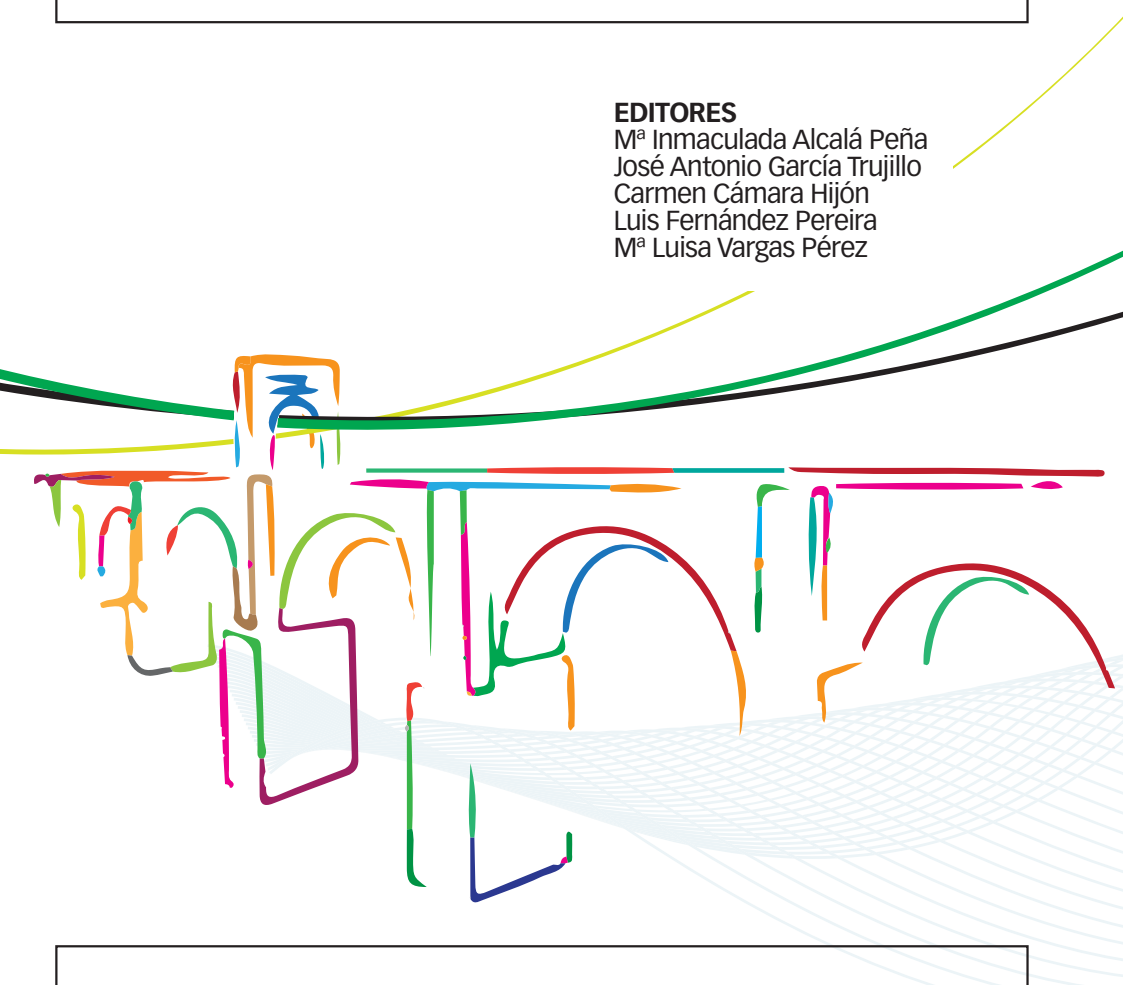


INMUNOLOGÍA CLÍNICA CASOS CLÍNICOS AUTOINMUNIDAD II

EDITORES

M^a Inmaculada Alcalá Peña
José Antonio García Trujillo
Carmen Cámara Hijón
Luis Fernández Pereira
M^a Luisa Vargas Pérez



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

Inmunología clínica.
Casos clínicos
en autoinmunidad II

Copyright 2014 de M^a Inmaculada Alcalá Peña, José Antonio García Trujillo, Carmen Cámara Hijón, Luis Fernández Pereira, M^a Luisa Vargas Pérez.

Reservados todos los derechos

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

Edición: Abril 2014

Depósito legal: B-13533-2013

Editado por: M^a Inmaculada Alcalá Peña, José Antonio García Trujillo, Carmen Cámara Hijón, Luis Fernández Pereira, M^a Luisa Vargas Pérez.

Impreso en Comgrafic, S.A.
Barcelona

Gentileza de Menarini Diagnósticos, S.A.

PRÓLOGO

Este libro ha recopilado 19 casos clínicos de enfermedades autoinmunes, con el aval del Grupo Español de Autoinmunidad (GEAI) perteneciente a la Sociedad Española de Inmunología (SEI).

Los casos clínicos tienen una gran importancia en la formación del inmunólogo, permiten que la experiencia de todos los servicios clínicos involucrados en ellos esté al alcance de cualquiera que lo necesite, y así, perfeccionar nuestra formación clínica, ampliar nuestros conocimientos y mejorar la atención prestada a los pacientes.

Este trabajo supone la continuación del iniciado en el 37 Congreso de la SEI en Salamanca, y por supuesto, esperamos su continuidad en los próximos Congresos Nacionales de Inmunología.

Queremos agradecer a los residentes el enorme esfuerzo que han realizado para la selección de casos y elaboración de los mismos, con un excelente trabajo de síntesis de la Historia clínica.

Nuestro agradecimiento también a la empresa patrocinadora A. Menarini Diagnostics, sin la cual no hubiera sido posible su realización material.

Y por supuesto, a todos los pacientes, fin último de nuestro trabajo.

Dra. M^a Luisa Vargas Pérez

PRÓLOGO

La Autoinmunidad representa uno de los campos más fascinantes de la Inmunología. En la última década se ha producido un avance impresionante en los conocimientos de los mecanismos que desencadenan un fenómeno autoinmune. Sin embargo, aún quedan multitud de incógnitas sin resolver, lo que pone de manifiesto la necesidad de un esfuerzo en la investigación y ampliación de conocimientos en este campo. Además, si algo caracteriza a la autoinmunidad es su carácter multidisciplinar, donde la colaboración de la clínica, asistencia al paciente, laboratorio e investigación, así como de distintas especialidades y formaciones, resultan fundamentales para dar con la clave final de un diagnóstico preciso y lo más precoz posible.

Todo ello se refleja en este libro de casos clínicos, donde queda de manifiesto cómo la colaboración de diferentes Servicios y profesionales consigue la meta final, que no es otro que la ayuda al paciente. Es por ello que quiere servir como guía y referencia a tantos profesionales que pueden verse en encrucijadas similares.

Queremos, por tanto, con el presente libro, resumir de la forma más fidedigna posible las realidades con las que nos encontramos en el día a día de nuestro trabajo, así como con las herramientas que contamos para dar con la solución.

M^a Inmaculada Alcalá Peña

EDITORES Y AUTORES

Alcalá Peña, M^a Inmaculada. Licenciada en Biología. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología y Genética. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz.

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

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

Fernández Pereira, Luis. Doctor en Medicina. Especialista en Inmunología. Coordinador de la Unidad de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Vargas Pérez, M^a Luisa. Doctora en Medicina. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología y Genética. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz.

Aceituno Azaustre, M^a Isabel. Licenciada en Medicina. Residente 2º año Análisis Clínicos. UGC Laboratorios. Área Inmunología. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

Alarcón Torres, Inmaculada. Licenciada en Farmacia. Especialista en Inmunología y Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN). Las Palmas de GC.

Amengual Guedán, M^a José. Doctora en Farmacia. Especialista en Inmunología. Sección de Inmunología. Laboratorio UDIAT-CD. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

Aparicio Hernández, M^a Belén. Doctora en Medicina. Laboratorio de Autoinmunidad. Servicio de Análisis y Bioquímica Clínica. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.

