015). "EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis". *J Hepatol.* 63: 971-1004.
2. Rosen D, Chu J, Morotti R et al. (2015). "Hepatitis C Virus-Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome in an Adolescent". *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 61: e7-9.

28.- Nº: 00312

LESIÓN DESMIELINIZANTE PSEUDOTUMORAL COMO DEBUT DE UN TRASTORNO DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA, ASOCIADO A CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Esteve Cols, Clara¹; Presas Rodriguez, Silvia²; Martínez Gonzalez, Maria³; Ramo-Tello, Cristina⁴; Martínez Cáceres, Eva M^{a5}; Quirant Sánchez, Bibiana⁶

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.

1. Licenciada en Farmacia. Residente de segundo año de Inmunología. Servicio de Inmunología.

2. Licenciada en Medicina. FEA Neurología. Servicio de Neurología.

3. TEL de Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.

4. Doctora en Medicina. FEA Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.

5. Doctora en Medicina. Jefe Servicio Inmunología. Servicio de Inmunología.

6. Licenciada en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología.

Autora de correspondencia: Bibiana Quirant Sánchez. bquirant.germanstrias@gencat.cat

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 62 años que acudió a urgencias por pérdida de fuerza en hemicuerpo derecho y alteración del lenguaje de 2 semanas de evolución. No refería antecedentes médicos de interés y no tomaba medicación de forma crónica.

EXPLORACIÓN FÍSICA Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la exploración neurológica se observó una leve disfasia y paresia facio-braquio-crural derecha. Un TAC cerebral mostró una lesión hipodensa insular izquierda, de posible etiología tumoral. La RM cerebral (**Figura 1**) mostró una extensa lesión ocupante de espacio, periventricular, frontotemporal izquierda. La RM medular y los potenciales evocados visuales fueron normales.

Se realizó estudio de LCR con citología e inmunofenotipado en el que no se observaron células linfoides atípicas sugerentes de proceso linfoproliferativo maligno. El estudio de bandas oligoclonales (BOC) fue negativo.

El estudio de Ac anti-nucleares evidenció la presencia de un patrón de múltiples puntos nucleares a título 1/1280, y un patrón citoplasmático sugestivo de Ac anti-mitocondriales. En la ampliación del estudio sobre triple tejido de rata e inmunoblot, se confirmó la presencia de Ac anti-M2 y Ac anti-sp100. Estos resultados eran compatibles con una cirrosis biliar primaria (CBP) en fase asintomática, dado que los niveles de fosfatasa alcalina eran normales (112 U/L [30-120]) y la paciente no mostraba manifestaciones clínicas.

Se inició tratamiento con metilprednisolona (1g/24h) durante 3 días, que fue necesario repetir por

ausencia de mejoría. Ante la falta de respuesta a la corticoterapia se decidió realizar un PET-metionina C11 cuyo resultado no sugería origen tumoral de la lesión.

A los 6 meses del debut de la clínica, la paciente acudió de nuevo a urgencias por empeoramiento neurológico en contexto de infección respiratoria. En la exploración neurológica se observó un mayor déficit motor en hemicuerpo derecho, dificultad para el lenguaje y confusión.

Una nueva RM (**Figura 2**) mostró una disminución del tamaño de la lesión inicial pero también la aparición de 2 nuevas lesiones de aspecto inflamatorio que afectaban regiones profundas (diencéfalo y ganglios basales). Además, se detectó una hiponatremia grave de 117 mmol/L [136-146], compatible con un síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH). Por estos 2 motivos se solicitaron Ac anti- aquaporina 4 (AQP4) que resultaron positivos. El resto del estudio autoinmune en suero: Ac anti-receptor N-metil-D-aspartato (NMDAr), anti-receptor GABA tipo B, anti-LGII i anti-CASPR2 y anti-AMPA fueron negativos.

En paralelo, se observó una alteración de enzimas hepáticas con perfil colestásico: Fostatasa alcalina 254 U/L [30-120], GOT/AST 46 U/L [5-32], GPT/ALT 40 U/L [5-33] y GGT 154 U/L [0-38]

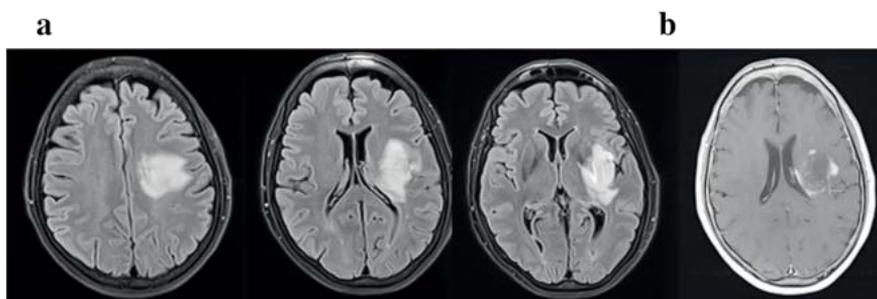


Figura 1. RM cerebral inicial (18/05/2016). Secuencias T2/FLAIR muestran una lesión ocupante de espacio, periventricular, frontal izquierda con extensión inferior hacia el lenticular y la ínsula de aproximadamente 34 x 24 x 43 mm (APxTxCC) (a). Secuencia T1 con gadolinio que evidencia un realce predominantemente anular e irregular, con un componente central que muestra a su través estructuras pequeñas vasculares de aspecto venoso que se dirigen hacia el ventrículo (b).

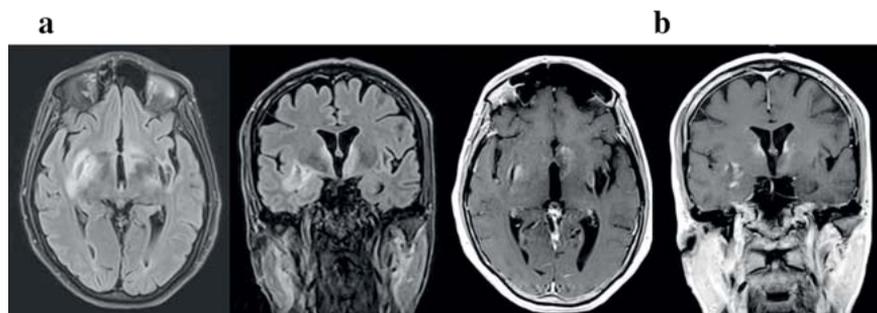


Figura 2. RM cerebral (20/12/2016). Secuencias T2/FLAIR que muestra una lesión periventricular entorno al tercer ventrículo de predominio en hemisferio izquierdo, y otra lesión a nivel de ganglios basales derechos con afectación subcortical y efecto de masa sobre el uncus hipocampal (a). Secuencia T1 con gadolinio muestra la captación de contraste de las nuevas lesiones (b).

y niveles de inmunoglobulinas de IgG 1645 mg/dl [700-1400], IgA 136 mg/dl [30-400] e IgM 243 mg/dl [40-230].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los hallazgos de la neuroimagen plantearon el diagnóstico diferencial entre lesión desmielinizante pseudotumoral, lesión tumoral glial atípica, o menos probablemente linfoma cerebral primario.

Por la presencia de autoanticuerpos relacionados con una posible CBP en el suero de la paciente, el análisis citológico e inmunofenotipado de LCR negativo para linfoma, y el PET-metionina no sugestivo de glioma, se optó por considerar que la lesión era de naturaleza desmielinizante. Se procedió a la observación clínica y no se realizó biopsia cerebral.

La paciente empezó a mejorar progresivamente, pero a los 6 meses empeoró clínica y radiológicamente. En esta RM se observaron lesiones de características inflamatorias bilaterales localizadas en regiones profundas (diencefalo y ganglios basales). Esta topografía conjuntamente con un SIADH, hizo sospechar que se tratara de un trastorno del espectro de la Neuromielitis óptica (NMOSD) por lo que se solicitaron Ac anti-AQP4 en suero, que confirmaron este diagnóstico.

JUICIO CLÍNICO

- Trastorno del espectro de la Neuromielitis óptica (NMOSD) diagnosticado gracias a la positividad de los Ac anti-AQP4.
- CBP pre-sintomática detectada mediante el estudio de autoinmunidad.

COMENTARIO FINAL

Las lesiones pseudotumorales son aquellas que, clínica y radiológicamente, parecen tumores, pero histológicamente, no lo son. Plantean un reto diagnóstico y son motivo frecuente de biopsia cerebral. La presencia en la paciente de autoanticuerpos sugestivos de CBP nos llevó a sospechar que estábamos ante un proceso desmielinizante autoinmune, dado que la CBP se asocia con otras enfermedades autoinmunes frecuentemente (1,2) y a la buena respuesta terapéutica con corticoides.

