

INMUNOLOGÍA CLÍNICA CASOS CLÍNICOS AUTOINMUNIDAD

EDITORES

Dra. M B Aparicio Hernández

Dr. J A Martín Oterino

Dra. M J Amengual Guedán

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

Immunología Clínica.
Casos Clínicos
en autoinmunidad

Copyright 2013 de Dra. M. B. Aparicio Hernández - Dr. J. A. Martín Oterino - Dra. M. J. Amengual Guedán

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: Mayo 2013

Depósito legal: B-13533-2013

Editado por: Dra. M. B. Aparicio Hernández - Dr. J. A. Martín Oterino - Dra. M. J. Amengual Guedán

Impreso en Comgrafic, S.A.

Barcelona

Gentileza de Menarini Diagnósticos, S.A.

PRÓLOGO

El constante avance de las ciencias médicas hace necesario mantener una actualización continua y una interacción permanente entre sus diferentes disciplinas. Si es importante disponer de conocimiento teórico básico, no lo es menos comprender la variedad de formas de presentación que las enfermedades autoinmunes pueden adoptar de un paciente a otro.

Al tratarse en algunos casos de procesos de baja prevalencia pero de tanta variedad y complejidad diagnóstica, la información que se presenta en forma de casos clínicos permite referir con gran detalle casos particulares, complementando o pudiendo incluso ser de mayor interés para los profesionales interesados en estas patologías que los estudios de series. El interés por la formación propuesta con este sistema suele estar ligado a la comunicación de hechos y hallazgos no considerados por la metodología de grupos, al abordar síntomas o formas de presentación de baja frecuencia que en muchas ocasiones no quedan reflejados en las guías clínicas o terapéuticas, con evoluciones inesperadas o con respuestas no previsibles en el tratamiento.

Como muestra de la necesaria conjunción de medicina básica, laboratorio clínico y práctica diaria se presenta esta recopilación de interesantes casos clínicos, presentados al lector de forma clara y precisa, incluyendo una breve discusión de cada uno de ellos, que a buen seguro ayudarán a completar nuestra experiencia personal con su lectura.

Dr. JA Martín Oterino
Especialista Medicina Interna

PRÓLOGO

Tengo el placer de ofrecer, la recopilación de interesantes casos clínicos seleccionados del XXXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Inmunología, para formar parte del volumen titulado Inmunología Clínica. Casos Clínicos en Autoinmunidad.

Espero que la iniciativa os parezca interesante y atractiva y os anime para que sea el punto de partida de futuros volúmenes.

Quiero dar las gracias a todos los autores, sin los que no habría sido posible este libro y en especial a los residentes para los que espero sea instructiva la lectura. Doy las gracias al Grupo español de autoinmunidad (GEAI) de la Sociedad Española de Inmunología, por haberme apoyado y colaborado en el proyecto y en especial a la Dra. M^a José Amengual.

Por último quiero expresar mi agradecimiento a la empresa patrocinadora A. Menarini Diagnostics, la cual ha hecho posible este libro.

Dra M^a Belén Aparicio Hernández

Salamanca, 2013

EDITORES Y AUTORES

Aparicio Hernández M^a Belén Laboratorio autoinmunidad. Servicio de Análisis y Bioquímica Clínica. Complejo Asistencial Universitario Salamanca.

Martín Oterino Jose Angel Servicio Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario Salamanca.

Amengual Guedán M^a José Servicio de Laboratorio, Inmunología, UDIAT -CD, Corporació Sanitària i Universitaria. Parc Taulí. Sabadell, Barcelona.

Aceituno-Azaustre Maribel Residente Análisis Clínicos R-2. Licenciada en Medicina. UGC Laboratorio y Alergia. Complejo Hospitalario de Jaén.

Alcalá-Peña María I Licenciada en Biología; especialista en Inmunología; Servicio de Inmunología y Genética; Hospital Infanta Cristina; Badajoz.

Alenda Raquel Licenciada en CC Biológicas. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Alonso-Parada María Licenciada en Medicina, residente de Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna, Hospital Xeral, Vigo.

Arraya Cabezas Mauricio Javier MIR RII Unidad de Inmunología Clínica Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Borrego-Hinojosa Josefa Doctora en Medicina. Facultativo Especialista Nefrología. UGC de Nefrología. Complejo Hospitalario de Jaén.

Bru Noelia Residente de 2º año de Hematología. Servicio de Hematología, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona.

Bureo-Dacal Juan C Lcdo. en Medicina; especialista en Medicina Interna; Servicio de Medicina Interna; Hospital Infanta Cristina; Badajoz.

Calleja-Antolin Sara Médico especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de León. León

Cámara Hijón, Carmen Licenciada en Medicina y Cirugía. FEA Inmunología. Sección de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Carbone Javier Adjunto del Servicio de Inmunología Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Carrasco-Sayalero Angela Licenciada en Farmacia. Especialista en Inmunología. Servicio Inmunología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Carrero-Lérída M^a Jesús Residente Análisis Clínicos R-3. Licenciada en Medicina. UGC Laboratorio y Alergia. Complejo Hospitalario de Jaén.

Castellví Iván Médico Adjunto. Unidad de Reumatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

De la Varga-Martínez Raquel Licenciada en Biología. Residente de 2º año del Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Del Campo-Muñoz Tomás Licenciado en Medicina. Facultativo Especialista Pediatría. UGC Pediatría. Complejo Hospitalario de Jaén.

Dieli Crimi Romina Licenciada en Medicina, Residente de 4º año en el Servicio de Inmunología del Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Escoda Lourdes Facultativo especialista en Hematología. Servicio de Hematología, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona.

Fernández Pereira, Luis Doctor en Medicina y Cirugía. Jefe Sección de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Fernández-Berni Juan J. Doctor en Medicina. Facultativo Especialista. Adjunto del Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Fernández-Cavada-Pollo María J. Residente de cuarto año de Inmunología; Lcda. en Medicina; Servicio de Inmunología y Genética; Hospital Infanta Cristina; Badajoz.

Fernández-Cruz Pérez Eduardo Jefe de la Unidad de Inmunología Clínica Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Fernández-Paredes Lidia Licenciada en Biología. Residente de 2º año en el Servicio de Inmunología del Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Franco-Almada María C Licenciada en Medicina, Residente 2º año. Servicio de Reumatología, Capió-Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Gallego López Antonio Especialista en Inmunología Hospital General Universitario Gregorio Marañón Madrid.

García Jose M. Médico especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de León. León

García Trujillo, José Antonio Licenciado en Medicina y Cirugía. FEA Inmunología. Sección de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

García-Moreno Elena Licenciada en Bioquímica. Residente de 3º año del Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Gelpí Carmen Doctora en Biología. Consultor senior Inmunología. Servicio Inmunología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Guerrero Antonio Doctor en Medicina. Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Departamento de Neurología del Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Hugues Graham Consultant Rheumatologist, Head The London Lupus Centre. Lupus Clinic and Lupus Pregnancy Clinic Hammersmith. Londres, Inglaterra.

Jáimez-Gamiz Laura Doctora en Medicina, FEA de Análisis Clínicos, Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Jimenez Teresa Facultativo especialista en Hematología. Servicio de Hematología, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona.

Jiménez-Escrig Adriano Licenciado en Medicina. Especialista Neurología. Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Juárez Cándido Doctor en Ciencias Químicas. Especialidad en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Julià Germán Licenciado en Biología. Residente 2º año. Especialidad de Inmunología. Servicio Inmunología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Larios Salas, Sandra Licenciada en Farmacia. R1 Inmunología. Sección de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Llorente-Herranz. Milagros Residente 3º año Inmunología. Licenciado en Medicina y Cirugía. Servicio de Inmunología. Hospital de León.

Lozano Alarcón Felipe Licenciado en Medicina. Residente 3º Año Servicio Inmunología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Lozano-Ramos S. Inés Residente de tercer año en Inmunología Licenciada en Biología y Bioquímica, Máster en Inmunología especialidad Médica Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona

Mañosa-Ciria Miriam Facultativa especialista en Gastroenterología Doctora en Medicina Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona

Martínez-Becerra María J Licenciada en Farmacia, Facultativo Especialista. Servicio de Inmunología, Capio-Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Martínez-Cáceres Eva M. Facultativa especialista en Inmunología. Jefa de Servicio de Inmunología Doctora en Medicina Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona

Martínez-Cañamero Antonio Residente Análisis Clínicos R-4. Licenciado en Medicina. UGC Laboratorio y Alergia. Complejo Hospitalario de Jaén.

Martínez-Chamorro Alba Licenciada en Biología, residente de Inmunología, Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Medina Silvia Licenciada en CC Biológicas. Residente 3º año. Servicio Inmunología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Moga Esther Doctora en Medicina, Servicio de Inmunología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Ocaña-Pérez Esther Licenciada en Bioquímica. Doctora Universidad de Cádiz. Facultativo Especialista Inmunología. UGC Laboratorio y Alergia. Complejo Hospitalario de Jaén.

Paredes-Fuentes Abraham J Licenciado en Química, residente de 2º año de Análisis Clínicos, Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Pérez -Del Barrio Pilar Licenciada en Medicina. Facultativo Especialista Nefrología. UGC de Nefrología. Complejo Hospitalario de Jaén.

Rodríguez-Hernández Carmen Doctora en Medicina. Facultativo Especialista. Adjunto del Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Rolando O.Vallansot Residente de 2º año de Hematología. Servicio de Hematología, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España.

Romero-Bueno Fredeswinda Doctora en Medicina, Facultativo Especialista. Servicio de Reumatología, Capiro-Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Sánchez-Ramón Silvia Doctora en Medicina. Médico Adjunto del Servicio de Inmunología del Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Sanz-Martínez María Teresa Licenciada en Bioquímica. Residente 4º Año Especialidad de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Sarmiento Elizabeth Especialista en Inmunología Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Sobre Casas Santiago Jose RIV Inmunología Hospital General Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España

Téllez-Pérez Raquel Licenciada en Farmacia, Residente 2º año. Servicio de Inmunología, Capiro-Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Teniente-Serra Aina Facultativa especialista en Inmunología. Licenciada en Farmacia, Máster en Inmunología especialidad Médica, Pre-Doctoral Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona

Vargas-Pérez María L Lcda. en Medicina; especialista en Inmunología; Servicio de Inmunología y Genética; Hospital Infanta Cristina; Badajoz.

Zubizarreta Irati Licenciada en Medicina. Residente 3º Año Especialidad de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

INDICE CASOS CLÍNICOS

1.- SÍNDROME ANTISINTETASA SIN CLÍNICA DE MIOSITIS.....	Pág. 15
2.- DESAPARICIÓN DE ENFERMEDAD PULMONAR GRANULOMATOSA INTERSTICIAL LINFOCÍTICA DESPUÉS DEL USO RITUXIMAB PARA EL TRATAMIENTO DE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE EN UNA PACIENTE CON INMUNODEFICIENCIA VARIABLE COMÚN.	Pág. 21
3.- MUJER DE 48 AÑOS QUE EVOLUCIONA DE ENFERMEDAD INDETERMINADA DEL TEJIDO CONECTIVO A LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SÍNDROME DE SJÖGREN.	Pág. 27
4.- ANTICUERPOS ANTI-MA2 POSITIVOS EN PACIENTE CON MESOTELIOMA PLEURAL. ...	Page. 31
5.- COMBINACIÓN ATÍPICA DE AUTOANTICUERPOS ASOCIADOS Y ESPECÍFICOS DE MIOSITIS EN UNA MIOPATÍA DE SOLAPAMIENTO.	Pág. 35
6. PRIMER CASO DE HEPATITIS AUTOINMUNE DE NOVO POSTPARTO EN UNA PACIENTE CON UN SÍNDROME OVERLAP ARTRITIS REUMATOIDE-SÍNDROME DE SJÖGREN.	Pág. 39
7.- CASO DE POLINEUROPATÍA DE ETIOLOGÍA NO FILIADA, ASOCIADO A LA DETECCIÓN DE AC ANTI NEURONALES.	Pág. 45
8.- GRANULOMATOSIS DE WEGENER CON ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO FRENTE AL ANTÍGENO CATEPSINA G.	Pág. 53
9.- VARÓN CON DERMATOMIOSITIS CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI TIF1Γ.....	Pág. 57
10.- CASO CLÍNICO DE CIRROSIS BILIAR PRIMARIA CON ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES NEGATIVOS: VALOR PREDICTIVO DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES ESPECÍFICOS.	Pág. 63
11.- DESARROLLO DE ANTICUERPOS ANTI MPO, Y ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS, EN UNA PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (L.E.S.) Y SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO SECUNDARIO.....	Pág. 69
12.- MUJER CON SÍNDROME ANTISINTETASA CON ANTICUERPOS ANTI-JO1 Y ANTI-RO52 POSITIVOS.	Pág. 75
13.- ANTICUERPOS ANTI-MDA5 EN PACIENTE CON DERMATOMIOSITIS AMIOPÁTICA....	Pág. 81
14.- ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y ANTICUERPOS ANTI-CITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS.	Pág. 89
15.- MIELOFIBROSIS AUTOINMUNE PRIMARIA: DESCRIPCIÓN DE DOS CASOS.	Pág. 93
16.- LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EDAD PEDIÁTRICA.....	Pág. 97
17.- GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS (GRANULOMATOSIS DE WEGENER) ASOCIADA A PR3-ANCA, CON FENÓMENO DE RAYNAUD Y NECROSIS ISQUÉMICA EN MANOS Y PIES...	Pág. 101

SÍNDROME ANTISINTETASA SIN CLÍNICA DE MIOSITIS

Raquel de la Varga-Martínez¹, Juan J. Fernández-Berni², Elena García-Moreno³, Carmen Rodríguez-Hernández⁴

(1). Licenciada en Biología. Residente de 2º año del Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

(2). Doctor en Medicina. Facultativo Especialista. Adjunto del Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

(3). Licenciada en Bioquímica. Residente de 3º año del Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

(4). Doctora en Medicina. Facultativo Especialista. Adjunto del Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

CORRESPONDENCIA: Carmen Rodríguez. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Puerta del Mar. Avenida Ana de Viya N°21 CP:11009 Cádiz. carmen.rodriguez.sspa@juntadeandalucia.es

INTRODUCCIÓN

El síndrome antisintetasa (SAS) es una enfermedad infrecuente que se incluye en las polimiositis autoinmunes y que se caracteriza por la presencia de anticuerpos (Ac) antisintetasa (AcAS). Estos Ac son de isotipo IgG y están dirigidos contra las enzimas Aminoacil-tRNA sintetetas. Estas enzimas se encuentran ubicuas en el citoplasma y se encargan de incorporar un aminoácido determinado a los RNA de transferencia (ARNt) específicos. Posteriormente, este ARNt se une a la cadena polipeptídica en los ribosomas en el momento de la traducción celular. Ocho autoanticuerpos antisintetasa han sido identificados hasta la fecha: anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-OJ, anti-EJ, anti-KS, anti-Zo, anti-Ha (Tabla 1).^{1,2}

Las manifestaciones clínicas principales del SAS incluyen: Miopatía autoinmune, enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), artritis no erosiva, fenómeno de Raynaud y fiebre, así como *manos de mecánico* que se caracterizan por lesiones hiperqueratósicas localizadas predominantemente en la región lateral y palmar de los dedos afectados. Es la enfermedad pulmonar intersticial la que condiciona el pronóstico del SAS.¹

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de síndrome antisintetasa asociado a AcAS anti-PL7 con EPID de tipo *neumonía organizada criptogenética*, sin afectación clínica muscular.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 44 años de edad, fumador de unos 20 cigarrillos de tabaco al día desde los 15 años, bebedor ocasional y, como único antecedente personal de interés, brucelosis en 2001. No precisaba medicación habitual.

Acudió a Urgencias del Hospital Universitario Puerta del Mar por presentar disnea de moderados y pequeños esfuerzos de dos meses de evolución, acompañada de tos no productiva, sin fiebre ni

dolor torácico. El paciente no era hipertenso ni diabético ni presentaba dislipemias. En la analítica destacaba la leucocitosis con neutrofilia (15.26×10^3 leucocitos/ μl [$4-11 \times 10^3/\mu\text{l}$], 11.77×10^3 neutrófilos/ μl [$2.00-8.00 \times 10^3/\mu\text{l}$]), aumento de la proteína C Reactiva (PCR) (54.45 mg/L [0-6.0]) y ligero aumento de Alanina aminotransferasa (ALT) (50 U/l [4-31]). En la radiografía de tórax se observaba un patrón intersticial basal bilateral (Figura 1a).

Se le pautó tratamiento antibiótico con Amoxicilina/clavulánico y se derivó al alta con juicio clínico de neumonía adquirida en la comunidad.

Al mes, el paciente vuelve a acudir a urgencias ante la falta de mejoría del cuadro clínico.

Tabla 1: Tipos de anticuerpos anti-sintetasa, especificidades y frecuencia.

NOMBRE	AMINOÁCIDO	FRECUENCIA (%)
Anti-Jo-1	Histidina	10-40
Anti-PL-7	Treonina	5-10
Anti-PL-12	Alanina	<5
Anti-EJ	Glicina	5-10
Anti-OJ	Isoleucina	<5
Anti-KS	Asparagina	<5
Anti-Zo	Fenilalanina	<1
Anti-Ha	Tirosina	<1

EXPLORACIÓN FÍSICA

En la segunda visita a Urgencias, el paciente presentaba buen estado general, estaba bien hidratado y perfundido. Estaba consciente, orientado, colaborador y eupneico en reposo. La auscultación cardiaca era normal y en la auscultación pulmonar se escuchaban crepitantes finos bibasales. En la toma de constantes vitales destacaba una saturación de oxígeno del 91%. El resto de la exploración no mostró hallazgos. El paciente fue ingresado a cargo de Neumología para estudio.

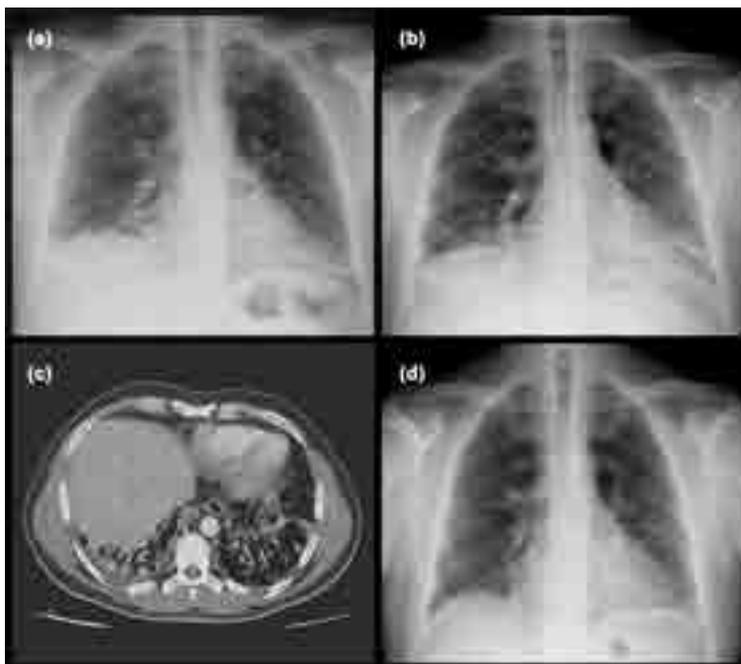
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se plantearon las siguientes entidades en el diagnóstico diferencial:

- Neumonía
- Neoplasia
- Vasculitis
- Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID)

- Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- Enfermedad autoinmune sistémica

Figura 1: EPID asociado a SAS. (a) Radiografía de tórax en la primera visita a urgencias. (b) Radiografía de tórax en la segunda visita a urgencias. (c) Tomografía computarizada de tórax durante el ingreso en Neumología. (d) Radiografía de tórax realizado al mes del diagnóstico, tras tratamiento inmunosupresor.



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la segunda visita a urgencias y durante el ingreso se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

EN URGENCIAS:

En la ANALÍTICA destacaba el aumento de ALT (274 U/l [4-31]), Aspartato aminotransaminasa (AST) (170 U/l [4-31]), Lactato deshidrogenasa (LDH) (526 U/L [135-214]), PCR (86.84 mg/L [0-6.0]) y Factor Reumatoide (231,8 UI/MI [0-14]). Del hemograma, destacaba una marcada eosinofilia ($1.15 \times 10^3/\mu\text{l}$ [$0.04-0.45 \times 10^3/\mu\text{l}$]).

La RADIOGRAFÍA DE TÓRAX mostraba un patrón intersticial basal bilateral, con empeoramiento respecto a la del mes anterior (Figura 1b).

DURANTE EL INGRESO:

TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA DE TORAX: Confirmaba el patrón intersticial bilateral (Figura 1c).

ESPIROMETRÍA: Patrón restrictivo funcional.

ECOCARDIOGRAMA: Normal

FIBROBRONCOSCOPIA Y CITOLOGÍA DE LAVADO BRONCOALVEOLAR: Sin evidencia de células tumorales, descartando patología neoplásica.

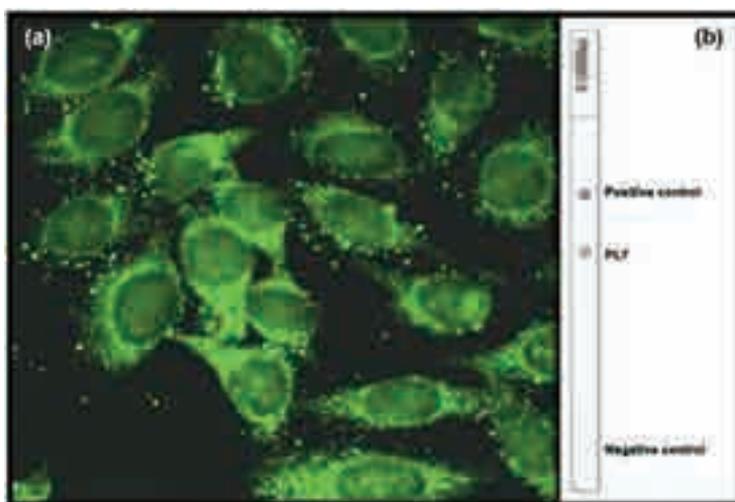
SEROLOGÍA. MICROBIOLOGÍA: Marcadores serológicos de hepatitis A, B y C, y serología de agentes microbianos (*Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, Adenovirus, Fiebre Q), todos con resultados negativos. Con estos datos se descartaron procesos respiratorios infecciosos.

OTRAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS: Marcadores tumorales, niveles de la enzima alfa-1 antitripsina y de la enzima convertidora de angiotensina, resultaron normales.

ESTUDIOS DE INMUNOLOGÍA: Se observó una concentración de IgE total elevada: 275 UI/ml [<100 UI/ml] e IgE específica a ácaros positiva. Estos datos, junto con la eosinofilia, indicaban sensibilización a ácaros del polvo doméstico, ya que el paciente no refería clínica alérgica. Las precipitinas IgG a palomas y *aspergillus* fueron negativas excluyendo así la hipótesis de aspergilosis broncopulmonar alérgica. El ESTUDIO DE AUTOINMUNIDAD por posible vasculitis consistió en Ac anti-nucleares (ANA) y Ac anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA). Ambos Ac fueron negativos mediante inmunofluorescencia indirecta. Sin embargo, se observó una tinción citoplasmática punteada en las células HEP-2 (Figura 2a). Mediante técnicas de dot-blot con antígenos recombinantes se detectaron en el suero del paciente Ac anti-PL7 (Figura 2b). Tras la detección de autoAc anti-PL7 en el paciente, se solicitaron enzimas musculares, observando elevación de la creatinfosfoquinasa CPK (704 U/L, normal <180) y aldolasa (15.3 U/L, normal <12).

BIOPSIA PULMONAR: Se realizó una biopsia pulmonar por toracoscopia que confirmó una EPID de tipo *neumonía organizada criptogénica*.

Figura 2: Anticuerpos anti-PL7. (a) Imagen de los Ac anti-PL7 mediante inmunofluorescencia indirecta sobre células HEP-2. Suero del paciente (1/80), revelado con anti-IgG-FITC Evans (40X). (b) Imagen de Ac anti-PL7 en el paciente mediante dot-blot con antígeno PL7 recombinante (Generic Assays).



Posteriormente, ya enfocado el estudio hacia una polimiositis autoinmune, se le realizó un ELECTROMIOGRAMA que resultó normal, aunque en ese momento el paciente ya había iniciado el tratamiento con corticoides.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Finalmente, el paciente fue diagnosticado como síndrome antisintetasa con Ac anti-PL7 con EPID de tipo *neumonía organizada criptogenética*.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se inició tratamiento durante el ingreso con corticoides (metilprednisolona) en bolos de 500 mg durante 3 días y se le administró un primer ciclo de ciclofosfamida.

Al alta, se pautó prednisona durante 2 meses y ciclos mensuales de ciclofosfamida con controles analíticos mensuales. Tras un mes de tratamiento, en la revisión se observó mejoría clínica y radiológica (Figura 1d).

DISCUSIÓN

El SAS asociado a Ac anti-PL7 (Ac anti-treonil-tRNA sintetasa) se ha descrito en un 2-5% de pacientes. La mayoría de casos se asocian a polimiositis, siendo infrecuente la dermatomiositis. Más del 70% de los pacientes reportados presentan EPID, de debut agudo o progresivo, pudiendo ser la primera o única manifestación clínica. También es frecuente la pericarditis. Sólo el 50% de pacientes tienen afectación articular, *manos de mecánico* o fenómeno de Raynaud.³ El tipo de EPID *neumonía intersticial usual* y valores de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) menores del 45% son parámetros predictivos de deterioro y mal pronóstico.⁴ En general, se ha descrito una evolución favorable al tratamiento. La miositis, en más del 90% de pacientes tratados, remite o mejora, mientras que la EPID experimenta mejoría en 2/3 partes de los pacientes.⁴

De acuerdo con lo descrito en la bibliografía para los SAS con Ac anti-PL7, el paciente presentado mostró como única manifestación clínica una EPID de rápida evolución, sin presentar otras manifestaciones características de SAS. Aunque el paciente no tenía manifestaciones clínicas de miositis, sí existían parámetros analíticos de compromiso muscular, tales como aumento de enzimas musculares (CPK, aldolasa, transaminasas, LDH). El aumento de transaminasas, que también se liberan en daño muscular, ya fue presentado por el paciente en su primera visita a urgencias, aunque fue atribuido a los antecedentes personales de brucelosis, ya que no presentaba ninguna manifestación clínica de hepatopatía.

Una vez descartada la etiología infecciosa y neoplásica en el paciente, y con el juicio clínico de EPID de etiología no filiada, el estudio de Autoinmunidad orientó el diagnóstico hacia una polimiositis autoinmune, aunque este diagnóstico no formó parte del Diagnóstico diferencial inicial. Se había solicitado ANA y ANCA para descartar vasculitis. Ambos Ac fueron negativos, pero se observó un patrón

citoplasmático de tinción sobre las células HEP-2, lo que, en el contexto clínico presentado, motivó la ampliación del estudio a Ac asociados a polimiositis autoinmune. Este estudio reveló la presencia de Ac anti-PL7 (Figura 2a). La biopsia pulmonar confirmó una EPID de tipo *neumonía organizada criptogenética*.

La evolución del paciente, hasta el momento actual, ha sido favorable al tratamiento inmunosupresor con metilprednisolona y ciclofosfamida, como se ha descrito en otros casos de EPID tipo *neumonía organizada criptogenética*.⁵

Como conclusiones, en las polimiositis autoinmunes, los AcAS son biomarcadores que están asociados con fenotipos clínicos determinados.⁶ En el SAS por Ac anti-PL7, la afectación muscular no es tan frecuente como la asociada a Ac anti-Jo1 y puede manifestarse exclusivamente como una neumopatía intersticial. Ante una neumopatía intersticial no filiada, aún en ausencia de sintomatología musculoesquelética y especialmente en paciente joven, se recomienda solicitar enzimas musculares y AcAS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mammen A.L., Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 343-54.
2. Guedán J.A., Avellaneda L.M., Hernández C.R., Protocolos de diagnóstico inmunológico en enfermedades autoinmunes, Sociedad Española de Inmunología, Grupo Español de Autoinmunidad, Ed: Elsevier Doyma 2012; 4: 31-37.
3. Labirua-Iturburu A., Selva-O'Callaghan A., Vincze M., et al., Anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) antisynthetase syndrome: clinical manifestations in a series of patients from a European multicenter study (EUMYONET) and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 206-11.
4. Marie I, Josse S, Decaux O, et al., Clinical manifestations and outcome of anti-PL7 positive patients with antisynthetase syndrome. *Eur J Intern Med* 2013. [Epub ahead of print].
5. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, et al., Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 161-8.
6. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 607-12.

DESAPARICIÓN DE ENFERMEDAD PULMONAR GRANULOMATOSA INTERSTICIAL LINFOCÍTICA DESPUÉS DEL USO RITUXIMAB PARA EL TRATAMIENTO DE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE EN UNA PACIENTE CON INMUNODEFICIENCIA VARIABLE COMÚN

Dr. Mauricio Javier Arraya Cabezas, MIR RII Unidad de Inmunología Clínica (1).

Dra. Elizabeth Sarmiento. Especialista en Inmunología (1).

Dr. Antonio Gallego López. Especialista en Inmunología (1).

Dr. Javier Carbone. Adjunto del Servicio de Inmunología (1).

1) Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La inmunodeficiencia variable común (IDVC) es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por la presencia de hipogammaglobulinemia IgG, asociada a descenso de IgA o IgM, pobre respuesta a inmunización, e infecciones sinopulmonares recurrentes. La etiología es aún discutible, pero el proceso fisiopatológico es bastante claro, identificándose una alteración en la maduración terminal linfocitaria B con la consecuente deficiencia en la formación de anticuerpos (1). En los últimos años se identificaron 5 fenotipos clínicos de IDVC: 1. IDVC sin complicaciones, 2. IDVC con alteraciones autoinmunes, 3. IDVC con infiltración linfocitaria, 4. IDVC predominantemente con enteropatía, 5. IDVC con neoplasia linfóide (1). Si bien existen fenotipos aislados, pueden encontrarse individuos con fenotipos mixtos (1). Dentro del fenotipo de enfermedades infiltrativas linfocitarias existe una complicación inflamatoria pulmonar conocida como enfermedad pulmonar granulomatosa intersticial linfocitaria (EPGIL, del inglés GLILD: GRANULOMATOUS LYMPHOCYTIC INTERSTITIAL LUNG DISEASE), con una prevalencia en torno al 5,4% a 10% de pacientes con IDVC (2), (3), (8). El presente caso describe la evolución de una paciente con IDVC con un fenotipo clínico mixto caracterizado por presentar anemia hemolítica autoinmune (AHAI) refractaria al tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y corticoterapia, que además cursó con EPGIL. Los mecanismos patogénicos implicados en la EPGIL implican predominantemente a linfocitos T. El objetivo de la presentación de este caso es describir la resolución del cuadro de EPGIL tras la administración de un protocolo estándar de terapia con anticuerpos monoclonales anti-CD20 (Rituximab), en un paciente que, por otro lado, no tiene linfocitos B circulantes.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de raza blanca, de 57 años de edad en estudio desde el año 1999 con el diagnóstico de IDVC. El estudio de filiación de la IDVC incluyó: IgG 245 mg/dL, IgM 31 mg/dL, e IgA 11 g/dL, anticuerpos anti polisacárido de neumococo IgG, y anti toxoide tetánico IgG indetectables tras inmunización. El recuento de células B en sangre periférica es <1%.

En el historial cabe destacar que la paciente no presenta alergias de importancia y ningún factor de riesgo cardiovascular asociado. Fue amigdalectomizada a los 8 años, e histerectomizada a los 30 años por fibroadenoma y metrorragias recurrentes. No ha tenido infecciones relevantes salvo un episodio de herpes. Una hermana tiene el diagnóstico de IDVC que cursa con citopenias autoinmunes.

Desde el año 1981 hasta el año 2000 presentó 4 episodios de hematomas espontáneos, recurrentes y autolimitados con trombopenia severa que lleva al diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática recurrente. Los anticuerpos antiplaquetarios eran negativos. Es tratada con corticoides (prednisona) 30 a 60 mg según necesidad en cada episodio. En el año 2000 se realiza TAC que mostraba moderada esplenomegalia y adenopatías retroperitoneales. Desde el año 2004 al 2009 el curso clínico ase complica con varios episodios de AHAI que motivan ingresos hospitalarios. Cursan con test de Coombs positivo (panaglutinina IgG, anti-C3b-, anti-C3d-) y son tratados con altas dosis de corticoides e IGIV a alta dosis. Se decide iniciar tratamiento sustitutivo con IGIV a dosis estándar de 400 mg / kg / 30 días, pese a lo cual se producen nuevos episodios de AHAI. En el año 2004 se le realiza tomografía de control de cuello, tórax y abdomen, evidenciándose 1 adenopatía paratraqueal superior izquierda de 1,8 cm., cambios pleuropulmonares residuales en segmento apical de LSD, y apicoposterior de LSI, imágenes nodulares subpleurales en torno a 1 cm, en LMD, llingula, segmento VI de LII, y segmento VI de LID, e imágenes con patrón en vidrio deslustrado en segmento apico – posterior de LSI, en segmento VI de LII, y segmento VI de LII (**FIGURA 1**), esplenomegalia de 15 cm sin lesiones focales, ligera hepatomegalia sin lesiones focales, adenopatía de 1,2 cm entre vena porta y cava, adenopatías para – aórticas izquierdas, la mayor de 1 cm.. Por la persistencia de estos hallazgos, en el año 2007, para descartar un síndrome linfoproliferativo, se realiza broncoscopia y biopsia de transbronquial sin evidenciar datos histológicos sugerentes de neumonía intersticial linfocitaria. Mediante VATS con toma de muestra de parénquima pulmonar, tanto de LMD y LII, se evidencia un proceso crónico granulomatoso no necrosante de características reactivas, con infiltrado inflamatorio, caracterizado por linfocitos de aspecto maduro, histiocitos epiteloideos que en ocasiones se agrupan formando granulomas mal definidos y abundantes células gigantes de tipo cuerpo extraño. Se establece el diagnóstico de EPGIL. Los datos de EPGIL persisten pese al uso de corticoides para el tratamiento de la AHAI. No asocia clínica respiratoria.

EL año 2009 la paciente presenta un nuevo episodio de AHAI IgG caliente, presentando disnea a moderados esfuerzos, mialgias y malestar general. Datos de laboratorio: Hb de 8,8 g/dL, Hto: 24,4%, grupo sanguíneo "O", Rh (+), con fenotipo RH: C+, c-, E-, e+, coombs directo poli específico positivo, coombs directo anti IgG positivo, escrutinio de anticuerpos irregulares (+), y panaglutiniana en fase coombs positivo en todas las células del panel.

EXPLORACIÓN FÍSICA

El examen físico no presentó ninguna alteración significativa, exceptuando el hallazgo de adenopatías en región esternocleidomastoidea izquierda, con una auscultación cardiaca y pulmonar, normales, y ligera esplenomegalia en la palpación profunda de abdomen.

Figura 1: Tomografía de control de cuello, tórax, evidenciándose 1 adenopatía paratraqueal superior izquierda de 1,8 cm., cambios pleuropulmonares residuales en segmento apical de LSD, y apicoposterior de LSI, imágenes nodulares subpleurales en torno a 1 cm, en LMD, lingula, segmento VI de LII, y segmento VI de LID, e imágenes con patrón en vidrio deslustrado en segmento apico – posterior de LSI, en segmento VI de LII, y segmento VI de LIII.



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los diagnósticos diferenciales iniciales eran el Síndrome de Evans, cuadro caracterizado por anemia y trombopenia autoinmunes, pero la paciente en ningún momento de la evolución presenta ambos eventos de forma concomitante, presentando episodios de anemia sin trombopenia y viceversa de forma aislada.

También se planteó el diagnóstico de sarcoidosis estadio II, debido a los hallazgos radiográficos. Sin embargo, en el contexto de una IDVC el diagnóstico más apropiado es de EPGIL. Tampoco presentó durante su evolución alteración ocular o parotídea, ni eritema nodoso, en MMII, ni tampoco clínica respiratoria asociada, a pesar de los infiltrados pulmonares.

Se realizó estudio de proceso linfoproliferativo, pero se descartó el mismo por presentar estudio de poblaciones linfocitarias normales, además clínicamente la paciente no presentó pérdida de peso o cuadro constitucional relevante ni datos de laboratorio compatibles.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realizó una media de los datos de relevancia más importantes desde el episodio de AHAI hasta

la presente fecha, que se pueden evidenciar en la **TABLA I**.

Dentro del punto de vista inmunológico se pueden resaltar los siguientes datos.

- 1) Linfopenia B: Porcentaje de linfocitos B en sangre periférica menor al 1%.
- 2) Coombs positivo.
- 3) Porcentaje de Linfocitos B de memoria switch (CD19+CD27+IgM-IgD-): 0,7%.
- 4) Alto porcentaje de células TCD4+ (CD38+DR+: 24%) y CD8+ activadas (CD38+: 96%) y CD4+ memoria efectoras (CD45RA-CCR7-: 59%) y CD8+ efectoras (CD45RA+CCR7-: 77%).
- 5) Bajo porcentaje de células T reguladoras CD4+CD25high+ (0.38%).
- 6) No se evidenciaron expansiones significativas en ninguna población linfocitaria sugerentes de síndrome linfoproliferativo.
- 7) Estudio histopatológico y estudio de imagen pulmonar, sugerentes de EPGIL.

TABLA I			
Bioquímica sanguínea			
Variable	Resultado	Unidades	Rangos Normales
Glucosa	93	mg/dL	82-115
ALT	36	U/L	5.0 - 31.0
AST	46	U/L	0.1-1.1
LDH	192	U/L	135 - 214
Creatinina	0.72	mg/dL	0.50-0.90
Filt. Glomerular	> 60	mL/min/1.73m ²	60 - 120
Urea	28	mg/dL	15,0 - 45,0
Inmunoproteínas:			
Valor	Resultado	Unidades	Rangos Normales
IgG en suero	772	mg/dL	650.0 - 1610.0
IgA en suero	< 6,7	mg/dL	90.0 - 497.0
IgM en suero	< 4,2	mg/dL	42.0 - 255.0
Poblaciones Linfocitarias:			
Valor	Resultado	Unidades	Rangos Normales
Células T (CD3+)	94	%	
	963	células/μL	700 - 2100
Células T Helper (CD4+)	69	%	
	694	células/μL	300 - 1400
Células T (CD8+)	23	%	
	232	células/μL	200 - 1200
Células B (CD19+)	1	%	
	10	células/μL	100 - 455
Células LGL /NK	4	%	
	43	células/μL	157
Hemograma			
Variable	Resultado	Unidades	Rangos Normales
Serie Roja			
Hematíes	4.58	10E6/μL	4.00-5.50
Hemoglobina	13,6	g/dL	12.0-16.0
Hematocrito	40,6	%	36.0-47.0
V.C.M.	88,6	fL	80.0-98.0
H.C.M.	29,7	pg	27.0-32.0
C.H.C.M.	33,6	g/dL	32.0-36.0
A.D.E.	13,7	%	11.5-15.0
Serie Plaquetar			
Plaquetas	90	10E3/μL	140-400
Serie Blanca			
Leucocitos:	3.70	10E3/μL	4.00 - 10.00
Neu	67,5	%	42.0 - 73.0
	25	10E3/μL	1.8 - 7.5
Lin	23,6	%	16.0 - 45.0
	0.9	10E3/μL	1.3 - 3.5

Media de los datos de relevancia más importantes desde el episodio de AHAI hasta la presente fecha.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Dados los antecedentes, y el cuadro evolutivo de la paciente, el diagnóstico definitivo es de: IDVC de fenotipo mixto, con citopenias autoinmunes, especialmente AHAI, e infiltrado linfocitario, manifestada como EPGIL.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Debido a la refractariedad de la AHAI a la terapia con corticoides y altas dosis de IGIV, y antes de proceder a una esplenectomía, se decide la administración de Rituximab en dosis estándar, 375 mg/m² de superficie corporal, por 4 semanas. Posteriormente se han administrado otras 3 dosis de Rituximab con intervalo de 6 meses. La terapia sustitutiva con GGIV se mantuvo según lo habitual con lo cual en ningún momento se observó hipogammaglobulinemia IgG tras Rituximab.

A partir de la cuarta dosis la paciente dejó de presentar episodios de AHAI, manteniendo niveles de Hb: en torno a 14,4 g/dL, y Hto de 41,8% con VCM y HCM normales, y plaquetas en torno a 124 000/ mm³. Presentó episodios aislados de leucopenia leve en torno a 3100 cel./mm³, con ligera linfopenia en torno a 900 cel./uL. No se observaron complicaciones infecciosas.

Con respecto a las lesiones pulmonares, se evidenció una importante mejoría con desaparición del infiltrado inflamatorio pulmonar de forma significativa tanto en la placa de tórax (**FIGURA II**) como en la tomografía axial computerizada.

Durante el seguimiento llamó la atención la aparición de hipotiroidismo autoinmune.

Figura 2: En la placa de tórax, se evidenció una importante mejoría con desaparición del infiltrado inflamatorio pulmonar de forma significativa.



DISCUSIÓN

El presente caso describe la evolución clínica de una paciente con IDVC con una presentación atípica sin debut con infecciones sino con proceso autoinmune y datos de EPGIL. Llama la atención la desaparición de EPGIL tras uso de Rituximab como terapia de rescate del cuadro de AHAI en una paciente que no tiene células B circulantes. Se asume que el Rituximab ejerció su acción sobre células B localizadas en tejido linfoide periférico productoras de anticuerpos. Dentro de esta entidad inflamatoria pulmonar se evidencian 2 cuadros específicos que incluyen: 1. Neumonía intersticial linfocítica y 2. Bronquitis o bronquiolitis folicular. Aunque antiguamente se consideraron procesos linfoproliferativos, debido a la hiperplasia linfoide en tejido pulmonar, actualmente se considera un cuadro de inmunodisregulación asociada a la IDVC (3), (4), (5).

Si bien el mecanismo básico de la IDVC es una alteración en la maduración linfocitaria B, se describen alteraciones linfocitarias T, varias de las cuales tiene la paciente incluyendo disminución de linfocitos T reguladores CD4+CD25high+ y un aumento de células efectoras CD4+ y CD8+ que podrían estar implicados en la patogenia del EPGIL (1), (2).

El mecanismo de acción de Rituximab incluye la eliminación de los linfocitos B uniéndose al receptor CD20 y activando el complemento. Este caso aporta información sobre la existencia de mecanismos indirectos reguladores de célula T que se producen con el uso de Rituximab, lo que explicaría la evolución del infiltrado intersticial pulmonar, generando de esta forma la desaparición de dichas lesiones. La mayoría de los linfocitos presentes en el infiltrado pulmonar en GLILD son predominantemente T (6), (7), (8).

BIBLIOGRAFÍA

- 1) C. Cunningham-Rundles, C. Bodian. Common variable immunodeficiency, clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*; 92 (1999) 34–48.
- 2) R.A. Hermaszewski, A.D. Webster. Primary hypogammaglobulinemia: a survey of clinical manifestations and complications. *QJMed*; 86 (1993) 31–42.
- 3) Joon H. Park, Arnold I. Levinson. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clinical Immunology*; 134 (2010) 97–103.
- 4) A.I. Levinson, P.C. Hopewell, D.P. Stites, L.E. Spitler, H.H. Fudenberg. Coexistent lymphoid interstitial pneumonia, pernicious anemia, and agammaglobulinemia. *Arch Intern Med*; 136 (1976) 213–216.
- 5) P.F. Kohler, R.D. Cook, W.R. Brown, R.L. Manguso. Common variable hypogammaglobulinemia with T-cell nodular lymphoid interstitial pneumonitis and B-cell nodular lymphoid hyperplasia: different lymphocyte populations with a similar response to prednisone therapy. *J Allergy Clin Immunol*; 70; (1982) 299–305.
- 6) M.N. Koss, L. Hochholzer, J.M. Langloss, W.D. Wehunt, A.A. Lazarus. Lymphoid interstitial pneumonia: clinicopathological and immunopathological findings in 18 Cases. *Pathology*; 19 (1987) 178–185.
- 7) R.A.Hermaszewski, A.D.Webster. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications *QJ Med*; 86 (1993) 31–42.
- 8) L.J.Mechanic, S.Dikman, C.Cunningham-Rundles. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med*; 127 (1997) 613 617.

MUJER DE 48 AÑOS QUE EVOLUCIONA DE ENFERMEDAD INDETERMINADA DEL TEJIDO CONECTIVO A LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SÍNDROME DE SJÖGREN

Abraham J. Paredes-Fuentes

Licenciado en Química, residente de 2º año de Análisis Clínicos, Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Dirección postal: Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Avenida de las Fuerzas Armadas, 2, 18014, Granada

Dirección electrónica: abrahamjoseparedes@gmail.com

María Alonso-Parada

Licenciada en Medicina, residente de Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna, Hospital Xeral, Vigo

Alba Martínez-Chamorro

Licenciada en Biología, residente de Inmunología, Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Laura Jáimez-Gamiz

Doctora en Medicina, FEA de Análisis Clínicos, Servicio de Análisis Clínicos e Inmunología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

INTRODUCCIÓN

El término enfermedad indeterminada del tejido conectivo (EITC) se emplea para definir a aquellas entidades clínicas que, aún sin cumplir criterios diagnósticos para ninguna de las conectivopatías clásicas, presentan rasgos clínicos y de laboratorio que las sugieren. En un porcentaje no despreciable de casos se produce una evolución hacia una conectivopatía bien diferenciada, y el paso del tiempo permite un diagnóstico de certeza, tal y como demuestran amplios estudios de seguimiento longitudinal [1].

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 48 años, en estudio por EITC desde 1999, que presentó en diversas ocasiones brotes de poliartralgias, episodios de epiescleritis y aftas orales de repetición. En la historia clínica también se recogieron episodios esporádicos de sequedad oral y ocular coincidiendo con los de epiescleritis (2007, 2008, 2011), dudoso fenómeno de Raynaud (2011), así como sinovitis en distintas articulaciones, de aparición brusca y desaparición espontánea, que no dejaron secuela radiológica (2007, 2008). En 2013 acudió a revisión con lesiones eritematosas en dedos, con sensación de quemazón y prurito.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Datos patológicos previos a 2013: anticuerpos antinucleares (ANAs) >1/320 [<1/160] (2007, 2008,

2011), anti-SSA/Ro y anti-SSB/La > 100 U/mL [0-10] (2007, 2008, 2011), anticuerpos anti-U1-RNP 20 U/mL [0-10] (2011), 135.000 plaquetas/ μ L [150.000-410.000] (2011), 880 linfocitos/ μ L [1000-3000] (2011), C3 63 mg/dL [90-180] (2011), C4 11 mg/dL [16-38] (2011), hemoglobina 10.4 g/dL [12-15] (2012).

En 2013, las pruebas complementarias arrojaron los siguientes resultados:

Hemograma y coagulación: parámetros dentro de la normalidad, salvo 880 linfocitos/ μ L [1000-3000].

Bioquímica: parámetros básicos (glucosa, urea, creatinina, iones), perfil hepático, metabolismo lipídico, enzimas musculares, inmunoglobulinas, proteína C reactiva (PCR) y perfil tiroideo dentro de la normalidad. A destacar: C3 72 mg/dL [90-180], C4 11 mg/dL [16-38].

Estudio de autoinmunidad: factor reumatoide y anticuerpos anti-péptido C citrulinado negativos; anticuerpos antinucleares (ANAs) >1/320 (patrón homogéneo/moteado) [<1/160]; anticuerpos anti-DNA nativo, anti-Sm y anti-Scl-70 negativos; anti-U1-RNP 40 U/mL [0-10]; anti-SSA/Ro y anti-SSB/La > 100 U/mL [0-10].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las úlceras orales recurrentes sugirieron inicialmente un posible síndrome de Behçet, aún en ausencia de otros criterios diagnósticos. La presencia de valores elevados de anticuerpos anti-SSA/Ro y anti-SSB/La de forma reiterada (desde 2007), hicieron pensar en un síndrome de Sjögren, a pesar de que la sequedad de mucosas no era del todo clara. La aparición de una leve positividad para anticuerpos anti-U1-RNP (2011) hizo pensar en una enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), pero su presencia a título bajo y junto a la de otros autoanticuerpos permitió descartarla razonablemente. Finalmente, los episodios de úlceras orales y de sinovitis, así como las linfopenias, los títulos elevados de ANAs por inmunofluorescencia indirecta (IFI) y los valores de C3 y C4 bajos de forma reiterada (2007, 2008, 2011, 2013), sugirieron el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES).

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Dada la evolución de la sintomatología y de los resultados de las pruebas complementarias, la paciente, catalogada inicialmente de EITC, fue diagnosticada de LES y síndrome de Sjögren, ya que reunía criterios suficientes. Actualmente, se ha propuesto su derivación a la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

La paciente recibe tratamiento con hidroxicloroquina de 200 mg, a razón de un comprimido diario, y sigue un protocolo de recomendaciones higiénico-dietéticas. Acude semestralmente a consulta para revisión.

DISCUSIÓN

Hasta un 25% de los pacientes que tienen datos clínicos y de laboratorio de enfermedad autoinmune sistémica no satisfacen los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para una conectivopatía específica. Así, el diagnóstico de EITC se basa en la presencia de características clínicas e indicadores inmunológicos que sugieren la presencia de una enfermedad autoinmune sin cumplir criterios suficientes para su diagnóstico [2].

La mayoría de los pacientes (80-99%) son mujeres, con una media de edad de inicio de la enfermedad de entre 32 y 44 años. Las principales manifestaciones clínicas de inicio son artritis (14-86%) y artralgiás (37-80%), fenómeno de Raynaud (33-56%), leucopenia (11-41%), xerostomía (12-36%) y xeroftalmía (7-41%), entre otras (**Tabla 1**). Las pruebas de laboratorio son esenciales, ya que entre un 58 y un 90% de los pacientes presentan ANAs positivos, siendo los anticuerpos anti-SSA/Ro y los anti-RNP los más frecuentes, seguidos de los anti-DNA nativo [3].

En general, un 30% de los pacientes acaba desarrollando una entidad definida dentro de los primeros tres a cinco años de seguimiento, tal y como demuestran diversos estudios. La evolución a LES es la más frecuente (8-21% de los casos), aunque se han descrito casos de pacientes que desarrollaron otras conectivopatías, tales como síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, EMTC, vasculitis sistémica, dermatopolimiositis y artritis reumatoide (**Tabla 2**).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas y serológicas de la EITC [3]

Artralgiás	37-80 %
Fenómeno de Raynaud	33-56 %
Artritis	14-86 %
Leucopenia	11-41 %
Xeroftalmía	7-41 %
Xerostomía	12-36 %
Anemia	16-23 %
Fotosensibilidad	10-24 %
Serositis	5-16 %
Rash malar	6-13 %
Aftas orales	3-27 %
Trombocitopenia	2-33 %

Tabla 2. Evolución de la EITC a entidades definidas durante los cinco primeros años de seguimiento [5]

LES	8-21%
Síndrome de Sjögren	2-18 %
Esclerosis sistémica	4-15 %
EMTC	0.5-3 %
Polimiositis	0.6-2 %

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz M *et al.* Enfermedad mixta del tejido conjuntivo, conectivopatía indiferenciada y síndromes de superposición. *Med Clin (Barc)* 2004; 123(18):712-7
2. Lunardi F *et al.* Undifferentiated connective tissue disease presenting with prevalent interstitial lung disease: case report and review of literature. *Diagn Pathol* 2011; 6:50
3. Mosca M *et al.* Undifferentiated connective tissue diseases: simplified systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2011; 10:256-8
4. Mosca M *et al.* Undifferentiated connective tissue diseases: a new frontier for rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(6):1011-23
5. Mosca M *et al.* Undifferentiated connective tissue diseases. *Autoimmun Rev* 2006; 6:1-4

ANTICUERPOS ANTI-MA2 POSITIVOS EN PACIENTE CON MESOTELIOMA PLEURAL

Silvia Medina¹, Adriano Jiménez-Escrig², Raquel Alenda³, Ángela Carrasco-Sayalero⁴

1. Licenciada en CC Biológicas. Residente 3º año. Servicio Inmunología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
2. Licenciado en Medicina. Especialista Neurología. Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
3. Licenciada en CC Biológicas. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
4. Licenciada en Farmacia. Especialista en Inmunología. Servicio Inmunología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Correspondencia:

*Dra. Ángela Carrasco Sayalero (F.E.A. en Inmunología)
Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar Km 9,1 28034 Madrid.
e-mail : acarrasco.hrc@salud.madrid.org*

INTRODUCCIÓN

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) son un conjunto de manifestaciones del sistema nervioso (SN) relacionadas con la presencia de una neoplasia maligna. Probablemente están mediados por un mecanismo inmunopatogénico, ya que se detectan autoanticuerpos (anticuerpos onconeuronales) en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) dirigidos contra antígenos localizados en las células tumorales y en neuronas de determinadas áreas del SN. La detección e identificación de estos anticuerpos facilita el diagnóstico de SNP y dirige la búsqueda del tumor a diferentes órganos, ya que en ocasiones se asocian con un tumor específico (1).

Los SNP son muy incapacitantes y potencialmente mortales y en ocasiones pueden ser la manifestación clínica más severa en un tumor. Los SNP son poco frecuentes, menos del 1% de los pacientes con cáncer, pero su correcta identificación permite el diagnóstico y tratamiento temprano de una neoplasia en una etapa potencialmente curable (1).

Presentamos el caso de una paciente con un SNP con encefalitis límbica, diencefálica y troncoencefálica secundaria a anticuerpo anti-Ma2 por mesotelioma maligno.

CASO CLÍNICO

Mujer de 65 años de edad, fumadora pasiva sin contacto previo con asbestos, que presentó un cuadro de dos meses de evolución de astenia y debilidad generalizada, sin pérdida de fuerza clara, al cual se ha ido asociando leve inestabilidad para la marcha que se ha exacerbado en los últimos diez días, con tendencia a caer hacia la derecha. Refiere, además, desde hace cinco días, diplopía vertical binocular, sin ptosis parpebral, dolor ocular ni otra sintomatología asociada; y alteraciones

cognitivas con episodios de desorientación y confusión, y comentarios inapropiados e incoherentes.

Ingresó recientemente en Neumología por derrame pleural derecho con disnea, y episodios de fiebre cuantificada en 37.5-38°C, intermitentes y autolimitados. Se realizó una toracocentesis diagnóstica y terapéutica con citología compatible con posible adenocarcinoma (estudios de ampliación en proceso en el momento de ingreso en Neurología).

En la exploración física no mostró datos de interés y en la exploración neurológica se presentó consciente, alerta, orientada y con lenguaje normal. No presentó disartria, alteraciones campimétricas ni diplopía, pero sí visión borrosa en la infraversión de la mirada. Nistagmo horizontal agotable en la dextroversión de la mirada, inagotable en la levoversión; nistagmo vertical en la superversión de la mirada. El V par craneal y pares craneales bajos conservados. Presentó leve asimetría facial, con borramiento surco nasogeniano izquierdo. Fuerza y sensibilidad normales. No disimetrías, marcha con tendencia a la lateralización a la derecha y Romberg positivo con lateropulsión derecha.

Ante la clínica de alteraciones del tronco cerebral en una paciente con un antecedente tumoral, se inició una batería diagnóstica encaminada a descartar invasión metastática en parénquima o meninges, cuadros paraneoplásicos e infecciones.

En la resonancia magnética craneal se aprecia hiperintensidad de señal en mesencéfalo, subtálamos, sustancia gris periacueductal, tálamos, paredes del tercer ventrículo y úlcus de ambos hemisferios, con realce tras administración de contraste (figura 1).

En los exámenes de laboratorio destacó la presencia de hiponatremia (133 mM/L; IR:135-148). El LCR mostró celularidad normal, discreta elevación de proteínas (55.02 mg/dl; IR: 20,00-50,00), aumento de albúmina (32.9 mg/dl; IR: 14-20), de IgG (5.56 mg/dl IR: 2.0-4.0) y de IgM (0.11 mg/dl; IR: 0.0-0.02). El estudio de bandas oligoclonales mostró un patrón en espejo en LCR y suero.

En suero se detectaron por inmunofluorescencia anticuerpos antinucleares (1/320), anticuerpos anticentrómero y anticuerpos antineuronales con patrón sugerente de Ma2 (figura 2). La presencia de anticuerpos anti-Ma2 se confirmó por inmunoblot.

En estudio inmunocitoquímico de la biopsia pleural se demostró la naturaleza mesotelial de la proliferación celular.

Se concluyó que la paciente presenta una encefalitis límbica, diencefálica y troncoencefálica de origen paraneoplásico asociado a mesotelioma pleural con anticuerpos anti-Ma2 positivos.

Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1.5mg/kg/día y paracetamol 1gr cada 8 horas. El tumor se consideró irreseccable y la paciente no subsidiaria de tratamiento activo. El tratamiento con corticoides mejoró la sintomatología encefalítica con mejoría completa del nivel de alerta y estado funcional. Durante el ingreso presentó 3 episodios de radiculopatía por Zoster que se trató con aciclovir.

DISCUSIÓN

Los anticuerpos anti-Ma2 se han descrito en casos de cáncer de pulmón y en tumores de testículo asociados a encefalitis límbicas mesoencefálicas (2,3). Sin embargo, se han reportado muy pocos síndromes paraneoplásicos asociados a mesotelioma pleural.

Figura 1: En la resonancia magnética craneal se aprecia hiperintensidad de señal en mesencéfalo, subtá- mos, sustancia gris periacueductal, tálamos, paredes del tercer ventrículo y ulcus de ambos hemi- campos, con realce tras administración de contraste .