Arraya Cabezas, Mauricio Javier. Licenciado en Medicina. Residente 3er año. Unidad de Inmunología Clínica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Barceló Artigues, Inés. Doctora en Medicina. Especialista en Neurología. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

Bediaga Collado, Ana. Licenciada en Medicina. Residente 3er año Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos-CDB. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV). Valencia.

Capote Huelva, Francisco Javier. Doctor en Medicina. Especialista en Hematología. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Carbone Campoverde, Javier. Doctor en en Medicina. Especialista en Servicio de Inmunología (Unidad de Inmunología Clínica). Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Carbonell Moncho, Araceli. Licenciada en Farmacia. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos-CDB. CHGUV. Valencia.

Carrasco Martín, Eva M^a. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Residente 3er año Análisis Clínicos. Servicio de Análisis y Bioquímica Clínica. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.

Carrasco Sayalero, Ángela M^a. Doctora en Farmacia. Especialista en Inmunología y Bioquímica. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Carrero Lérida, María Jesús. Licenciada en Medicina. Residente 2º año Análisis Clínicos. UGC Laboratorios. Área Inmunología. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

Cunil Monjo, Vanesa. Licenciada en Biología y Bioquímica. Residente 1er año Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

de la Varga Martínez, Raquel. Licenciada en Biología. Residente 3er año Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Delgado de la Poza, Juan Francisco. Licenciado en Medicina. Sección de Inmunología. Laboratorio UDIAT-CD. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

Domínguez Moronta, Francisco. Doctor en Medicina. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.

Fernández Cruz, Eduardo. Doctor en Medicina. Jefe del Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Franco Almada, M^a Carolina. Licenciada en Medicina. Residente 3er año Reumatología. Servicio de Reumatología. Fundación Jiménez Díaz-idcsalud. Madrid.

García de Llanos, César. Licenciado en Medicina. Especialista en Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN). Las Palmas de GC.

Gianelli, Carla Cecilia. Licenciada en Medicina. Residente 3er año Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

González Rodríguez, Augusto A. Licenciado en Medicina. Residente 3er año Medicina Intensiva. Hospital Rafael Méndez. Lorca-Murcia.

González Urrea, Paula Beatriz. Licenciada en Medicina. Residente 2º año Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Hernández Medrano, Ignacio. Licenciado en Medicina. Especialista en Neurología. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Jiménez Gallo, David. Licenciado en Medicina. Residente 4º año Dermatología. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Jiménez León, M^a Reyes. Licenciada en Bioquímica. Residente 2º año Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

Julià Benique, M^a Rosa. Doctora en Biología. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

Lanio Amador, Nallibe. Doctora en Bioquímica. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

Lozano Alarcón, Felipe. Licenciado en Medicina. Residente 4º Año Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital De La Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Magriz Tascón, Irene. Licenciada en Farmacia. Residente 1er año de Inmunología. Sección de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Manzanedo Bueno, Laura. Licenciada en Medicina. Residente 5º año Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.

Marcaida Benito, Goitzane. Licenciada en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos. Jefa de Servicio de Análisis Clínicos-CDB. CHGUV. Valencia.

Martínez Becerra, Mª José. Licenciada en Farmacia. Especialista en Servicio Inmunología. Fundación Jiménez Díaz-idcsalud. Madrid.

Martínez Carretero, Mª Ángeles. Licenciada en Farmacia. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital De La santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Martínez García, Pedro. Doctor Especialista en Inmunología. Unidad de Autoinmunidad. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Miró Cañis, Silvia. Licenciada en Farmacia. Residente 4º año Análisis Clínicos. Laboratorio UDIAT-CD. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

Moga Naranjo, Esther. Doctora en Medicina. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital De La santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Moreno Carazo, Alberto. Licenciado en Medicina. Especialista en Endocrinología. UGC Endocrinología. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

Moreno Delgado, Antonio. Doctor en Medicina. Especialista en Neurología. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

Moreno Hidalgo, Miguel Ángel. Doctor en Microbiología. Residente 2º año Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Muñoz Colmenero, Aurora U. Licenciada en Farmacia. Especialista en Análisis Clínicos. Laboratorio Hospital de Alta Resolución Sierra de Segura. Jaén.

Muro Amador, Manuel. Doctor Especialista en Inmunología. Unidad de Histocompatibilidad y Trasplantes Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Nogueira Salgueiro, Patricia. Licenciada en Farmacia. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN). Las Palmas de GC.

Novoa Bolívar, Erika M. Licenciada en Medicina. Residente 2º año Inmunología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Ocaña Pérez, Esther. Licenciada en Bioquímica. Doctora por la Universidad de Cádiz. Especialista en Inmunología. UGC Laboratorios. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

Oviedo del Águila, Esther. Licenciada en Medicina. Residente 5º año Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

Pallarés Ferreres, Lucio. Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

Peña Casas, Ana M^a. Licenciada en Medicina. Residente 4º año Análisis Clínicos. UGC Laboratorios y Alergia. Área Inmunología. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

Pérez Parras, Aurora. Licenciada en Medicina. Especialista en Pediatría. UGC Pediatría del Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

Pleguezuelo Garrote, Daniel Enrique. Licenciado en Medicina. Residente 4º año Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Querol Pascual, Rosa. Licenciada en Medicina. Especialista en Neurología. Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz.

Ramos Pleguezuelos, Francisco Manuel. Licenciado en Medicina. Especialista en Anatomía Patológica. UGC Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

Rodríguez Delgado, Juana. Licenciada en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos-CDB. CHGUV. Valencia.

Rodríguez Hernández, Carmen. Doctora en Medicina. Especialista en el Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Rodríguez Mahou, Margarita. Doctora en Biología. Especialista en el Servicio de Inmunología (Unidad de Autoinmunidad). Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

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

Sarmiento Guevara, Mónica. Licenciada en Medicina. Residente 4º Año Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital De La Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Tejeda Velarde, Amalia. Licenciada en Bioquímica y Biología. Residente 1er año Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Téllez Pérez, Raquel. Licenciada en Farmacia. Residente 3er año Inmunología. Servicio Inmunología. Fundación Jiménez Díaz-idcsalud. Madrid.

Vergara Prieto, Esther. Licenciada en Biología. Residente 2º año Inmunología. Servicio de Inmunología y Genética. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz.

Wood García, Eduardo. Licenciado en Farmacia. Residente 4º año Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN). Las Palmas de GC.

INDICE CASOS CLÍNICOS

1.- VASCULOPATÍA NECRÓTICA CUTÁNEA POR CRIOGLOBULINEMIA TIPO I EN MIELOMA MÚLTIPLE QUIESCENTE	Pág. 15
2.- ENCEFALITIS ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-NMDAR EN PACIENTE TRASPLANTADO RENAL.....	Pág. 21
3.- SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO NEONATAL EN HIJO DE MADRE CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO.....	Pág. 27
4.- PACIENTE CON MIOSITIS EN EL CONTEXTO DE FIBROSIS PULMONAR.....	Pág. 33
5.- DESARROLLO DE ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE ACETILCOLINA Y SUSCEPTIBILIDAD HLA EN VARON CON CRISIS MIASTÉNICA EN EL CONTEXTO DE PROCESO MIOPÁTICO Y CIRROSIS BILIAR PRIMARIA.	Pág. 41
6.- POLIANGEÍTIS MICROSCÓPICA. UN RETO DIAGNÓSTICO.	Pág. 47
7.- SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO I CON MUTACIÓN p.R257X EN EL GEN AIRE	Pág. 53
8.- PACIENTE CON DEGENERACIÓN CEREBELOSA Y ANTICUERPOS ANTI-YO POSITIVOS: “A LA BÚSQUEDA DEL TUMOR PERDIDO”.....	Pág. 59
9.- PACIENTE CON ANTICUERPOS ANTI-HMG-CoA REDUCTASA EN EL CONTEXTO DE TRATAMIENTO PROLONGADO CON ESTATINAS	Pág. 65
10.- EFECTO INMUNOMODULADOR DE LA DIETA LIBRE DE GLUTEN EN UNA PACIENTE CON ENFERMEDAD CELÍACA Y ABORTOS RECURRENTES.....	Pág. 71
11.- ENCEFALOPATÍA, GAMMAPATÍA, ANTI-NEURONALES E INFECCIÓN POR H1N1	Pág. 77
12.- HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL CON ANTICUERPOS ANTI-COCLEARES POSITIVOS	Pág. 83
13.- PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI Th/To EN PACIENTE CON AFECTACIÓN PULMONAR NO BIEN DEFINIDA	Pág. 87