Es muy poco frecuente que la Neuromielitis óptica (NMO) o el espectro de trastornos NMO se manifiesten como una lesión pseudotumoral cerebral (3) por lo que pocas veces se plantea el diagnóstico diferencial con ello, si bien se ha reportado un caso asociado a Ac anti-AQP4 (4).

Debido al empeoramiento clínico de la paciente 6 meses más tarde y la presencia de nuevas lesiones en la RM, de localización periependimaria y periventricular del tercer ventrículo, -zonas de distribución típica de los canales de AQP4 (5)- junto a la detección de un SIADH (de conocida correlación con la positividad de Ac anti-AQP4), sospechamos que la paciente tenía un NMOSD. La positividad de estos autoanticuerpos nos permitió realizar el diagnóstico preciso. La lesión pseudotumoral asociada a NMOSD es de muy baja incidencia (6).

Desde el punto de vista terapéutico, tras el segundo episodio requirió metilprednisolona, plasma-

féresis y finalmente inmunosupresor con ciclofosfamida endovenosa que consiguió controlar el cuadro clínico. Debido a la presencia de perfil colestásico, presencia de Ac anti-M2 y Ac anti-p100 así como la elevación de IgG e IgM se inició Ácido Ursodesoxicólico 750 mg/día como tratamiento de la CBP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wakatsuki T, *et ál* (2000). “Sjögren’s syndrome with primary biliary cirrhosis, complicated by transverse myelitis and malignant lymphoma”. *Intern Med.* 39:260-5.
2. Anantharaju A, Baluch M y Van Thiel DH. (2003). “Transverse myelitis occurring in association with primary biliary cirrhosis and Sjogren’s syndrome”. *Dig Dis Sci.* 48:830-3.
3. Wingerchuk DM, *et ál.* (2015). “Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders”. *Neurology.* 85:177-89.
4. Larraitz Aragon Iruquieta, *et ál* (2016). ¿Síndrome Overlap? Cirrosis Biliar Primaria y Neuromielitis óptica. *Immunología clínica. Casos clínicos en Autoinmunidad III.* Grupo español de Autoinmunidad (GEAI). Sociedad Española de Inmunología (SEI).
5. Juryńczyk M, *et ál.* (2017). “Brain lesion distribution criteria distinguish MS from AQP4-antibody NMOSD and MOG-antibody disease” *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 88:132-13.
6. Hyun JW, *et ál.* (2017). “Deep gray matter atrophy in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis” *Eur J Neurol.* 24:437-445.

29.- Nº: 00313

SEROLOGÍA POSITIVA TRANSITORIA PARA CELIAQUÍA EN PACIENTE CON DÉFICIT DE IgA

Ionescu, DF¹; Magriz Tascón, I²; Madany Al-Kheder, E³; Romero Chala, S⁴; García-Trujillo, JA⁵; Cámara Hijón, C⁵; Fernández Pereira, L⁶

Complejo Hospitalario de Cáceres. Unidad de Inmunología Clínica. Cáceres.

1. *Licenciada en Medicina. Residente 1^{er} año.*

2. *Licenciada en Farmacia. Residente 4^o año.*

3. *Licenciado en Medicina. Residente 3^{er} año.*

4. *Doctora en Biología, F.E.A.*

5. *Licenciado en Medicina. F.E.A.*

6. *Doctor en Medicina. Coordinador.*

Autor de correspondencia: Luís Fernández Pereira. luis.fernandezp@salud-juntaex.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 21 años en seguimiento desde los 7 años en consulta de Inmunología por déficit de IgA. Antecedentes familiares: Madre y hermano con antecedentes de alergia a gramíneas y hongos. Padre sano. Ninguno tiene déficit de IgA.

Antecedentes personales: Embarazo y parto normales, lactancia materna, calendario vacunal completo sin reacciones secundarias. En la infancia varios episodios de otitis y sinusitis. No neumonías, ni gastroenteritis. Alergias a gramíneas, cacahuete y soja.

A los 15 años de edad coincidiendo con astenia y pérdida de peso de 3 kg en 6 meses, sin diarrea ni otros síntomas asociados, en la analítica se objetivan anticuerpos tipo IgG específicos de celiaquía positivos (ver abajo). Se amplió estudio con endoscopia digestiva alta, siendo norma. Biopsia de mucosa antral y duodenal sin alteraciones relevantes. No presentaba incremento de linfocitos intraepiteliales y el inmunofenotipo no era sugerente de enfermedad celíaca. El paciente experimenta a lo largo de los dos años siguientes normalización paulatina de los anticuerpos sin dieta restrictiva de gluten así como desaparición de la sintomatología clínica, recuperando el peso perdido. Hasta la actualidad, tras 5 años de seguimiento, el paciente permanece asintomático con anticuerpos específicos de celiaquía negativos, realizando dieta normal con gluten.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma y coagulación sin alteraciones. Bioquímica, función tiroidea sin alteraciones.

Proteinograma: normal.

Inmunoglobulinas: IgG 1250 mg/dl [600-1700], IgA <6 mg/dl [70-400], IgM 78 mg/dl [40-230],

IgG1 714 mg/dl [490-1280], IgG2 421 mg/dl [150-640], IgG3 92 mg/dl [20-110], IgG4 9 mg/dl [8-140]

Poblaciones linfocitarias: Linfocitos T totales (CD3) 78.74 % [55.00-83.00], Linfocitos T totales (CD3) abs 1651 cél/μL [700-2100], Linfocitos T (CD4) 63.45 % [28.00-57.00], Linfocitos T (CD4) abs 1339 cél/μL [300-1400], Linfocitos T (CD8) % 13.03 [10.00-39.00], Linfocitos T (CD8) abs 275 cél/μL [200-900], Linfocitos B (CD19) abs 271 cél/μL [100-500], Linfocitos B (CD19) 12.91 % [6.00-19.00], Células NK 6.79 % [7.00-31.00], Células NK abs 142 cél/μL [90-600], Cociente CD4/CD8 4.8695 [1.0-3.6], Linfocitos totales (T+B+NK) 98.44%.

FENOTIPO CÉLULA B (% sobre células B)	
MEMORIA (CD19+/CD27+)	32.9
CD19/CD27+/IgD-/IgM-	14.25
CD19+/CD27+/IgD-	18.67
CD19+/CD21lo/CD38 lo	5.18
TRANSICIONALES (CD19+/IgM++/CD38++)	8.58
PLASMABLASTOS (CD19+/IgM-/CD38++)	1.29
FENOTIPO CÉLULA T (% sobre células T)	
CD3+/CD45RA+	37.66
CD3+/CD45RO+	50.65
CD4+/CD45RA+	31.26
CD4+/CD45RO+	58.5

Autoinmunidad: Serología negativa frente: AMA, ASMA, LKM, CP, FI, ICA, INSULINA, IA2, GAD, antiTPO, antiTG, antiTSI, Ac anti IgA 1.6 U/L.

Estudio genético de haplotipos: HLA DQ A1*05 y DQ B1*02 positivo, HLA DQ 8 negativo.

Endoscopia digestiva alta: Exploración normal. Enteroscopia por capsula: normal.

Biopsia gástrica de antro: ausencia de actividad inflamatoria, microorganismos o metaplasia intestinal. Biopsia de duodeno: sin alteraciones morfológicas relevantes, no se aprecia incremento de linfocitos intraepiteliales. Ausencia de microorganismos.

Inmunofenotipo biopsia intestinal: Linfocitos totales LIE 4.88 [0-10], Linfocitos intraepiteliales (CD 103+) 95.72 % [>90], LT gamma-delta 15.39 % [0-16], Células NK-like (CD 3-) 33.08% [>8].

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Ante la clínica de astenia y pérdida de peso y la serología a títulos altos de anticuerpos antitransglutaminasa IgG (superior a 10 veces lo normal) y antiendomiso IgG, en paciente con susceptibilidad genética; nuestra sospecha diagnóstica fue de enfermedad celíaca. Sin embargo, para nuestra sorpresa la gastroscopia y la biopsia de mucosa antral y duodenal fueron negativas lo que nos dejó con el diagnóstico de enfermedad celíaca potencial. En el seguimiento posterior, la negativización



Pruebas	03.08.16	19.08.15	12.09.14	14.01.14	3-01.13	27.09.12	1.02.12	21.11.11	25.10.11	3.11.09
TRGIgG	2.7	5.7	13	67	96	75	49	75	129	1
EMAIgG	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo 1:10	Positivo 1:40	Positivo 1:10	Positivo 1:80	Positivo 1:160	Positivo 1:320	
AGADG	2.2	3.2	6.3	16	18	15	10	11	14	

Tabla 1. Niveles de Anticuerpos asociados a celiaquía: TRGIgG Anticuepos anti-Transglutaminasa IgG. U/mL [0-7], AGADG Anticuepos antiGliadina Deaminada IgG U/mL [0-7], ambos mediante Unicap 250 Phadia (Thermofisher), EMA IgG anticuepos anti Endomisio IgG (IFI Menarini).

de la serología nos plantea un caso de positividad transitoria de anticuerpos específicos para celiaquía tipo IgG en paciente con déficit selectivo de IgA y HLA DQ2.