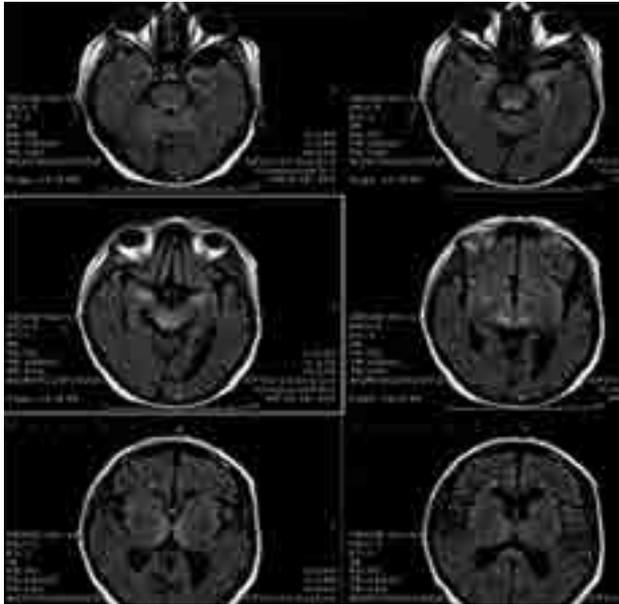
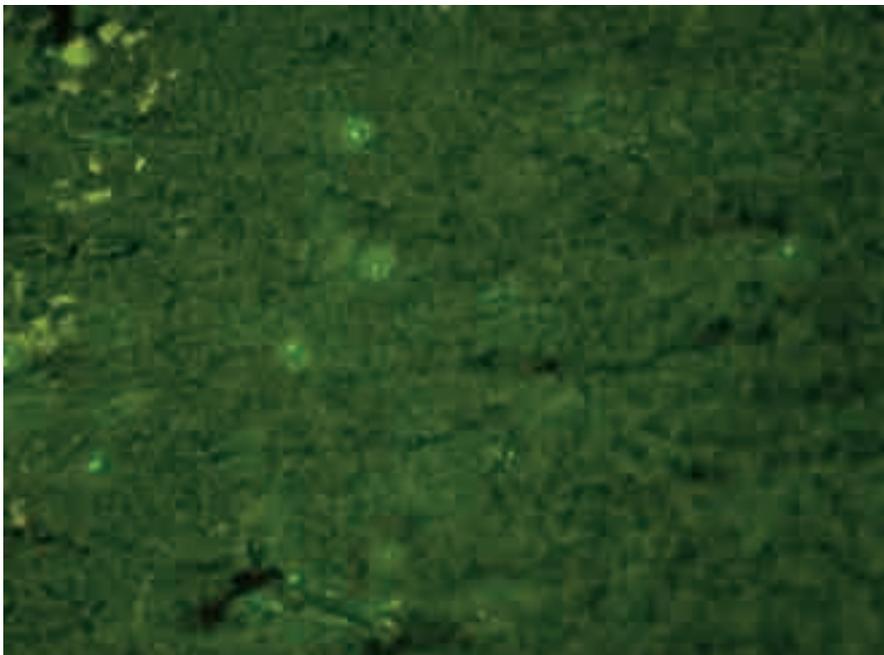


Figura 2: Imágen de Inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos antineuronales , patrón sugerente de Anticuerpos Ma2.



Los antígenos Ma2 son fosfoproteínas citoplasmáticas implicadas en la síntesis de RNA en el núcleo y nucleolo de neuronas del SN central (4). La regresión embrionaria en las células tumorales puede originar la expresión de nuevos epítomos, presentes en otras localizaciones del organismo. En el caso de los SNP se cree que el tumor expresa proteínas normalmente restringidas a las neuronas y se produce una reacción autoinmune contra epítomos compartidos (1). En el caso reportado se observa un daño de la barrera hematoencefálica, evidenciado por el patrón en espejo presente en LCR y suero, y el aumento de albúmina, que permite el paso de anticuerpos desde periferia al sistema nervioso central, donde producirían el daño neuronal.

El diagnóstico de encefalitis límbica presenta gran dificultad debido al solapamiento de síntomas con otras entidades como metástasis cerebrales, encefalopatías tóxicas y metabólicas, infecciones y efectos secundarios de la terapia antitumoral. La identificación de la causa paraneoplásica depende de la localización del tumor y de la detección de anticuerpos onconeuronales. En este caso, la detección de los anticuerpos anti-Ma2 permitió el diagnóstico de encefalitis límbica paraneoplásica y la instauración de un tratamiento adecuado.

En la mayoría de los casos, una evolución favorable del síndrome neurológico se asocia con un terapia eficaz frente a la neoplasia y con la presencia de anticuerpos extracelulares que responden bien a tratamiento inmunomodulador y plasmaféresis (los anticuerpos anti-Ma2 son anticuerpos intracelulares). Por tanto, el mejor abordaje de la encefalitis límbica paraneoplásica consiste en el tratamiento dirigido a la propia neoplasia subyacente. En las encefalitis asociadas a anti-Ma2, una edad inferior a 45 años, una respuesta completa al tratamiento antineoplásico y la ausencia de anticuerpos anti-Ma1 se relaciona con una buena recuperación (5). En este caso el tumor no era subsidiario de tratamiento activo y la paciente solo recibió prednisona como terapia. Como es conocido que el mesotelioma es resistente a corticoides, al contrario que algunos tipos de cáncer de pulmón descritos, se puede pensar que la recuperación neurológica se debe a un efecto inmunosupresor y no a un efecto directo sobre el tumor.

Por lo tanto, este caso refuerza que las encefalitis con anticuerpos anti-Ma2 positivos responden a corticoides a pesar de la avanzada edad, la imposibilidad de resección o tratamiento del tumor asociado y de ser anticuerpos dirigidos contra antígenos intra-neuronales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalmau J Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* 2008. 7:327-40.
2. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D Thiessen B et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain.* 2004. 127: 1831-44.
3. Candler PM, Hart PE, Barnett M, Weil R, Rees JH. A follow up study of patients with paraneoplastic neurological disease in the United Kingdom. *JNeurol.Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75:1411-15
4. Karim AR, Jacob S. Immunological markers in neurological disorders. *Ann Clin Biochem.* 2012; 49: 29-43.
5. Rojas-Marcos I, Graus F, Sanz G, Robledo A and Diaz-Espejo A. Hyperosmia as presenting symptom of anti-Ma2-associated encephalitis: Case study. *Neuro-Oncology.* 2007. 9:75-77.

COMBINACIÓN ATÍPICA DE AUTOANTICUERPOS ASOCIADOS Y ESPECÍFICOS DE MIOSITIS EN UNA MIOPATÍA DE SOLAPAMIENTO **Lidia Fernández-Paredes¹, Antonio Guerrero², Romina Dieli Crimi³, Silvia Sánchez-Ramón⁴**

¹Licenciada en Biología. Residente de 2º año en el Servicio de Inmunología del Hospital Clínico San Carlos, Madrid. lidia.fernandez@salud.madrid.org

²Doctor en Medicina. Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Departamento de Neurología del Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

³Licenciada en Medicina, Residente de 4º año en el Servicio de Inmunología del Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

⁴Doctora en Medicina. Médico Adjunto del Servicio de Inmunología del Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo de enfermedades autoinmunes de naturaleza sistémica que cursan con afectación del músculo esquelético proximal y simétrica. La incidencia de las MII es de 0,1-1 casos por 100.000 habitantes al año, con una prevalencia de 1-6/100.000 habitantes, siendo más frecuente su aparición en mujeres que en hombres (2:1) (1).

Clásicamente, se han diferenciado cinco grupos dentro de las MII: polimiositis primaria idiopática, dermatomiositis primaria idiopática, miopatía asociada a neoplasia, miopatía de la infancia y miopatía asociada a enfermedad del tejido conectivo. Actualmente, esta clasificación se considera obsoleta, debido a que no incluye las miopatías por cuerpos de inclusión ni considera una perspectiva clinicopatológica (2).

Los criterios diagnósticos utilizados durante mucho tiempo para diagnosticar las MII han sido los definidos por Bohan y Peter en 1975: debilidad simétrica de músculos proximales, elevación de enzimas musculares, cambios electromiográficos, alteraciones en la biopsia muscular (necrosis, regeneración, atrofia perifascicular, exudados inflamatorios) y típico rash cutáneo de dermatomiositis. Pero aunque estos criterios son extensamente usados, no existe un consenso internacional. Miembros del International Myositis Assessment and Clinical Studies (IMACS) y otros grupos colaboradores han iniciado un proyecto internacional multidisciplinar para desarrollar unos criterios consenso de clasificación (3). Entre los nuevos criterios a tener en cuenta, se encuentra el estudio inmunológico de los denominados autoanticuerpos específicos de miositis (AEM) y autoanticuerpos asociados a miositis (AAM). En general se trata de autoanticuerpos altamente selectivos, que suelen ser mutuamente excluyentes y que se suelen asociar a fenotipos clínicos particulares dentro del espectro de las miositis. Se estima que están presentes en el 80% de las MII (4). Cada vez hay más evidencias de que su estudio puede ser útil para definir grupos más homogéneos de pacientes con MII.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente caucásica de 70 años remitida a la Unidad de Enfermedades Neuromus-

culares por aumento de creatina quinasa (CK), en octubre de 2012. Se confirma elevación de CK en diciembre de 2011 tras tratamiento de hipercolesterolemia con Ezetrol que mantuvo 3 meses, y que se retiró por presentar molestias musculares en cintura escapular y pelviana, manteniéndose elevadas las cifras de CK. La paciente refiere mialgias en relación con actividad física que mejora con el reposo, y dificultad para levantar los brazos y subir escaleras.

En la exploración física destaca una debilidad de cinturas más acusada en la cintura escapular, sin afectación de la musculatura facial.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Para el diagnóstico diferencial, se debe considerar un extenso número de enfermedades neuromusculares que cursan con debilidad muscular.

Desde el punto de vista inmunológico, se realizó la determinación de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina para descartar Miastenia Gravis, con resultado negativo.

Datos de laboratorio: Los valores de las enzimas musculares CK y lactato deshidrogenasa (LDH) se mantienen elevados desde su llegada en octubre de 2012: CK/suero=442 U/L; LDH/suero=625 U/L.

Electromiograma normal (sin patrón sugerente de miositis).

Resonancia magnética nuclear de miembros inferiores: no muestra patrón típico de miopatía.

Biopsia del músculo deltoides: muestra presencia de focos inflamatorios linfomononucleares, con necrosis de fibras musculares aisladas, miofagocitosis ocasional y escasos cambios regenerativos.

Se evidencia expresión del antígeno HLA-I en las membranas de numerosas fibras musculares. En algunas fibras aisladas se observa una marcada actividad SDH y pérdida de actividad COX.

Estudio inmunológico: Título elevado de anticuerpos antinucleares (1/1280) sugerente de anti-U3snRNP (fibrilarina) por inmunofluorescencia indirecta. Perfil de AEM: positivo para anti-SRP, anti-Mi2 y negativo para el resto de anti-sintetasas. Perfil de AAM: positivo para anti-PM/Sc175, anti-Ku y negativo para anti-Ro-52.

Con el diagnóstico de presunción de polimiositis, se plantea a la paciente tratamiento con corticoides.

DISCUSIÓN

Los autoanticuerpos de MII son un conjunto de anticuerpos que reconocen especificidades antigénicas características de las MII (Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, SRP, Mi-2) o asociadas a MII (PM/Sc1, Ku, Ro-52). Constituyen una herramienta diagnóstica útil para definir el tipo de enfermedad, la respuesta a tratamiento y el pronóstico, y tanto los datos clínicos, como serológicos y datos de histología son complementarios y deben ser tenidos en cuenta a la hora de clasificar pacientes con MII.

En nuestra paciente, encontramos una combinación inusual de autoanticuerpos con presencia de marcadores de síndrome de solapamiento miositis/esclerodermia (anti-PM/Sc1, anti-Ku), anticuerpos específicos de dermatomiositis (anti-Mi2) y específicos de polimiositis (anti-SRP). Por

otro lado, el patrón de fibrilarina observado por IFI (figura 1) estaría asociado a esclerosis sistémica en el 4-10% de pacientes con esta enfermedad, si bien no es específico.

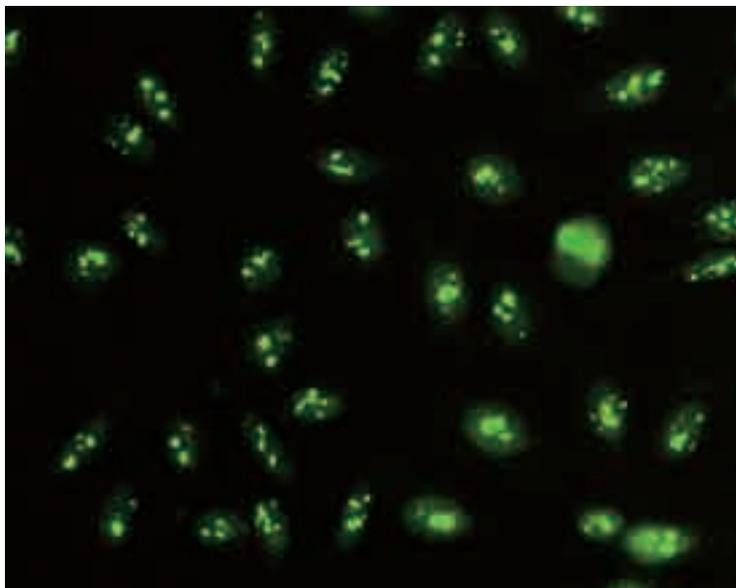
Los anticuerpos anti-PM-Scl tienen una prevalencia en el síndrome de superposición miositis/esclerodermia de aproximadamente el 24%; sin embargo se han observado en un 8% de pacientes con PM y 3% de pacientes con esclerodermia. Los anticuerpos anti-SRP (anti-partícula de reconocimiento de la señal), están presentes casi exclusivamente en polimiositis asociadas a necrosis de fibras musculares, pero escasa o ausencia de inflamación, y afectación miocárdica con rápida evolución a discapacidad severa, y una mala respuesta a la terapia. Los anticuerpos anti-Mi-2 se asocian con la forma clásica de dermatomiositis con eritema. Los anticuerpos anti-Ku, al igual que los anti-PM-Scl, se han descrito en pacientes con rasgos de síndrome de solapamiento miositis/esclerodermia.

Se sabe que las MII se pueden asociar a otras enfermedades del tejido conectivo, especialmente LES, ES, AR y EMTC. El mecanismo para desarrollar estas enfermedades autoinmunes no es claro.

Según los datos clinicopatológicos, se trataría de un caso de polimiositis, si bien habría que evaluar la evolución clínica por la posibilidad de un síndrome de solapamiento con esclerosis sistémica de acuerdo a los resultados serológicos. Estos resultados deberían tenerse en cuenta en el manejo terapéutico de la paciente, ya que la respuesta a esteroides es mejor en el caso de síndromes de solapamiento, y que la positividad de anti-SRP podría indicar una peor respuesta.

Este caso de MII con autoanticuerpos atípicos evidencia la implicación clínica del estudio inmunológico en la aproximación diagnóstica y terapéutica en este heterogéneo grupo de miopatías autoinmunes. Es necesaria la actualización de la clasificación de las MII con el conjunto de datos clínicos, histológicos e inmunológicos.

Figura 1: Patrón de fibrilarina observado por IFI.



BIBLIOGRAFÍA

1. González Crespo, M.R. Miopatías inflamatorias idiopáticas. *Rev Clin Esp* 2002; 202(9):500-508.
2. Irazoque-Palazuelos, F. Barragán-Navarro, Y. Epidemiología, etiología y clasificación. *Reumatología Clínica* 2009; 5(S3):2-5.
3. Sultan, S.M. Isenberg, D.A. Re-classifying myositis. *Rheumatology* 2010; 49:831-833.
4. Casciola-Rosen, L. Mammen A.L. Myositis autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24:602-608.

PRIMER CASO DE HEPATITIS AUTOINMUNE DE NOVO POSTPARTO EN UNA PACIENTE CON UN SÍNDROME OVERLAP ARTRITIS REUMATOIDE-SÍNDROME DE SJÖGREN

Larios Salas, Sandra. Licenciada en Farmacia. R1 Inmunología. Sección de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Cámara Hijón, Carmen. Licenciada en Medicina y Cirugía. FEA Inmunología. Sección de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

García Trujillo, José Antonio. Licenciado en Medicina y Cirugía. FEA Inmunología. Sección de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Fernández Pereira, Luis. Doctor en Medicina y Cirugía. Jefe Sección de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Persona de Contacto. Sandra Larios Salas, Avda. Pablo Naranjo s/n. CP:10002. Cáceres. Correo electrónico: yolalarios@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

La Hepatitis Autoinmune (HAI) es una enfermedad, de etiología desconocida, en la que se produce una inflamación crónica del parénquima hepático, que puede llevar a su rápida destrucción en ausencia de tratamiento. La influencia inmunomoduladora de las hormonas sexuales o de genes ligados al sexo podrían estar implicados en su mayor prevalencia en mujeres que en hombres (2:1) y en un pico en edades próximas a los 50 años.

Su diagnóstico requiere la exclusión de otras causas que también producen daño hepático, así como la combinación de los hallazgos clínicos, de laboratorio e histológicos. Para ello se utiliza una combinación de criterios establecidos por el International Autoimmune Hepatitis Group. Sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere la biopsia hepática. Igualmente la respuesta al tratamiento inmunosupresor supone un importante criterio diagnóstico (1).

Está descrito que el embarazo y alumbramiento afecta a la aparición y a la actividad de HAI, AR, enfermedad tiroidea y otras enfermedades autoinmunes. Específicamente, durante el embarazo, ocurre un cambio de respuesta Th1 celular hacia Th2 humoral necesario para el mantenimiento y viabilidad del feto. Por ello es frecuente la remisión de estas enfermedades durante el embarazo para volver a presentar brotes en el periodo postparto. Sin embargo, es poco frecuente la aparición de HAI de novo postparto.

Presentamos el caso de una mujer de 34 años, con antecedentes de enfermedad de Graves-Basedow diagnosticada siete años atrás y de Artritis Reumatoide (AR) y Síndrome de Sjögren (SS) hace dos. En este caso se pudo constatar la normalidad de las enzimas hepáticas durante todo el embarazo y su rápida elevación al mes de dar a luz.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 34 años de edad exfumadora, sin antecedentes de consumo de alcohol ni drogas de abuso.

Con 27 años fue diagnosticada de enfermedad de Graves-Basedow con periodos de hipo e hipertiroidismo. Posteriormente, a los 31, se le diagnostica AR de inicio activa y SS. Seguía tratamiento con Deflazacort 12mg/día y AINES, el cual abandonó inmediatamente en el momento de quedar embarazada, retomándolo después de dar a luz. Después del parto estuvo 8 semanas sin tratamiento sustitutivo tiroideo.

Un año antes se había constatado en su analítica la presencia de anticuerpos anti M2 y anti músculo liso positivos aunque Antiactina negativo (ver Tabla 1). Antes del embarazo y durante los 9 meses del mismo, la bioquímica hepática y lipídica eran rigurosamente normal.

A los 42 días del parto ingresa en el Servicio de Urgencias del hospital con fiebre de 38,5°C, artralgias e ictericia.

En la analítica de sangre el hemograma fue normal, objetivándose una bioquímica hepática alterada: fosfatasa alcalina (FA) 440 UI/L (vn:44-147), gamma-glutamyl-aminotransferasa (GGT) 321 UI/L (vn: 10-40), alanin-aminotranferasa (GPT) 1165 UI/L (vn:7-41), aspartato-aminotransferasa (GOT) 942 UI/L (vn:5-34), bilirrubina total 7,31 mg/dL (vn:0-1,0). La bilirrubina total se elevó especialmente dos semanas después hasta alcanzar 14,61 mg/dL, con una bilirrubina directa de 13,58 mg/dL (vn:0,3-1,9)(ver Figura 1). La bioquímica lipídica también se mostró alterada: colesterol total 252 mg/dL (vn:110-200), HDL 6 mg/dL (vn:45-65), LDL 214 mg/dL (vn:0-130) y triglicéridos 158 mg/dL (vn:45-200). Se apreciaba hipergammaglobulinemia: IgG 2700 mg/dL (vn:600-1200), con elevación de las subclases IgG1 e IgG4, IgA 513 mg/dL (vn:70-400) e IgM 233 mg/dL (vn:40-230). Las determinaciones serológicas de VHA, VHB y VHC fueron negativas. El estudio inmunológico fue positivo para los anticuerpos antinucleares (ANA 1/320), antimitocondriales (AMA 1/160 -M2 positivo-), anti músculo-liso (ASMA 1/160), anti-antiactina, anti Ro 52 y anti SSa y SSb. Fueron negativos frente al antígeno soluble hepático (SLA), LKM y citosol hepático (LC1).

EXPLORACIONES FÍSICAS

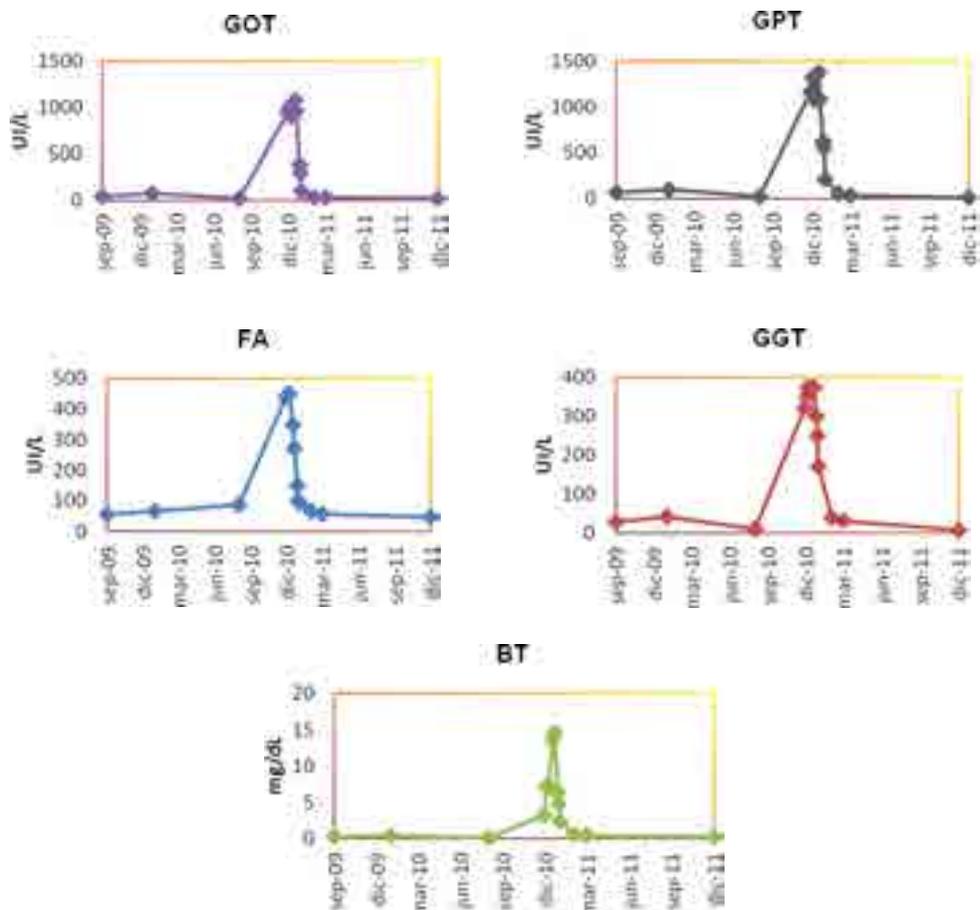
Al ingreso se encontraba consciente y orientada, con buen estado general, bien hidratada, nutrida y perfundida, con ictericia conjuntival, sin meningismos, ni exantemas ni petequias y eupneica en reposo.

Tabla 1. Datos bioquímicos e inmunológicos relevantes de la paciente anteriores al embarazo.

ANA	1:320	LKM1	-
ASMA	1:640	SLA/LP	-
AMA	1:320	LC1	-
M2	+	Ac Antitiroideos (ATir)	>1000 UI/ml
p-ANCA	-	Ac Antitiroperoxidasa (TPO)	>300 UI/ml
Ro 52	+	Ac anti Péptido Citrulinado (CCP)	>340 U
SSa	+	Factor Reumatoide (FR)	>80 UI/ml
SSb	+	Gammaglobulinas	2 g/dL
ACTINA*	-		
(* tornó positiva durante el brote de HAI)			

ATir (n: 0,0-4,5); TPO (n: 0,0-5,5); CCP (n: 0,0-7,0); FR (n: 0,0-14,0); Gammaglobulinas (n: 0,7-1,69)

Figura 1. Evolución de los parámetros bioquímicos antes y después del parto (octubre de 2010).



Cabeza y cuello: adenopatías laterocervicales.

Exploración Cardio-Pulmonar: Murmullo Vesicular Conservado. Ritmo sinusal sin soplos, no signos de tromboembolismo pulmonar ni insuficiencia ventricular.

Abdomen: blando depresible, sin masas ni megalias, pero con dolor en hipocondrio derecho.

Miembros Inferiores: Sin edemas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la HAI se basa en la exclusión de otras causas de hepatitis: víricas, tóxicas, metabólicas o genéticas, la ausencia de lesiones biliares, la presencia o no de autoanticuerpos, la biopsia hepática y la buena respuesta al tratamiento inmunosupresor.

La HAI está definida por unos criterios diagnósticos bien establecidos como son: infiltración linfoplasmática en el parénquima hepático, elevación de transaminasas, hipergammaglobulinemia mantenida y positividad para ciertos anticuerpos. Sin embargo, el diagnóstico diferencial con otras hepatopatías de base inmunológica presenta, en ocasiones, una elevada dificultad, debido a que determinados hallazgos típicos de HAI pueden presentarse en otras enfermedades hepáticas como cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria. Por ello, en 1993, el International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) creó un sistema de puntuación para ayudar al diagnóstico de la HAI (ver Tabla 2), el cual se modificó en 1999 (1).

Se ha propuesto además la clasificación de la HAI en 2 tipos atendiendo al tipo de autoanticuerpos presentes. La HAI tipo 1, en la que están presentes ANA, ASMA y anticuerpos anti Actina y la HAI tipo 2, en la que aparecen anticuerpos contra LKM-1 o LC1.

El diagnóstico diferencial de nuestra paciente se basó en la presentación clínica, la elevación de transaminasas, la presencia de autoanticuerpos con ausencia de marcadores virales para hepatitis A, B y C, el no consumo de alcohol ni drogas de abuso y la excelente respuesta a la terapia inmunosupresora. No se realizó biopsia hepática.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Como exploraciones adicionales se le realizó una ecografía abdominal y una radiografía de tórax. La ecografía evidenció tan solo hepatomegalia con vía biliar normal, mientras que en la radiografía no se observó ni cardiomegalia ni condensaciones pulmonares.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Aunque a nuestra paciente no se le realizó biopsia hepática, cumplía los criterios de valoración de la IAIHG, sumando 17 puntos antes del tratamiento y 19 puntos después del tratamiento, lo cual fue concluyente para el diagnóstico definitivo de HAI (ver Tabla 2). Atendiendo a los anticuerpos presentes en su analítica, su HAI se clasificó definitivamente como Hepatitis Autoinmune tipo 1.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se inició tratamiento con prednisona a dosis altas (60mg/24 horas) y azatioprina 150 mg /24 horas. La dosis de prednisona se fue disminuyendo 10 mg semanalmente mientras que la dosis de azatioprina se mantuvo constante.

La remisión completa del cuadro clínico y la normalización de los parámetros bioquímicos se produjo a los 3 meses del inicio del tratamiento.

A día de hoy la paciente continúa con tratamiento inmunosupresor: prednisona 5 mg/24 horas y azatioprina 150 mg/24 horas.

Después de 2 años de seguimiento, no han aparecido nuevos brotes ni datos indicativos de cirrosis biliar primaria.

Tabla 2. Sistema de puntuación para el diagnóstico de hepatitis atípicas autoinmunes en adulto, según IAIHG.

Categoría	Factor	Puntuación
Sexo	Femenino	+2
Relación FAL/GOT (o GPT)	>3	-2
	<1,5	+2
Gammaglobulina o IgG (veces sobre el límite superior normal)	>2,0	+3
	1,5-2,0	+2
	1,0-1,5	+1
	<1,0	+0
Títulos de ANA, ASMA o anti-LKM1	>1:80	+3
	1:80	+2
	1:40	+1
	<1:40	+0
AMA	Positivo	-4
Marcadores virales de infección activa	Positivo	-3
	Negativo	+3
Drogas hepatotóxicas	Si	-4
	No	+1
Alcohol	<25 g/día	+2
	>60 g/día	-2
Enfermedad autoinmune concurrente	Cualquier enfermedad no-hepática de origen inmune	+2
Otros autoanticuerpos	Anti-SLA/LP, actina, LC1, pAnca	+2
Características histológicas	Interfase de hepatitis	+3
	Células plasmáticas	+1
	Rosetas	+1
	Ninguna de las anteriores	-5
	Cambios biliares	-3
	Características atípicas	-3
HLA	DR3 o DR4	+1
Respuesta al tratamiento	Remisión completa	+2
	Remisión con recaída	+3
Puntuación pretratamiento		
Diagnóstico definitivo		>15
Diagnóstico probable		10-15
Puntuación posttratamiento		
Diagnóstico definitivo		>17
Diagnóstico probable		12-17

DISCUSIÓN

Se trata de una paciente con un síndrome overlap AR-SS y tiroiditis autoinmune, en la que un año antes de su embarazo y durante el mismo se constató la presencia de anticuerpos antimúsculo liso y anticuerpos antimitocondriales positivos a título alto, aunque Antiactina negativo. Al mes del parto desarrolla una HAI tipo 1, siendo en ese preciso momento cuando los anticuerpos antiActina se tornan positivos, negativizándose rápidamente tras el tratamiento.