14.- DERMATOMIOSITIS CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA EN PACIENTE CON ANTICUERPOS ANTI-MDA5	Pág. 95
15.- HALLAZGO CASUAL: PANCA/MPO POSITIVO	Pág. 101
16.- AUTOANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR NMDA EN PACIENTE CON TERATOMA OVÁRICO.....	Pág. 107
17.- ENFERMEDAD CELÍACA CON AUSENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-TRANSGLUTAMINASA Y ANTI ENDOMISIO.....	Pág. 113
18.- PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-YO ASOCIADOS A METÁSTASIS PULMONARES DE UN TUMOR PRIMARIO DE MAMA NO DIAGNOSTICADO.....	Pág. 119
19.- PLEURITIS LÚPICA CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-NUCLEARES EN LÍQUIDO PLEURAL.....	Pág. 125

VASCULOPATÍA NECRÓTICA CUTÁNEA POR CRIOGLOBULINEMIA TIPO I EN MIELOMA MÚLTIPLE QUIESCENTE

de la Varga Martínez Raquel¹, Jiménez Gallo David², Capote Huelva Francisco Javier³, Rodríguez Hernández Carmen⁴

¹Licenciada en Biología. Residente de 3º año del Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

²Licenciado en Medicina. Residente de 4º año del Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

³Doctor en Medicina. Facultativo Especialista. Adjunto del Servicio de Hematología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

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

Correspondencia: Raquel de la Varga Martínez. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Puerta del Mar. Avenida Ana de Viya N°21 CP: 11009 Cádiz. raket086@hotmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de un varón de 76 años que ingresa en Dermatología del Hospital Universitario Puerta del Mar en Cádiz para estudio de úlceras cutáneas extensas, con escaras necróticas y muy dolorosas en ambos miembros inferiores de más de un año de evolución y con curso en brotes con empeoramiento en la actualidad (**Figura 1A, 1B y 1C**). El paciente lo relacionaba con la toma de acenocumarol (Sintrom®) que tomó desde un episodio de tromboembolismo pulmonar (TEP) en marzo de 2012. Se cambió el anticoagulante a dabigatrán (Pradaxa®), persistiendo la sintomatología.

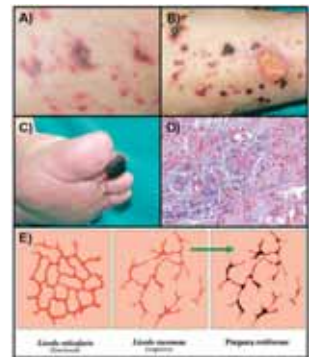


Figura 1 - A) Livedo racemosa. B) Púrpura retiforme y úlceras cutáneas. C) Necrosis digital. D) Imagen de anatomía patológica mostrando trombos de fibrina en la luz vascular. E) Representación esquemática del “Síndrome de livedo racemosa/púrpura retiforme”.

No refería fiebre, artralgias/artritis ni fenómeno de Raynaud. Las lesiones no presentaban supuración purulenta ni síntomas de focalidad infecciosa. No presentaba otra sintomatología relevante ni alergias medicamentosas conocidas.

Antecedentes personales:

- Ex-fumador de 15 cigarrillos/día.
- Hipertensión arterial.
- Adenocarcinoma de próstata tratado con radioterapia radical en abril del 2006.
- Cólicos nefríticos de repetición.
- Fibrilación auricular.
- TEP en marzo de 2012.
- Intervenido de prótesis de rodilla bilateral con linfedema posterior.
- Mieloma múltiple quiescente IgG lambda diagnosticado desde hacía 2 años (12% de blastos en médula ósea (MO)). No tenía lesiones osteolíticas, ni fracturas patológicas, ni dolor óseo, ni aumento del calcio en sangre, ni nefropatía. Únicamente presentaba anemia normocítica-normocrómica: 10,8 g/dL de hemoglobina (13,8-17,2 g/dL).

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Dermatología caracterizó las lesiones cutáneas como “Síndrome de livedo racemosa/púrpura retiforme” con necrosis cutánea (**Figura 1E**)¹.

La bioquímica, incluyendo perfil renal, hemograma, coagulación y niveles de proteínas C y S fueron normales, salvo por la anemia.

En sangre se detectaba una gammapatía monoclonal IgG lambda: 1280 mg/dL (83-270 mg/dL). En orina se hallaba un aumento de las cadenas ligeras lambda: 24 mg/L (0-4,01 mg/L).

En diciembre de 2012 se le realizó una biopsia cutánea que se informó como “Dermatitis neutrofílica con reacción vasculopática oclusiva y vesiculosa”, que se repitió en 2013 y fue informada como “Vasculopatía oclusiva fibrinosa de pequeño calibre no leucocitoclástica con necrosis epidérmica” (**Figura 1D**)².

El perfil de autoanticuerpos asociados con vasculitis fue negativo (ANA, anti-DNAs, anti-ENA, ANCA, antifosfolípidos). Sin embargo, se detectó una crioglobulinemia importante, que precipitó antes de 24 horas e incluso a temperatura ambiente (**Figura 2A**). El análisis del crioprecipitado mediante electroforesis e inmunofijación reveló un componente monoclonal de isotipo IgG lambda (**Figura 2B**)³.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La livedo reticularis con púrpura retiforme, necrosis y úlceras presentes en el paciente se podían asociar a alguna de las siguientes entidades¹:

- Vasculitis autoinmune: Poliarteritis nodosa, granulomatosis con poliangéitis (enfermedad de Wegener), granulomatosis y angéitis alérgica (Síndrome de Churg-Strauss), poliangéitis microscópica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide.
- Vasculitis por fármacos: tiuracilo, cumarinas, etc.
- Crioglobulinemia tipo I.
- Síndrome antifosfolípido.
- Coagulación intravascular diseminada.
- Trombofilias.
- Anemia de células falciformes.
- Otras afectaciones dermatológicas: Fenómeno de Lucio, vasculopatía livedoide.
- Otras: Mixoma auricular, calcifilaxis, hiperoxaluria primaria, hipercolesterolemia.

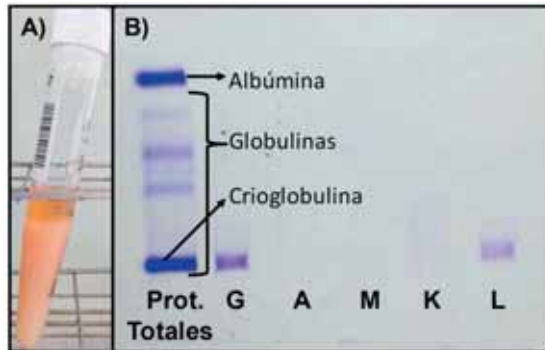


Figura 2 - A) Precipitado mayoritario del suero correspondiente a las crioglobulinas. B) Análisis del crioprecipitado mediante electroforesis e inmunofijación. En la primera columna se observa una electroforesis de las proteínas totales donde se separa la albúmina de las globulinas, y se observa en la fracción de inmunoglobulinas un componente monoclonal de isotipo IgG lambda.

JUICIO CLÍNICO

Vasculopatía oclusiva secundaria a crioglobulinemia tipo I por IgG monoclonal lambda producida por mieloma múltiple quiescente.

COMENTARIO FINAL

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan en frío y se disuelven por calentamiento que pueden provocar lesión mediante dos tipos de mecanismos: a) Vasculitis por depósito de inmunocomplejos en las paredes de vasos que conducen a la activación del complemento.

b) Isquemia de tejidos debido a la oclusión de vasos^{4,6}.

Hay 3 tipos fundamentales de crioglobulinemias (**Tabla 1**): Tipo I, formada por Ig monoclonal; Tipo II o mixta, formada por Ig monoclonal y policlonal y Tipo III o policlonal. Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen vasculitis cutánea, nefropatía, manifestaciones osteoarticulares y polineuropatía^{4,5}.