JUICIO CLÍNICO

Déficit selectivo de IgA y positividad transitoria de los autoanticuerpos tipo IgG específicos de celiaquía.

COMENTARIO FINAL

La deficiencia selectiva de IgA es la inmunodeficiencia primaria más común con una incidencia de 1/163 nacidos vivos en España (1). El 37% de los pacientes con déficit selectivo de IgA asocian fenómenos o enfermedades autoinmunes como Diabetes Mellitus tipo I, Celiaquía, Tiroiditis de

Hashimoto, Lupus Eritematoso Sistémico, Vitíligo, etc (2). Se ha descrito una mayor prevalencia de déficit selectivo de IgA en los pacientes con enfermedad celíaca en comparación con la población general (6). El examen histopatológico y inmunofenotípico de las biopsias de mucosa antral y duodenal, sigue teniendo un papel fundamental para el diagnóstico de enteropatía. En casos seleccionados, con clínica clara y en paciente con susceptibilidad genética (haplotipos HLA- DQ2 o DQ8). puede no ser necesario para el diagnóstico de certeza. (4,5)

Se ha descrito la aparición transitoria o incluso fluctuante de anticuerpos asociados a celiaquía en individuos que nunca llegan a desarrollar la enfermedad. En un estudio realizado en EEUU en una cohorte de 1339 adolescentes con genotipo susceptible para celiaquía y con seguimiento durante 20 años, 66 desarrollaron anticuerpos específicos para enfermedad, confirmándose el diagnóstico de enfermedad celíaca. Sin embargo 46 presentaron serología positiva sin criterios de enfermedad. De estos 46, en 21 casos se negativizaron los anticuerpos de manera espontánea, sin dieta libre de gluten. La mayor parte de los pacientes que presentaban serología positiva la desarrollaron durante la infancia sobre todo antes de los 10 años (3). Sin embargo dicho estudio está realizado mediante anticuerpos anti-Transglutaminasa IgA, por lo que está perdiendo los casos asociados a déficit de IgA.

En otro estudio realizado en niños con Diabetes Mellitus tipo I, el 14.5% (n=65) desarrolló anticuerpos frente a celiaquía (a títulos bajos), de ellos el 58% (n=38) presentaban la enfermedad mientras que en el 42% (n=27) los anti TRG disminuyeron espontáneamente llegando a la negativización total en el 23% (n=15), a pesar de estar sin dieta. Los autores sugieren por ello que en ausencia de síntomas se adopte una actitud conservadora sin realizar dieta ni biopsias en pacientes con diabetes, con seguimiento serológico, de hecho solo realizaron biopsia a 7 de estos casos transitorios (una de las limitaciones del estudio) y ésta fue normal en 2 casos (7).

Nuestro paciente presentaba 2 factores de riesgo para celiaquía: déficit selectivo de IgA y HLA DQ2. Desarrolló anticuerpos específicos de celiaquía a título muy alto y se mantuvieron positivos durante 3 años hasta su completa desaparición en ausencia de dieta libre de gluten. Curiosamente los anti-Gliadina Deaminada IgG solo se elevaron levemente. La biopsia intestinal fue rigurosamente normal.

La presencia de anticuerpos positivos debe ser interpretados con precaución en pacientes de riesgo asintomáticos y valorar según las circunstancias la indicación de biopsia antes de dar un diagnóstico y una dieta de por vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Pereira LF, Sapiña AM, Arroyo J, Viñuelas J, Bardají RM, Prieto L. Prevalence of selective IgA deficiency in Spain: more than we thought. *Blood*. 1997 Jul 15; 90(2):893.
2. Singh K1, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2014 Feb;13(2):163-77.
3. Liu E, Dong F, Barón AE, Taki I, Norris JM, Frohnert BI, Hoffenberg EJ, Rewers M, High incidence of Celiac Disease in a Long-term Study of Adolescents With Susceptibility Genotypes, (2017), doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.002. Epub ahead of print

4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I.R, Mearin M.L, Phillips A, Shamir R., Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Melegeman European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *JPGN* 2012; 54:136-160.
5. Miranda Díaz M, Alinso Romero L, De Castro Ochoa M, Millán Jiménez A. Enfermedad celíaca nuevos criterios diagnósticos. *Vox Paedriatica* 2012; XIX (2):28-33.
6. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. *Gut* 1998; 42: 362-365.
7. Castellaneta S1, Piccinno E2, Oliva M3, Cristofori F3, Vendemiale M2, Ortolani F2, Papadia F2, Catassi C4, Cavallo L5, Francavilla R3. High rate of spontaneous normalization of celiac serology in a cohort of 446 children with type 1 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care*. 2015 May; 38(5):760-6.

30.- Nº: 00314

ENCEFALOMIELITIS PARANEOPLÁSICA. CARCINOMA ENDOBRONQUIAL NEUROENDOCRINO DE CÉLULA PEQUEÑA.

Quesada Moreno, Alba¹; Aparicio Hernández, M^a Belén²; Pérez Garrido, Laura³

Complejo Universitario de Salamanca. Salamanca.

1. MIR 4º año Reumatología.

2. Facultativo Especialista de Área. Laboratorio Autoinmunidad.

3. MIR 3º año Reumatología.

Autora de correspondencia: Belén Aparicio Hernandez. belenapa@movistar.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 61 años, remitido al Servicio de Medicina Interna por presentar mareo de 15 días de evolución, diario, sin giro de objetos, que no se modifica de intensidad y que sólo aparece al incorporarse o al iniciar la marcha. No presentaba hipoacusia, ni acúfenos, ni cortejo vegetativo acompañante. No tenía cefalea ni otra focalidad neurológica. Presentaba inestabilidad para la marcha progresiva de 15 días de evolución. Disnea de 3 meses de evolución para mínimos esfuerzos con leve progresión a lo largo del tiempo pero no refería dolor torácico ni palpitaciones, tos o hemoptisis. Sin fiebre. No se detectó hipoglucemias.

ANTECEDENTES PERSONALES Y/O FAMILIARES

No padece alergias medicamentosas. Hábitos tóxicos: exfumador y exbebedor importante hasta hace 3 años. Miocardiopatía dilatada de origen enólico. Fibrilación Auricular permanente. Hepatopatía alcohólica en seguimiento por el Servicio de Aparato digestivo. Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus tipo 2. Vida basal limitada, presenta dificultad para la deambulación por amputación de 1º, 2º y 3º dedos de pie derecho y 4 últimos dedos de pie izquierdo, debido a una isquemia arterial crónica de miembros inferiores. Catarata en el ojo derecho con ceguera completa secundaria. Lesiones pulmonares en el 2006 (Estudio vía clínica cáncer de pulmón. TAC torácico: sin hallazgos).

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Presión arterial: 152/94 mmHg. Pulso: 100 lpm. Saturación de oxígeno O₂: 94%

Consciente y orientado. Bradipsíquico. Disminución del nivel de atención. Bien hidratado. Eupneico. Hábito asténico. Lesiones generalizadas de rascado.

Cabeza y Cuello: No Ingurgitación yugular, no bocio ni adenopatías

Aparato cardiovascular: Ritmo cardíaco sistólico irregular a 75 lpm, sin soplos. Murmullo vesicular disminuido con algún crepitante seco inspiratorio en hemitórax derecho.

Abdomen: hepatomegalia.

Extremidades Inferiores: no edemas, no signos de Trombosis Venosa Profunda. Amputación 1º, 2º y 3º dedos de pie derecho y 4 últimos dedos de pie izquierdo.

Exploración neurológica: Isocoria y normorreactividad pupilar. Probable paresia de RE ojo derecho (difícil valoración por ceguera y catarata ipsilaterales. No nistagmo. Fuerza y sensibilidad superficial conservadas en extremidades. No disartria, no dismetría, no disdiadocinesia. Marcha atáxica.

TAC Cerebral: sin alteraciones, se descarta lesión estructural en cerebro y cerebelo.

Hemograma: Sin alteraciones. No signos de anemia ferropénica o de proceso crónico.