Este caso pone de relieve la importancia del ambiente hormonal en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. El embarazo constituye un importante desafío para el sistema inmune materno, teniendo que tolerar la presencia de aloantígenos paternos y a la vez no producir daño al feto para que éste llegue a término. Los antígenos HLA de clase G, restringidos al trofoblasto fetal, están

en la base de la inducción de tolerancia materno-fetal al inhibir la actividad de las células Natural Killer (que intervienen en el rechazo de tejidos y en la enfermedad de injerto contra huésped) así como inhiben la actividad de los leucocitos de la decidua sobre el trofoblasto durante los primeros meses de gestación.

Durante el embarazo los niveles altos de estrógenos median un cambio de respuesta T helper tipo 1 (Th1) citotóxica a linfocitos T helper tipo 2 (Th2) antiinflamatoria. Las células Th1 producen Interferón gamma y Factor de Necrosis Tumoral, ambos involucrados en la inmunidad celular. Mientras las Th2 están relacionadas con la inmunidad humoral, caracterizándose por la producción de interleukinas (IL) 4, 5, 10 y 13 de carácter antiinflamatorias. La interleukina 10 se considera además la citoquina inmunosupresora por excelencia. (4).

La mayoría de las pacientes con HAI entran en remisión durante el embarazo, pudiéndose valorar la posibilidad de reducir la medicación inmunosupresora, o incluso suprimirla, como medida protectora para la madre y el feto (2).

Desafortunadamente tras el parto se produce una amplia reactivación inmune a consecuencia de la caída de los niveles de estrógenos en sangre, volviendo a aumentar de nuevo las citoquinas Th1 citotóxicas y disminuyendo las Th2 antiinflamatorias. Esto favorece la exacerbación de enfermedades autoinmunes como AR, SS o Tiroiditis. Está descrita la aparición de nuevos brotes en el periodo postparto en pacientes con HAI, siendo muy escasa la aparición de novo (3). En nuestro caso es la primera vez que se describe una paciente con un síndrome de overlap SS-AR con la aparición postparto de una HAI de novo. Es interesante el que un año antes se pudieran constatar la presencia sin clínica ni alteraciones bioquímicas de anticuerpos antimúsculo liso por IFI con ausencia de antiActina y que este se positivizara precisamente con la aparición de la enfermedad para desaparecer con el tratamiento. Si esto se comprobara en otros casos, podría ser un marcador adicional de respuesta al tratamiento o de inminencia de nuevos brotes.

La aparición o reactivación de enfermedades autoinmunes en el periodo postparto debería tenerse en cuenta a la hora de estudiar la posibilidad de anticipar la terapia convencional inmunosupresora antes del parto y su mantenimiento postparto como medida de prevención. (1).

Todo esto obliga a un seguimiento estrecho de estos pacientes en el postparto para evitar la aparición de nuevos brotes o, como en este caso, el desarrollo de una nueva enfermedad autoinmune en una paciente con síndrome overlap.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Hepatology: Manns MP, Czaja AJ, Gorhem JD, Kramt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and Management of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010; 51:2193-2213.
- 2.- The American Journal of Gastroenterology: Buchel E, Van Steenberg W, Nevens F, Fevery J. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. Am J Gastroenterol 2002;97:3160-3165.
- 3.- Clinical Gastroenterology And Hepatology: Samuel D, Riordan S, Strasser S, Kurtovic J, Singh-Grewel I, Koorey D. Severe autoimmune hepatitis first presenting in the early post partum period. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2: 622-624.
- 4.- American Journal of Reproductive Immunology: Zenclussen AC. Adaptive Immune Responses During Pregnancy. Am J Reprod Immunol 2013;69:291-303.
- 5.- Nature Immunology: Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. Nat Immunol 2004;5:266-271.

CASO DE POLINEUROPATÍA DE ETIOLOGÍA NO FILIADA, ASOCIADO A LA DETECCIÓN DE AC ANTI NEURONALES

Felipe Lozano¹, Irati Zubizarreta², German Julià¹, Carmen Gelpí¹

¹Servicio de Inmunología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,

²Servicio de Neurología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Felipe Lozano Alarcón: Licenciado en Medicina. Residente 3º Año Especialidad de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Correspondencia: flozanao@santpau.cat

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Laboratorio Inmunología, Bloque B planta -2. C/ Mas Casanovas nº90 CP 08041, Barcelona.

Irati Zubizarreta: Licenciada en Medicina. Residente 3º Año Especialidad de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

German Julià: Licenciado en Biología. Residente 2º Año Especialidad de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Carmen Gelpí: Ph.D. Adjunto servicio de Inmunología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

INTRODUCCIÓN

En la literatura médica esta ampliamente reportado que pacientes afectos de cáncer pueden presentar signos y síntomas en órganos diferentes al sitio de la neoplasia. Ésta situación no se explica por la proximidad del tumor ni de sus metástasis, y es lo que se conoce como síndromes paraneoplásicos^{1,2}.

Muchos de estos síndromes se deben a que el tumor secreta sustancias tales como hormonas o péptidos biológicos activos que son capaces de ejercer su función en un órgano diana distante. Esta situación patológica genera un desequilibrio en la homeostasis del organismo, que se puede evidenciar clínicamente en forma de síndrome de Cushing, Trousseau, caquexia e hipercalcemia asociadas a cáncer, entre otras¹.

Cuando este daño afecta al sistema nervioso se conoce como síndromes paraneoplásicos neurológicos (SPN), que son un grupo heterogéneos de enfermedades de muy baja frecuencia que afectan alrededor del 0.01% de los pacientes con cáncer¹. Aunque los SPN pueden ser causados por mecanismos similares al anteriormente descrito, la gran mayoría se considera que son mediados por el sistema inmunológico¹. El mecanismo propuesto plantea que la expresión antigénica ectópica de estructuras del sistema nervioso en tejido tumoral es capaz de generar una respuesta inmunológica inadecuada, tanto celular como humoral, frente al sistema nervioso^{1,2}. Prueba de esta respuesta autoinmune es la presencia de anticuerpos (Ac) anti neuronales asociados a SPN, aunque su papel patológico no este claramente establecido, no obstante, son de gran utilidad como herramienta diagnóstica en estas patologías³. Recientemente Graus et al. establecieron una clasificación que permite diferenciar estos síndromes en “SPN definidos” o “SPN posibles”, en base a la presencia de cáncer, Ac anti neuronales específicos y presentaciones clínicas clásicas características de estos síndromes³.

Si bien estos Ac no son totalmente específicos de los diferentes SPN, las manifestaciones clínicas de éstos pueden sugerir la existencia de una especificidad concreta^{1,2,3} (Tabla 1).

Los Ac anti VGCC son los Ac anti neuronales mas frecuentemente detectados en los SPN causando el síndrome miastenico de Lambert-Eaton^{1,2,6} que afecta al 1-3% de los pacientes con cáncer de células pequeñas de pulmón y al 15% de los pacientes afectos de Timoma¹. Éste es uno de los pocos Ac anti neuronales en los que se ha reportado un papel patológico^{1,2,6}. Los Ac anti Hu y anti Yo ocupan el segundo puesto en frecuencia y se encuentran asociados a neoplasias ginecológicas y de pulmón causando mayoritariamente síndromes de degeneración cerebelosa^{1,2}. El Resto de Ac son mucho menos frecuentes, pero no por esto menos importantes, ya que se asocian a síndromes clínicos clásicos, como por ejemplo el síndrome del hombre rígido o de encefalitis límbica^{1,2}, en los que no se puede olvidar la búsqueda de especificidades antigénicas concretas para la confirmación del SPN (Tabla 1).

Puesto que los SPN pueden afectar cualquier parte del sistema nervioso, también se pueden presentar como neuropatías periféricas⁴, aunque es una presentación muy poco frecuente. De éstas, la neuropatía sensitiva es la forma mas frecuentemente encontrada y afecta a menos del 1% de pacientes con cáncer de células pequeñas de pulmón⁴. Clínicamente estos pacientes manifiestan dolor, entumecimiento y parestesias de las extremidades inferiores y en la exploración neurológica es frecuente encontrar alteraciones en la sensibilidad y propiocepción⁴. Si bien en estos casos los Ac anti Hu y anti CV2, son los mas frecuentes, no es inusual que el estudio inmunológico en estos pacientes con neuropatía periférica sea negativo^{2,4}.

Tabla 1: Anticuerpos anti Neuronales asociados a Neoplasias y Síndromes Paraneoplásicos Neurológicos.

Ac	Reactividad en Sistema Nervioso	Neoplasia	SPN
Anti Hu	Núcleo y Citoplasma	Cáncer células pequeñas, Próstata, Neuroblastoma.	Encefalomiелitis, Neuropatía sensitiva, Degeneración cerebelosa.
Anti Yo	Citoplasma células de Purkinje	Cáncer de ovario, mama, pulmón.	Degeneración cerebelosa.
Anti Ri	Núcleo y Citoplasma	Cáncer ginecológico, pulmón, vejiga.	Ataxia con o sin opsoclonus-mioclonus.
Anti Tr	Citoplasma células de Purkinje	Linfoma de Hodgkin	Degeneración cerebelosa.
Anti VGCC	Unión neuromuscular	Cáncer células pequeñas, Timoma.	Síndrome miastenico Lambert-Eaton.
Anti amffisina	Terminaciones nerviosas presinápticas	Cáncer mama, células pequeñas.	Síndrome de persona rígida, Encefalomiелitis.
Anti CV2	Citoplasma oligodendrocitos	Cáncer células pequeñas, Timoma.	Encefalomiелitis, Degeneración cerebelosa, Corea, Neuropatía sensitiva.
Anti Ta	Neuronas	Cáncer testicular.	Encefalitis Límbica.
Anti VGKC	Nervio periférico	Timoma, Cáncer células pequeñas.	Neuromiotonia.
Anti MAG	Nervio periférico	Macroglobulinemia de Waldenström.	Neuropatía periférica.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 79 años, procedente de la ciudad de Barcelona, con antecedentes de tumor vesical (G2, T1) diagnosticado en 1992, tratado con resección transuretral (RTU) e instilación de BCG (4 sesiones), en seguimiento periódico sin recaídas. En 1994 es diagnosticado de adenocarcinoma de próstata Gleason 8 tratado con radioterapia radical, con buena respuesta al tratamiento y seguimiento con antígeno prostático (PSA) con valores normales hasta febrero de 2012, cuando se constata aumento de PSA: 14µg/L (valores de referencia: 0.00-4.00 µg/L), por lo que se realiza cistoscopia en donde se objetiva hipertrofia prostática sin evidencia de tumoración vesical. Ante estos hallazgos se decide realizar RTU e inicio de quimioterapia como tratamiento.

El paciente es valorado por el servicio de Neurología en Noviembre de 2012 por cuadro clínico consistente en parestias de carácter progresivo de predominio en miembros inferiores sin debilidad muscular asociada de año y medio de evolución.

Antecedentes Patológicos: Hipertensión arterial de 4 años de evolución, Insuficiencia cardiaca secundaria a miocardiopatía dilatada de causa no filiada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Antecedentes Alérgicos: alergia a los betalactámicos (penicilina y cefalosporinas).

Antecedentes Tóxicos: Ex fumador de un paquete de tabaco al día.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

Se encuentra paciente alerta, orientado, sin alteraciones en el lenguaje. Pupilas isocóricas normoreactivas, motilidad ocular extrínseca correcta, campimetría por confrontación normal. El resto de pares craneales no presentan alteraciones. Signo de Romberg negativo. Marcha sin alteraciones. Extremidades inferiores: debilidad de psoas bilateral 4/5, resto de balance motor normal. Sensibilidad táctil y algésica alterada por debajo de las rodillas. Sensibilidad vibratoria en pie, tobillo y rodilla 0/8. Sensibilidad propioceptiva alterada. Reflejos osteotendinosos normales, respuesta cutáneo plantar flexora bilateral.

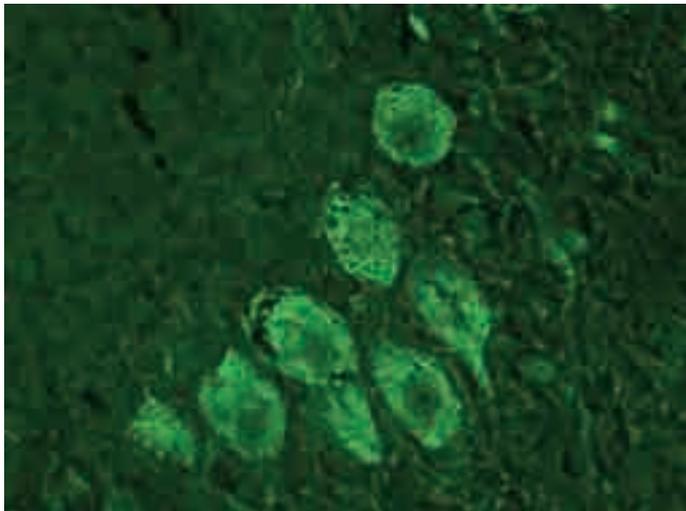
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Se realiza estudio Inmunológico (Tabla 2) en donde destaca la presencia de Ac anti nucleares detectados por inmunofluorescencia (IF) con patrón homogéneo a una titulación de 1/80 y moteado a 1/160. Las especificidades antigénicas estudiadas para estos autoanticuerpos son negativas (Tabla 2). Además, el estudio revela la presencia de Ac anti neuronales detectados por IF, en donde se observa un patrón granular grueso difuso con prolongaciones moderadas a los axones, específico del citoplasma de las células de Purkinje, muy similar al patrón de Ac anti Tr. (Foto 1 y 2).

Debido a esta similitud, se realizó un análisis de especificidad sobre la proteína clonada de Tr (Hospital Clinic, Barcelona, Dr Graus), análisis que resultó negativo. La especificidad de los Ac anti neuronales para Ac anti Yo, Hu, Ri, Ta, amfifisina y Cv2, fueron negativos (Tabla 2).

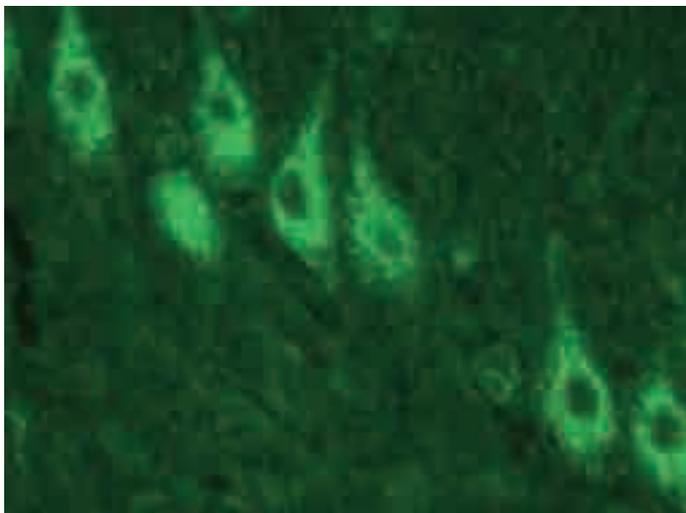
Estudio Metabólico dentro de la normalidad.

Foto 1: Inmunofluorescencia del Paciente.



Estudio de IF sobre cerebelo de cobaya, para la detección de Ac anti neuronales en suero del paciente. x400. Dilución del suero problema 1/20. Patrón granular grueso difuso con prolongaciones moderadas a los axones sobre el citoplasma de las células de Purkinje.

Foto 2: Inmunofluorescencia de control de Ac anti Tr.



Estudio de IF sobre cerebelo de cobaya. Suero control de Ac anti Tr. x400. Dilución 1/20. Patrón granular reticulado sobre citoplasma de células de Purkinje.

Tabla 2: Estudio Inmunológico.

Determinación	Resultado	Valor de referencia	Técnica
IgG	1170 mg/100ml	723-1685 mg/100ml	Nefelometría Image 800, Beckman Coulter
IgA	337 mg/100ml	69-382 mg/100ml	
IgM	58 mg/100ml	40-230 mg/100ml	
C'3	93.90 mg/100ml	85-193 mg/100ml	
C'4	29.30 mg/100ml	12-36 mg/100ml	
CH50	58.59 UI/ml	41.2-94.3 UI/ml	Turbidimetría SPA-Plus, Binding Site
Ac anti Gangliosidos	Negativo	<1/500	ELISA
Ac anti Nucleares	Patrón Homogeneo: 1/80 Patrón Moteado: 1/160	<1/80	IF sobre triple tejido de rata
Ac anti U1	Negativo	No Aplica	Inmuno-Blot EUROIMMUN
Ac anti Sm	Negativo		
Ac anti Ro	Negativo		
Ac anti Ro-52	Negativo		
Ac anti La	Negativo		
Ac anti Esclero 70	Negativo		
Ac anti PM-Scl	Negativo		
Ac anti Jo-1	Negativo		
Ac anti Centromero	Negativo		
Ac anti PCNA	Negativo		
Ac anti DNA	Negativo		
Ac anti Nucleosoma	Negativo		
Ac anti Histonas	Negativo		
Ac anti Ribosomal	Negativo		
Ac anti M2	Negativo		
Ac anti citoplasma de neutrófilo	Negativo	<1/20	IF sobre extendido de neutrofilos
Ac anti neuronales	Patrón granular grueso difuso en células de Purkinje.	<1/20	IF sobre sobre cerebelo y cerebro de cobaya.
Ac anti Yo	Negativo	No Aplica	Inmuno-Blot EUROIMMUN
Ac anti Hu	Negativo		
Ac anti Ri	Negativo		
Ac anti Ta(Ma2)	Negativo		
Ac anti amfifisina	Negativo		
Ac anti Cv2	Negativo		
Ac anti Tr	Negativo		
			*Hospital Clínic

*Ig: Inmunoglobulinas, C'3 y C'4: Factores del complemento 3 y 4 determinados en suero. Especificidades antigénicas (Ac anti nucleares y Ac anti neuronales) determinadas en suero. *Especificidad frente a la proteína clonada de Tr, realizado por Hospital Clínic de Barcelona, Dr Graus.*

Tomografía abdomino-pelvica de Marzo/2012: Adenopatías inguinales derechas, la mayor de 4 centímetros con posibles áreas de necrosis en su interior. Adenopatías iliacas externas derechas, la mayor de 2cm. Adenoma suprarenal derecho. Discreto derrame pleural bibasal.

Cistoscopia Septiembre/2012: No imágenes de tumoración vesical.

PSA Octubre/2012: 0.085µg/L.

Electromiografía: hallazgos sugestivos de polineuropatía axonal sensitivo-motora de extremidades inferiores.

DIAGNÓSTICO

Polineuropatía axonal sensitivo-motora moderada a severa de extremidades inferiores de etiología no filiada.

Cáncer de próstata.

TRATAMIENTO

Tratamiento de la tumoración prostática con RTU y quimioterapia.

Tratamiento farmacológico de patologías de base: Carvedilol 6.25mg/día, Seguril 40mg/día, Onbrez 1 inhalación /día Decapeptyl 11.25mg /3 meses, Scretide 1 inhalación /12 horas, Omeprazol 20mg/día.,

No se administra tratamiento específico de la polineuropatía, puesto que no se encuentra etiología definitiva.

EVOLUCIÓN

Desde el primer año del inicio de la sintomatología, el paciente refirió empeoramiento en la percepción sensitivo-motora. En la electromiografía se objetivan estas alteraciones, y llama la atención que no se corresponden con un patrón sugestivo de compresión de raíz nerviosa, como cabría esperar en un proceso metastásico.

Coincidiendo con el tratamiento de la enfermedad maligna de base, el paciente manifiesta una mejoría subjetiva lenta y progresiva de la clínica neurológica, aunque en la exploración física se evidencia persistencia de la alteración motora y sensitiva que se mantiene hasta la fecha.

DISCUSIÓN

La polineuropatía sensitivo-motora periférica es un término que hace referencia al daño de las fibras nerviosas que conducen la sensibilidad y que transmiten los impulsos motores en el sistema nervioso periférico. Este daño se puede generar por agentes tóxicos externos como el alcohol o medicamentos, por alteraciones metabólicas como la Diabetes o déficits vitamínicos, por enfermedades crónicas inflamatorias como se ve en desórdenes autoinmunes y como consecuencia de

fenómenos paraneoplásicos⁴. Aunque se conoce que la prevalencia de las polineuropatías periféricas asociadas a SPN es relativamente baja, no hay un consenso claro de que tan infrecuentes son. Un estudio de Antonie JC et al, estima que el 4.5% de los pacientes que tienen una polineuropatía periférica sensitivo-motora tienen algún tipo de cáncer asociado⁵. Junto con las neoplasias ginecológicas, el cáncer de células pequeñas pulmonar es la patología que con más frecuencia se detecta en estos pacientes, mayoritariamente asociado a la presencia de Ac anti Hu y CV2^{2,5}. La neuropatía periférica se presenta en un 70% de los pacientes con Ac anti Hu, siendo la manifestación inicial más común que tienen estos pacientes, aunque muchos evolucionen hacia síndromes neurológicos más complejos⁵. De la misma forma, alrededor de la mitad de pacientes anti CV2 positivos, tienen algún tipo de neuropatía periférica, siendo la neuropatía sensitiva la alteración más habitual⁵. Como en la mayoría de síndromes paraneoplásicos, es común que la manifestación neurológica preceda a la detección del tumor, de ahí la importancia de una rápida identificación de estos autoanticuerpos con el fin de una pronta detección de neoplasias ocultas^{2,3}.

La técnica de detección inicial de estos autoanticuerpos es la IF, que puede tener una alta sensibilidad si se cuenta con experiencia en el centro que se realice⁶. Por este método se pueden observar patrones específicos sobre las distintas estructuras nerviosas siendo necesaria la confirmación de estos hallazgos mediante técnicas más específicas, como Inmuno blots provistos de proteínas recombinantes de los antígenos mejor caracterizados en estas patologías, lo que nos permite enfocar estos síndromes hacia un diagnóstico acertado.

En el caso clínico anteriormente expuesto, se detectaron anticuerpos anti neuronales específicos del citoplasma de células de Purkinje en un paciente con una polineuropatía sensitivo-motora sin afectación del sistema nervioso central. Puesto que el paciente tiene antecedente de dos neoplasias distintas, y que el inicio de la sintomatología coincide con la reaparición de una de ellas, es posible que se trate de un proceso de crosreacción, que esté dando origen a un SPN. Al ampliar el estudio inmunológico del caso se observó que este Ac no se corresponde con ninguna de las especificidades estudiadas, por lo que consideramos ampliar el estudio para identificar el antígeno responsable de este patrón de IF. En primer lugar nos planteamos analizar si estos Ac reconocen alguna especificidad antigénica de estos tumores empleando para ello técnicas inmunohistoquímicas. Estudiaremos también la posibilidad de que estos Ac reconozcan antígenos comunes con líneas celulares con el mismo origen de los tumores que ha tenido el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robert B. Darnell, Jerome B. Posner. Paraneoplastic Syndromes Involving The Nervous System. *N Engl J Med* 2003;349:1543-1554.
2. Jerome Honnorat, Jean-Christophe Antoine. Paraneoplastic Neurological Syndromes. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007;2:22-30.
3. Graus F, Delattre JY, Dalmau J, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
4. Steven Vernino, Gil I. Wolfe. Antibody Testing in Peripheral Neuropathies. *Neurol Clin* 2007;25:29-46.
5. Antoine JC, Mosnier JF, Abis L. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:7-14.

6. Luigi Zuliani, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated síndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:638-645.

GRANULOMATOSIS DE WEGENER CON ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO FRENTE AL ANTÍGENO CATEPSINA G. :

Maribel Aceituno-Azaustre. Residente Análisis Clínicos R-2. Licenciada en Medicina. UGC Laboratorio y Alergia. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén

Esther Ocaña-Pérez. Licenciada en Bioquímica. Doctora Universidad de Cádiz. Facultativo Especialista Inmunología. UGC Laboratorio y Alergia. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén

Antonio Martínez-Cañamero. Residente Análisis Clínicos R-4. Licenciado en Medicina. UGC Laboratorio y Alergia. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén

Tomás del Campo-Muñoz. Licenciado en Medicina. Facultativo Especialista Pediatría. UGC Pediatría. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén

Correspondencia: Dra. Esther Ocaña Pérez

Complejo Hospitalario de Jaén. UGC Laboratorio y Alergia.

Avd. Ejército Español, 10

23007 Jaén

Correo electrónico: eocanap @ gmail.com

INTRODUCCIÓN

La granulomatosis de Wegener (GW), actualmente denominada granulomatosis con poliangeítis, pertenece al grupo de vasculitis de vaso pequeño asociadas a anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo (ANCA). Se caracteriza por la inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos. Es una enfermedad rara en la infancia y el diagnóstico diferencial suele ser complicado, ya que sus manifestaciones clínicas son inespecíficas y heterogéneas. Las diferentes características etiológicas, clínicas y pronósticas de esta enfermedad en niños (1,2), ha llevado a la definición de nuevos criterios diagnósticos (3), entre los que se incluyen, a diferencia de los establecidos en población adulta (4), la presencia de anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo con patrón citoplasmático (C-ANCA) en presencia o ausencia de anticuerpos anti proteinasa 3 (PR3). La metodología tradicionalmente empleada para la determinación de ANCA incluye la inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre neutrófilos fijados en etanol y el enzimoimmunoanálisis para la cuantificación de los antígenos PR3 y mieloperoxidasa (MPO) (5). Mediante IFI se identifican fundamentalmente dos patrones, citoplasmático (C-ANCA) y perinuclear (P-ANCA), que generalmente se corresponde con los antígenos PR3 y MPO respectivamente. Pero también se ha descrito la presencia de otros antígenos menores como catepsina G, lactoferrina, proteína de incremento de la permeabilidad bacteriana, elastasa, lisozima que se asocian a otras patologías pero que raramente también han sido descritos en vasculitis (6).

EXPOSICIÓN DEL CASO

Niño de 11 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés que un mes antes de su ingreso comienza con cuadro catarral y fiebre de 2-3 días de evolución que cede sin antibio-

terapia. A la semana presenta artritis en codo derecho con inflamación, eritema y dolor que cede con antiinflamatorios, reapareciendo en las semanas siguientes en articulaciones alternantes con carácter migratorio. Durante estas semanas presenta febrícula con T^a máxima de 37,8 °C hasta 24 horas antes del ingreso que reinicia cuadro febril de 38,8°C y aumento de los dolores articulares de forma generalizada y con artritis evidente en tobillo derecho que requiere ingreso hospitalario para estudio.

La exploración física al ingreso mostró palidez, astenia y ojeras, con aftas orales de tres días de evolución. No distres respiratorio, tonos rítmicos sin soplos aparentes, abdomen blando discretamente doloroso a la palpación en epigastrio. Lesión macular eritematosa en rodilla derecha y en tórax. Afectación articular del codo izquierdo e inflamación de tobillo. La evolución del paciente es irregular, con empeoramiento del estado general, fiebre, descenso de hemoglobina hasta 7,7 g/dl, dolores articulares de carácter migratorio que no responden a tratamiento con analgesia y dolor abdominal, que requiere ingreso en UCI pediátrica para transfusión de concentrado de hemáties y monitorización. A los dos días, tras estabilización, regresa a planta.

A los 3 días comienza con tos productiva, expectoración de moco con sangre roja y dolor costal generalizado, con desaturación basal del 88%. Sangre en evacuaciones y en vómitos. El paciente presenta insuficiencia renal progresiva con aumento de cifras de urea y creatinina, microhematuria y proteinuria, por lo que el paciente es trasladado a UCI pediátrica.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Granulomatosis de Wegener, poliangéitits microscópica, enfermedad de Goodpasture.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Estudio bioquímico: Al ingreso destaca hemoglobina 8,3 g/dl (12-18), ligero descenso de proteínas totales 6,1 g/dl (6,4-8,3) y PCR 110,4 mg/l (0-5). Indicios de proteínas en orina (no cuantificadas). Al ingreso en UCI pediátrica; Urea 80 mg/dl (10-50), creatinina 1,8 mg/dl (0,6-1,1), proteinuria (1192 mg/24h) y microhematuria.

Estudio inmunológico: Anticuerpos antinucleares negativos. Anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo (ANCA) positivos. Patrón citoplasmático Título 1/1280 (C-ANCA positivo) (Figura 1). Anticuerpos A-MPO, A-PR3 y anti-membrana basal glomerular negativos. Anticuerpos anti-catepsina G positivos (>100 U/ml).

Biopsia renal: Lesiones compatibles con glomerulonefritis extracapilar pauciinmune, con semilunas epiteliales en glomérulos y vasculitis activa (Figura 2).

TAC torácico: Opacidades parenquimatosas de morfología nodular bilateral con patrón en vidrio deslustrado y derrame pleural compatible con vasculitis.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Granulomatosis con poliangéitits (Granulomatosis de Wegener).

Figura 1. Inmunofluorescencia indirecta sobre neutrófilos fijados en etanol y formalina. A) Patrón citoplasmático (C-ANCA) sobre neutrófilos fijados en etanol. B) Patrón citoplasmático sobre neutrófilos fijados formalina (B).