TIPO	COMPOSICIÓN	FREC	[PRECIPITADO]/ TEMP/TIEMPO	ENFERMEDAD ASOCIADA
 TIPO I	Ig monoclonal (IgG más frecuente que IgM)	10-15%	5-20mg/ml <32°C 24horas	• Macroglobulinemia de Waldenström • Mieloma múltiple • Gammapatía monoclonal de significado incierto
 TIPO II	Mixta: Ig monoclonal, generalmente IgM (con actividad factor reumatoide) e IgG policlonal	50-60%	1-5mg/ml <23°C 3días	• Infección por VHC • Crioglobulinemia esencial autoinmune • Síndrome de Sjögren • Artritis reumatoide • Leucemia linfocítica crónica
 TIPO III	Ig policlonal (IgG+IgM o IgG+IgM+IgA)	25-30%	0,06-1 mg/ml <23°C 7días	• Crioglobulinemia esencial • Infecciones virales: VHCyB, VIH, CMG, EBV • Síndrome de Sjögren • Lupus Eritematoso Sistémico • Cirrosis Biliar Primaria

Tabla 1 - Tipos de crioglobulinemias.

Las crioglobulinas son generadas por la expansión clonal de células B en el contexto de trastornos linfoproliferativos o estimulación inmune persistente provocada por infecciones crónicas o enfermedades autoinmunes, por lo tanto es importante incluir las crioglobulinemias en el diagnóstico diferencial de cuadros vasculíticos en el contexto de las entidades referidas^{4,5}.

La crioglobulinemia tipo I es la menos frecuente (del 10 al 15%), suele ser IgG y la concentración del crioprecipitado es muy abundante (5-20 mg/ml). Precipitan pronto (menos de 24 horas, generalmente) y a temperaturas menores de 32°C. Es decir, van a dar manifestaciones clínicas aunque la temperatura no sea tan baja³. Los Síndromes linfoproliferativos asociados más frecuentemente son el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström. Clínicamente, suelen tener menos afectación renal y más vasculopatía oclusiva que las de tipo II y III, debido a mayor hiperviscosidad⁴.

El síndrome dermatológico “livedo racemosa/púrpura retiforme” que presentaba el paciente se debe a la obstrucción producida por el enorme crioprecipitado. La necrosis isquémica, la ausencia de púrpura palpable y de vasculitis leucocitoclástica en la anatomía patológica, así como la ausencia de afectación renal son características propias del síndrome “livedo racemosa/púrpura retiforme” asociada a la crioglobulinemia tipo I¹.

En resumen, presentamos el caso infrecuente de un mieloma múltiple quiescente, con una crioglobulinemia tipo I como única manifestación clínica. El tratamiento del paciente consistió inicialmente en ciclos de plasmaféresis y pulsos de metilprednisolona^{2,4,6}, remitiendo la clínica, aunque el crioprecipitado reaparecía rápidamente, requiriendo tratamiento continuo. Por otro lado, aunque el mieloma múltiple del paciente era quiescente y no alcanzaba una infiltración del 20% en MO, se consideró tratamiento específico del mieloma⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrero C, Guilabert A, Mascaró-Galy JM. Diagnosis and Treatment of Livedo Reticularis on the Legs. *Actas Dermosifiliogr*. 2008; 99: 598-607.
2. Vila AT, Barnadas MA, Ballarin J, Garcia R, Juarez C, Madoz P, *et al*. Cutaneous ulcers with type I cryoglobulinemia treated with plasmapheres. *Eur J Dermatol*. 2004; 14: 186-9.
3. Modarressi A, Kuriyan M, Harvey G, Strair R. Heat insoluble cryoglobulin associated with gangrene in multiple myeloma. *J Clin Apher*. 2003; 18: 190-3.
4. Damoiseaux J. The diagnosis and classification of the cryoglobulinemic syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014. [Epub ahead of print].
5. Terrier B, Karras A, Kahn JE, Le Guenno G, Marie I, Benarous L, *et al*. The spectrum of type I cryoglobulinemia vasculitis: new insights based on 64 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2013; 92: 61-8.
6. Terrier B, Cacoub P. Cryoglobulinemia vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25: 10-8.

ENCEFALITIS ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-NMDAR EN PACIENTE TRASPLANTADO RENAL

Jiménez León M^a Reyes¹, Julià Benique M^o Rosa², Barceló Artigues Inés³, Moreno Delgado Antonio⁴

¹Licenciada en Bioquímica. Residente de 2º año del Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

²Doctora en Biología. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

³Doctora en Medicina. Especialista en Neurología. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

⁴Doctor en Medicina. Especialista en Neurología. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

Correspondencia: M^o Rosa Julià. Servicio Inmunología, Hospital Universitario Son Espases. Carretera de Valldemossa, nº79, CP: 07120 Palma de Mallorca. Islas Baleares. E-mail: Rosa.julia@ssib.es

INTRODUCCIÓN

La encefalitis por anticuerpos contra el receptor del glutamato tipo N-metil-D-Aspartato (NMDAR) suele desarrollarse como un síndrome característico de evolución multifásica y diagnóstico diferencial amplio.

El NMDAR es un receptor de membrana celular con funciones en la transmisión sináptica y la plasticidad neuronal. El ataque inmunológico a este receptor produce un cuadro clínico característico con síntomas que afectan a varios sistemas y se desarrollan en fases de una manera predecible. Después de un cuadro que puede incluir cefalea, fiebre y síntomas del tracto respiratorio, los pacientes desarrollan síntomas psiquiátricos prominentes (agitación, manía, alucinaciones, paranoia) que generalmente preceden a crisis convulsivas, y progresan hacia un rápido deterioro del nivel de conciencia, mutismo, catatonia, movimientos anormales faciales, de tronco o extremidades y alteraciones autonómicas. El cuadro, a pesar de la situación de gravedad y el importante deterioro neurológico, es potencialmente reversible tras tratamiento inmunosupresor, con una mejoría de los síntomas en cronología inversa a las fases de presentación¹.

El diagnóstico suele retrasarse en la mayoría de los casos. Las características clínicas y la poca especificidad de las pruebas analíticas y radiológicas habituales, suelen llevar a confusión. Diversas enfermedades infecciosas, toxicometabólicas, psiquiátricas o autoinmunes suelen plantearse al inicio y a medida que se desarrollan los síntomas.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 54 años con antecedentes de enfermedad renal crónica estadio 5 de etiología no filiada. En 1997 se le realiza un trasplante de riñón de donante vivo (madre) que dura hasta 2005. Entra en diálisis hasta un segundo trasplante de donante cadavérico en 2008. Presenta buena respuesta post-trasplante. Tratamiento habitual con prednisona, everolimus y micofenolato.

Ingresa en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Son Espases (Palma Mallorca) el día 07/08/2013 por cuadro de síndrome confusional agudo con agitación psicomotriz.

Se orienta el caso como meningitis linfocitaria en paciente inmunodeprimido con punciones lumbares todas compatibles (glucosa 66 mg/dl, proteínas 1,09 g/L, hemáties 5050/μl, leucocitos 110/μl, linfocitos 85%) por lo cual se inicia tratamiento antivírico y antibiótico. La evolución clínica del paciente a nivel neurológico es desfavorable con cuadros de agitación-confusión y a partir del octavo día de ingreso con cuadros de desconexión del medio y evolución hacia rigidez generalizada (coincidiendo con tratamiento con neurolépticos: haloperidol y clonidina). Desde el ingreso llama la atención cuadro de disautonomía asociado con taquicardia marcada, hipertensión, sudoración profusa y sialorrea. Se realiza un electroencefalograma compatible con estatus focal parietal izquierdo con generalización secundaria. Se inicia tratamiento con ácido valproico y con levetiracetam.

Una vez descartada la causa infecciosa, debido a que todas las pruebas microbiológicas son negativas, se modifica el tratamiento inmunosupresor habitual de Everolimus y Micofenolato a Azatioprina y dosis elevadas de corticoide, por la sospecha de que fuera un cuadro secundario al tratamiento inmunosupresor. Se realizan varias pruebas de imagen incluyendo TC craneal con/sin contraste y una RM con una mala calidad de la imagen debido a la poca colaboración del paciente. El paciente tiene que ser intubado debido al deterioro neurológico.