Bioquímica: Parámetros dentro de la normalidad: glucosa, urea, creatinina, iones, urato, calcio.

Marcadores cardíacos y enzimas musculares: valores dentro de la normalidad. Función endocrina: T4 Libre: 1.98ng/dL (0.4-1.9) y TSH: 1.4 µU/mL (0.27-4.2). Vitamina B12: 683.1 pg/mL (211-946) y Folato >20ng/mL (3-17.5).

Proteinograma sérico: la albumina se encuentra ligeramente descendida 3.97 g/dL (4.3-5.1) y las gamma globulinas levemente elevadas 1.83 g/dL (0.6-1.1).

Marcadores tumorales: CEA, 5.43 (0-4.7ng/mL), CYFRA 21.1, 5.64 (0-3 ng/mL), beta-2 microglobulina 3.63 (1.09-2.53ng/mL), CA 19.9, Antígeno Prostático Específico dentro de la normalidad.

Estudio de coagulación: TP: 40% (70-120), TTPA: 45.9 seg (27-40), fibrinógeno: 397 mg/dL (130-400).

Serología luética y VIH negativos.

Estudio neuromuscular: polineuropatía sensitivo-motora axonal grave.

Laboratorio Autoinmunidad: Se solicita estudio de Anticuerpos Onconeuronales en suero y líquido cefalorraquídeo del paciente:

1.- Se realiza Inmunoblotting de antígenos recombinantes: se estudiaron Ac anti-Anfifisina, anti-CV2/CRMP5, anti-PNMA2 (Ma2/Ta), anti-Ri, anti-Yo y anti-Hu, dando una banda positiva anti-Hu. Un resultado positivo siempre debe ser confirmado por dos técnicas diferentes, dado el impacto que supone su presencia para el diagnóstico del paciente.

2.- Tras obtener un resultado positivo para Ac anti-Hu, se procede a montar inmunofluorescencia indirecta (IFI) en cerebelo de primate con una fluorescencia clara en los núcleos de las neuronas del estrato granuloso y molecular (**Imagen 1**) que podrían ser anticuerpos anti-Hu/Ri a título alto, se confirma mirando el plexo mientérico en el corte de intestino de mono como un Ac anti-neuronal Anti Hu, el título aproximado de este anti-Hu positivo es >1/1280. (**Imagen 2**).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Neoplasia pulmonar: Se solicita TAC Toraco abdominal: Se aprecian adenopatías patológicas mediastínicas e hiliares izquierdas. Masa en Lóbulo pulmonar superior izquierdo de 3,5 cm compatible con neoplasia primaria broncopulmonar. Existe otra tumoración en Lóbulo superior Derecho de 2,5 cm que sugiere neoplasia sincrónica, sin poder descartar origen metastásico (**Imagen 3**).

Se realiza Broncoscopia: el informe anatomopatológico se informa como frotis de fondo hemorrágico.

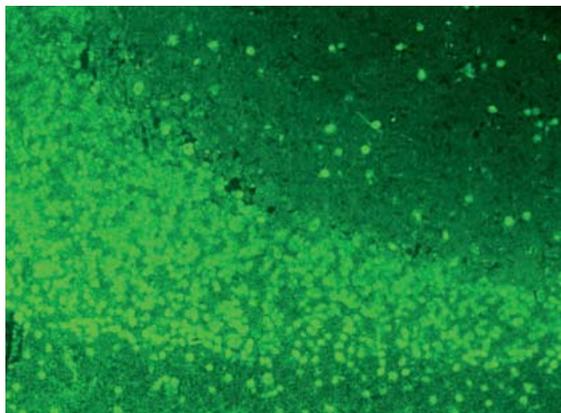


Imagen 1. Cerebelo de Mono. Dilución 1/10 (20x). Fluorescencia aumentada. Núcleos positivos en Estrato Granuloso, y dispersos por el Estrato Molecular, posible Hu/Ri con un título estimado alto. Mirando en intestino de mono podremos ver si se trata de un Hu o un Ri.

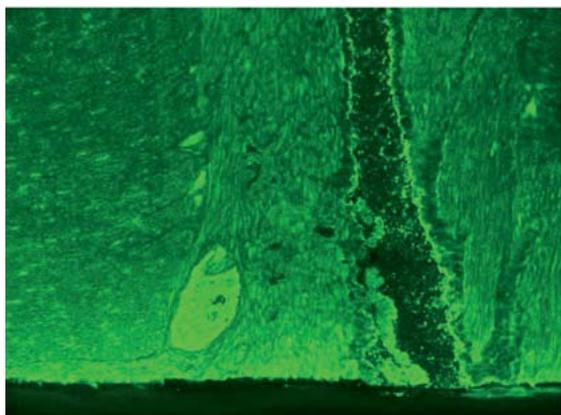


Imagen 2. Intestino de Mono. Dilución 1/10 (20x). Fluorescencia aumentada. Plexo mientérico positivo (abajo, centro izq.) entre las capas de músculo liso del intestino. Característico, junto con el patrón observado en cerebelo de mono, de anticuerpos anti-Hu. Título >1/1280.



Imagen 3. TAC Toraco abdominal: Se aprecian adenopatías patológicas mediastínicas e hiliares izquierdas. Masa en Lóbulo pulmonar superior izquierdo de 3,5 cm compatible con neoplasia primaria broncopulmonar. Existe otra tumoración en Lóbulo superior Derecho de 2,5 cm que sugiere neoplasia sincrónica, sin poder descartar origen metastásico

Ataxia cerebelosa: Para descartar lesiones estructurales cerebrales o cerebelosas (Metástasis de neoplasia pulmonar o carcinomatosis) se realiza: Resonancia Magnética Nuclear (RMN) Craneal: No se aprecian lesiones ocupantes de espacio intracraneales ni focos de captación patológica de contraste.

Ataxia sensitiva: Para filiar la etiología sensitiva, se solicita analítica para descartar posible etiología tóxica, metabólica o infecciosa. Ya que el paciente entre sus antecedentes tiene una diabetes mellitus tipo 2, se determinan también Vitamina B12 y folato se encuentran dentro de la normalidad.

JUICIO CLÍNICO

Encefalomielitis Paraneoplásica. Carcinoma Endobronquial Neuroendocrino de Célula Intermedia (variante microcítico).

COMENTARIO FINAL

La evolución del paciente no es buena, con empeoramiento de la clínica neurológica. No se aprecia mejoría con tiamina La exploración neurológica diaria con alternancia de la sintomatología, por inatención del paciente. Dos semanas después, la exploración demuestra alteración de todas las modalidades de sensibilidad. Con alteración de la sensibilidad superficial y profunda (vibratoria), discriminación táctil y grafoestesia. Dismetría en dedo-nariz y en extremidades inferiores en prueba talón-rodilla. Reflejos rotulianos disminuidos y Ataxia de la marcha. La paciente comienza tratamiento con Quimioterapia: 3 ciclos Carboplatino más Etopósido con mejoría de la clínica neurológica.

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNPn), son un conjunto de manifestaciones del sistema nervioso (SN) de etiopatogenia desconocida, que están relacionadas con la presencia de una neoplasia maligna y que no se deben a la invasión directa ni metástasis del tumor. Son poco frecuentes, afectan a menos del 1% de los pacientes con cáncer ¹. El diagnóstico se confirma mediante la detección de anticuerpos específicos, denominados anticuerpos onconeuronales (AON).

Ante la sospecha de un Síndrome nervioso Paraneoplásico (SNPn), debemos buscar la presencia de estos anticuerpos AON en el suero y/o el LCR ². La ausencia de Ac específicos no descarta que el síndrome sea paraneoplásico, ya que los mismos síndromes pueden presentarse con y sin anticuerpos. Normalmente, se detectan en suero, pero en ocasiones pueden estar presentes en LCR y ser indetectables en suero (anti-Tr y anti-NMDAR). En nuestro caso fueron positivos en suero y LCR.

El diagnóstico de SNP se considera seguro, probable o posible en función de los criterios que vinculan el trastorno neurológico con la respuesta inmunológica y el tumor; por lo que es necesario establecer la relación entre los síntomas neurológicos, la presencia de un AON y el cáncer (periodo inferior a 3 años). La Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) recomienda realizar pruebas de imagen en búsqueda de la neoplasia oculta y si no se evidencia, repetir los estudios cada

6 meses durante 4 años, ya que el 70-80% de los pacientes con estos anticuerpos será diagnosticado a raíz de ellos ³.

Los Anticuerpos anti Hu (ANNA-1) son los más frecuentes y estudiados, su antígeno es una familia de proteínas de unión al RNA con un peso molecular de 35-40 kDa localizados en los núcleos y el citoplasmas tanto de las neuronas centrales como periféricas.