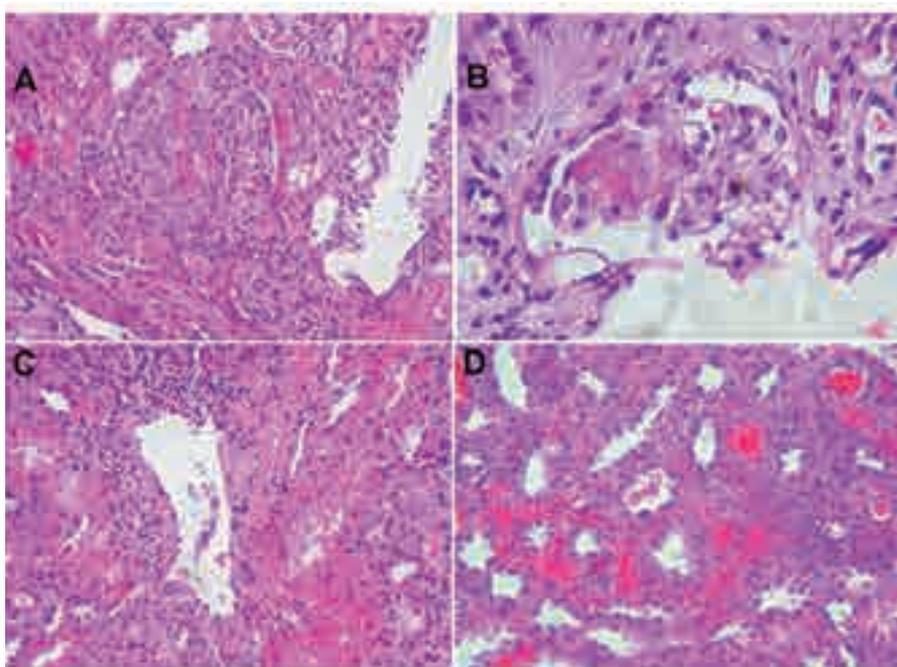
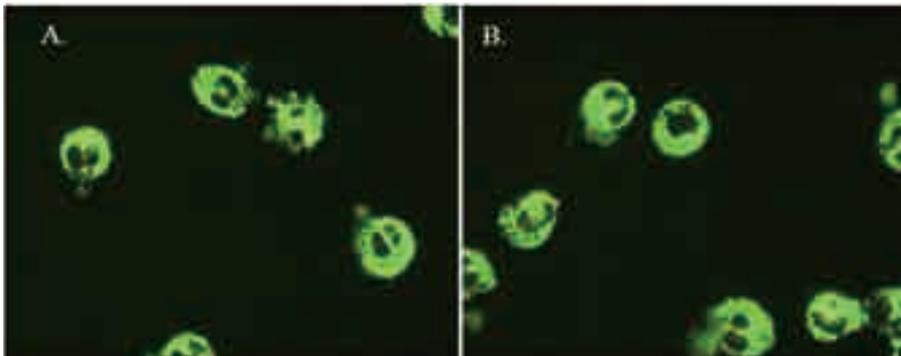


Figura 2. Hematoxilina/eosina biopsia renal. A) Glomérulo mostrando marcada proliferación extracapilar epitelial, con necrosis fibrinoide central. Hematoxilina-eosina, 10x. B) Detalle de penacho glomerular con mínima proliferación extracapilar y necrosis segmentaria. Hematoxilina-eosina, 40x. C) Presencia de vasculitis en vaso de tipo venular. Hematoxilina-eosina, 10x. D) Áreas de extravasación hemática intersticial y hemorragia intratubular.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se inicia tratamiento combinado con corticoides, ciclofosfamida y plasmaféresis con buena respuesta al tratamiento. Fue dado de alta con mantenimiento de prednisona de 45 mg / día. Actualmente se encuentra asintomático, aunque persisten la presencia de anticuerpos anti-catepsina G.

DISCUSIÓN

El paciente es diagnosticado de vasculitis sistémica, compatible con GW de acuerdo con los nuevos criterios clínicos de vasculitis (3). El paciente cumplía cuatro de los seis criterios diagnósticos definidos para GW; microhematuria y proteinuria, inflamación granulomatosa en biopsia renal, afectación de las vías respiratorias y presencia de C-ANCA a título elevados. La vasculitis sistémica es una patología rara en la infancia, aunque se han descrito casos de púrpura de Schönlein-Henoch, síndrome de Churg-Strauss y GW en la infancia, este último como situación clínica excepcional. La presentación clínica de la GW en los primeros estadios de la enfermedad es inespecífica, lo que hace que el diagnóstico diferencial sea complicado. Los dolores articulares, las lesiones cutáneas, fiebre y alteraciones del estado general fueron las primeras manifestaciones clínicas, que precedieron en un mes a los síntomas respiratorios en forma de hemorragia pulmonar, hemorragia digestivas y afectación renal que orientaron al diagnóstico final de GW en este paciente.

La determinación de ANCA es una prueba no invasiva para el paciente y que es fundamental para la orientación diagnóstica y para el seguimiento de las vasculitis. Aunque en pacientes con vasculitis sistémica primaria tales como la GW, PAM y el síndrome de Churg-Strauss, los patrones de tinción IFI corresponden en general con anticuerpos frente a los dos antígenos principales A-MPO y A-PR3, algunos sueros positivos para ANCA por IFI son negativos para anti-PR3 y anticuerpos anti-MPO, lo que sugiere la presencia de anticuerpos frente a antígenos menores de los gránulos de los neutrófilos (4). En este caso resulta especialmente interesante la presencia de anticuerpos anti-catepsina G en GW, aunque el papel de estos autoanticuerpos en vasculitis sistémica están aún por determinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Twilt M, Benseler S, Cabral D. Granulomatosis with polyangiitis in childhood. *Curr Rheumatol Rep*. 2012; 14:107-115.
2. Frosch M, Foell D. Wegener granulomatosis in childhood and adolescence. *Eur J Pediatr*. 2004; 163: 425-3
3. S Ozen, N Ruperto, M J Dillon, A Bagga, K Barron, J C Davin , et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 936–941.
4. Wong SN, Shah V, Dillon MJ. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis. *Arch Dis Child*. 1998; 79: 246-50.
5. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 605-17
6. Talor MV, Stone JH, Stebbing J, Barin J, Rose NR, Burek CL. 1. Antibodies to selected minor target antigens in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Clin Exp Immunol*. 2007; 150: 42-8.

VARÓN CON DERMATOMIOSITIS CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI TIF1

María T Sanz-Martínez¹, Iván Castellvi², Esther Moga¹, Cándido Juárez¹

¹Servicio Inmunología hospital de la Santa Creu i Sant Pau ²Unidad Reumatología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

María Teresa Sanz Martínez: Licenciada en Bioquímica. Residente 4º Año Especialidad de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Correspondencia: msanzma@santpau.cat

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Laboratorio Inmunología, Bloque B planta -2. C/ Mas Casanovas nº90 CP 08041, Barcelona.

Iván Castellvi: Médico Adjunto. Unidad de Reumatología. Servicio de Medicina interna. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Esther Moga: Doctora en Medicina, Servicio de Inmunología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Cándido Juárez: Doctor en Ciencias Químicas. Especialidad en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), que incluyen polimiositis (PM) y dermatomiositis (DM), se caracterizan por afectación de la musculatura esquelética, evidencia bioquímica y/o histológica de inflamación muscular, lesiones en la piel y afectación de diferentes órganos¹. Pueden presentarse de forma aislada o asociadas a otras enfermedades autoinmunes y/o cáncer. La incidencia reportada de cáncer en pacientes de MII varía entre el 9-42% siendo el riesgo superior en DM que en PM. Además el desarrollo de procesos neoplásicos es una de las principales causas de mortalidad en este grupo de pacientes².

Aunque la etiología de estas patologías permanece en estudio, se ha establecido una base autoinmune. La pérdida de tolerancia a antígenos (Ag) propios es un hecho que se pone de manifiesto por la presencia de diferentes auto anticuerpos (Ac) específicos de miositis (MSAs) junto con otros no tan específicos. Los Ag reconocidos por los MSAs son componentes nucleares y citoplasmáticos de las células que incluyen tARN sintetetasas, Helicasas nucleares (Mi-2) y componentes del *signal recognition particle* (SRP)³. Estos Ac se presentan normalmente de forma aislada, aunque se han reportado excepciones, y frecuentemente se asocian con fenotipos clínicos, características genéticas y pronóstico de la enfermedad permitiendo, al menos en parte, establecer subpoblaciones de pacientes que no siempre corresponden con grupos clínicamente definidos⁴.

Dentro del grupo de MSAs en el año 2006 Targoff et al⁴ describieron un Auto Ac que reconoce un Ag de 155kDa, posteriormente identificado como Factor Transcripcional Intermediario 1 gamma (TIF1γ), altamente específico de DM, especialmente DM asociadas a cáncer (CAM).

No está del todo claro si los Auto Ac están directamente relacionados con la etiopatología de estas enfermedades o solamente se trata de un epifenómeno. Lo que si es seguro es su gran valor diagnóstico y en algunos casos pronóstico.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón caucásico de 69 años que acude a urgencias por aparición de lesiones muy pruriginosas en zona subesternal, coccígea, cara anterior extremidades de 2 meses de evolución.

Antecedentes: Amaurosis de ojo derecho secundario a traumatismo en 1974. Alergia a la aspirina. Ex fumador de un paquete al día hasta 1992. No enolismo.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente y orientado. Exploración neurológica normal con fuerza conservada. En piel destacan lesiones eritematosas, papulares que confluyen formando placas, ubicadas en cuero cabelludo, tronco, espalda y miembros inferiores y superiores, respetando palmas, plantas y cara, asociadas a lesiones de rascado.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Liquen simple crónico.

Urticaria Crónica.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Se realizan dos biopsias de piel tipo punch con un mes de diferencia. En la primera, obtenida del brazo derecho, se observa dermatitis perivascular y perianexial superficial con leve edema de dermis papilar, sin infiltrado inflamatorio liquenoide, queratinocitos necróticos o cuerpos coloides. En la segunda, obtenida de la zona escapular derecha, se evidencia una leve dermatitis crónica perivascular superficial con espongirosis y excitosis focal constituida por linfocitos de pequeño tamaño y eosinófilos ocasionales. El infiltrado inflamatorio está compuesto por linfocitos T (CD3⁺) que no presentan pérdida de marcadores de línea T (CD2⁺, CD5⁺ y CD7⁺) con predominio de linfocitos T citotóxicos (CD8⁺). Este resultado es compatible con diagnóstico de toxicodermia.

A nivel bioquímico se detectaron valores ligeramente elevados de lactato deshidrogenasa (297 U/L valores de referencia 125-243U/L) y creatina quinasa (223U/L Valor de referencia hombres < 174U/L) previo a la administración de terapia corticoidea. El estudio de marcadores tumorales, que incluyo Ag carcino embrionario, Ag Carbohidratado 19.9, Alfa feto proteína, Ag prostático y Ag Carbohidratado 153, fue negativo.

En el estudio inmunológico, donde la cuantificación de Inmunoglobulinas y factores de complemento fueron normales y los Ac anti nucleares, Mi2, Jo1, KU, SRP, PL-12, PM-scl, EJ, OJ, Ro-52 negativos, sólo destaca los Ac anti TIF1 γ positivos.

Se realiza capilaroscopia en la que se evidencia pérdida de densidad capilar y presencia de megacapilares así como abundantes fenómenos de angiogénesis compatibles con tortuosidades en arbusto. (Imagen1).

Imagen 1. Capiloscopia con alteraciones sugestivas de DM.



Se observa pérdida de densidad capilar y presencia de megacapilares y ramificaciones en arbusto.

Se realiza fibrogastroscoopia (FGS) donde no se observa esofagitis, no hernia de hiato, estómago y duodeno normales. Se observa pequeño divertículo a 30 centímetros del arco dentario.

Posteriormente se somete a tomografía por emisión de positrones (PET) donde se ve un moderado y homogéneo aumento de la actividad glicídica en las paredes de la oro e hipofaringe que se limita bruscamente al inicio del esófago. Este hallazgo se traduce en una posible actividad inflamatoria que podría explicarse por miositis localizada en musculatura estriada faríngea. El resto del estudio del metabolismo glicídico muestra una distribución fisiológica, sin evidencia de actividad neoplásica.

Por último se realiza manometría esofágica donde destaca una tendencia a la hipotonía de la faringe y el tercio esofágico superior (zona de musculatura estriada). Estos hallazgos también son compatibles con diagnóstico de DM.

EVOLUCIÓN

Tras exploración inicial se inicia tratamiento con antihistamínicos y corticoide tópico. A los 9 días persiste prurito que le impide el descanso nocturno por lo que se añade benzodiacepina al tratamiento.

Al mes, tras persistencia de la sintomatología, se deriva el paciente al servicio de dermatología que inicia fototerapia UVB. Una vez recibidas tres sesiones, el paciente no mejora, por lo que se decide suspender el tratamiento y en base a las características de las lesiones descritas se plantea DM como nueva orientación diagnóstica.

Con esta nueva orientación diagnóstica se solicita estudio inmunológico y capilaroscopia y se inicia prednisona 10mg/día. Puesto que el resultado de la capilaroscopia es compatible con DM, se remite al servicio de reumatología.

Una vez consultado por reumatología, dos meses después de la consulta inicial, el paciente refiere persistencia de las lesiones en piel asociadas a pérdida de peso, 4Kg desde hace 4-5 meses e inicio de disfagia alta a sólidos y alimentos triturados, pero no a líquidos, de 1 mes de evolución que ha progresado desde su aparición.

En la exploración física no se evidencia debilidad muscular ni otra sintomatología destacable salvo las lesiones eritematosas a nivel periungueal, en dorso de las manos, cara anterior del tórax y extremidades inferiores compatibles con DM.

Se solicita FGS, PET, manometría esofágica, se completa el estudio inmunológico y se estudian marcadores tumorales. Se aumenta dosis de prednisona a 60mg/día.

El resultado de la capilaroscopia, PET y manometría junto con los Ac a-Tif1 γ positivos confirman diagnóstico definitivo de DM.

DISCUSIÓN

Como ya se comentó previamente, la determinación de MSAs tiene una gran utilidad diagnóstica en la práctica clínica debido a su alta especificidad. En el caso descrito, ante una sospecha de DM en base a la sintomatología y junto con otras pruebas compatibles, la determinación de un MSA (Ac Anti TIF1 γ) confirma el diagnóstico y además incluye al paciente dentro de un grupo considerado de mal pronóstico, el de las miositis asociada a cáncer (CAM).

En los últimos años son varios los trabajos que confirman lo descrito por Targoff et al⁴ y Kaji et al³ acerca de los Ac Anti TIF1 γ . En ambos estudios se relaciona la presencia de estos Ac con afectación cutánea severa y un riesgo elevado de desarrollo de neoplasias.

El elevado valor predictivo negativo de los Ac Anti TIF1 γ en CAM hace de vital importancia su determinación en la práctica clínica rutinaria puesto que, la positividad de éstos, supondrá un seguimiento diferencial de estos pacientes con el fin de adelantar cualquier hallazgo sugestivo de procesos malignos.

El principal inconveniente para llevar a cabo esta determinación de forma rutinaria era la metodología necesaria, basada en inmunoprecipitación (IP) empleando proteínas radiomarcadas con S³⁵ procedentes de líneas celulares.

Recientemente Labrador-Horrillo et al⁵ desarrollaron otros métodos de determinación de Ac Anti TIF1 γ utilizando como Ag TIF1 γ recombinante tanto en enzimoimmunoanálisis (ELISA) como en inmunoblot (IB), obteniendo un índice de correlación κ con el Gold estándar (IP) de 0.91 y 0.88 respectivamente. La implementación de estas técnicas favorecen la determinación de Ac anti TIF1 γ en la práctica asistencial.

Otro punto importante a tener en cuenta es la monitorización que se les realiza a estos pacientes una vez que se conoce el riesgo de neoplasia elevado. En la actualidad, no existen guías de actuación para el seguimiento de pacientes con Ac anti TIF1 γ positivos⁶. Los diferentes autores establecen la necesidad de incrementar la vigilancia ante la aparición de neoplasias haciendo screening cada 6-12 meses durante los 3-5 años siguientes al diagnóstico que incluyen estudio de marcadores tumorales, pruebas de imagen (PET-TAC) e incluso FGS/fibrocolonoscopia (FCS) periódicas.

También se ha planteado la posibilidad de excluir de este despistaje de neoplasias a pacientes de DM con Ac anti TIF1 γ negativos, con el fin de obtener un uso coste-efectivo de los recursos hospitalarios, tema que aun se encuentra en controversia⁶.

En conclusión, la determinación de MSAs, en concreto de Ac anti TIF1 γ , es una herramienta muy importante a la hora de establecer diagnóstico y pronóstico de los diferentes subgrupos de pacientes afectados de MII. La estandarización y puesta a punto de técnicas como el ELISA o el IB permiten simplificar su determinación y potencian su uso en la práctica clínica. Esto permitirá en un futuro establecer protocolos y algoritmos que faciliten y optimicen la detección de neoplasias ocultas en pacientes de DM disminuyendo la principal causa de mortalidad en éstos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. Gunawardena H., Betteridge Z., and McHugh NJ., *Rheumatology* 2009; 48:607-612.
2. Cancer-Associated Myositis and Anti-p155 Autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic Inflammatory Myopathy. Trallero-araguás E., Labrador-Horrillo M., Selva-O'callaghan A., et al. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Jan; 89(1):47-52.
3. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:25-8.
4. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, et al. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3682-9.
5. Anti-TIF1 γ antibodies (anti-p155) in adult patients with dermatomyositis: comparison of different diagnostic assays. Labrador-Horrillo M, Martínez MA, Selva-O'Callaghan A, et al. *Ann Rheum Dis* 2012 Jun; 71(6):993-6.
6. Usefulness of Anti-p155 Autoantibody for Diagnosis Cancer-Associated Dermatomyositis. Trallero-araguás E, Rodrigo-Pendás JA, Selva-O'callaghan A, et al. *Arthritis Rheum*. 2012 Feb; 64(2):523-32.

CASO CLÍNICO DE CIRROSIS BILIAR PRIMARIA CON ANTICUERPOS ANTIMITOCONDRIALES NEGATIVOS: VALOR PREDICTIVO DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES ESPECÍFICOS

María J Fernández-Cavada-Pollo: Residente de cuarto año de Inmunología; Lcda. en Medicina; Servicio de Inmunología y Genética; Hospital Infanta Cristina; Badajoz.

María I Alcalá-Peña: Lcda. en Biología; especialista en Inmunología; Servicio de Inmunología y Genética; Hospital Infanta Cristina; Badajoz.

María L Vargas-Pérez: Lcda. en Medicina; especialista en Inmunología; Servicio de Inmunología y Genética; Hospital Infanta Cristina; Badajoz.

Juan C Bureo-Dacal: Lcdo. en Medicina; especialista en Medicina Interna; Servicio de Medicina Interna; Hospital Infanta Cristina; Badajoz.

Persona de contacto: M^a Inmaculada Alcalá Peña. C/ Ezequiel Moro Cárdenas, nº 2, 3^ºE. CP: 06006. Badajoz. E-mail: iap197antequera@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad autoinmune crónica, progresiva, colestásica y órgano-específica de etiología desconocida ^[1]. Afecta predominantemente a mujeres de mediana edad, y se caracteriza por una destrucción inmunomediada de los conductos biliares intrahepáticos de pequeño y mediano tamaño, inflamación portal y cirrosis progresiva ^[1]. La determinación sérica de autoanticuerpos representa una prueba crucial para el diagnóstico diferencial de CBP. Aunque actualmente se acepta que los anticuerpos anti mitocondriales (AMA) son los marcadores serológicos más importantes en el diagnóstico de la CBP, existen otros autoanticuerpos con una alta especificidad en el diagnóstico de esta enfermedad ^[1]. En la actualidad, se han detectado hasta 60 tipos diferentes de autoanticuerpos en pacientes con CBP, siendo los anticuerpos antinucleares (ANA) unos de los más frecuentemente detectados ^[1]. Los más específicos son los que presentan por inmunofluorescencia indirecta (IFI) un patrón de “dot nuclear” y o de “membrana nuclear punteada” ^[1]. Los principales antígenos asociados al primer patrón son sp100 y PML, y al segundo patrón, gp210. Estos anticuerpos sirven como marcadores serológicos de la CBP, y son especialmente útiles en casos de CBP AMA negativo ^[1].

La CBP, junto con la hepatitis autoinmune (HAI) y la colangitis esclerosante primaria (CEP), constituyen las entidades más importantes encuadradas dentro de las hepatopatías autoinmunes. Todas ellas pueden presentar formas clínicas conocidas como síndromes de solapamiento. Existen síndromes de solapamiento HAI-CEP y HAI-CBP, siendo éstos últimos los más frecuentes, afectando hasta al 10% de adultos con CBP o HAI ^[2]. Estos síndromes se caracterizan por hallazgos, tanto serológicos como histológicos, de ambas patologías. Los casos descritos de síndrome de solapamiento HAI-CBP AMA negativo son anecdóticos ^[2].

Foto 1: Patrón centromérico por IFI (Foto 1 y 2).

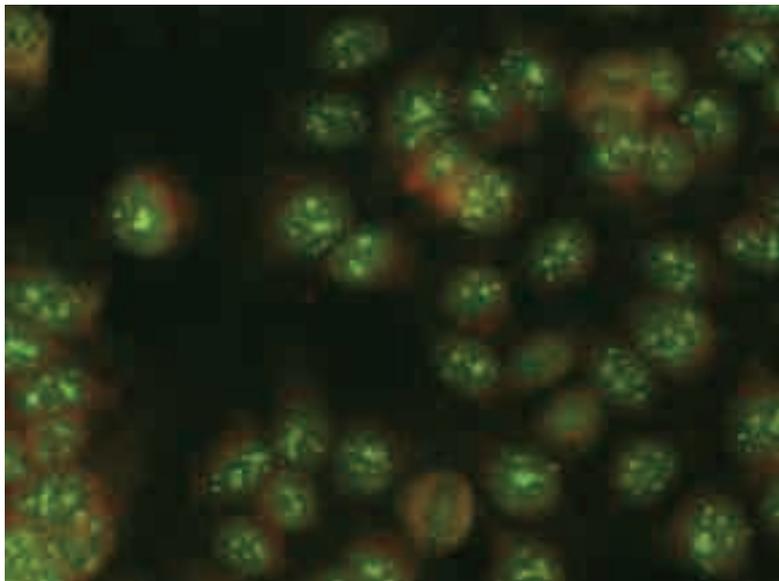
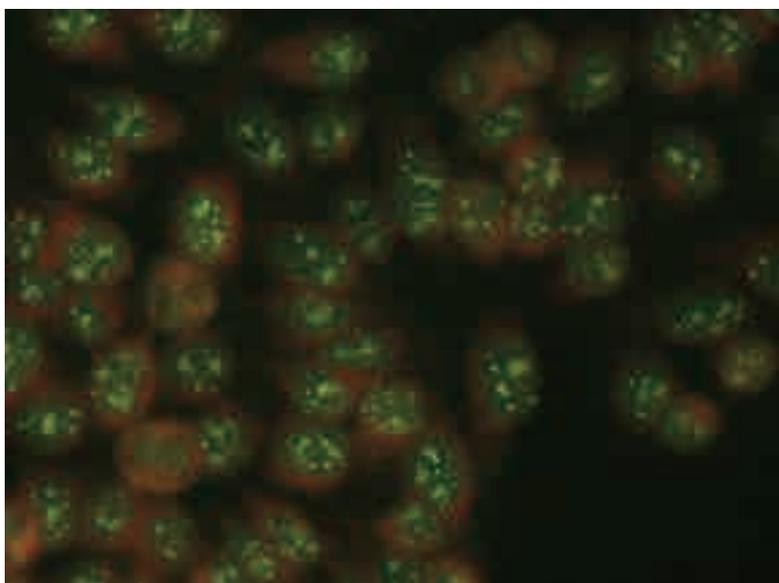


Foto 2



	Sospecha clínica	Datos inmunológicos			Otras pruebas	Diagnóstico
		IFI ANA	Especificidades	AMA		
Inicio	Tuberculosis Síndrome de Sjögren	1/640 Nucleolar Dot nuclear	Ro-60 sp100 PML	Neg	Transaminasas elevadas GGT elevada	Síndrome de Sjögren
9 meses	Tuberculosis	1/640 Nucleolar Dot nuclear Centrómero	Ro-60 sp100 PML CENP-A	Neg	GGT elevada PCR elevada IgG elevada Pico monoclonal IgG kappa en médula ósea	CBP vs. Síndrome de solapamiento Plasmocitosis reactiva
10 meses	Neumonía Probable CBP Gammapatía monoclonal IgG kappa				GGT elevada IgG elevada Biopsia hepática compatible con forma inicial de CBP	Síndrome de solapamiento CBP-HAI
1 año	Síndrome de solapamiento Gammapatía monoclonal Neumonía	1/640 Nucleolar Dot nuclear Centrómero	Ro-60 sp100 PML CENP-A	Neg	GGT elevada IgG elevada	Neumonía CBP vs. Síndrome de solapamiento MM IgG kappa
1 año y 10 meses		1/160 Nucleolar Dot nuclear Centrómero	Ro-60 sp100 PML CENP-A	Neg		

Tabla 1: Evolución de la paciente a lo largo del estudio (IFI: Inmunofluorescencia indirecta; ANA: anticuerpos anti nucleares; AMA: anticuerpos anti mitocondria; GGT: Gamma glutamil-transferasa; PCR: proteína C reactiva; CBP: cirrosis biliar primaria; HAI: hepatitis autoinmune; MM: mieloma múltiple).

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 58 años, con hipertransaminasemia de un año de evolución, que refiere tos persistente y síntomas gripales. Se sospecha tuberculosis (TBC) pulmonar y síndrome de Sjögren (SS).

EXPLORACIÓN FÍSICA

Buen estado general. Muy delgada. Febril. Sin síndrome meníngeo. Cuello normal, sin palpase nódulos, bocio ni adenopatías. Abdomen y extremidades normales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a la clínica inicial se realiza Mantoux con resultado negativo, por lo que se descarta en principio la TBC.

Ante la sospecha de SS se estudia una batería completa de autoanticuerpos: ANA, anticuerpos anti citoplasma de neutrófilo (ANCA), anticuerpos anticardiolipina (ACA), y anti β 2-glicoproteína I (β 2-GPI). Con el siguiente resultado:

- ANA positivo a un título 1/640, patrón nucleolar/dot nuclear. Dichos patrones se confirman al detectar anticuerpos anti Ro-60, sp100 y PML.
- AMA negativo.
- Anticoagulante lúpico y resto de autoanticuerpos negativos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Estudio al inicio:

Hemograma y pruebas de coagulación normales. Se detecta una elevación de la gamma-glutamil transferasa (GGT): 48 UI/l (VN: 5-36). Fosfatasa alcalina, GOT, GPT y bilirrubina total dentro de los valores de normalidad.

Estudio a los nueve meses:

Los valores de proteína C reactiva (PCR) son elevados: 163 mg/l (VN: 0-5).

Aumento de IgG: 2630 mg/dl (VN: 608-1550). Valores de IgM normales.

En el proteinograma se detecta un pico monoclonal en la región gamma IgG kappa. Cadenas ligeras kappa: 8,46 g/l (VN: 2-4,4). El inmunofenotipaje en médula ósea muestra la presencia de una población clonal de células plasmáticas kappa positivas, representando esta población el 3,7% de la celularidad total, y el 99,5% de la población de células plasmáticas.

Radiografía de tórax muestra hallazgos compatibles con proceso infeccioso. Cultivo y estudios moleculares de micobacterias negativos. El broncoaspirado por Anatomía Patológica es negativo para malignidad.

Marcadores virales hepáticos negativos: AgHBs, anticuerpos anti HBc, anti HBs y anti VHC.

Estudio a los diez meses:

Se realiza biopsia hepática con el siguiente resultado: imagen histológica con rasgos morfológicos compatibles con una forma inicial de CBP. Además de un daño ductal no supurativo se advierte focalmente una necrosis parcial erosiva.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Los datos inmunológicos, así como los de Anatomía Patológica, se enmarcan finalmente dentro del denominado síndrome de solapamiento CBP con posibilidad de transformación hacia una HAI. Asimismo, la paciente es diagnosticada de mieloma múltiple (MM).

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN (TABLA 1)

Nueve meses después de iniciar el estudio la paciente presenta fiebre, dolor torácico y óseo. Refiere pérdida de peso en el último año y sequedad en mucosa oral. Se comienza tratamiento con levofloxacino, durante tres meses. Sin tratamiento para el MM.

Tras el diagnóstico de CBP por biopsia, se inicia tratamiento inmunosupresor con azatioprina durante tres meses.

Ha permanecido asintomática en el último año.

Hemograma y estudios de coagulación siempre normales. La GGT permanece elevada un año después del comienzo del estudio (91 UI/l) y dos meses después (203 UI/l).

Cuatro estudios inmunológicos realizados. En todos se detectan anticuerpos anti Ro-60, anti sp100 y anti PML. En el segundo de ellos, realizado nueve meses después del inicio del estudio, se

observa además un patrón centromérico por IFI, que se confirma con la detección de anticuerpos anti CENP-A (Foto 1; Foto 2). El resto de anticuerpos estudiados (Sm, RNP, La, DNAn, CCP, anti músculo liso (ASMA), LKM, peroxidasa tiroidea, tiroglobulina, ANCA, ACA-G, ACA-M y β 2-GPI-G) son negativos. En todos ellos son negativos los AMA, siendo estudiados por IFI, Inmunoblot y ELISA. Anticoagulante lúpico negativo.