Como no se observa mejoría del paciente, se realiza entonces un estudio inmunológico.

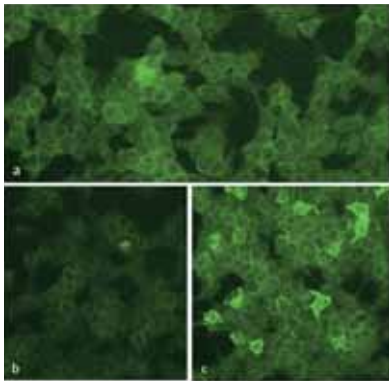


Figura 1 - Estudio de IFI sobre células HEK293 para la detección de anticuerpos anti-NMDAR en suero y líquido cefalorraquídeo. a) Células transfectadas control. b) Suero del paciente a una dilución 1/10. c) LCR del paciente sin diluir.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Evaluación renal

Función renal conservada durante todo el episodio con niveles de creatinina (0,77 mg/dl [0,72-1,25]) y urea (86 mg/dl [15-44]) normales y diuresis correctas.

Estudio inmunológico

Los resultados de autoanticuerpos asociados a enfermedades sistémicas y anti-antígenos neuronales intracelulares fueron negativos. Presentando, únicamente en líquido cefalorraquídeo (LCR), anticuerpos anti subunidad NR1 del NMDAR a título 1/20 (**Tabla 1 y Figura 1**).

Se realizó también un inmunofenotipo en LCR en el que se observó un 19% de células leucocitarias (CD45+) con presencia de un 87% de linfocitos T (CD3+) y un 12% de linfocitos B (CD19+).

Estudio microbiológico

Se inició tratamiento con meropenem y ampicilina al ingreso y se suspende tras confirmar que todos los cultivos de LCR son negativos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Encefalitis asociada a anticuerpos anti-NMDAR, meningitis, síndrome de Isaac, síndrome de Morvan.

	MUESTRA SUERO	MUESTRA LCR
Ac Anti-Nucleares (IFI)	Negativo	ND
Ac Anti-DNA (IFI)	Negativo	ND
ANCA (IFI)	Negativo	ND
Anti ENA (Quimiluminiscencia)/ Anti ribosomales P (immunoblot)	Negativo	ND
Factor Reumatoide (Nefelometría)	<10 U/ml	ND
Ac Anti-Neuronales de superficie (IFI sobre células HEK293 transfectadas)	Negativo	Positivo anti-NMDAR (título 1/20)
Ac Anti-Neuronales Intracelulares. IFI cerebelo primate / Immunoblot: GAD65, SOX1, Ma2, Ma1, Anfifisina, CV2, Ri, Yo, HuD	Negativo/Negativo	ND/ND
Ac anti- GAD (ELISA)	Negativo	Negativo
Proteína 14-3-3 (SDS-PAGE/ immunoblot)	ND	Negativo

Tabla 1 - Estudio inmunológico en líquido cefalorraquídeo (LCR) y suero. IFI: inmunofluorescencia indirecta; ND: no determinado; NMDAR: receptor del N-metil-D-aspartato.

JUICIO CLÍNICO

Como consecuencia de la detección de anticuerpos anti-NMDAR en LCR, nuestro paciente fue diagnosticado de encefalitis asociada a dichos anticuerpos. Se inicia, al día 22 de ingreso, tratamiento con inmunoglobulinas y corticoides a altas dosis, presentando una mejoría progresiva a nivel neurológico.

Actualmente los anticuerpos anti-NMDAR de control en LCR son negativos y el paciente hace vida completamente normal y tratamiento con tacrolimus, micofenolato, prednisona, omeprazol, levetiracetam (Keppra), calcio, vytorin y Bisoprolol.

COMENTARIO FINAL

La relación entre la presencia de anticuerpos anti-NMDAR y encefalitis es ya un hecho constatado. Su detección precoz es fundamental debido a que un tratamiento inmunosupresor temprano condiciona la recuperación óptima del paciente.

La determinación de anticuerpos debe realizarse en LCR y suero de forma paralela ya que existen casos, como el actual, donde los anticuerpos solo están presentes en LCR, mientras que en otros ocurre a la inversa². En general, cuando existe discrepancia en la presencia de anticuerpos entre LCR y suero, la positividad suele corresponder al LCR³.

Se sabe que algunos pacientes trasplantados pueden desarrollar procesos autoinmunes como miastenia gravis o síndrome de Guillain-Barré. La encefalitis asociada a anticuerpos anti-NMDAR tiene como mecanismo patogénico a dichos anticuerpos, que producen una disminución de la densidad de receptores de superficie, mediante su internalización, sin producir muerte celular. Ésta es la causa de la disminución progresiva de los síntomas tras el tratamiento, incluso en los episodios más severos. Ello contrasta con los síndromes paraneoplásicos asociados a anticuerpos contra antígenos neuronales intracelulares, donde la lesión se produce por células autorreactivas y la inmunosupresión no suele ser efectiva.

Nuestro caso es de especial interés debido a que el paciente desarrolló esta patología autoinmune mientras se encontraba bajo tratamiento inmunosupresor debido a trasplante renal. Su tratamiento al inicio de los síntomas era de prednisona, everolimus y micofenolato. El inmunosupresor micofenolato impide la función linfocitaria mediante la inhibición de la síntesis de novo de guanosina. Everolimus actúa como un inhibidor de la señal de la proliferación, inhibiendo la acción de las células T. Por otro lado, la prednisona es un glucocorticoide que reduce la inflamación y produce una respuesta inmunosupresora. Estos tratamientos preventivos de rechazo renal están principalmente dirigidos a disminuir la función linfocitaria, mientras que el tratamiento de la encefalitis asociada a anti-NMDAR se basa en una inmunosupresión agresiva encaminada a bajar el nivel de anticuerpos (altas dosis de corticoides, ciclofosfamida, rituximab, plasmaféresis, inmunoglobulinas intravenosas...).

La aparición de este tipo de encefalitis en pacientes bajo inmunosupresión post trasplante ha sido ya descrita por Dalmau *et al.*⁴. Nuestro caso avala la realidad de que este tipo de patología asociada a anticuerpos puede surgir aunque el paciente esté bajo inmunosupresión celular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Irani SR, Vincent A. NMDA Receptor Antibody Encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011; 11: 298-304.
2. Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, *et al.* N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain.* 2010; 133: 1655-67.
3. Dalmau J, Lancaster E, Martínez-Hernández E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 63-74.
4. Zhao CZ, Erickson J, Dalmau J. Clinical reasoning: Agitation and psychosis in a patient after renal transplantation. *Neurol.* 2012; 79: 41-4.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO NEONATAL EN HIJO DE MADRE CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO

Cunil Monjo Vanesa¹, Lanio Amador Nallibe², Pallarés Ferreres Lucio³, Julià Benique M^a Rosa⁴

¹Licenciada en Biología y Bioquímica. Residente de 1º año del Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

²Doctora en Bioquímica. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

³Doctor en Medicina. Especialista en Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

⁴Doctora en Biología. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

Correspondencia: M^a Rosa Julià. Servicio Inmunología, Hospital Universitario Son Espases. Carretera de Valldemossa, nº79, CP: 07120 Palma de Mallorca. Islas Baleares. E-mail: Rosa.julia@ssib.es

INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno autoinmune caracterizado por diversas manifestaciones clínicas entre las que se incluyen trombosis arteriales o venosas recurrentes, abortos espontáneos de repetición, prematuridad y trombocitopenia. Los criterios más recientes de clasificación de esta enfermedad se establecieron en el Octavo Congreso Internacional sobre anticuerpos antifosfolípido (aFL) de Sapporo en 1998, revisados en el Congreso de Sidney en 2004¹. Según éstos, el diagnóstico de la enfermedad debe incluir la presencia de al menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio (**Tabla 1**). También se incluyeron una serie de trastornos asociados entre los cuales se encuentra la trombocitopenia (Recuento plaquetar inferior a 100.000/ μ L).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 32 años de edad, con antecedente a destacar de un aborto previo. Ingresa en clínica privada a las 32 semanas de gestación por un cólico nefrítico, desde donde es remitida al Hospital Universitario Son Espases tras hallarse en la ecografía signos sugestivos de pérdida de bienestar fetal. A su llegada se realiza una cesárea urgente por desprendimiento de placenta.