Son anticuerpos asociados a neuropatía sensitiva, encefalomiелitis y degeneración cerebelosa y recientemente con encefalitis límbica. Cuando se encuentra estos anticuerpos en pacientes adultos tiene una alta sensibilidad (80%) para SNP en su forma de presentación más habitual, con neuropatía sensitiva periférica. El 80% de los pacientes con síndromes asociados a este anticuerpo presentan carcinoma pulmonar de células pequeñas. Otros tumores asociados pueden ser carcinoma de próstata, de mama, neuroblastoma y sarcoma ⁴. Los pacientes son en su mayoría hombres alrededor de la sexta década, con un mal pronóstico y con una severa e irreversible discapacidad debida a los problemas neurológicos. El tratamiento del cáncer no siempre mejora la función neurológica, pero la estabiliza y limita su progresión ⁵.

La evolución de la mayoría de estos síndromes se describe en la bibliografía de la siguiente forma: un empeoramiento en días o semanas y, posteriormente, una estabilización. Esta evolución correspondería a una fase inicial inflamatoria, seguida de una fase crónica donde el daño neuronal es irreversible (es la evolución típica de los SNP asociados a anticuerpos anti-Hu, anti-Yo y anti-Tr).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. *Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins*. Neurology. 2011 Jul 12; 77(2):179-189
2. Graus F, Dalmau J. *CNS autoimmunity: new findings and pending issues*. Lancet Neurol. 2012 Jan; 11(1):17-9.
3. F Graus, J Y Delattre, J C Antoine, J Dalmau, B Giometto, W Grisold, J Honnorat, P Sillevs Smitt, Ch Vedeler, J J G M Verschuuren, A Vincent, R Voltz, for the Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. *Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1135–1140. doi:10.1136/jnnp.2003.034447.
4. Storstein A, Vedeler CA. *Paraneoplastic neurological syndromes and onconeural antibodies: clinical and immunological aspects*. Adv Clin Chem 2007;44:143-85.
5. De Beukelaar JW, Sillevs Smitt PA. *Managing Paraneoplastic Neurological Disorders*. The Oncologist 2006; 11:292-305.

31.- Nº: 00315

ANTICUERPOS ANTI RO-60 DE NOVO EN PACIENTE CON ANTECEDENTE DE MIASTENIA Y TIMOMA

Oscar Cabrera-Marante¹, María Dolores Pérez Méndez², Marcos Torchia¹, Antonio Serrano³, Estela Paz-Artal³, Daniel Enrique Pleguezuelo Garrote⁴.

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

1. Médico Residente Inmunología.

2. Bióloga Residente Inmunología.

3. Médico especialista en Inmunología.

4. Médico especialista en Inmunología. Unidad de Inmunología Clínica.

Autor de correspondencia: Oscar Cabrera-Marante. ocabreramarante@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 27 años en seguimiento en nuestra consulta de Inmunología por infecciones de repetición. Fue diagnosticada a los 20 años (2010) de Miastenia Gravis con afectación inicial en párpado izquierdo y siendo tratada inicialmente con Piridostigmina. Desde 2015 la sintomatología afecta a ambos párpados y asocia debilidad en brazos y piernas, por lo que se agrega al tratamiento Prednisona 10mg diarios e Imurel 1-0-0,5. En el primer estudio realizado por Neurología los anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (anti-R-Ach) fueron negativos motivando estudio de anticuerpos anti-tirosinasa muscular específica (anti-MuSK) que también resultaron negativos. Ante el cuadro clínico compatible con Miastenia Gravis seronegativa, se realizó despistaje de la presencia de otros autoanticuerpos para identificar una enfermedad autoinmune sistémica que cursara con esta forma de presentación. Se realizó estudio de autoanticuerpos mediante la técnica BioPlex 2200 (Bio-Rad, Hercules, California, EEUU) descartando la presencia de anticuerpos anti-Nucleares (ANA), anticuerpos anti-Antígenos Extraíbles del Núcleo (anti-ENAs) y anticuerpos anti-Fosfolípido (anti-Beta-2-Glicoproteína-I IgG, IgM, IgA y anti-Cardiolipina IgG, IgM e IgA). En el marco de estas investigaciones se solicitó tomografía computarizada (TC) de tórax en la que se observó hiperplasia tímica. En este tiempo comienza a padecer las infecciones que detallamos en el siguiente apartado, con agravamiento de la clínica de astenia con cada episodio infeccioso, por lo que se realiza timectomía el 01/06/2016. En la anamnesis realizada no destacan episodios infecciosos en la infancia ni adolescencia ni otra clínica sugerente de autoinmunidad. Hace años fue evaluada en Hematología por hallazgo de neutropenia leve recuperada espontáneamente y que no asocia temporalmente con incidencia de infecciones. Es portadora en heteroci-

gosis de mutación en gen de Protrombina sin precisar profilaxis ni haber padecido eventos trombóticos.

Interrogada por la incidencia de infecciones, comienza a padecer amigdalitis de repetición en número de 1-2 al mes desde mayo de 2014. Ha padecido sinusitis en dos ocasiones, dos infecciones de orina y en 2016 una gastroenteritis sin causa epidemiológica que la justifique. Para estos cuadros de infecciones suele requerir ciclos de antibióticos vía oral y en algunos casos ingreso hospitalario en Urgencias con administración vía intravenosa. En junio de 2016 realizamos estudios de inmunidad humoral encontrando cifras normales de IgG, IgA e IgM y subclases de IgG e IgA. Las subpoblaciones linfocitarias T y el perfil de linfocitos B de memoria tampoco presentaron alteraciones. Las pruebas vacunales tras inmunización con Pneumo23 y Diftavax fueron normales. En este momento solicitamos nuevo estudio de anticuerpos anti-R-Ach, ANA mediante BioPlex e inmunofluorescencia indirecta (IFI) y batería de anti-ENAs (BioPlex), resultando nuevamente negativos. Ante la ausencia de hallazgos patológicos en la analítica de la paciente y por continuar con infecciones, decidimos iniciar tratamiento durante 6 meses con vacuna polibacteriana de mucosas en fórmula personalizada Bactek vía perlingual, obteniendo una disminución en el número y duración de las infecciones que persiste hasta hoy (marzo de 2017).

En agosto de 2016 la paciente presentó empeoramiento progresivo en forma de cansancio generalizado de predominio en miembros inferiores, aumento de ptosis con agravamiento por la tarde-noche, sin clínica respiratoria. Dado que no logran mejoría clínica con la optimización del tratamiento inmunosupresor y sintomático (ajuste limitado por la mala tolerancia a corticoides y a Piridostigmina) deciden ingreso en Planta para tratamiento inmunomodulador con inmunoglobulinas vía intravenosa (IGIV) a dosis de 2g/kg (25g/día durante 4 días) que consigue mejoría franca de la ptosis y desaparición de la clínica de astenia.

El día posterior a la finalización del ciclo de IGIV solicitan un nuevo estudio de anti-R-Ach, ANA y batería de anti-ENAs resultando positivos por primera vez los anticuerpos Anti-Ro60 mediante BioPlex siendo el resto de autoanticuerpos negativos (anti-DNA, anti-Ro52, anti-La, anti-RNP68, anti-RNP, anti-RNP-A, anti-Sm, anti-Sm-RNP, anti-Cromatina, Anti-TOPO-I/Scl-70, Anti-Jo-1/HRS, anti-Ribosomal-P). La IFI continuó siendo negativa en células HEP-2 (Inova Diagnostics, Inc, San Diego, EEUU).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dada la incidencia de infecciones repetidas en una paciente con clínica autoinmune compatible con Miastenia Gravis y extirpación de timoma realizamos despistaje de Síndrome de Good. Esta entidad asocia a las alteraciones mencionadas linfopenia B absoluta e hipogammaglobulinemia y aunque suele presentarse en torno a la quinta década de la vida, las series de casos publicadas describen una amplia variabilidad en la edad de diagnóstico.

Pese a no encontrar linfopenia B ni hipogammaglobulinemia en nuestra paciente, dada la presencia de amigdalitis de repetición y conociendo que algunos casos de Síndrome de Good no presentan una marcada alteración inmunológica hasta años tras la detección del timoma, procedimos a realizar estudio de subpoblaciones B de memoria y estudio de respuesta vacunal con Pneumo23 y Diftavax que resultó en una excelente respuesta.