DISCUSIÓN

La detección de autoanticuerpos séricos es una herramienta muy útil en el diagnóstico de la CBP, en combinación con la histología y los estudios de imagen. La presencia de AMA se considera la prueba serológica más importante para el diagnóstico de CBP, pudiendo detectarse estos anticuerpos incluso años antes de las primeras manifestaciones clínicas o bioquímicas. Sin embargo, no son los únicos autoanticuerpos detectados en estos pacientes. Los ANA pueden detectarse en más del 50% de los casos ^[3], y además parecen ser más frecuentes en CBP AMA negativo ^[1]. Se ha detectado una gran variedad de ANA relacionados con CBP, aunque los más específicos son aquéllos que presentan por IFI un patrón de “dot nuclear” o de “membrana nuclear punteada” ^[1]. El primer patrón se corresponde con la presencia de anticuerpos frente a sp100 o a PML. La prevalencia de los anticuerpos anti sp100 en la CBP es entre 9-30% ^[4]. Los anticuerpos anti PML suelen coexistir con los anti sp100 en individuos con CBP, siendo ambos altamente específicos. En cuanto al patrón de membrana nuclear, corresponde a la presencia de anticuerpos anti gp210. La presencia de anticuerpos anti sp100, PML o gp210 se asocia con una progresión más rápida de la CBP.

Los anticuerpos anti centrómero, aunque se detectan fundamentalmente en casos de esclerosis, también se han detectado en pacientes con CBP ^[1,4].

Hasta un 15% de casos descritos como probable CBP son AMA negativo ^[5]. Esta entidad clínica ha sido descrita como “CBP AMA negativo”, “colangitis autoinmune” o “síndrome de solapamiento HAI-CBP”, y no presenta apenas diferencias serológicas, histológicas o clínicas con respecto a la CBP típica AMA positivo ^[6]. En estos pacientes es más frecuente la presencia de ANA o ASMA, y unos valores más elevados de IgG en suero, que en aquéllos que son AMA positivo ^[6]. En estos casos, la detección de otros autoanticuerpos diferentes a los AMA puede ser clave en el correcto diagnóstico del paciente. Teniendo en cuenta la alta especificidad de los anticuerpos anti sp100, anti PML y anti gp210, y su alto valor predictivo, su detección permite diagnosticar de CBP en casos complicados AMA negativo.

En el caso de nuestra paciente, los anticuerpos anti sp100 y anti PML pudieron detectarse desde el inicio del estudio, cuando ni la clínica ni los datos de laboratorio parecían indicar un problema hepático. Por tanto, la detección de estos autoanticuerpos permitió la sospecha diagnóstica de CBP. En cuanto al análisis bioquímico, tan solo la elevación de la GGT concordaba con este diagnóstico. Diez meses después, la biopsia hepática lo confirmó. En cuanto a la elevación de IgG, asociada a casos de CBP AMA negativo, no fue útil en nuestro caso debido a la coexistencia del MM.

Por tanto, aunque los AMA son la prueba considerada de mayor importancia para el diagnóstico serológico de la CBP, la detección de otros autoanticuerpos como sp100, PML o gp210 puede ser imprescindible para el diagnóstico diferencial de casos clínicamente complicados de CBP AMA negativo.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] World Journal of Gastroenterology: Hu CJ, Zhang FC, Li YZ, Zhang X. Primary biliary cirrhosis: What do autoantibodies tell us? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3616-3629.
- [2] World Journal of Gastroenterology: Invernizzi P, Mackay IR. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3368-3373.
- [3] Expert Review of Molecular Diagnostics: Granito A, Muratori P, Quarneti C, Pappas G, Cicola R, Muratori L. Antinuclear antibodies as ancillary markers in primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2012; 12: 65-74.
- [4] Hepatology: Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45: 118–127.
- [5] Clinical Reviews in Allergy & Immunology: Bizzaro N, Covini G, Rosina F, Muratori P, Tonutti E, Villalta D et al. Overcoming a "probable" diagnosis in antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: study of 100 sera and review of the literature. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42: 288-97.
- [6] Gut: Michieletti P, Wanless IR, Katz A, Scheuer PJ, Yeaman SJ, Bassendine MF et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 1994; 35: 260-265.

DESARROLLO DE ANTICUERPOS ANTI MPO, Y ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS, EN UNA PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (L.E.S.) Y SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO SECUNDARIO

Dr. Mauricio Javier Arraya Cabezas, RII Inmunología (1)

Dr. Santiago Jose Sobre Casas, RIV Inmunología (2)

Dr. Graham Hugues, (3). Consultant Rheumatologist, Head The London Lupus Centre.

Dr. Eduardo Fernández-Cruz Pérez, Jefe de la Unidad de Inmunología Clínica (1).

(1) Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España

(2) Hospital General Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España

(3) Lupus Clinic and Lupus Pregnancy Clinic Hammersmith. Londres, Inglaterra.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de anticuerpos Anti MPO (anti-mieloperoxidasa) y anticuerpos Antitiroideos (específicamente antitiroglobulina y antiperoxidasa) en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (L.E.S.) no es infrecuente. Actualmente, existen estudios que describen la presencia de dichos anticuerpos en la evolución de pacientes con L.E.S., expresando una mayor autorreactividad linfocitaria B.

El presente caso clínico tiene como objetivo describir la evolución clínica de una paciente con L.E.S., que durante una revisión clínica rutinaria presentó la positividad de dichos anticuerpos, sin ninguna clínica asociada.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 86 años de edad diagnosticada de L.E.S. hace 20 años en el London Lupus Center, London Bridge Hospital: cumpliendo 4 criterios en el momento del diagnóstico; 1) ANA (+); 2) Anti – DNA (+); 3) Eritema Malar (+); y 4) Leucopenia de 3400 cel/uL, y Linfopenia de 500 cel/uL.

Presenta alergia a los betalactámicos, y solo puede utilizar claritromicina o quinolonas ante cualquier episodio infeccioso. No presenta factores de riesgo cardiovascular, exceptuando episodios de hipertensión arterial aislados, con una presión arterial basal de 140/85 mmHg.

Dentro de otros antecedentes de importancia cabe destacar la presencia de un episodio de Trombocitopenia a los 16 años con un valor de 67.000 plaq/mm³, sin la presencia de hematomas u otros signos sugerentes de hemorragia activa, trombosis venosa axilar derecha a los 26 años de edad, diagnosticada por ecografía, y síndrome antifosfolipídico presentándose como trombosis mesentérica a los 53 años de edad, con anticuerpos anticardiolipina IgM, anti- β 2 glucoproteína I IgM, y anticoagulante lúpico positivo.

Medicación actual: Adiro 300 mg c/24 Hr, Ideos (Carbonato de calcio 1250 mg / Colecalciferol

400UI) 1 comp. / 24 Hr, Anafranil 2 comp. / 24Hrs (prescrito por síndrome ansioso-depresivo), Prednisona 7,5 mg / 24Hr. Durante episodios de reagudización de L.E.S., manifestados como leucopenia y trombopenia severa asociada a manifestaciones músculo esqueléticas, se le prescribió mofetil micofenolato y azatioprina, habiendo presentado solo 5 episodios de agudización durante el evolutivo de su enfermedad.

Recientemente, acude a revisión por presentar un posible episodio de agudización de eritema malar asociado a fotosensibilidad, de 4 días de evolución, que cede con la medicación inmunosupresora habitual, sin presentar otra manifestación clínica de relevancia. Durante este episodio no presentó manifestaciones músculo-esqueléticas de importancia, ni fiebre o pérdida de peso asociada.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En el momento de la exploración la paciente se encuentra en buen estado general, algo ansiosa y nerviosa, aunque informa que presenta episodios de ansiedad frecuentes tras una consulta médica. Al constatar los signos vitales se evidencia una PA de 200/105 mmHg.

Presenta una auscultación pulmonar y cardiaca normales, y examen musculoesquelético y de sistema nervioso sin alteraciones. No se evidencia edemas en miembros inferiores ni datos de sobrecarga hídrica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dados los hallazgos clínicos y debido a los antecedentes el primer diagnóstico diferencial a descartar es el de una posible nefritis lúpica, aunque la paciente no presentaba ningún dato sintomatológico o clínico que apunte a una nefropatía asociada a su cuadro de base.

Otro cuadro clínico a descartar en la paciente es un posible brote de actividad lúpica cutánea, aunque en el momento del examen físico no se observaron lesiones sugerentes de este cuadro, aunque había presentado el eritema malar días previos a la consulta.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los resultados de las pruebas complementarias serológicas, hematológicas e inmunológicas pueden observarse en la **TABLA I**.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

El diagnóstico de L. E. S. y Síndrome Antifosfolípídico Secundario, es bastante claro en la paciente: Presenta ANA positivos, mediante IFI y ELISA, así como anti-DNA (+) positivo, junto a la positividad de anticuerpos anticardiolipina y anti beta 2GPI a título medio-alto, con isotipo de inmunoglobulina IgM. Dentro de los parámetros autoinmunes que resaltan actualmente se incluyen:

TABLA I

Bioquímica sanguínea			
Valor	Resultado	Unidades	Rangos Normales
Glucosa	95	mg/dL	82-115
Acidúrico	4,3	mg/dL	2.4-6.0
ALT	15	U/L	5.0 - 31.0
AST	16	U/L	0.1-1.1
Bilirrubina	0,4	mg/dL	0.1-1.1
GGT	13	U/L	6.0 - 40
Fosfatasa alcalina	105	U/L	35.0 - 105.0
Creatinina	0,64	mg/dL	0.50-0.90
Filt. Glomerular	> 60	mL/min/1,73m2	60 - 120
Urea	49	mg/dL	15,0 - 45,0
Proteínas	6.9	g/dL	6.4-8.5
Albumina	5.0	g/dL	3.4-4.8
Triglicéridos	98	mg/dL	50-150
Colesterol	200	mg/dL	<200
Colesterol HDL	53	mg/dL	40-60
Colesterol LDL	128	mg/dL	<130
Índice de aterogenicidad	3.8		0.0-5.0
Sodio	143	mmol/L	135-145
Potasio	4.2	mmol/L	3.5-4.5
Cloruro	102	mmol/L	95-110
Calcio	9.7	mg/dL	8.8-10.2
Magnesio	2.2	mg/dL	1.6-2.5
Fosfato	3.5	mg/dL	2.5-4.5
Hierro	98	µg/dL	37-145
25 - hidroxí - vitamina D	26.4	µg/L	30-100

Hemograma			
Valor	Resultado	Unidades	Rangos Normales
Serie Roja			
Hematies	4.96	10E6/µL	4.00-5.50
Hemoglobina	15.3	g/dL	12.0-16.0
Hematocrito	43.7	%	36.0-47.0
V.C.M.	88.1	fL	80.0-98.0
H.C.M.	30.8	pg	27.0-32.0
C.H.C.M.	34.9	g/dL	32.0-36.0
A.D.E.	15.0	%	11.5-15.0
Serie Plaquetar			
Plaquetas	150	10E3/µL	140-400
V.P.M.	10.3	fL	7.5-11.0
A.D.P.	16.8	%	15.6-18.4
Plaquetocrito	0.154	%	0.145-0.406
Plaquetocrito	0.154	%	0.145-0.406
Serie Blanca			
Leucocitos:	8.20	10E3/µL	4.00 - 10.00
Neu	69.1	%	42.0 - 73.0
	5.6	10E3/µL	1.8 - 7.5
Lin	21.6	%	16.0 - 45.0
	1.8	10E3/µL	1.3 - 3.5

Poblaciones Linfocitarias:			
Valor	Resultado	Unidades	Rangos Normales
Células T (CD3+)	70	%	
	1736	células/µL	700 - 2100
Células T Helper (CD4+)	55	%	
	1344	células/µL	300 - 1400
Células T (CD8+)	14	%	
	388	células/µL	200 - 1200
Células B (CD19+)	22	%	
	544	células/µL	100 - 455
Células LGL / NK	6	%	
	157	células/µL	157

Autoinmunidad			
Valor	Resultado	Unidades	Rangos Normales
Ac. Anti-Mieloperoxidasa (MPO)	>134.00	UI/mL	0.00 - 3.50
P- ANCA	(+)	Dilución 1 /20	
Ac. Anti-DNA nativo	15,6	UI/mL	0.00 - 15.00
Ac. Anti-TPO	698	UI/mL	0 - 100
Ac. Anti-Nucleares ELISA	Positivo (+)		
Ac. Anti-Nucleares IFA	Positivo	1/80 Patrón Moteado	
Ac. Anti-Cardiolipina IgM	51.01	MPL U/mL	0.00 - 7.00
Ac. Anti-Beta 2 GPI IgM	36.33	U/mL	0.00 - 8.00
Ac. Anti-SmB		Negativo	
Ac. Anti-SmD		Negativo	
Ac. Anti-SSA/RO 52 Kd		Negativo	
Ac. Anti-SSA/RO 60 Kd		Negativo	
Ac. Anti-SSB/La		Negativo	
Ac. Anti-rRNP		Negativo	
Ac. Anti-Histonas		Negativo	
Anticoagulante Lúpico		Positivo	

Inmunoproteínas:			
Valor	Resultado	Unidades	Rangos Normales
Complemento C3 en suero	72.4	mg/dL	91.0 - 190.0
Complemento C4 en suero	4.6	mg/dL	18.0 - 56.0
IgG en suero	871.0	mg/dL	650.0 - 1610.0
IgA en suero	82.7	mg/dL	90.0 - 497.0
IgM en suero	141.0	mg/dL	42.0 - 255.0

Hormonas			
Valor	Resultado	Unidades	Rangos Normales
TSH	0.03	mUI/L	0.50-4.50
T4 libre	0.8	ng/dL	0.6-1.4
PTH	33	ng/L	14-60

Pruebas complementarias serológicas, hematológicas e inmunológicas

1) Presencia de autoinmunidad tiroidea con títulos altos de anticuerpos anti TPO (698 UI/mL), con una función tiroidea alterada (TSH: 0.03 mUI/L; T4 libre: 0.8 ng/dL), pero sin manifestaciones clínicas claras asociadas a una hipofunción o hiperfunción tiroidea (no presenta alteración del habito intestinal, ni manifestaciones neurológicas, musculares o cutáneas); 2) reciente positividad de los anticuerpos anti-MPO, con P-ANCA (+), sin que existan manifestaciones vasculíticas o de funcionalidad renal significativamente alterada.

Dentro del examen físico se evidenció Hipertensión Arterial por lo cuál fue remitida al Servicio de Medicina Interna (M.I.) y Nefrología para evaluación clínica. La paciente ha sido diagnosticada de una HTA estadio II idiopática.

Debido al descenso significativo de la TSH (0.03 mUI/L), con valores de T4 normales, se sospecha la existencia de un hipertiroidismo subclínico, por lo que se ha ampliado el estudio con una Ecografía tiroidea y se ha derivado a la paciente al Servicio de Endocrinología, encontrándose actualmente en evaluación diagnóstica.

Aparte de los diagnósticos mencionados cabe destacar la hipocomplementemia C3 y C4 propias de la enfermedad, y la expansión linfocitaria B, que aunque, si bien no es importante, podría expresar la progresión hacia una mayor autorreactividad de esta población a distintos antígenos, corroborando la reciente positividad de los anticuerpos antitiroideos y anti-MPO.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Si bien el examen físico no constataba ninguna alteración cutánea, o presencia de reagudización articular, o de manifestaciones sistémicas de la enfermedad de base, debido al antecedente de haber presentado recientemente un episodio de agudización de eritema malar, y signos serológicos de hiperactividad linfocitaria B, se inicia prednisona a dosis alta, 30 mg, con pauta descendente por 4 semanas, con descenso de 5mg por semana.

DISCUSIÓN

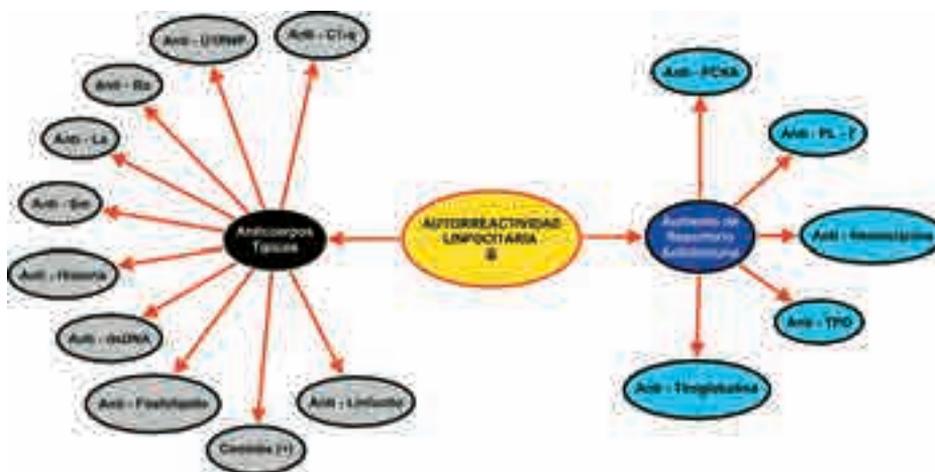
El presente caso clínico es bastante demostrativo de una respuesta linfocitaria B de ampliación del repertorio de autoanticuerpos en el L.E.S., si bien la tipificación de anticuerpos es bastante concreta, cada vez son más los casos clínicos que demuestran la ampliación de este repertorio (3). Con respecto a la autoinmunidad tiroidea es bastante clara la asociación con él L.E.S. La serie de casos de Alessandro Antonelli (4), comparó 213 pacientes con L.E.S. vs 426 controles, y evidenció la presencia de un odds ratio de: 4.5 (95% CI; 2.5-8.4) para hipotiroidismo subclínico; 2.6 (95% CI; 1.7-4.1) para la presencia de anticuerpos anti-iodoperoxidasa (Anti TPO); y 2.9 (95% CI; 2.0-4.4) para la presencia de autoinmunidad tiroidea. También identifico una alta prevalencia de hipertiroidismo y enfermedad de Graves Basedow en mujeres con L.E.S. ($p < 0.01$), sugiriendo la necesidad de realizar seguimientos y controles estrictos de los pacientes que presenten, anticuerpos anti-TPO positivos, con imagen hipoecogénica en la ecografía tiroidea y disminución del tamaño de la glándula como marcadores de progresión de alteración tiroidea.

Con respecto a la presentación de ANCA en pacientes con L.E.S. también es evidente la positi-

vidad de dichos anticuerpos en su evolución patogenética. La serie de Pradhan (1), demuestra la presencia de un 37% de positividad para ANCA, siendo el patrón mayormente encontrado P-ANCA (que nuestra paciente presenta), y con una expresión de anti-MPO del 54 % del total de pacientes que presentan ANCA positivos (+). Lo importante de esta serie es que el grupo de pacientes con ANCA (+) presentan un mayor riesgo de desarrollar Nefritis Lúpica identificándose 3 cuadros específicos, glomerulonefritis difusa proliferativa, glomerulonefritis focal proliferativa, y glomerulonefritis rápidamente progresiva, lo cual *a priori* plantea la hipótesis diagnóstica de que estos autoanticuerpos podrían ser marcadores, a largo plazo, para el seguimiento y valoración de una posible progresión a la lesión renal. El perfil clínico de nuestra paciente estaría orientado justamente en los 2 cuadros específicos previamente mencionados: el posible desarrollo futuro de una glomerulopatía y de una enfermedad tiroidea autoinmune, lo cual implica la necesidad de un control endocrinológico y renal estrictos.

Con respecto a la evolución natural del L.E.S., y en relación con el perfil de anticuerpos expresados, la presencia de otros autoanticuerpos distintos a los antinucleares, parece formar parte del posible amplio espectro del repertorio de anticuerpos en la evolución propia del L.E.S, sugiriendo la existencia de una mayor respuesta linfocitaria B. Alternativamente, también podría plantearse la existencia de una posible respuesta normal de reconocimiento antigénico por parte de los linfocitos B, pero con una presentación antigénica alterada por parte del sistema inmunitario innato (habiéndose descrito una hiperproducción de interferones tipo I por células dendríticas plasmocitoides, debido a una hiperestimulación de los receptores Toll-Like, por antígenos nucleares y complejos inmunes) (5,6). Independientemente de estos procesos, en la paciente la autorreactividad linfocitaria B es evidente por la presencia de múltiples autoanticuerpos, no solo del perfil ya conocido en el L.E.S., sino también por la presencia de los ANCA (anti-MPO) y Antitiroideos (anti-TPO) (2,3).

Figura 1: Esquema de la autorreactividad linfocitaria B (modificado de Martin Aringer and Edward Vital. *Arthritis Research & Therapy*. 2013) de los autoanticuerpos típicos del L.E.S. y de los autoanticuerpos relacionados con el aumento del repertorio autoinmune que expresan esta autoreactividad.



En este contexto, también se han descrito la presencia de anti- PCNA (antígenos nucleares de células en proliferación) y Anti Hemocianina, asociados a la progresión de la enfermedad (2,3).

En la FIGURA I se muestra un esquema de la autorreactividad linforcitaria B (modificado de Martin Aringer and Edward Vital. *Arthritis Research & Therapy*. 2013) de los autoanticuerpos típicos del L.E.S. y de los autoanticuerpos relacionados con el aumento del repertorio autoinmune que expresan esta autoreactividad.

Este caso es ilustrativo para demostrar la necesidad de continuar con el seguimiento estricto de la paciente, con un manejo multidisciplinario, por parte de Medicina Interna, Endocrinología, Nefrología e Inmunología Clínica, descartando la progresión de la enfermedad hacia una complicación renal y/o tiroidea de relevancia clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Pradhan VD, Badakere SS, Bichile LS, Almeida AF. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies. *J Assoc Physicians India*. 2004 Jul; 52: 533-7.
- 2) Martin Aringer and Edward Vital. Lots of autoantibodies equal lupus?. *Aringer and Vital. Arthritis Research & Therapy* 2013, 15:102.
- 3) Nancy J Olsen, Quan – Zhen L, Jiexia Quan ,Ling Wang, Azza Mutwall and David RK. Autoantibody profiling to follow evolution of lupus syndromes. *Olsen et al. Arthritis Research & Therapy* 2012, 14:R174.
- 4) Antonelli A, Fallahi P, Mosca M, Ferrari SM, Ruffilli I, Corti A, Panicucci E, Neri R, Bombardieri S. Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus. *Metabolism*, 2010 Jun; 59 (6) : 896-900.
- 5) Jacobi AM, Mei H, Hoyer BF, Mumtaz IM, Thiele K, Radbruch A, Burmester GR, Hiepe F, Dorner T: HLA-DRhigh/CD27high plasmablasts indicate active disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2010, 69 : 305 - 308.
- 6) Sestak AL, Furnrohr BG, Harley JB, Merrill JT, Namjou B: The genetics of systemic lupus erythematosus and implications for targeted therapy. *Ann Rheum Dis* 2011, 70 Suppl 1 : i 37- i 43.

MUJER CON SÍNDROME ANTISINTETASA CON ANTICUERPOS ANTI-JO1 Y ANTI-RO52 POSITIVOS.

Germán Julià¹, Iván Castellví², Felipe Lozano¹, Carmen Gelpí¹

¹Servicio Inmunología hospital de la Santa Creu i Sant Pau

²Servicio Reumatología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Germán Julià: Licenciado en Biología. Residente 2º año. Especialidad de Inmunología. Servicio Inmunología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Correspondencia: germajulia@hotmail.com

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Laboratorio Inmunología, Bloque B planta -2. C/ Mas Casanovas nº90 CP 08041, Barcelona.

Iván Castellví: Médico Adjunto. Unidad de Reumatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Felipe Lozano: Licenciado en Medicina. Servicio Inmunología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Carmen Gelpí: Doctora en Biología. Consultor senior Inmunología. Servicio Inmunología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Antisintetasa forma parte del grupo de las Miopatías inflamatorias idiopáticas (MII). Presenta un perfil clínico caracterizado por la presencia de miositis, artritis, enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), fiebre, manos de mecánico y fenómeno de Raynaud, junto con la presencia de Autoanticuerpos anti-sintetasa¹. Las aminoacil-tRNA sintetetasas son enzimas citoplasmáticas que catalizan la unión covalente de los aminoácidos con su RNA de transferencia (tRNA). Hasta la fecha se han descrito ocho anticuerpos antisintetasa² específicos de MII: Anti-Jo1 (Histidil-tRNA sintetasa), Anti-PL-7 (Treonil-tRNA sintetasa), Anti-PL12 (Alanil-tRNA sintetasa), Anti-EJ (Glicil-tRNA sintetasa), Anti-OJ (Isoleucil-tRNA sintetasa), Anti-KS (Asparaginil-tRNA sintetasa), Anti-ZO (Fenilalanil-tRNA sintetasa) y Anti-Ha (Tirosil-tRNA sintetasa). Su frecuencia en las MII esta entre el 20 y 30%. Entre estos autoanticuerpos destaca el Anti Jo-1 con una incidencia en pacientes con EPID del 60% y su presencia se asocia a un curso clínico más severo³. Alrededor del 60% de los pacientes con Anti-Jo1 también presentan el Autoanticuerpo anti-Ro de 52kDa. La coexistencia de estos dos autoanticuerpos se asocia a una EPID de aparición más temprana y con peor pronóstico⁴.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 23 años originaria de Perú, sin antecedentes de relevancia, que es remitida del CAP a consulta externa (CE) del servicio de Neumología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSP), para estudio de disnea progresiva y tos no productiva de un mes y medio de evolución. Conjuntamente la paciente presenta cuadro de malestar general caracterizado por mialgias, anorexia y

astenia. Orientada en el CAP inicialmente como faringoamigdalitis, prescribiendo Amoxicilina-Clavulámico (7 días). Tras completar el tratamiento y dada la persistencia de la clínica se realiza una radiografía de tórax que mostró infiltrados intersticiales bibasales, con lo que se reorientó el diagnóstico hacia neumonía atípica y se pautó Claritromicina (7 días). Tras completar el segundo tratamiento sin apreciar mejoría la paciente vuelve a consultar y se decide derivar a la paciente a CE del servicio de Neumología para nueva valoración.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente y orientada. Normocoloreada y normohidratada. Eupneica durante la exploración. Constantes: Frecuencia cardiaca (FC) 104. Tensión arterial (TA) 110/77. Frecuencia respiratoria (FR) 20. Temperatura (Tª) 35,2. Saturación O₂ al aire 95%. Auscultación cardiaca: Taquicárdica, tonos rítmicos, no se auscultan soplos. Auscultación respiratoria: Crepitantes bibasales de predominio basal izquierdo con hipofonesis generalizada en resto de tórax. Abdomen blando y depresible, no se palpan megalias. No edemas en extremidades inferiores. A la exploración faríngea se aprecian amígdalas hipertróficas con presencia de material purulento en amígdala derecha.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Neumonía atípica.
Enfermedad intersticial pulmonar.
Faringoamigdalitis bacteriana.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Radiografía de tórax (RxT).
Broncoscopia.
Lavado bronco-alveolar (LBA).
Pruebas de función respiratoria (PFR).
Test de la marcha (TM).
Capilaroscopia.
Estudio inmunológico: Anticuerpos anti-nucleares (ANA's), cuantificación de proteínas y actividad del complemento (C') CH50, C3 y C4, cuantificación de Inmunoglobulinas (Ig's) totales G, A y M. Factor reumatoide (FR). Estudio de Auto-anticuerpos (Auto-Ac) en suero: Mi-2, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro52.
Ecografía abdominal.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Síndrome antisintetasa.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Previamente a la visita en CE-HSP la paciente acude a urgencias (UCIES) de HSP el 07/09/2012 por persistencia del cuadro respiratorio. Análisis bioquímico y hematológico sin alteraciones significativas. Radiografía de tórax donde se evidencian infiltrados intersticiales bibasales. Se pautan Levofloxacino (500mg cada 24h durante 7 días) y broncodilatadores (Atrovent 2 inhalaciones cada 8 horas). Se cita la paciente a hospital de día de respiratorio (HDR) para seguimiento.

A los tres días la paciente reconsulta a HDR por no apreciar mejoría clínica. Análisis bioquímico, hematológico y hemostasia sin alteraciones significativas. Se solicita nueva radiografía de tórax. Estudio microbiológico de antígenos de *c.psitacci*, *c.pneumoniae* y micoplasma en orina y serología VIH. Al no poderse obtener muestra de esputo se cita a la paciente para broncoscopia. Se continúa el tratamiento con Levofloxacino hasta completar 10 días (figura 1).

El 18/09/2012 la paciente acude a urgencias por dolor en las muñecas, tos con expectoración, malestar general y disnea. Refiere que el 14/09/2012 acudió al CAP donde se le realizó una prueba de embarazo en orina con resultado positivo. Se analiza el resultado de la broncoscopia observando que las cuerdas vocales, la tráquea y el árbol bronquial no presentan alteraciones. Obtención de LBA en entrada de B10 del tronco basal derecho, 44cc de aspecto blanquecino. LBA con 350 células/mm³ de predominio

Figura 1: Radiografía de torax.



En la imagen se observan infiltrados intersticiales bilaterales.

linfocitario 60%, macrófagos 20%, polimorfonucleares 18% y eosinófilos 2%, negativo para células malignas y con presencia de grupos de hiperplasia de células bronquiales y bronquio alveolares. No se observan Bacterias ácido-alcohol resistentes. Estudio bacteriológico, virológico y fúngico negativos. Estudio microbiológico de antígenos en orina negativo. Serología VIH negativo. Plan: se solicitan pruebas de función respiratoria (PFR). Tratamiento con ácido fólico 1 comprimido/día y seguimiento en CE Neumología.