En el recién nacido se evidencia progresivo incremento de la dificultad respiratoria e ingresa en la

Criterios Clínicos	
Trombosis vascular	Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier órgano o tejido. La trombosis debe ser confirmada por criterios objetivos validados (estudios de imágenes o de histopatología).
Complicaciones Obstétricas	1) Una o más muertes no explicadas de fetos normales, después de 10 semanas de gestación, con morfología fetal normal documentada por ecografía o examen directo. 2) Uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes o en la semana 34 de gestación por preeclampsia, eclampsia severa o insuficiencia placentaria. 3) Tres o más abortos espontáneos consecutivos no explicados antes de la semana 10 de gestación.
Criterios de laboratorio	
1) Presencia de anticoagulante lúpico en plasma en 2 o más ocasiones separadas por 12 semanas. 2) Anticuerpos anticardiolipina Isotipos IgG o IgM en suero o plasma, a títulos medios o altos, en dos o más determinaciones separadas por 12 semanas. 3) Anticuerpos Anti-β2 glicoproteína I Isotipos IgG o IgM en suero o plasma, en dos o más determinaciones separadas por 12 semanas.	

Tabla1 - Criterios para la clasificación del síndrome antifosfolípido.

UCI. Precisa perfusión de dopamina por tendencia a hipotensión arterial, por lo que se intuba y se efectúa ventilación mecánica, administrándose una dosis de surfactante con buena respuesta. Se administra plasma ante analítica compatible con coagulopatía.

La evolución clínica fue favorable salvo aparición de plaquetopenia con un mínimo de 40.000 plaquetas/μL en el cuarto día, que se mantuvo durante la primera semana de vida. En este periodo también se objetiva leucopenia a expensas de una neutropenia. No precisa transfusión. Se inicia un estudio de autoinmunidad a la madre por presentar una plaquetopenia leve (90.000/μL).

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Datos analíticos neonatales

Estudio hematológico: Leucocitos 12590/μL [3500-12000]; neutrófilos 26% [35-75]; Hematocrito 45,4% [33-53], Hemoglobina 14,2 g/dl [12-16]; Plaquetas 206.000/μL [130.000-450.000]. Pruebas de coagulación: protrombina 22% [70-120]; INR 2,86 [0,7-1,20]; Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) 50,7 [25,7-38,5].

Bioquímica: Urea 49 mg/dl; Creatinina 1,28 mg/dl [0,57-1,1], Sodio 134 mmol/l [136-145]; Potasio 4 mmol/l [3,6-5,3]; Calcio 8,6 mg/dl [8,4-10,2]; Proteína 41,6 g/l [64-83]; GPT 36 UI/l [0-55]; Bilirrubina 0,8 mg/dl [0,2-1,2].

Microbiología: Hemocultivo: negativo, Cultivo de catéter: negativo.

Datos analíticos maternos:

Estudio inmunológico: Resultado negativo, por citometría de flujo, de autoanticuerpos de Isotipo IgG e IgM fijados a las plaquetas. Se confirma por el Banco de sangre y tejidos del Hospital “Vall d’Hebron” de Barcelona, mediante Inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Del resto del estudio destacó:

La presencia de anticuerpos antinucleares detectados por IFI sobre células Hep2, con patrón nucleolar/citoplásmico a título alto ($>1/320$) [$<1/160$]. Las especificidades antigénicas estudiadas para estos autoanticuerpos fueron negativas.

Presencia de aFL: Anticoagulante lúpico, anti-beta 2 Glicoproteína I (B2GPI) IgM y anticardiolipina IgG/IgM (**Tabla 2**).

Anticuerpos antifosfolípido en la madre					
Inicio	Anticoagulante lúpico	Anticardiolipina		Anti-beta2 glicoproteína I	
	Positivo	IgM	IgG	IgM	IgG
		38 MPL v.ref< 10 MPL	42 GPL v.ref< 10 GPL	58 U/mL v.ref< 10 U/mL	Negativo
Tras 12 meses	Positivo	23 MPL v.ref< 10 MPL	46 GPL v.ref< 10 GPL	31 U/mL v.ref< 10 U/mL	Negativo

Tabla 2 - Resultados obtenidos del estudio de anticuerpos antifosfolípido realizado a la madre.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La evolución clínica favorable del neonato con excepción de la plaquetopenia presentada al sexto día, junto con la detectada en la madre y tras descartar una plaquetopenia de origen infeccioso, orienta el caso hacia una sospecha de trombocitopenia neonatal inmune.

Las plaquetopenias neonatales más frecuentes son las de tipo aloinmune. Esta patología afecta únicamente al neonato ya que es debida a anticuerpos maternos que reaccionan frente a antígenos plaquetarios que el niño ha heredado del padre. En este caso la plaquetopenia presentada por la madre orienta hacia una patología de tipo autoinmune. Los autoanticuerpos de isotipo IgG maternos pueden traspasar la placenta y ocasionar la trombocitopenia en el feto o el neonato.

El diagnóstico diferencial exige determinar si la trombopenia en la madre es debida a anticuerpos específicos anti-antígenos plaquetarios o es una alteración provocada por una patología autoinmune sistémica: lupus eritematoso, SAF, entre otros.

La negatividad del estudio de anticuerpos antiplaquetares descartó una purpura trombocitopénica autoinmune, mientras que la positividad de los anticuerpos anti-cardiolipina y anti-B2GPI, y la presencia de anticoagulante lúpico avalaron el diagnóstico definitivo de SAF en la madre. Por ello se le prescribió tratamiento preventivo con antiagregante plaquetar (Adiro 100).

JUICIO CLÍNICO

La presentación clínica del SAF es muy heterogénea, de modo que no siempre es fácil alcanzar un diagnóstico precoz y preciso. Nuestra paciente presenta tres de los requisitos analíticos (Anticoagulante lúpico, anticuerpos anti-Cardiolipina y anti-B2GPI a nivel moderado), así como requisitos clínicos (el aborto previo y el nacimiento prematuro de un hijo a las 32 semanas de gestación), de modo que cumple los criterios diagnósticos del SAF¹. La ausencia de criterios clínicos e inmunológicos de enfermedad autoinmune sistémica dio como diagnóstico definitivo el de SAF primario. El caso del niño correspondería a un SAF neonatal, avalado por la transitoriedad de la trombocitopenia, que desapareció transcurridas unas semanas y a la detección de un TTPA alargado, compatible con la presencia de anticoagulante lúpico.

Las complicaciones obstétricas son una de las características más relevantes del SAF. A pesar de haber pocos estudios, la literatura describe como problemas más frecuentes, en los recién nacidos de madres con SAF, la prematuridad y el bajo peso para su correspondiente edad gestacional². En nuestro caso el neonato fue prematuro (32 semanas) aunque presentaba un peso adecuado para su edad gestacional.

La trombocitopenia afecta al 30-40% de los pacientes con SAF³. Un estudio retrospectivo realizado en Taiwán³ revela que de 11 madres con SAF estudiadas durante 10 años, cuatro presentaban trombocitopenia y de éstas, tres tuvieron niños con plaquetopenia. Nuestros pacientes encajarían con dicha descripción.

COMENTARIO FINAL

La paciente, como ya se ha comentado, cumple los criterios diagnósticos de SAF y este diagnóstico se realizó a raíz del estudio del neonato afecto de trombocitopenia.

La plaquetopenia y la alteración en la coagulación presentada por el recién nacido, podría explicarse por el paso transplacentario de aFL de isotipo IgG maternos. Aunque el mecanismo fisiopatológico por el cual se produce una trombocitopenia no es bien conocido, se ha sugerido que los anticuerpos aFL pueden unirse a proteínas asociadas a fosfolípidos en la superficie de las plaquetas y éstas ser eliminadas, tras unión de los anticuerpos a receptores Fc de los macrófagos. Además, la unión de los aFL a las plaquetas promueve la agregación y activación plaquetar^{4,5}. La neutropenia concomitante podría estar relacionada con la prematuridad del neonato.