Nuestra reacción inicial a la detección de anticuerpos anti-Ro60 en la paciente fue valorar la posibilidad de que la Miastenia Gravis seronegativa diagnosticada fuera en realidad una enfermedad autoinmune diferente. Como disponíamos de un histórico de varios resultados negativos, siendo la determinación más reciente dos meses anterior, pusimos en duda el resultado, que confirmamos repitiendo la determinación con la misma muestra y aprovechando la presencia en nuestro laboratorio de una alícuota de suero extraída dos días antes del ingreso y tratamiento con IGIV, realizamos otra determinación de anti-ENAs mediante BioPlex que resultó rigurosamente negativa para anti-Ro52, anti-Ro60 y cualquiera de los autoanticuerpos estudiados.

En resumen, confirmamos que antes del ingreso la paciente era negativa para anti-Ro60 y que cinco días después la determinación era positiva. Como la paciente había recibido 100g de IGIV como tratamiento inmunomodulador nos preguntamos si los anticuerpos anti-Ro60 podrían haber sido transferidos de forma pasiva con la medicación recibida, Plangamma (Grifols, España), que se obtiene a partir de plasma humano de donantes de la Comunidad de Madrid y que contiene en torno a un 98% de IgG diluida al 5%.

Para demostrar nuestras sospechas, analizamos un vial del mismo lote de Plangamma que recibió la paciente mediante BioPlex e IFI. El resultado fue la detección de anticuerpos anti-Ro60 en el producto de IGIV, por lo que consideramos que la determinación en la paciente estaba artefactada por la administración de IGIV, arrojando un falso positivo secundario al tratamiento y dejando nuevamente a la paciente en el cajón de sastre de la Miastenia Gravis seronegativa.

JUICIO CLÍNICO

- Infecciones de repetición en una paciente con antecedente de timoma extirpado.
- Falso positivo secundario al tratamiento con Inmunoglobulinas Intravenosas.

COMENTARIO FINAL

El presente caso nos ha servido para demostrar la presencia de autoanticuerpos anti Ro en un preparado de IGIV. Realizamos una revisión de la literatura científica en la que encontramos un único artículo publicado en revistas indexadas en el que se demostró la presencia de anticuerpos Anti-Ro en pacientes tratados con IGIV¹. Aunque no hemos

observado sintomatología clínica atribuible en nuestra paciente, consideramos que es preciso realizar un estudio con un mayor número de casos en el que se pueda evaluar la incidencia de sintomatología y detección de autoanticuerpos en pacientes tratados con IGIV. Otra conclusión que puede obtenerse de este caso es que debemos poner en duda los resultados positivos de autoanticuerpos de isotipo IgG en pacientes que se encuentran bajo tratamiento con IGIV, y más aún si la dosis utilizada es inmunomoduladora. Por último recomendamos que si fuera necesario realizar determinaciones de autoanticuerpos en estos pacientes, las muestras deberían ser extraídas con la mayor separación posible de la última infusión de IGIV.

AUTOACS NO ÓRGANO ESPECÍFICOS

Ac. Anti Nucleares-Screening MultiPlex	Negativo
Ac. Anti DNA-Screening MultiPlex	3.0
Ac. Anti SSA/Ro	Negativo
Ac. Anti SSA/Ro52	Negativo
Ac. Anti SSA/Ro60	Negativo
Ac. Anti SSB/La	Negativo
Ac. Anti RNP	<0.2
Ac. Anti RNP-A	<0.2
Ac. Anti RNP 68	<0.2
Ac. Anti Prot. Centromérica B	Negativo
Ac. Anti TOPO-I/SCL-70	Negativo
Ac. Anti JO-1/HRS	Negativo
Ac. Anti Ribosomal P	Negativo
Ac. Anti Sm	Negativo
Ac. Anti SM-RNP	Negativo
Ac. Anti Cromatina	Negativo
Ac. Anti Mieloperoxidasa (Multiplex)	Negativo
Ac. Anti Proteinasa 3	Negativo

17/06/16

AUTOACS NO ÓRGANO ESPECÍFICOS

Ac. Anti Nucleares-IFI	Negativo
Ac. Anti Nucleares-Screening MultiPlex	Positivo
Ac. Anti DNA-Screening MultiPlex	1.0
Ac. Anti SSA/Ro	Positivo
Ac. Anti SSA/Ro52	Negativo
Ac. Anti SSA/Ro60	Positivo
Ac. Anti SSB/La	Negativo
Ac. Anti RNP	0.4
Ac. Anti RNP-A	0.40
Ac. Anti RNP 68	<0.2
Ac. Anti Prot. Centromérica B	Negativo
Ac. Anti TOPO-I/SCL-70	Negativo
Ac. Anti JO-1/HRS	Negativo
Ac. Anti Ribosomal P	Negativo
Ac. Anti Sm	Negativo
Ac. Anti SM-RNP	Negativo
Ac. Anti Cromatina	Negativo

22/08/16

Figura 1. Cambios en el título de autoanticuerpos en la paciente.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Van Der Molet RE, Hamann D, Jacobs JF, van der Meer A, de Jong J, Kramer C, Strengers PF, van den Meer JW. Anti-SSA antibodies are present in immunoglobulin preparations. *Transfusion* 2015; 55(4): 832-7.

32.- N°: 00316

PACIENTE CON UVEÍTIS ANTERIOR RECURRENTE Y HEMIATROFÍA FACIAL PROGRESIVA

Núñez Garnés, Ana M^{1*}; Calleja Antolín, Sara²; Avendaño Monje, Carmen Luz³; García Ruiz de Morales, José M²

Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE).

1. Médico Residente en Inmunología de 4º año. Sección de Inmunología.

2. Médicos Especialistas en Inmunología. Sección de Inmunología.

3. Médico Residente en Inmunología de 3º año. Sección de Inmunología.

Autora de correspondencia: Ana M^o Núñez Garnés. angarnes@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 74 años derivada desde el Servicio de Oftalmología por cuadro de uveítis anterior recurrente en ojo derecho (OD), acompañado de la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) positivos.

Entre los antecedentes personales destacaban, alergia a estreptomocina, neomicina y gentamicina. Hipertensa (HTA). Lumbalgia crónica. Osteoporosis. Síndrome depresivo.

Recibía tratamiento de forma habitual con amlodipino-olmesartán, paroxetina, ácido acetilsalicílico y raloxifeno.

En la anamnesis se registró asimetría facial, con hemiatrofia del lado derecho, que refiere ser progresiva desde su infancia. Alopecia areata, neuralgias de 1ª y 2ª rama del nervio trigémino ipsilateral; dos episodios de accidente isquémico transitorio (inestabilidad, visión borrosa y disartria hacía 5 años, y pérdida de fuerza en extremidad superior derecha y parestesias en hacía 2 años); siendo en ambos el estudio de imagen normal. Hipoacusia neurosensorial bilateral. Úlceras de mucosa oral y vaginal no dolorosas, durante años; gingivitis, xerostomía y xerosis. No fotosensibilidad cutánea, ni fenómeno de Raynaud, ni patología articular inflamatoria. No clínica de enfermedad sistémica. No episodio febril sin foco. No traumatismo ocular previo.

En verano de 2014 sufre episodio de ojo rojo doloroso en ojo derecho (OD), tratado de manera inicial como conjuntivitis sin mejoría. Se diagnostica posteriormente de uveítis anterior a tratamiento con colirio tópico de corticoides, presentando episodios recidivantes en 3 ocasiones hasta Febrero de 2015.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración: atrofia hemifacial derecha desde sien hasta mandíbula, afectando especialmente a ángulo mandibular, bola de Bichat y hemilengua ipsilateral; Oftalmológica en Marzo 2015: OD rojo, con disminución importante de agudeza visual, OD 0.2 (c.e. 0.3), OI 0.6 (c.e. 0.7) y Presión

Intraocular (PIO) OD 23 mmHg [12-20] y OI 15 mmHg; Biomicroscopía ocular (BMA) OD: infiltrados periqueráticos en región inferior, “trace” 0.5 de células en cámara anterior, pigmento cristaloide y catarata nuclear ++. Fondo de ojo: no vitritis; Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) normal; y Angiografía Fluoresceínica (AFG) normal. La exploración oftalmológica no evidencia ninguna alteración inflamatoria añadida, sin presencia de depósitos retroqueráticos, ni sinequias y



Figura 1. Atrofia hemifacial derecha con afectación de región frontal, temporal y mandibular.

sin afectación intermedia o de polo posterior, ni datos de vasculitis retiniana. Destacaba una leve disminución del reflejo pupilar derecho (**Figura 1**).

Pruebas complementarias:

Hemograma: Normalidad, VSG normal.