El 26/09/2012 la paciente en 6±2 semanas de gestación (SG) acude a UCIES HSP por disnea sin mejoría del cuadro respiratorio. Se auscultan crepitantes finos bibasales, saturación de O₂ del 95% al aire. No se solicita Tomografía (TAC) torácica por embarazo. Se pauta Salbutamol 2 inhalaciones cada 8h en espera de resultados de PFR.

El 15/10/2012 acude para valoración de las PFR. En la espirometría se observa una alteración ventilatoria, de tipo restrictivo con una intensa alteración de la transferencia de CO₂ en el test de difusión (DLCO 36%). La gasometría arterial en reposo muestra una hipocapnia con bicarbonatos disminuidos. Se solicita un test de la marcha donde se observa saturación de O₂ del 85% tras 6 minutos (min.) de esfuerzo, por lo que se procede al ingreso hospitalario de la paciente para su seguimiento y estudio. Momento en el que la paciente refiere astenia y artralgias en las muñecas, codos, tobillos y pies. Así como rigidez matutina de 10 min. de duración. Durante el examen físico al ingreso se observan lesiones verrugosas en manos y pies. Por todo ello se procede a solicitar interconsultas con los servicios de reumatología, dermatología y ginecología.

- Interconsulta reumatología: La paciente refiere fenómeno de Raynaud en contacto con el agua fría, sin alteración de la sensibilidad y de varios años de evolución. Durante la exploración se evidencian artralgias de las articulaciones interfalángicas proximales y distales, muñecas, codos, tobillos y pies. Lesiones hiperqueratóticas en la región lateral de los dedos. Se realiza capilaroscopia que no muestra alteraciones significativas. Plan: se solicita estudio inmunológico.

- Interconsulta dermatología: Antecedentes de descamación del cuero cabelludo. Lesiones hiperqueratóticas en las manos, que se orientan como posible psoriasis leve. Plan: Tratamiento con Panfungol champú 3 veces/semana y Clovate crema 1 vez/noche sobre las placas. Control dermatológico en el CAP tras el alta.

- Interconsulta ginecología: Ecografía abdominal donde se observa saco gestacional único, embrión único de 28mm correspondiente a 9+4 SG, sin complicaciones. Dado que se trata de una paciente de 23 años clínicamente estable y con un cuadro clínico subagudo, se considera que el hecho de realizar las exploraciones complementarias necesarias para su diagnóstico (TAC torácico, broncoscopia para obtención de LBA y biopsia transbronquial) representan un riesgo elevado para la gestación. El equipo de obstetricia y la paciente toman la decisión de posponer dichas exploraciones hasta que la paciente se encuentre en el segundo trimestre de la gestación.

19/10/2012 Informe de alta hospitalaria: Diagnóstico en estudio pendiente de resultado de las pruebas adicionales. Continuar tratamiento con Ácido fólico 1 comprimido/día, Clovate crema 1 vez/noche sobre las placas y Panfungol champú 3 veces/semana. Control dermatológico en CAP tras el alta. Seguimiento de la paciente por los servicios de ginecología, neumología y reumatología en HSP.

20/11/2012 Durante la visita de seguimiento se valora el resultado del estudio inmunológico: ANA's sobre células HEP-2: patrón citoplasmático granular fino. Autoanticuerpos anti-Jo1 y Ro52 positivos. Estos resultados inmunológicos junto a los criterios clínicos que presenta la paciente reorientan el diagnóstico a afectación intersticial pulmonar en relación a Síndrome Antisinte-

tasa. La paciente es informada y decide seguir con la gestación conociendo los riesgos y posibles complicaciones del tratamiento. Plan: Inicio del tratamiento con corticoides (Prednisona 40mg/día). Seguimiento mensual de la paciente por los servicios de ginecología, neumología y reumatología (tabla 1).

TABLA 1: Resultados del estudio Inmunológico.

Determinación	Resultado	Valor de referencia	Técnica
Determinación de anticuerpos IFI.	Patrón citoplasmático granular fino. >1/40	1/40	IFI sobre HEP-2
CH 50	60.32 UI/ mL	41.2-94.3 UI/ mL	Turbidimetría
C3	125.00 mg/100mL	85-193 mg/100mL	Nefelometría
C4	14.90 mg/100mL	12-36 mg/100mL	Nefelometría
IgG	1320.00 mg/100mL	723-1685 mg/100mL	Nefelometría
IgA	215.00 mg/100mL	69-382 mg/100mL	Nefelometría
IgM	193.00 mg/100mL	40-230 mg/100mL	Nefelometría
Factor Reumatoide	>20.00 UI/ mL	<20 UI/ mL UI/ mL	Nefelometría
Ac. Anti Mi-2	Negativo	No aplicable	Inmunoblot
Ac. Anti Ku	Negativo	No aplicable	Inmunoblot
Ac. Anti PM-Scl100	Negativo	No aplicable	Inmunoblot
Ac. Anti PM-Scl75	Negativo	No aplicable	Inmunoblot
Ac. Anti Jo-1	Positivo	No aplicable	Inmunoblot
Ac. Anti SRP	Negativo	No aplicable	Inmunoblot
Ac. Anti PL-7	Negativo	No aplicable	Inmunoblot
Ac. Anti PL-12	Negativo	No aplicable	Inmunoblot
Ac. Anti EJ	Negativo	No aplicable	Inmunoblot
Ac. Anti OJ	Negativo	No aplicable	Inmunoblot
Ac. Anti Ro-52	Positivo	No aplicable	Inmunoblot

Origen: Servei d'Immunologia HSP.

IFI: Inmunofluorescencia indirecta. C: Factor de activación del complemento. Ig: Inmunoglobulina. Ac: Anticuerpo.

Durante el primer control mensual, la paciente refiere mejoría paulatina de la disnea así como del dolor articular por lo que se mantiene el tratamiento con prednisona y se inicia tratamiento con Azatioprina 50mg/día. Se solicitan nuevas PFR y TM. En las sucesivas visitas de control mensuales se objetiviza una mejoría clínica, sin disnea de esfuerzo, y buena evolución de la paciente en las PFR. Existe una mejoría de los volúmenes y la espirometría muestra una buena evolución en la saturación de O₂ tras 6 min. de esfuerzo (de 85% a 89% a 91% progresivamente). Mejoría de la DLCO (de 36 a 49 a 51% progresivamente). Ante esta mejoría se han ido disminuyendo las dosis de prednisona sucesivamente de 40mg/día a 30mg/día y finalmente a 15mg/día. El tratamiento con Azatioprina se mantiene sin cambios. La paciente continúa en seguimiento reumatológico y ginecológico realizando los controles pertinentes.

DISCUSIÓN

Es bien conocida la asociación de Ac anti-Jo1 con EPID en pacientes con Miopatía inflamatoria idiopática. La mayor parte de los pacientes diagnosticados de síndrome antisintetasa presentan miositis ya desde el inicio y los rasgos clínicos suelen preceder a la aparición de los Autoanticuerpos. En el presente caso la paciente no presenta signos de miositis en el momento del diagnóstico y si una enfermedad pulmonar intersticial junto a la presencia de autoanticuerpos Anti-sintetasa y anti Ro-52. Esto pone de manifiesto la necesidad de una mayor vigilancia de las neumopatías intersticiales no filiadas en los servicios de Neumología debido a su posible relación con enfermedades del tejido conectivo como el síndrome antisintetasa. Dado que la paciente debuta con la sintomatología respiratoria en una edad muy temprana y teniendo en cuenta que la asociación de Ac anti-Jo1 con Ac anti-Ro52 predispone a un curso clínico mas severo y de peor pronóstico, un diagnóstico temprano de este síndrome permitiría iniciar de manera precoz el tratamiento y reconducir la evolución clínica de la enfermedad hacia una evolución menos agresiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med* 1990;77:1019-38.
2. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies. What progress has been made in the past 35 years? *Chest* 2010;138:1464-74.
3. Targoff IN. Autoantibodies and their significance in miositis. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:333-340.
4. Marie I, et al. Short-term and long term outcome of Anti-Jo1-positive patients with Anti-Ro52 antibody. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:890-899.

ANTICUERPOS ANTI-MDA5 EN PACIENTE CON DERMATOMIOSITIS AMIOPÁTICA

Raquel Téllez-Pérez¹, María C Franco-Almada², Fredeswinda Romero-Bueno³ y María J Martínez-Becerra⁴

1. Licenciada en Farmacia, Residente 2º año. Servicio de Inmunología, Capiro-Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

2. Licenciada en Medicina, Residente 2º año. Servicio de Reumatología, Capiro-Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

3. Doctora en Medicina, Facultativo Especialista. Servicio de Reumatología, Capiro-Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

4. Licenciada en Farmacia, Facultativo Especialista. Servicio de Inmunología, Capiro-Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Correspondencia a: Servicio de Inmunología, Laboratorio de Autoinmunidad, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Avda. Reyes Católicos, 2. 28040, Madrid

INTRODUCCIÓN

La dermatomiositis clínicamente amiopática (DMCA) es una entidad clínica que engloba tanto formas amiopáticas como hipomiopáticas. Su diagnóstico puede crear confusión con las formas clásicas de dermatomiositis (DM) que se presentan en su origen de forma amiopática. Se han descrito los anticuerpos anti MDA5 (CADM-140) como marcadores específicos de DMCA y los anti SAE de DM clásica de inicio amiopática ¹.

En población asiática se ha publicado una prevalencia de anti MDA5 del 50-70% en DMCA ², con un fenotipo de afectación intersticial pulmonar y pronóstico grave ^{1,3}. Las cohortes publicadas en población caucásica, aunque escasas, muestran diferentes fenotipos, con un pronóstico en general más favorable ⁴.

Presentamos un caso clínico de un paciente caucásico que debuta con clínica cutánea compatible con DM pero sin afectación muscular.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 53 años. Antecedentes personales: pólipos con displasia leve-moderada en colonoscopia, bocio multinodular con hipertiroidismo leve subclínico.

Acude, en Septiembre 2012, a consulta de Dermatología por lesiones cutáneas, eccema inespecífico en regiones glúteas, axilares y cuello. En Noviembre 2012, comienza a presentar artralgiás sin debilidad muscular, odinofagia y lesiones aftosas orales.

El paciente refería, además, disnea de moderados esfuerzos por lo que en Diciembre 2012 ingresa en el servicio de Medicina Interna para estudio.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Inicialmente, presentó eccema en glúteos, regiones axilares (*foto 1*) y cuello (*foto 2*) así como pápulas tipo picaduras en miembros inferiores. Las lesiones se hicieron edematosas en glúteos y de distribución flagelada en el tronco (*foto 3*) y mejoraron con corticoides tópicos y orales en pauta descendente. Persistieron las lesiones del tronco y se añadieron eritema en la cara y lesiones en el paladar duro. Al suspender los corticoides, nuevo empeoramiento con aparición de lesiones edematosas en párpados (*foto 4*) y dorso de los nudillos (*foto 5*), telangiectasias periungueales y eritema en esclavina. El balance muscular fue normal. La auscultación pulmonar mostraba crepitantes finos en la base izda.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El eccema generalizado inicial hizo pensar en una dermatitis de contacto. Ante la aparición del eritema flagelado, se descartaron cuadros de intoxicación alimentaria (ej. por setas) y otros tóxicos y se realizó biopsia cutánea para orientar el diagnóstico (descartar dermatitis herpetiforme, etc). Ante la aparición de las pápulas de Gottron, el eritema en heliotropo, las telangiectasias periungueales y las mialgias sin debilidad ni elevación de enzimas musculares se hizo el diagnóstico de dermatomiositis amiopática probable y se inició el despistaje de neoplasia. De forma simultánea, el paciente desarrolló una afectación intersticial pulmonar rápidamente progresiva y artralgias, por lo que se consideró la posibilidad de otros subtipos de DM, como el síndrome antisintetasa.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En Octubre 2012 se realizó una biopsia de las lesiones eritematosas que fue compatible con eccema inespecífico.

Durante el ingreso en Diciembre 2012 se realizó un TAC toraco-abdominal que desveló únicamente un bocio multinodular, descartándose malignidad con una punción aspiración con aguja fina (PAAF). Tenía una colonoscopia reciente por antecedentes familiares de cáncer de colon, en la que se extirparon unos pólipos con displasia leve-moderada. El TAC de tórax de alta resolución mostraba Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) leve con rasgos de Neumonía Intersticial Usual (NIU) y Neumonía Intersticial No Específica (NINE) en lóbulo medio e inferior. Las pruebas funcionales respiratorias detectaron un patrón restrictivo con una capacidad vital forzada (FVC) del 67% y una caída de la difusión de CO (DLCO) del 76%. El paciente llegó a desaturar hasta el 90% en el test de la marcha de los 6 minutos. Se realizó una broncoscopia con biopsia transbronquial que mostró un patrón de inflamación intersticial de carácter mixto (neumonía intersticial sin rasgos específicos y datos focales de neumonía en organización).

El Lavado Broncoalveolar (BAL) reflejaba un leve aumento de la proporción de neutrófilos y linfocitos, observándose un leve predominio de células T (Cociente TCD4+/TCD8+: 1.43) y expansión de linfocitos B policlonales con abundantes marcadores de activación a célula linfoplasmocitoide. La citología fue negativa para malignidad.

Foto 1: Lesiones cutáneas en regiones axilares. (Fotografía cedidas por Dra. Haro Ramos y Dr. Feltes Guzman).



Foto 2: Lesiones cutáneas en cuello y pectoral. (Fotografía cedidas por Dra. Haro Ramos y Dr. Feltes Guzman).



Foto 3: Eritema Flagelado. (Fotografía cedidas por Dra. Haro Ramos y Dr. Feltes Guzman).



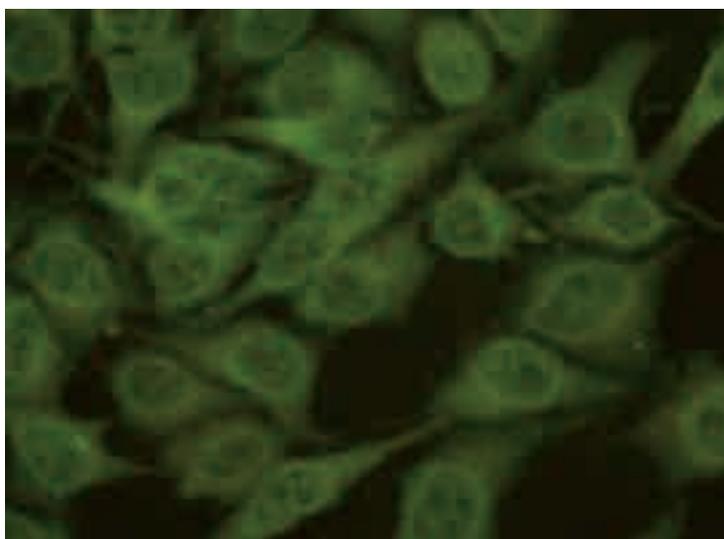
Foto 4: Edema palpebral. (Fotografía cedidas por Dra. Haro Ramos y Dr. Feltes Guzman).



Foto 5: Pápulas de Gottron (Fotografía cedidas por Dra. Haro Ramos y Dr. Feltes Guzman)



Foto 6: IFI Hep2 (INOVA®). Dilución 1/40. Objetivo 40x. ANAs 1/80 Patrón moteado fino débil.



En cuanto al estudio muscular, el electromiograma era normal, la resonancia magnética de cuerpo entero detectó únicamente cambios edematosos inespecíficos en el aductor corto izquierdo y la biopsia de tríceps izquierdo fue normal. Para finalizar el estudio, se realiza una capilaroscopia del lecho ungueal en ambas manos cuyo patrón es compatible con DM.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La analítica era normal, incluidas las enzimas musculares, Aldolasa y CK (*Figura 1*). VSG normal y PCR 1.27 mg/dL (VN<0.5). Destaca un aumento de Ferritina (*Figura 2*).

Respecto al estudio de autoinmunidad:

El paciente presentaba ANA positivos por ELISA (QUANTA Lite®) -80 U/ml- y por IFI, título 1/80, patrón nuclear moteado fino débil (*Foto 6*). Se realizó screening de ENAs (QUANTA Lite®) -101 U/ml-, siendo positivo para anti Ro ->240 U/ml (Thermo®)- y negativo para anti Sm, RNP70, SSB, Scl70 y Jo1.

Resultó positivo sólo para Ro-52 kDa, >240 U/ml (Thermo®). Se descartaron anticuerpos específicos y asociados a PM/DM: PmScl 100 kDa, PL7, PL12, Mi2, SRP54 y Ku por Blot (DTEK®).

En Enero de 2013, ante la alta sospecha de DMCA y por falta de ensayos comerciales para determinar marcadores específicos de ésta entidad, se envió una muestra del paciente al Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) para la determinación de anti MDA5, por ELISA y Blot caseros basados en MDA5 recombinante y conjugado IgG con fosfatasa alcalina. Ambas técnicas resultaron positivas a títulos altos. (Valor de absorbancia 0.7)

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Dermatomiositis amiopática con afectación intersticial pulmonar.

Figura 1: Niveles de CK (UI/L).

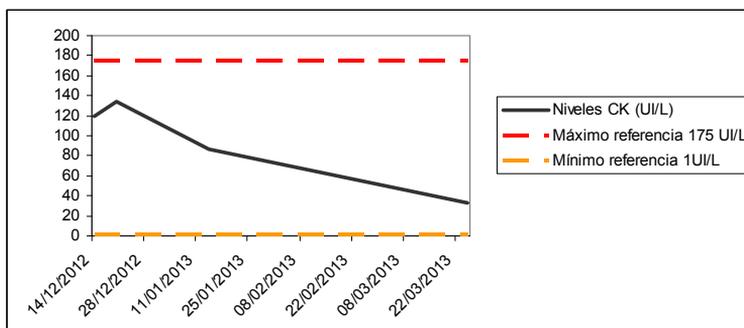
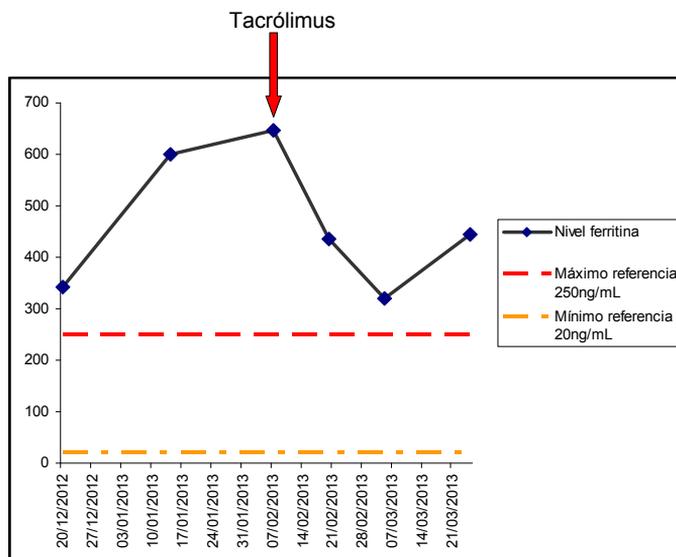


Figura 2: Niveles de Ferritina (ng/mL).



TRATAMIENTO

Inició tratamiento en Diciembre de 2012 con bolos de Metilprednisolona (MP) de 250 mg/día 3 días consecutivos seguido de Prednisona oral 0.5 mg/Kg/día en pauta descendente y Azatioprina 2 mg/Kg/día. Sin embargo, la afectación pulmonar rápidamente progresiva, los niveles altos de Ferritina y la confirmación de MDA5 motivaron en Febrero de 2013 una nueva inducción con 3 pulsos de MP de 1 gr y la introducción de Tacrólimus (0.075 mg/Kg/día), retirando la Azatioprina. Tras el empeoramiento del paciente, observado en la última visita se añade Azatioprina 2 mg/Kg/día al tratamiento actual.

EVOLUCIÓN

CK y Aldolasa permanecieron negativas en todas las determinaciones. La concentración de Ferritina aumentó progresivamente y disminuyó en Febrero 2013 coincidiendo con la introducción de Tacrólimus.

Durante la última visita, en Marzo 2013, el paciente muestra un empeoramiento en la sintomatología cutánea, articular y respiratoria. Le han aparecido pápulas en los pabellones auriculares. Dolor periungueal y en los pulpejos de los dedos, además de poliartritis simétrica en manos.

Refiere un aumento de disnea, que ahora es de mínimos esfuerzos, y astenia. Valores de las pruebas funcionales respiratorias: FVC 54% y DLCO 65%.

Respecto al estudio de autoinmunidad el título y el patrón de ANA se mantiene y Ro sigue siendo positivo, con valores por encima del límite superior de detección (>240) para Ro52.

Durante el seguimiento del paciente, se enviaron al Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) muestras de suero para monitorizar los niveles de anticuerpos anti MDA5, obteniéndose los siguientes valores de absorbancia:

Muestra 1 (20-Febrero-2013): 0,737

Muestra 2 (5-Marzo-2013): 0,606

Muestra 3: (25-Marzo-2013): 0,345

DISCUSIÓN

Los anticuerpos anti MDA5 se consideran específicos de DM y se caracterizan por un fenotipo cutáneo en el que se describen úlceras mucocutaneas y/o pápulas palmares además, de los signos patognomónicos de DM ⁵. En población asiática se asocian a formas amioπάticas y a EPID rápidamente progresiva. Los estudios publicados en población no asiática parecen mostrar un pronóstico más favorable ⁴.

Se ha descrito un aumento de Ferritina sérica asociado a los niveles de anti MDA5, relacionándose con un empeoramiento de la clínica respiratoria ⁶.

El paciente muestra una clínica cutánea y respiratoria compatible con lo descrito en la bibliografía. Sus niveles de Ferritina se han mantenido siempre por encima de los valores máximos de normalidad. Al inicio de la terapia con Tacrólimus, el paciente experimenta una mejoría clínica, correlacionándose con un discreto descenso en los niveles de Ferritina y anti MDA5. Sin embargo, en la última revisión parece mostrar un empeoramiento clínico que no se ve reflejado en los niveles de anti MDA5, los cuales disminuyeron notablemente.

BIBLIOGRAFIA

1. Aguayo Ortiz R, Casanova Seuma JM. “Dermatomiositis amioπάtica”. *Piel (Barc)* 2011. doi:10.1016/j.piel.2011.09.009
2. Zoe E Betteridge, Harsha Gunawardena, Neil J McHugh. “Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis” *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13:209
3. Shinji Sato, Michito Hirakata, Masataka Kuwana, Akira Suwa, Shinichi Inada, Tsuneyo Mimori, Takeji Nishikawa, Chester V. Oddis and Yasuo Ikeda. “Autoantibodies to a 140-kd Polypeptide, CADM-140, in Japanese Patients with Clinically Amyopathic Dermatomyositis”. *Arthritis and Rheumatism* vol.52, No 5, May 2005 pp 1571-1576.
4. John C. Hall, Livia Casciola- Rosen, Lesly-Ann Samedy, Jessie Werner, Kristie Owoywmi, Sonye K, Lisa Christopher- Stine.Danoff. “Anti- MDA5- associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum” *Arthritis Care and Research*, “Accepted Article” Feb 2013.
5. David Fiorentino, Lorinda Chung, Jeff Zwerner, Antony Rosen, Livia Casciola-Rosen. “The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study”. *J Am Acad Dermatol.* 2011 July; 65 (1): 25-34
6. Takahisa Gono, Yasushi Kawaguchi, Eri Ozeki, Yuko Ota, Takashi Satoh, Masataka Kuwana, Masako Hara, Hisashi Yamanaka. “Serum Ferritin correlates with activity of anti MDA 5 antibody- associated acute intersritial lung disease as a complication of dermatomyositis”. *Mod Rheumatol* 2011 21:233-227.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y ANTICUERPOS ANTI-CITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS

S. Inés Lozano-Ramos

Residente de tercer año en Inmunología

Licenciada en Biología y Bioquímica, Master en Inmunología especialidad Médica

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona

Aina Teniente-Serra

Facultativa especialista en Inmunología.

Licenciada en Farmacia, Master en Inmunología especialidad Médica, Pre-Doctoral

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona

Miriam Mañosa-Ciria

Facultativa especialista en Gastroenterología

Doctora en Medicina

Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona

Eva M. Martínez-Cáceres

Facultativa especialista en Inmunología. Jefa de Servicio de Inmunología

Doctora en Medicina

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona

Correspondencia: silozano.germanstrias@gencat.cat

Servicio de Inmunología

Carretera de Canyet, Cami de les escoles s/n

08916 Badalona (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) describe un conjunto de desórdenes del tracto digestivo. Las dos entidades más comunes son la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). En la mayoría de los casos el diagnóstico se realiza mediante datos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos. Sin embargo en algunos pacientes estas pruebas no son del todo concluyentes y los test de laboratorio, como los anticuerpos (Ac) anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) o los Ac anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCAs), pueden ayudar a su diagnóstico.

Los ASCAs son Ac dirigidos contra los oligosacáridos que componen la pared externa de estas levaduras, ya sea por reacción directa o por reacción cruzada. Por su parte los ANCA, a pesar de que clásicamente se relacionan con diferentes vasculitis autoinmunes, también se pueden encontrar en enfermedades inflamatorias crónicas como es el caso de la EII.

Diferentes estudios realizados hasta el momento muestran una prevalencia de ANCA del 20-85% de los pacientes con CU frente al 2-28% de los enfermos con EC. A diferencia, los pacientes con CU tienen una baja prevalencia de ASCAs (5-15%) mientras que en EC la prevalencia es de 39-69%. En los controles sanos analizados en ninguna de las dos especificidades se supera el 5% de positividad [1-2].

Tanto los ANCAs como los ASCAs son determinaciones que solo pueden utilizarse para diagnóstico, ya que no está demostrado que las variaciones en los títulos sean útiles para el seguimiento, utilizándose para ello los reactantes de fase aguda (Proteína C Reactiva).

EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 51 años, ex-fumador y ex-enólico. Como antecedentes clínicos de interés presentó psoriasis de veinte años de evolución, diabetes tipo II diagnosticada tres años antes, hipertensión y esofagitis de grado I.

En el momento del ingreso el paciente acudió a urgencias debido a una diarrea persistente acompañada de dolor abdominal difuso con pérdida de 7 Kg de peso en el último mes y presencia de sangre en las heces. El paciente ya había sido atendido por este cuadro en urgencias, siendo orientado como una gastroenteritis aguda con coprocultivos y hemocultivos negativos.

En la exploración física el paciente se encontraba orientado y afebril, sin adenopatías palpables. El abdomen era blando y depresible, sin dolor a la palpación y sin detectarse masas. El tacto rectal, doloroso y con evidencia de hemorroides externas de gran tamaño.

En la analítica de ingreso del paciente destacaba anemia macrocítica, elevación de los reactantes de fase aguda y elevación de las enzimas pancreáticas (Amilasa 248 U/ml N: 30-122, lipasa 2895 U/ml N: 73-393). La función renal era normal.

El diagnóstico diferencial incluyó colitis, cáncer de colon y pancreatitis de grado A.

Se realizó una Tomografía Computarizada (TC) que reveló que tanto el hígado como el tracto biliar, páncreas, bazo y las glándulas suprarrenales eran normales. Sin embargo, se observaron múltiples adenopatías mesentéricas de pequeño tamaño y un engrosamiento difuso del colon descendente y sigma, probablemente de origen inflamatorio.

El estudio inmunológico mostró una dosificación normal de inmunoglobulinas (Ig) G, IgA, y subclases de IgG, encontrándose una disminución en la dosificación de IgM (24mg/ml n: 40-230). En el estudio de AutoAc se estudiaron mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) los Ac anti-nucleares y los Ac anti-tejido (hígado, estómago y riñón de rata) que resultaron negativos. A diferencia, el estudio de ANCAs por IFI mostró una reactividad perinuclear (pANCA) con especificidades anti-PR3 y anti-Lactoferrina positivas por ELISA.

Con el fin de descartar una posible pancreatitis autoinmune se estudiaron los Ac anti-anhidrasa carbónica I y II siendo positivos los Ac anti-anhidrasa carbónica II.

La serología viral frente a citomegalovirus (CMV) fue positiva para los Ac IgG, mientras que frente a los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis C (VHC) y el antígeno de superficie de la hepatitis B (HbsAg) fueron negativos.

Los resultados de la colonoscopia evidenciaban una mucosa exudativa y friable, con numerosas úlceras superficiales sugestivo de CU extensa con biopsia intestinal compatible.

Ante un brote de CU grave con índice de actividad de 14 puntos en la escala Truelove, se decidió iniciar tratamiento con metilprednisona ev (1mg/Kg/d), tratamiento tópico rectal junto a suplementación con calcio y vitamina D. Dado que en los coprocultivos se aisló *Aeromonas*, se añadió clotrimoxazol.

Tras 7 días de tratamiento no se evidenció respuesta clínica por lo que el paciente fue catalo-

gado como cortico-refractario y se instauró el tratamiento de ciclosporina A. Se realizó una nueva biopsia en la que se detectó presencia de CMV por lo que se pautó valganciclovir. Los corticoides se retiraron en pauta descendente y se añadió azatioprina, al retirar la ciclosporina.

Dos meses después el paciente se encontraba asintomático, sin sangrado, ni urgencia deposicional o dolor abdominal. La biopsia de control fue negativa para CMV. Actualmente el paciente se encuentra estable con azatioprina (200mg) y *plantago ovata* (1 sobre/d) y no se han presentado síntomas de pancreatitis autoinmune.