En conclusión, ante una plaquetopenia neonatal es importante considerar todas las posibilidades y entre ellas tener presente el SAF. A pesar de ser una patología con una baja prevalencia (0,5%), puede ser la base etiológica de trombocitopenias neonatales, bien sean debidas a una síntesis de novo de estos autoanticuerpos por el niño, o bien, como en este caso, por paso trasplacentario de autoanticuerpos maternos. En ambos casos se trataría de un SAF neonatal. El estudio materno debería incluir, por tanto: evaluación clínica para descartar enfermedad autoinmune sistémica, hemograma y determinación de autoanticuerpos antiplaquetares y aFL (**Figura 1**).

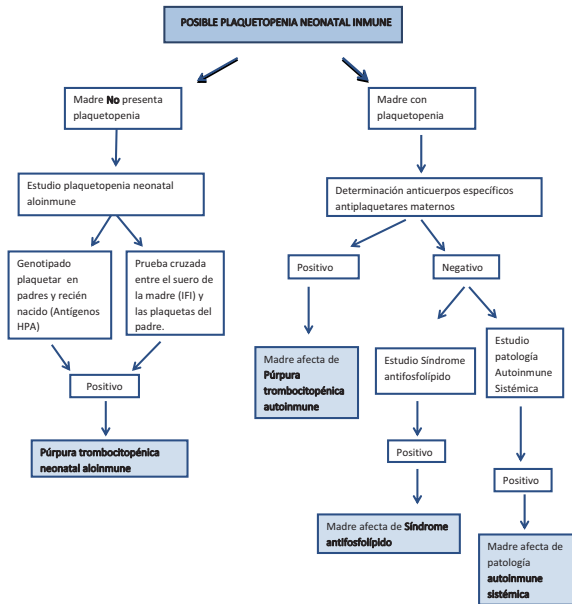


Figura 1 - Algoritmo diagnóstico en trombocitopenia neonatal de posible causa inmunológica. HPA: Antígenos plaquetarios humanos; IFI: Inmunofluorescencia indirecta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295–306.
2. Mekinian A, Lachassinne E, Nicaise-Roland P, Carbillon L, Motta M, Vicaud E, *et al.* European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 217-22.
3. Chou AK, Hsieh SC, Su YN, Jeng SF, Chen CY, Chou HC, *et al.* Neonatal and pregnancy outcome in primary antiphospholipid syndrome: a 10-year experience in one medical center. *Pediatr Neonatol.* 2009 Aug; 50(4): 143-6.
4. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7: 330–9.

PACIENTE CON MIOSITIS EN EL CONTEXTO DE FIBROSIS PULMONAR

**Bediaga Collado Ana¹, Rodríguez Delgado Juana², Carbonell Moncho Araceli³,
Marcaida Benito Goitzane⁴**

¹Licenciada en Medicina. MIR de 3º año de Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos-CDB. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV).

²Licenciada en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos-CDB. CHGUV.

³Licenciada en Farmacia. Especialista en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos-CDB. CHGUV.

⁴Licenciada en Medicina. Especialista en Análisis Clínicos. Jefa de Servicio de Análisis Clínicos-CDB. CHGUV.

Correspondencia: Dra. Juana Delgado Rodríguez

Dirección Postal: Urbanización San Bernat Parcela 105, Marina Baixa 10. Alzira 46600. Valencia.

Dirección Electrónica: juanardelgado@hotmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 53 años de edad que acude al Servicio de Urgencias de nuestro hospital por disnea de esfuerzo de 2 meses de evolución agudizada en las últimas 2 semanas, dolor torácico en costados y no refiere hemoptisis.

Refiere además edema facial, entumecimiento y dolor en las articulaciones, que va desapareciendo a lo largo del día.

Antecedentes médicos:

- Hipertensión Arterial.
- Dislipemia.
- Hipotiroidismo.
- Hernia de hiato.
- No broncopatía ni cardiopatías conocidas.
- No contacto con polvos orgánicos ni inorgánicos.
- Menopausia a los 47 años.
- Sin antecedentes fracturas.
- Sin antecedentes de litiasis renal ni trombosis.

Historia Reumatológica: Artromialgias de predominio en rodillas y caderas que empeora con esfuerzos y después del reposo prolongado. Sensación de tumefacción en manos. Sin artritis, artalgias o fenómeno de Raynaud. Sin lesiones cutáneas, aftas orales o genitales. Sin afectación ocular.

Artralgias crónicas inespecíficas; gonartrosis izquierda.

Hábitos tóxicos: Fumadora de 30 paquetes/año.

Intervenciones Quirúrgicas: Apendicectomía, colecistectomía, embarazo ectópico derecho.

Tratamiento habitual: IECA, levotiroxina, estatinas.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Buen estado general: Buena higiene bucal, sin lesiones cutáneas ni telangiectasias. Buena coloración de manos. Probable microstomía.
- Eupneica en reposo con (SatO₂) 95%, apirética, (PA) 142/95 mmHg; (FC) 110 lpm.
- Obesidad. (IMC): 33.
- Auscultación Cardíaca: Tonos rítmicos, sin soplos.
- Auscultación Pulmonar: Crepitantes basales bilaterales.
- Abdomen: Blando, depresible, no doloroso, no visceromegalias.
- Neurológica Básica: Normal.
- Sistema Musculoesquelético: Edemas de ambas manos y ligero edema en las rodillas. Dolor en las articulaciones interfalángicas proximales, rodillas y articulaciones sacroilíacas.
- Edema facial. No edemas en miembros inferiores.

Hemograma: Hemoglobina (Hb) 15,7 g/dl [12,7-16], Hematocrito (HCTO) 46% [37-48], Leucocitos $13,3 \times 10^9/L$ [4-10,5]; Neutrófilos 79,8% [40-75], Linfocitos 11,2% [20-45], Monocitos 7% [2-10]. Plaquetas (PLT) $263 \times 10^9/L$ [135-350].

Hemostasia: Tiempo de Protrombina (TP) 10,8 seg [8-12,5], Índice de Quick (IQ) 100% [75-100], International Normalized Ratio (INR) 0,93 [0,8-1,15], Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA) 29,5 seg [24-38], Fibrinógeno Derivado 423 mg/dl [190-500].

Bioquímica general: Triglicéridos 325 mg/dl [50-150], CPK 221 U/L [20-145]. Resto sin alteraciones.

Sedimento y anormales de orina: Urobilinógeno: Indicios. Resto del cribaje de anormales: sin alteraciones. Sedimento: Cristales de oxalato cálcico dihidratado en cantidad moderada.

Bioquímica de orina: Microalbuminuria puntual 0,3 mg/dl [0-2], Creatinina en orina puntual 133 mg/dl, Índice microalbuminuria creatinuria 2,3 mg/g creatinina [0-30].

Proteínas: Proteína C Reactiva (PCR) 0,5 mg/dl [0,0-0,5], Factor Reumatoide (FR) 5 U/L [0-14].

Estudio de la función tiroidea: Anticuerpos antimicrosomales (TPO) 3,5 UI/ml, Anticuerpos antitiroglobulina (AcTg) 0,2 UI/ml, TSH 2,12 μ UI/ml [0,34-5,6], T₄ Libre 0,84 ng/dl [0,54-1,24].

Estudio de autoinmunidad: Anticuerpos antinucleares - Inmunofluorescencia:

Mediante el estudio de los anticuerpos antinucleares (ANAs) (método de inmunofluorescencia indirecta sobre células Hep-2) se obtiene un patrón nucleolar (**Figura 1**) de título mayor de 1/1280.

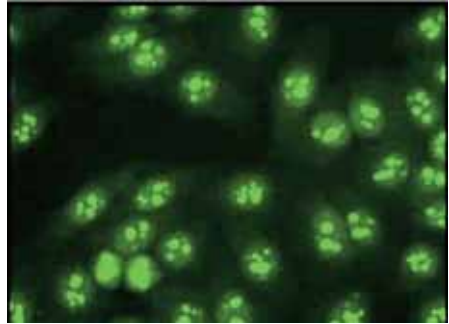


Figura 1 - Imagen inmunofluorescencia indirecta de Células Hep2 - Patrón Nucleolar.