Bioquímica: Perfil glucémico, renal y hepáticos normal. Proteína C reactiva (PCR), Lactato deshidrogenasa (HLD), Creatinina (CK), Sustancia amiloide A (SAA), Enzima convertidor de angiotensina (ECA), Hormona estimulante del tiroides (TSH) y Tiroxina (T4 libre) en rango de normalidad. Proteinograma normal.

Inmunología: ANA positivos 1/160, anti-DNA negativo, anti-histonas y especificidad antígenos nucleares extraíbles (ENA) (Ro, La, Sm, RNP, centrómero, Scl-70 y Jo-1) negativos. Anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) negativos. Anti-tiroglobulina negativos y anti-microsomales positivos 67.8 UI/ml [0-35]. Anti-desmogleína 1, desmogleína 3 y BP 180 negativos, Anti-unión dermoepidérmica y sustancia intercelular negativos.

Inmunoglobulinas (Ig): IgG 816 mg/dl [700-1600], IgA 366 mg/dl [70-400], IgM 56 mg/dl [40-230] y subclases de IgG normales. Complemento: C3, C4 y CH50 normales.

Quantiferon TB® negativo. HLA-B27 y HLA-B51 negativos. Anti-Mi-2 α , Mi-2 β , TIF1 γ , MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl100, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ y Ro-52 negativos; y PM-Scl 75

en la zona gris. **Anti-NOR 90 positivo** (Ro-52, PDGRF, Ku, PM75, PM100, Th/to, Fib, RP155, RP11, CB, Ca y Scl-70 negativos).

Microbiología: Virus hepatitis B, Virus hepatitis C, Virus inmunodeficiencia humana, sífilis, Brucella, Borrelia, Bartonella henselae, Toxocara canis negativos; Virus herpes simple (VHS) IgG positivo, IgM negativo; Virus herpes zóster (VHZ) IgG positivo e IgM negativo.

PCR Humor acuoso: negativa para VHS 1, VHS 2, VHZ, Citomegalovirus (CMV) y Virus de Epstein-Barr.

Imagen: Tomografía axial computerizada (TAC) de alta resolución (TACAR) de tórax, normal. TAC craneal normal. Resonancia Magnética (RM) y ANGIO-RM craneal, sin hallazgos patológicos. OCT y AFG siempre normales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Causas de Uveítis anterior (Uveítis Anterior Idiopática, Asociadas a Espondiloartropatías, Heterocromía de Fuchs, Sarcoidosis, Infecciosas, ...)

Causas de Hemiatrofia facial (Esclerodermia localizada juvenil, esclerodermia lineal en corte de sable, síndrome de Parry Romberg, lipodistrofias, ...).

JUICIO CLÍNICO

Síndrome de Parry-Romberg (SPR) con afectación ocular (uveítis anterior recurrente ipsilateral).

COMENTARIO FINAL

La uveítis anterior recurrente es una afectación oftalmológica que plantea el diagnóstico diferencial con diversas patologías sistémicas, destacan las uveítis HLA-B27 relacionadas con espondiloartropatías y con uveítis de causa infecciosa. En el caso que presentamos la afectación ipsilateral al proceso de atrofia hemifacial orienta el diagnóstico hacia una entidad sindrómica muy concreta pero de baja prevalencia.

El SPR, es una enfermedad degenerativa rara, de etiología desconocida, caracterizada por una lenta y progresiva atrofia facial unilateral que afecta al tejido celular subcutáneo, cartílago, tejido graso y estructuras óseas subyacentes, que **frecuentemente se solapa con esclerodermia lineal “en golpe de sable”**, aunque presenta características clínicas diferenciadoras.

Los hallazgos clínicos del SPR incluyen (1): Hemiatrofia facial (100%), hemiatrofia contralateral o ipsilateral de brazo, tronco o pierna (20%), Atrofia lingual (25%), anomalías dentales (50%), síntomas mandibulares, trismus (35%), migraña y dolor facial (45%), oculares: enoftalmos, uveítis, anomalías pupilares, heterocromía, miopatía ocular restrictiva; epilepsia (10%); vitíligo, despigmentación pelo o hiperpigmentación (20%).

Una severa afectación ocular se ha asociado en 10-30% de los casos, siendo las más frecuentes enoftalmos, atrofia palpebral, uveítis, vasculitis retiniana, defectos óculo-motores y glaucoma (2).

El caso expuesto presenta clínica cutánea, oftalmológica y neurológica (3).

En el SPR se ha descrito la presencia de ANA en el 50% de los casos (4). No se han descrito previamente casos con la especificidad para anticuerpos anti-NOR90 en esta patología. NOR90 está implicada en la reorganización nucleolar en los cromosomas acrocéntricos (5). Descritos en 1987, asociados principalmente a esclerodermia sistémica (6). Por inmunofluorescencia indirecta de ANA muestran un patrón de tinción nucleolar granular o moteada y tinción punteada de la cromatina en las mitosis. **El 75 % de los pacientes con anti-NOR90 padecen una enfermedad inflamatoria sistémica, un 33% de ellos en el espectro de la esclerodermia (7).**

La afectación ocular es diversa. Se ha descrito heterocromía e iridociclitis, afectación de retina y nervio óptico, vasculitis retiniana, ... (3,8).

El tratamiento debe realizarse en base a las complicaciones, basándose en metotrexato y corticoides (CE). Existe buena respuesta a micofenolato, ciclosporina A y ciclofosfamida, con pocos casos publicados (9,10).

Se inició pauta de MTX 12.5 mg semanal, ácido fólico y Prednisona oral, con control de uveítis pero recurrencia al retirar CE. Con MTX a 15 mg semanales ausencia de brotes de uveítis con dos años de tratamiento.

El SPR es poco frecuente, pero forma parte del diagnóstico diferencial de uveítis. El hallazgo de la especificidad Anti-NOR 90 no ha sido previamente descrito, orientando a una relación inmunopatogénica con la esclerodermia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stone J. Parry-Romberg syndrome. *Pract Neurol*. 2006;6: 185–188.
2. Fea A. M., Aragno V, Briamonte C, Franzone M, Putignano D, and Grignolo F. Parry Romberg syndrome with a wide range of ocular manifestations: a case report. *Fea et al. BMC Ophthalmology* (2015) 15:119.
3. Vix J, Mathis S, Lacoste M, Guillevin R, Neau JP. Neurological manifestations in Parry-Romberg syndrome: 2 case reports. *Medicine (Baltimore)* 2015 Jul 94(28):e 1147.
4. García-de la Torre I, Castellano-Sendra J, Esgleyes-Ribot T, Martínez Bonilla G, Guerrerosantos J, Fritzler MJ. Autoantibodies in Parry-Romberg: a serologic study of 14 patients. *J. Rheumatol* 1995 Jan;22(1): 73-7. *J Rheumatol*. 1995 Jan;22(1):73-7.
5. Chan EK, Imai H, Hamel JC, Tan EM. Human antibody to RNA polymerase I transcription factor hUBF. Molecular identity of nucleolus organizer region autoantigen NOR-90 and ribosomal RNA transcription upstream binding factor. *J. Exp Med* 1991 Nov 1:174(5):1239-44.
6. Rodriguez-Sanchez JL, Gelpi C, Juarez C, Hardin JA. Anti-NOR 90. A new autoantibody in scleroderma that recognizes a 90-kDa component of the nucleolus-organizing region of chromatin. *J Immunol*. 1987 Oct 15;139(8):2579–2584.
7. Karsten Conrad, Werner Schöbler, Falk Hiepe, Marvin J. Fritzler. Autoanticuerpos en Enfermedades Autoinmunes *Sistémicas Guía Diagnóstica* 2008; 123-125.
8. Dawczynski J, Thorwarth M, Koeningsdoerffer E, Schultze-Mosgau S. Interdisciplinary treatment and

ophthalmological findings in Parry-Romberg syndrome. *J. Craniofac Surg* 2006 Nov;17(6):1175-6.

9. Tollefson MM, Witman PM. En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. *J. Am Acad Dermatol* 2007; 56:257-263.

10. Holland KE, Steffes B, Nocton JJ, Schwabe MJ, Jacobson RD, Drolet BA. Linear scleroderma en coup de sabre with associated neurologic abnormalities. *Pediatrics* 2006;117: e132-e136.

33.- Nº: 00318

SÍNDROME PLURIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO III ASOCIADO A DEFICIT SELECTIVO DE IgA.

Magriz Tascón, Irene¹; Ionescu, Daniela Florentina²; Madany Al-Kheder, Eyad³; José Antonio García Trujillo⁴; Fernández Pereira, Luis⁵; Cámara Hijón, Carmen⁶

Complejo Universitario de Cáceres. Unidad de Inmunología Clínica. Cáceres.