DISCUSIÓN

Durante los últimos 20 años se ha descrito una mayor prevalencia de ANCAs en pacientes de CU que de EC [3-4].

Es cierto que el patrón de IFI encontrado suele ser perinuclear (pANCA) pero no asociado a la especificidad mieloperoxidasa (MPO). Los trabajos publicados hasta el momento ponen de manifiesto la gran variabilidad de especificidades de ANCAs asociadas a este tipo de pacientes. En general pueden encontrarse Ac anti-lactoferrina, anti-lisozima, anti-catepsina G, anti-elastasa y anti-BPI así como reacciones múltiples [2].

Se ha descrito que el título de ANCAs no es útil para el seguimiento ni para predecir los brotes de la enfermedad. Probablemente esto sea debido a que en este tipo de enfermedades inflamatorias crónicas los Ac no juegan un papel patogénico si no que son consecuencia de la activación crónica del sistema inmune o de una reactividad cruzada [1, 3]. Sí que merece la pena destacar que a pesar de que no pueden utilizarse para seguimiento, algunos autores apuntan que un elevado porcentaje de pacientes con colitis refractaria presentan mayor prevalencia de ANCAs que aquellos que responden al tratamiento de primera línea [2].

Llama la atención la positividad de Ac anti-anhidrasa carbónica II y elevación de las enzimas pancreáticas, sin incremento de la IgG4 ni hallazgos relevantes en la TC (ni masas, ni obstrucciones). La elevación de las enzimas pancreáticas se resolvió espontáneamente. A pesar de que estos datos podrían sugerir una posible pancreatitis autoinmune, el paciente no ha manifestado ningún episodio sugestivo de esta patología.

Algunos estudios realizados con suero de pacientes con EII muestran una reactividad anti-páncreas exocrino por IFI sobre cortes de páncreas humano sano [2, 5]. Jooseens y col. describen dos patrones de IFI claros, un patrón reticular en el citoplasma de las células pancreáticas acinares (IC) y otro en la luz de los conductos del acino pancreático (EC). Sólo este último patrón tenía una prevalencia diferente entre EC y CU (27% vs 15%), encontrándose títulos más elevados en los pacientes con EC [5]. Recientemente se ha publicado un artículo que describe la presencia de Ac anti-glicoproteína zimógena 2 (GP2) en los pacientes con EC con afectación del íleon. Esta glicoproteína se encuentra presente tanto en la membrana de las células M de las placas de Peyer como en las células de los acinos pancreáticos [6].

No se ha encontrado en la bibliografía series de pacientes con EII en los que se analice en paralelo reactividad frente a ANCAs y páncreas exocrino. Por ello, hasta que estos estudios se consoliden, ante el hallazgo de Ac anti-anhidrasa carbónica II junto con alteraciones de las enzimas pancreáticas debe descartarse una posible pancreatitis autoinmune, incluso en el contexto de una EII.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mendoza J, Abreu M; *Biological markers in inflammatory bowel disease: Practical consideration for clinicians*. Gastroenterologie Clinique et Biologique, 2009. **33**(3): p. 158-173.
2. Bossuyt X; *Serologic Markers in inflammatory bowel disease*. Clinical Chemistry, 2006. **52**(2): p. 171-181.
3. Roozendaal C, and Kallenberg C; *Are anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) clinically useful in inflammatory bowel disease (IBD)?*. Clin Exp Immunol 1999; **116**:206–213
4. Beniwall P, Harrell L; *The status of diagnostic markers for inflammatory bowel disease*. Current Gastroenterology Reports, 2010. **12**: p. 479-484.
5. Joossens S, Vermeire S, Van Steen K, Godefroidis G, Claessens G, Pierik M, Vlietinck R, Aerts R, Rutgeerts P and Bossuyt X; *Pancreatic Autoantibodies in Inflammatory Bowel disease*. Inflammatory Bowel disease journal, 2004. **10**(6): p. 771-777.
6. Pavlidis P, Romanidou O, Roggenbuck D, Mytilinaiou M, Al-Sulttan F, Liaskos C, Smyk D, Koutsoumpas A, Rogopoulou E, Conrad K, Forbes A and Bogdanos D, *Ileal inflammation may trigger the development of GP2-specific pancreatic antibodies in patients with Crohn's Disease*. Clinical and Development Immunology, 2012.

MIELOFIBROSIS AUTOINMUNE PRIMARIA: DESCRIPCIÓN DE DOS CASOS **Noelia Bru¹, Rolando O. Vallansot², Teresa Jimenez², Lourdes Escoda²**

1. Residente de 2º año de Hematología. Servicio de Hematología, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España.

2. Facultativo especialista en Hematología. Servicio de Hematología, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona, España.

Contacto: noelia_4_4@hotmail.com. C/Reding 40, 3º 2ª de Tarragona. CP : 43003.

INTRODUCCIÓN

La mielofibrosis autoinmune primaria (AIMF) es una enfermedad rara que se caracteriza por presentar pancitopenia, síndrome leucoeritroblástico leve, alguna alteración inmune en el laboratorio y ausencia de esplenomegalia. En la médula ósea se observa fibrosis, respetando las tres líneas celulares, sin displasia en los megacariocitos. El diagnóstico diferencial incluye mielofibrosis idiopática crónica principalmente, mielofibrosis asociada a otros trastornos inmunológicos, especialmente lupus sistémico eritematoso, también se han descrito casos asociados a síndrome de Sjögren o casos asociados a esclerodermia. Presentamos un caso de mielofibrosis autoinmune primaria.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Mujer de 53 años de raza caucásica, sin antecedentes médicos a destacar, sin hábitos tóxicos, acude a Urgencias de Hospital Universitario Joan XXIII por astenia intensa de varias semanas de evolución, sin pérdida de peso, ni anorexia, ni otra sintomatología. Se realiza un hemograma donde destaca una pancitopenia (Leucocitos $3.3 \times 10^9/L$ (Neutrófilos totales 1.2×10^9), Hb 10.5g/dL, Hct 29%, Plaquetas $42 \times 10^9/L$) sin presencia de blastos, ni signos de displasia en sangre periférica. A la exploración física destaca palidez cutánea, presencia de aislados hematomas en extremidad inferior sin traumatismo previo y sin signos de esplenomegalia. Se decide ingreso en la Unidad de Hematología para completar estudio. Se realiza aspirado de médula con extracción de escasa muestra por lo que se realiza la biopsia de médula ósea donde se observan representadas las tres series hematopoyéticas con distribución y morfología normal, rodeadas por fibrosis reticulínica. Se amplía el estudio con pruebas de inmunología y serologías completas y únicamente se observa una hipergammaglobulinemia policlonal con presencia de anticuerpos antinucleares 1/40 con patrón moteado. Se descarta cualquier proceso neoplásico con técnicas de imagen (TAC toraco-abdominal). Ante la sospecha de encontrarnos ante un caso de mielofibrosis autoinmune no asociada a ningún otro proceso autoinmune se decide inicio de corticoides a dosis elevadas (mg/Kg/día). Dada la buena respuesta terapéutica se inicia pauta descendente de corticoides con recuperación hemoperiférica completa a los dos meses. Tras 8 meses de seguimiento la paciente no ha presentado ninguna recaída.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Estado general conservado. Astenia importante. Consciente y orientada. Sin focalidad neurológica. Discreta palidez cutáneo-mucosa. Equimosis diseminadas por extremidades inferiores. No otros signos de diatesis hemorrágica. Ausencia de bocio. No se evidencian adenopatías periféricas a la palpación. Auscultación cardíaca: rítmica, sin soplos. Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos sobreañadidos. Abdomen blando y depresible sin masas ni megalias. Peristaltismo presente. Resto de exploraciones sin alteraciones.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Mielofibrosis crónica idiopática
- Mielofibrosis inmune secundaria a otro proceso autoinmune
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Leucemia aguda.
- Síndrome linfoproliferativo.
- Proceso neoplásico.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

*Hemograma: Leucocitos de $3.31 \times 10^9/L$ con 41 % de neutrófilos y 21 % de monocitos. Hb: 10.5 g/dL, VCM 84 fL, Plaquetas: $42 \times 10^9/L$. Metabolismo del Fe normal. Reticulocitos 0.22%

*Bioquímica: perfil renal y hepático normal, LDH 234 U/L, albúmina 3.6 g/dl, proteínas 7.3 g/dl, ionograma normal.

*Inmunología: Ac anti-TPO, ANA 1/40 moteado, antiDNA neg, Ac anti tireoglobulina y tireoglobulina en valores normales. Factor reumatoide 9.0(0-14), Ac antiestrepococos: 351(0-240) Crioaglutininas, AMA, Ac.anti LKM, Srm-Ac.SMA, Ac.PCA Negativos ACA IgG, ACA IgM, Ac. anti-tTG IgA, ENA-6 negativo. Coombs D y I negativos.

*Serologías VHB VHAVHC negativo. VIH: negativo. Herpes negativo. Screening sífilis negativo

*Proteinograma: hipergammaglobulinemia policlonal

*Biología Molecular: BCR/ABL negativo

*Citometría de flujo para HPN: Normal

*Extensión de sangre periférica: Anisocitosis de la serie roja, resto normal.

*Mielograma: Aspirado medular formado por sangre periférica. No valorable. Impronta de biopsia de médula ósea: Presencia de todas las series hematopoyéticas con 38% de linfocitos normales y 6% de células plasmáticas.

*Anatomía patológica de biopsia de médula ósea: Fragmento de médula ósea en el que se observan diferentes espacios intertrabeculares con hiper celularidad constituida por células de las tres líneas hematopoyéticas. Los megacariocitos presentan hiposegmentación nuclear. Las células presentan un marcado empaquetamiento debido a la fibrosis reticulínica que se pone de evidencia con la tinción de fibras de reticulina. Se envía muestra a Hospital Clinic de Barcelona(Dra Rozman):

Presentes las tres series hematopoyéticas, los megacariocitos tienen morfología y distribución normal. Pendiente de las tinciones de fibras aún así, no es una mielofibrosis primaria. OD: Mielofibrosis autoinmune. Lo único que no tiene son agregados linfocíticos reactivos, aunque la biopsia ósea no es muy extensa.

*TAC toraco-abdomino-pelvico: no se observan adenopatías aumentadas de tamaño a nivel toracoabdominal. No hay esplenomegalia. Mínimo emfisema pulmonar en LLSS. Hernia de hiato. Lesión de 3.7cm parauterina izquierda de aspecto quístico pero densa, que podría ser de origen anexial.

*Capiloscopia: hallazgos no significativos.

Se cita en Hospital de día el 20/05/2011 para efectuar estudio inicial.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Mielofibrosis Autoinmune Primaria.

TRATAMIENTO

Se inició tratamiento con corticoesteroides a dosis altas (mg/Kg/día) con rápida respuesta clínica, y recuperación de la citopenia en cuatro semanas de tratamiento. El tratamiento con prednisona se retiró progresivamente a los dos meses, el paciente se encuentra asintomática y con respuesta hematológica completa, tras diez meses de haber suspendido el tratamiento.

DISCUSIÓN

La mielofibrosis autoinmune primaria es una enfermedad benigna infrecuente, que debería ser distinguida de otros procesos con mielofibrosis. El principal diagnóstico diferencial es con la mielofibrosis idiopática crónica, se distingue de ella porque suele presentar leve leucoeritroblastosis sin abundantes hematíes en lágrima en sangre periférica y ausencia de signos displásicos en megacariocitos en la médula ósea, en la exploración física destaca la ausencia de esplenomegalia. La mielofibrosis autoinmune primaria debería ser también diferenciada de mielofibrosis asociada a otros trastornos inmunológicos, como el lupus eritematoso sistémico principalmente. En los casos en los que coexiste lupus eritematoso sistémico u otro trastorno inmunológico (Sd.Sjögren, Tiroiditis de Hashimoto, por ejemplo) es necesario añadir al tratamiento corticoideo agentes inmunosupresores, solo con tratamiento combinado (corticoesteroides+agentes inmunosupresores podremos alcanzar una buena respuesta). Dada la excelente respuesta al tratamiento corticoideo, debería considerarse como tratamiento empírico ante pacientes con mielofibrosis atípica. AIMF primaria tiene un excelente pronóstico.

Palabras clave: Enfermedad autoinmune, mielofibrosis, pancitopenia.

BIBLIOGRAFIA

1. Hattori N, Nakashima H, Usui T, Maeda T, Yanagisawa K, Nakamaki T, Tomoyasu S. Source. Successful treatment with prednisolone for autoimmune myelofibrosis accompanied with Sjögren syndrome. Department of Haematology, Showa University School of Medicine. 2007 Dec;48(12):1539-43.
2. Sahali S, Ghosn J, Lazure T, Goujard C, Delfraissy JF, Lambotte O. Autoimmune myelofibrosis with dermatomyositis. *Rev Med Interne*. 2009 Jan;30(1):71-3. doi: 10.1016
3. Pastore D, Liso A, Liuzzi GM, Dalena AM, Specchia G, Ricco R, Liso V. Autoimmune myelofibrosis: report of three cases and review of the literature. Hematology Section, Internal Medicine and Public Medicine Department, University of Bari Medical School, Italy. *Leuk lymphoma* 2004 Mar; 45(3): 3561-6.
4. Paquette RL, Meshkinpour A, Rosen PJ. Autoimmune myelofibrosis. A steroid-responsive cause of bone marrow fibrosis associated with systemic lupus erythematosus. University of California, Los Angeles, School of Medicine. *Medicine (Baltimore)*. 1994 May;73(3):145-52.
5. Bass RD, Pullarkat V, Feinstein DI, Kaul A, Winberg CD, Brynes RK. Pathology of autoimmune myelofibrosis. A report of three cases and a review of the literature. Department of Pathology, LAC + USC Medical Center and University of Southern California, Los Angeles, USA. *Am J Clin Pathol*. 2001 Aug;116(2):211-6.
6. Pullarkat V, Bass RD, Gong JZ, Feinstein DI, Brynes RK. Primary autoimmune myelofibrosis: definition of a distinct clinicopathologic syndrome. Division of Hematology, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California 91010-300, USA. vinodpullarkat@pot.net. *Am J Hematol*. 2003 Jan;72(1):8-12.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EDAD PEDIÁTRICA

Milagros Llorente-Herranz. Residente 3º año Inmunología. Licenciado en Medicina y Cirugía. Servicio de Inmunología. Hospital de León. León

Dirección: C/Vegamian 10 5B. 24007 Leon. milallohe@hotmail.com

Sara Calleja-Antolin. Médico especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de León. León

Jose M. García. Médico especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de León. León

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de autoanticuerpos y afectación sistémica de múltiples órganos y sistemas entre los que se incluyen piel, riñón, articulaciones, cerebro, corazón, pulmón. A pesar de que su etiología es desconocida, parece que factores genéticos, ambientales, hormonales e inmunológicos podrían estar implicados en su patogenia.

Afecta predominantemente a adultos entre 20 y 40 años, con un ratio mujer hombre de 9:1 a 15:1. Es una enfermedad poco frecuente en el niño, el 8-15% de los casos se inicia en la primera o segunda década de la vida. En el niño y en el adolescente son más frecuentes las formas graves de presentación con manifestaciones nefrológicas, neurológicas, respiratorias, cardiovasculares y hematológicas.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 8 años.

A Familiares. Tío materno con enfermedad de Crohn.

A Personales. Otitis medias de repetición en la infancia. Sinovitis de cadera derecha a los 2 años. Polineuropatía axonal desmielinizante crónica con tetraparesia subaguda progresiva a los 4 años, con estudio de autoinmunidad negativo (ANA, DNA). Recibió tratamiento con inmunoglobulina IV con escasa respuesta y posteriormente corticoides con resolución completa.

E actual. Paciente remitido del servicio de Hematología para evaluación por presentar cuadro de anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes IgG3 que responde adecuadamente al tratamiento con corticoides. Tras el episodio se encuentra asintomático realizando vida normal y activa

EXPLORACIÓN FÍSICA

Piel seca. No adenopatías. Se palpa borde de bazo.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Neoplasia hematológica. Infecciones. Inmunodeficiencias. Enfermedad autoinmune.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Sistematico de sangre: leucocitos 10000/ μ l con formula normal. Hb 14 g/dl. Plaquetas 383000/ μ l. VSG normal.

PCR, SAA, orosomucoide dentro de valores normales.

Proteinograma normal con Ig normales y subclases de IgG dentro de la normalidad.

Orina de 24 h sin proteinuria.

Poblaciones linfocitarias por citometría de flujo normales.

Estudio de autoinmunidad: ANA positivo 1/640. Anti-DNA negativo. ENAS negativo (Symphony, Phadia). Ac anti-histonas positivo y ac RNP /Sm positivos por inmunoblot. ANCA negativo
Complemento CH50, AP50, MBL, C1q, C3 y C4 normales. Inmunocomplejos circulantes negativos.

Ac anti-cardiolipina y β 2 microglobulina negativos, anti proteína P-ribosomal, anti-gangliosidos y anti-neuronales negativos.

Ac anti-neumococo y anti-tetanos inmune. Ac anti-haemophilus no inmune.

DIAGNOSTICO DEFINITIVO

Lupus eritematoso sistémico.

Presenta dos criterios clínicos (neurológico y anemia hemolítica) y dos criterios inmunológicos (ANA y anti-Sm positivos).

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

El paciente se encuentra asintomático y no sigue ningún tratamiento.

DISCUSIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad inflamatoria sistémica autoinmune poco frecuente en la edad pediátrica. Aunque la presentación y los hallazgos clínicos e inmunológicos son similares a los de pacientes adultos, los niños presentan un mayor número de órganos y sistemas afectados y un curso clínico más agresivo.

El diagnostico se realiza cuando el paciente cumple 4 o más criterios de la clasificación de la ACR (American College of Rheumatology), debiendo incluir al menos uno clínico y uno inmunológico.

La variabilidad de las manifestaciones clínicas y el hecho de que algunos pacientes pueden tardar años en desarrollar criterios suficientes para el diagnóstico puede suponer un gran reto para el clínico.

El manejo terapéutico de los niños con LES es aun controvertido, ya que hay muy pocos estudios controlados en estos pacientes. El objetivo del tratamiento es obtener el máximo control de la enfermedad con la menor morbilidad debida a efectos secundarios de la medicación. Debe individualizarse en cada paciente en función de la evolución y de las manifestaciones clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsokos G.C. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110-21.
2. Petri et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheuma* 2012;64:2677-2686.
3. Ravelli A. Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:568-73.

GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS (GRANULOMATOSIS DE WEGENER) ASOCIADA A PR3-ANCA, CON FENÓMENO DE RAYNAUD Y NECROSIS ISQUÉMICA EN MANOS Y PIES.

M^a Jesús Carrero-Lérida. Residente Análisis Clínicos R-3. Licenciada en Medicina. UGC Laboratorio y Alergia. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén

Esther Ocaña-Pérez. Doctora en Bioquímica. Facultativo Especialista Inmunología. UGC Laboratorio y Alergia. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén

Pilar Pérez -Del Barrio. Licenciada en Medicina. Facultativo Especialista Nefrología. UGC de Nefrología. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

Josefa Borrego-Hinojosa. Doctora en Medicina. Facultativo Especialista Nefrología. UGC de Nefrología. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

Correspondencia: Dra. Esther Ocaña Pérez

Complejo Hospitalario de Jaén. UGC Laboratorio y Alergia.

Avd. Ejército Español, 10

23007 Jaén

Correo electrónico: eocanap @ gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) son enfermedades poco frecuentes, que agrupan tres síndromes: la poliangeítis microscópica, la granulomatosis con poliangeítis y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (1). Se caracterizan por la presencia de vasculitis necrotizante de vasos de pequeño y mediano calibre, afectando fundamentalmente a riñón, pulmón, área nasofaríngea y sistema nervioso. Son enfermedades que pueden presentarse de forma muy variada, siendo las manifestaciones iniciales muy inespecíficas (mal estado general, fiebre, astenia, artralgias), por lo que su diagnóstico es un reto para los profesionales. La detección de ANCA es fundamental para establecer el diagnóstico, aunque en un pequeño porcentaje de pacientes estos anticuerpos pueden estar ausentes. Por inmunofluorescencia indirecta (IFI) se distinguen dos patrones fundamentales: el patrón perinuclear (P-ANCA) y el patrón citoplasmático (C-ANCA), que corresponden principalmente con anticuerpos anti-mieloperoxidasa (A-MPO) y anti-proteinasa3 (A-Pr3), respectivamente. Los C-ANCA se detectan en el 40-90% de los pacientes con granulomatosis con poliangeítis, pero pueden detectarse también en pacientes con poliangeítis microscópica o granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. Los P-ANCA, aparecen en el 70-80% de los pacientes con poliangeítis microscópica, aunque pueden aparecer en otras vasculitis asociadas a ANCAS y en otras patologías como enfermedad inflamatoria intestinal o colangitis esclerosante primaria.

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de granulomatosis con poliangeítis, con presencia inusual de fenómeno de Raynaud severo y necrosis isquémica de manos y pies.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de un paciente varón de 41 años que ingresó en el Servicio de Medicina Interna por cuadro sistémico de varios meses de evolución con astenia, mialgias, artralgias, fenómeno de Raynaud y fiebre para descartar enfermedad autoinmune sistémica. A los tres días del ingreso aparecen de forma progresiva lesiones purpúricas en región pretibial y pies, edemas a nivel de miembros inferiores, dedos de manos y pies violáceos y fríos, con parestesias, dolor muy intenso en segundo dedo de mano derecha y de tercero de pie izquierdo, con aparición de isquemia digital en ambos. A la exploración física llamaba la atención el hundimiento del tabique nasal. Durante el ingreso aparece saliva manchada de sangre, sin clara hemoptisis ni disnea, con disminución progresiva de los niveles de hematocrito y hemoglobina hasta rango transfusional, acompañada de insuficiencia renal progresiva con proteinuria en rango nefrótico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedad autoinmune sistémica del tejido conectivo (esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo).

Granulomatosis con poliangéitís (Granulomatosis de Wegener)

Poliangéitís microscópica

Granulomatosis eosinofílica con poliangéitís (Síndrome de Churg-Strauss)

Vasculitís mediada por IgA (Púrpura de Henoch-Schönlein)

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Estudio analítico

Al ingreso presentaba hematocrito 40,6 % (37-52), hemoglobina 13,4 g/dl (12-18), proteínas 5,8 g/dl (6,4-8,3), urea 58 mg/dl (10-50) y creatinina 1,20 mg/dl (0,6-1,1), deteriorando posteriormente hasta creatinina 3,6 mg/dL, hemoglobina 7,5 gr/dl y hematocrito 22,1%. Orina: Proteinuria 3566 mg/24h. Serología VIH, VHB y VHC negativo. Estudio inmunológico: ANA negativo. Ausencia de crioglobulinas. ANCA positivo, patrón citoplasmático, título 1/320 (Foto 1). ANCA-MPO negativo. ANCA-PR3 positivo, 78 U/ml (0-5 U/ml). Anticuerpos anti membrana basal glomerular negativos. Anticuerpos anticardiolipina IgM e IgG negativos. Coagulante lúpico negativo. C3 elevado 157 mg/dL (75-140). C4 normal (10-40). VSG 36 mm, PCR 88 mg/dl (0-5).

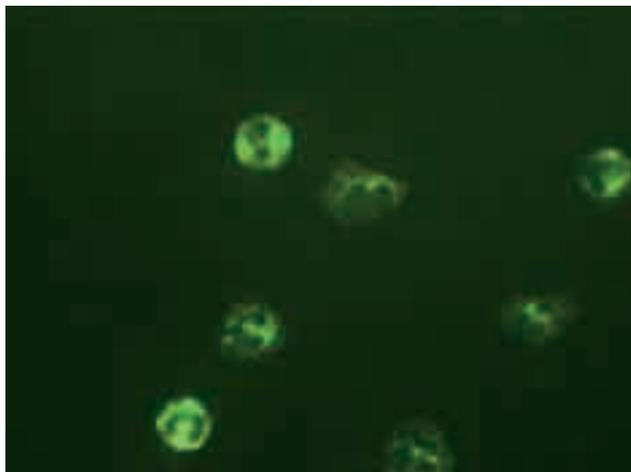
Pruebas de imagen

Se realiza radiografía y TAC torácico en las que aparece infiltrado alveolar en pulmón derecho e imagen compatible con hemorragia pulmonar que se confirma por estudio histopatológico en tres esputos inducidos con positividad para pigmento hemosiderínico sugerente de proceso hemorrágico.

Estudios histopatológicos

Biopsia de la mucosa nasal (septum) con presencia de tejido de granulación con material fibrinonecrótico abundante, con microabcesos y vasos de pequeño calibre con signos sugerentes de vasculitís leucocitoclástica.

Foto 1: Inmunofluorescencia indirecta sobre neutrófilos fijados en etanol. Patrón citoplasmático. Título 1/320.



Biopsia lesiones purpúricas compatible con vasculitis leucocitoclástica con intenso componente eosinofílico.

Biopsia renal compatible con glomerulonefritis paucimune asociada ANCA con semilunas epiteliales en un total de 22 de 34 glomérulos (64%, incluyendo el estudio de inmunofluorescencia) con signos de vasculitis activa y cambios degenerativos tubulares marcados, sin áreas de fibrosis

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se inicia tratamiento de inducción con Ciclofosfamida IV y bolos de 1 g de metilprednisolona. La asociación de vasculitis sistémica con hemorragia pulmonar y afectación renal requirió la realización de plasmáferesis. La presencia del Raynaud tan severo y la aparición de isquemia, requiere la instauración de tratamiento con antiagregantes plaquetario y prostaglandinas IV.

La evolución del paciente fue favorable, con recuperación del Raynaud, quedando necrosis seca distal en dedo mano derecha y pie derecho. Las lesiones purpúricas quedan como lesiones costrosas descamativas como expresión de cicatrización. En el momento del alta presentaba estabilización de la función renal y descenso de los niveles de anticuerpos anti-Pr3 hasta 12 U/ml.

DISCUSIÓN

Presentamos un caso de granulomatosis con poliangeítis con presentación atípica de intenso fenómeno de Raynaud, con necrosis de dedos en extremidades superiores e inferiores, siendo un hallazgo poco habitual en las vasculitis de vaso pequeño.

El fenómeno de Raynaud puede aparecer de forma aislada o asociado a algunas enfermedades

autoinmunes sistémicas como esclerosis sistémica (ES), enfermedad mixta del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjögren, pero raramente se ha descrito asociado a vasculitis de vaso pequeño. El paciente, aunque con intenso fenómeno de Raynaud, no presentaba criterios diagnósticos de esclerosis sistémica ni enfermedad mixta del tejido conectivo, con ausencia de anticuerpos antinucleares.

La aparición de vasculitis asociadas a ANCA en pacientes diagnosticados previamente de enfermedad autoinmune sistémica es infrecuente, aunque se han descrito vasculitis asociadas a ANCA en pacientes con esclerodermia o enfermedad mixta del tejido conectivo (3-6). La incidencia de ANCA en pacientes con ES varía entre el 7 y el 13%. Son pacientes más susceptibles a presentar vasculitis MPO-ANCA, siendo rara la presentación clínica PR3-ANCA con afectación de vías respiratorias superiores o inflamación granulomatosa. *Rho et al.* (3), en una revisión de 50 casos de AAV asociadas a ES, describen un predominio en sexo femenino (84%), con una edad media de 57 años y una duración media de la ES hasta la aparición de la vasculitis de 9,5 años. En esta revisión, la afectación renal es la más frecuente (82%), seguida de la gastrointestinal (58%) y la hemorragia alveolar (22%) La isquemia distal de miembros o la vasculitis cutánea son manifestaciones menos comunes. No se aprecian diferencias entre las formas difusas o limitadas, siendo claramente prevalentes los Scl70 (70%) frente a los anticentrómero (14%). En este caso, la presencia del fenómeno de Raynaud, ausencia de enfermedad autoinmune sistémica del tejido conectivo, parece ser un hallazgo clínico asociado a la granulomatosis con poliangeítis diagnosticada en este paciente.

La positividad de ANCA con presencia de anticuerpos anti-Pr3, en este caso, fueron determinantes en el diagnóstico final de la enfermedad. Dada la agresividad del cuadro, con afectación renal, pulmonar, nasal y cutánea consideramos que la positividad de estos parámetros permitió la instauración precoz del tratamiento con inmunosupresores. En base a ello la determinación de estos anticuerpos, supone una herramienta muy útil que debe ser valorada en todos los pacientes con afectaciones sistémicas poco definidas con sospecha de enfermedad autoinmune sistémica para descartar la presencia de VVP.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Kao L, Weyand C. Vasculitis in systemic sclerosis. *Int J Rheumatol.* 2010;2010:385938.
3. Rho YH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Song GG. Scleroderma associated with ANCA associated vasculitis. *Rheumatol Int.* 2006;26:369–75.
4. Endo H, Hosono T, Kondo H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1994;21:864–70.
5. Arad U, Balbir-Gurman A, Doenyas-Barak K, Amit-Vazina M, Caspi D, Elkayam O. Anti-neutrophil antibody associated vasculitis in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:223–9.
6. Shi YH, Li R, Chen S, Su Y, Jia Y. [Analysis of clinical features and the outcome in 91 cases of mixed connective tissue diseases]. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2012;44(2):270-4.

GRUPO ESPAÑOL AUTOINMUNIDAD (GEAI)
SOCIEDAD ESPAÑOLA INMUNOLOGÍA



A.MENARINI
diagnostics