1. Licenciada en Farmacia. Residente 4º año.

2. Licenciada en Medicina. Residente 3º año.

3. Licenciado en Medicina. Residente 1º año.

4. Licenciado en Medicina. F.E.A.

5. Doctor en Medicina. Coordinador.

6. Licenciada en Medicina. F.E.A.

Autora de correspondencia: Irene Magriz Tascón. irenemt5@hotmail.com

DESCRIPCION DEL CASO

Varón de 30 años, remitido desde su hospital de zona para descartar hepatitis autoinmune por hipertransaminasemia en un paciente con déficit de IgA.

Antecedentes personales: Embarazo, parto y período perinatal sin incidencias. Tomó lactancia materna. Calendario vacunal completo sin reacciones secundarias. Durante la infancia presentó varios episodios de bronquitis y sinusitis. No refiere neumonías, ni infecciones mucocutáneas o urinarias ni gastrointestinales. Sin embargo sí refiere desde la infancia de 4 a 5 deposiciones diarias con ausencia de moco, sangre o pus. Incluso hizo dieta sin gluten durante unos meses durante la primera infancia. Rinoconjuntivitis estacional y asma bronquial intermitente. Alergia a frutas (melón, plátano, sandía, castaña, melocotón, nuez y avellana). También es alérgico a pólenes y ácaros domésticos en tratamiento con inmunoterapia.

A los 20 años se le diagnostica hipotiroidismo autoinmune, en tratamiento desde entonces con 150 mg/día de Levotiroxina, con un buen control del mismo. 6 años después es diagnosticado de Vitiligo en manos y piernas.

Actualmente presenta algunos catarros banales y amigdalitis que no requieren habitualmente tratamiento antibiótico. Continúa con síntomas alérgicos, sobre todo en primavera. Mantiene 2-3 deposiciones diarias, pero de consistencia normal y sin sangre, moco o pus. No sufre molestias gástricas ni pirosis y, en los últimos meses, presenta urticaria en zonas de flexión y van apareciendo nuevas manchas de vitiligo en manos y piernas. Ha presentado periodos de astenia, resistencia al ejercicio y pérdida de peso. Las transaminasas se han normalizado espontáneamente.

Antecedentes familiares: padre y una hermana con hipotiroidismo. Su otra hermana, melliza, es atópica. Ningún familiar presenta déficit selectivo de IgA.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma: Destaca una Eosinofilia del 9.2% (600)

Bioquímica: En la primera consulta GOT 55 U/L [5-37] y GPT 97 U/L [5-41]. TSH, T4, ACTH y Cortisol en rango de normalidad. En la actualidad, transaminasas en valores normales.

Estudio del complemento: C₃ 78 mg/dl [90-180] y C₄ 15 mg/dl [10-40].

Inmunoglobulinas: IgG 2310 mg/dl [600-1700], IgA < 6.16 mg/dl [70-400] e IgM 117 mg/dl [40-230]. Subclases de IgG con alteraciones en su distribución. (IgG1 1815 mg/dl [490-1280], IgG2 658 mg/dl [150-640], IgG3 201.46 mg/dl [20-110] e IgG4 10 mg/dl [8-140].

Inmunofenotipo linfocitario: CD3 78.39% (975/ μ l) [900-4500], CD4 55.94% (624/ μ l) [500-2400], CD8 15.8% (176/ μ l) [300-1600] con cociente CD4/CD8 3.54 [1-3.6]. CD19 10.59% (132/ μ l) [200-2100]. Células NK 8.48% (106/ μ l) [100-1000]. Los compartimentos memoria B y T no presentan alteraciones significativas

Autoinmunidad: Autoanticuerpos positivos frente Células Parietales (título 1:320) en repetidas ocasiones, anti-TPO (706.6 UI/ml) [0.00-34] y anti-Tiroglobulina (>1000 UI/ml) [0.00-115]. El resto de autoanticuerpos fueron negativos (incluidos los anti-capsula suprarrenal, LKM, ASMA, Actina, AMA, LC1, SLA).

Inmunoalergia: IgE total 963 KU/L, con screening de neumoalergenos y alérgenos alimentarios positivos. Pruebas cutáneas positivas a melón, plátano, sandía, castaña, melocotón, nuez y avellana así como a gramíneas, olivo y ácaros domésticos.

Respuesta a vacunas: Niveles protectores de IgG frente a antígenos vacunales. Anti toxina diftérica 1574 mUI/ml [niveles protectores > 100], anti polisacárido capsular de H. influenza b >9 mcg/ml [niveles protectores > 1], anti polisacárido capsular de neumococo índice >10 [niveles protectores > 1] y anti toxina tetánica >5000 mUI/ml [niveles protectores > 100].

Ecografía abdominal sin alteraciones.

Gastroscopia: Hernia de hiato grado 3. Tránsito intestinal: dilatación focal en esófago distal que origina reflujo gástrico espontáneo. Sin evidencias de gastritis crónica.

Test del aliento negativo

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En este caso se plantea el diagnóstico diferencial con otros síndromes pluriglandulares. La edad de aparición adulta, la ausencia de candidiasis crónica (Tipo 1) o Síndrome de Addison (Tipo2) hace que encaje en el Tipo 3.

JUICIO CLÍNICO

Síndrome Pluriglandular Autoinmune tipo III con hipotiroidismo, vitíligo y anticuerpos anti células parietales a título alto, asociado a déficit selectivo de IgA.

COMENTARIO FINAL

En el SPA ocurre una infiltración linfocitaria de las glándulas endocrinas. Esto conlleva la su destrucción progresiva. No todos los órganos se afectan al mismo tiempo y existe un periodo preclínico en el que pueden detectarse autoanticuerpos. Según los órganos afectados los SPA se clasifican en varios tipos. Tipo 1, debe cumplir al menos dos de estas condiciones: Candidiasis crónica, hipoparatiroidismo o insuficiencia suprarrenal. SPA Tipo 2: insuficiencia suprarrenal (requisito indispensable), enfermedad tiroidea autoinmune y/o diabetes mellitus tipo 1. SPA Tipo 3: enfermedad tiroidea autoinmune y otras enfermedades autoinmunes, exceptuando la insuficiencia suprarrenal autoinmune, el hipoparatiroidismo o la candidiasis crónica. Debe existir, al menos, otra de las siguientes enfermedades autoinmunes: vitíligo, alopecia, anemia perniciosa o diabetes mellitus tipo I. SPA Tipo 4: 2 o más enfermedades autoinmunes específicas de órgano que no cumpla criterios de Tipo 1, 2 ni 3.^[1]

En nuestro caso, el paciente debutó con un hipotiroidismo, y fue años más tarde cuando aparecieron el resto de las manifestaciones clínicas. En el SPA no siempre existen manifestaciones de cada una de las enfermedades del síndrome desde el principio, lo cual dificulta el diagnóstico inicial del mismo, pudiendo aparecer hasta 20 años más tarde. Nuestro paciente no ha desarrollado hasta el momento Gastritis Atrófica ni Anemia Perniciosa, pero presenta de modo persistente anticuerpos anti Células Parietales Gástricas a título alto. En estos pacientes es muy importante la detección de autoanticuerpos en fases tempranas en las que aún no haya una endocrinopatía manifiesta lo que puede permitir a establecer un diagnóstico precoz^[2-4].

El paciente inicialmente nos lo habían derivado para descartar una hepatitis autoinmune. Pero las transaminasas (solo ligeramente elevadas inicialmente) se normalizaron espontáneamente. El estudio autoinmune fue negativo para los autoanticuerpos asociados a hepatitis autoinmune.

El paciente presenta un déficit selectivo de IgA. Este se asocia frecuentemente a enfermedades autoinmunes y alérgicas. En nuestra experiencia los que tienen patología autoinmune no suelen ser alérgicos y viceversa. Sin embargo en este caso si presenta ambos tipos de patología.

Hasta donde nosotros sabemos es el primer caso publicado de Síndrome Plurilandular tipo III asociado a déficit selectivo de IgA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cutolo M1. Autoimmun Rev. 2014 Feb; 13(2):85-9. Autoimmune polyendocrine syndromes.
2. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. "Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens and their applicability in diagnosis and disease prediction". *Endocr Rev* 2002; 23:327-64
3. Anderson MS. "Autoimmune endocrine disease". *Curr Opin Immunol* 2002, 14:760-4
4. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. "Autoimmune polyendocrine syndromes". *N Engl J Med* 2004; 350:2068-79.

GRUPO ESPAÑOL AUTOINMUNIDAD (GEAI)
SOCIEDAD ESPAÑOLA INMUNOLOGÍA (SEI)



Patrocinado por:



9 788469 725719