En el análisis de los anticuerpos nucleares extraíbles (ENAs) por enzimoimmunoanálisis (EIA) se encuentra que el resultado es negativo.

El Servicio de Neumología ante la sospecha de una enfermedad autoinmune solicita ampliar estudio y desde nuestro laboratorio realizamos cribado de miositis por inmunoblot, resultando positivo para anti-PM/Scl100 y anti-PM/Scl75.

Mantoux: Intradermoreacción: Nódulo de induración: 0 mm.

Proteinograma en suero: Sin alteraciones.

Imagen diagnóstica:

Radiografía de Tórax: Opacidades reticulares difusas de predominio bibasal.

TC Torácico de Alta Resolución (TACAR) (**Figura 2**).

Pruebas funcionales-espirometría: Curva flujo-volumen levemente restrictiva, con niveles de FVC y FEV₁ normales. Se encuentra alterada la difusión (DLCO) al ser menor del 70%, lo que indica una alteración en la difusión de oxígeno a través del intersticio y podría darse en casos de fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar o enfisema.

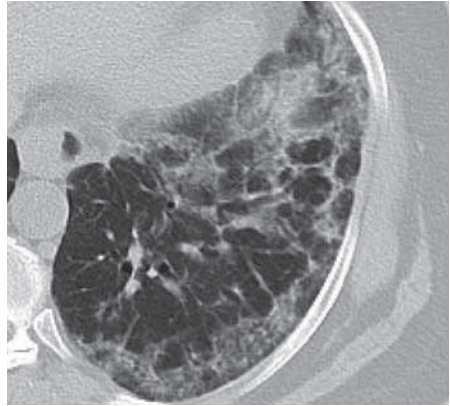


Figura 2 - TACAR Torácico: Tenues infiltrados periféricos y subpleurales en vidrio deslustrado en campos pulmonares medios.

Biopsia pulmonar: Fibrosis pulmonar tipo neumonía intersticial usual.

Broncoscopia: con Lavado Broncoalveolar (BAL): frotis de fondo mucoide constituido por células cilíndricas, macrófagos alveolares y células escamosas sin atipias, junto a elementos inflamatorios. No se observan células malignas.

Biopsia Bronquial sin hallazgos patológicos.

Capilaroscopia: Normal

Estudio microbiológico: Cultivo de micobacterias negativo.

Idiopathic Interstitial Pneumonia	Histologic Pattern
Idiopathic plumonary fibrosis	Usual interstitial pneumonia
Nonspecific organizing pneumonia	Nonspecific interstitial pneumonia pattern
Cryptogenic organizing pneumonia	Organizing pneumonia
Acute interstitial pneumonia	Diffuse alveolar damage
Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease	Respiratory bronchiolitis
Desquamative interstitial pneumonia	Desquamative interstitial pneumonia pattern
Lymphoid interstitial pneumonia	Lymphoid interstitial pneumonia pattern
Adapted from Table 2, travis WD, King TE, Bateman ED, <i>et al.</i> American Thoracic Society//European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am j Respir Crit Care Med. 2002;165;277-304.	

Tabla 1 - Neumonías idiopáticas intersticiales y patrones histológicos subyacentes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los posibles diagnósticos diferenciales tras la valoración inicial de la paciente serían:

Neumonías Intersticiales Idiopáticas (**Tabla 1**):

- Neumonía Intersticial Usual / Fibrosis Pulmonar Idiopática (NIU / FIP).
- Neumonía Intersticial Idiopática (NII).
- Neumonía Organizada Criptogénica (COP / BOOP).
- Neumonía Intersticial Descamativa (NID).

Enfermedades del Colágeno:

- Artritis Reumatoide.
- Esclerodermia.
- Polimiositis (PM)-Dermatomiositis (DM).
- Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo.

Toxicidad por Fármacos Citotóxicos: bleomicina, busulfán, vincristina, metrotexate, nitrofurantoina, amiodarona, oro, penicilina... etc.

JUICIO CLÍNICO

Miositis / PM con afectación pulmonar intersticial.

COMENTARIO FINAL

La miopatía inflamatoria idiopática se caracteriza por la producción de autoanticuerpos frente a diversos constituyentes celulares. Estos autoanticuerpos se correlacionan estrechamente con ciertas condiciones clínicas y el pronóstico de la enfermedad¹.

Los autoanticuerpos específicos de miositis son marcadores útiles para el diagnóstico clínico, clasificación y pronóstico de la miopatía inflamatoria idiopática¹.

Las miopatías inflamatorias constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por inflamación crónica, difusa o local, de la musculatura estriada/esquelética e involucran a muchos otros órganos como: pulmón, corazón, articulaciones y piel^{2,3}.

Históricamente, se clasifican en tres grandes grupos: DM, PM, y miositis de cuerpos de inclusión (MCI)⁴. Sin embargo, según reconoce la literatura científica, los pacientes pueden presentar otras

características superpuestas (**síndrome overlap**), como artritis e implicación sistémica, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial⁵, pudiendo aparecer como la primera manifestación en enfermedades sistémicas autoinmunes. Los anticuerpos específicos y los anticuerpos asociados a las enfermedades sistémicas autoinmunes permiten orientar el diagnóstico en patologías con manifestaciones clínicas similares. Esto ha conllevado la necesidad de proponer criterios de diagnóstico alternativos⁶. Al igual que sucede en otras enfermedades del tejido conectivo (ETC), la PM/DM se caracteriza por la producción de una serie de autoanticuerpos frente a diversos constituyentes celulares, algunos de los cuales se encuentran específicamente en pacientes con PM/DM, conocidos como **autoanticuerpos específicos de miositis (MSA)**; o en pacientes con síndrome overlap-miositis, conocidos como **autoanticuerpos de miositis asociada**, pero no específicos (**MAA**), y se correlacionan con ciertas condiciones clínicas y fisiopatológicas de miositis⁷⁻⁹. Los autoanticuerpos detectados en la miositis se enumeran y se resumen en la **tabla 2**¹.

Antibodies	Nature of target antigens	Frequency in IIM (%)	Clinical significance
Myositis-specific autoantibodies (MSAs)			
anti-ARS			
anti-Jo-1	Histidyl-tRNA synthetase	15-20	Antisynthetase syndrome (myositis, interstitial pneumonia, polyarthritis, mechanic's hand, Raynaud's phenomenon, fever)
anti-PL-7	Threonyl-tRNA synthetase	5-10	
anti-PL-12	Alanyl-tRNA synthetase	<5	
anti-EJ	Glycyl-tRNA synthetase	5-10	
anti-OJ	Isoleucyl-tRNA synthetase	<5	
anti-KS	Asparaginyl-tRNA synthetase	<5	Necrotizing myopathy
anti-Zo	Phenylalanyl-tRNA synthetase	<1	
anti-YRS	Tyrosyl-tRNA synthetase	<1	
anti-SRP	Signal recognition particle	5-10	
anti-Mi-2	218/240kDa helicase family proteins	5-10	
anti-CADM-140	Unknown 140 kDa protein	50 (C-ADM)	Specific in C-ADM
anti-p155(p140)	Transcriptional intermediary factor 1γ	20 (dermatomyositis)	
			dermatomyositis
anti-MJ	Unknown 140 kDa protein	<5	Juvenile dermatomyositis
anti-PM51	DNA repair mismatch enzyme	<5	
Myositis associated autoantibodies (MAAs)			
anti-U1RNP	U1 small nuclear RPN	10	Overlap myositis, MCTD
anti-Ku	70/80kDa DNA-PK regulatory subunit	20-30	Polymyositis-SSc overlap in Japanese
anti-PM-Scl	Nucleolar protein complex of 11-16 proteins	8-10	Polymyositis-SSc overlap in Caucasians

ARS, aminoacyl-tRNA synthetases; C-ADM, clinically amyopathic dermatomyositis; DNA-PK, DNA-dependent protein kinase; MCTD, mixed connective tissue disease; SSc-scleroderma.

Tabla 2 - Autoanticuerpos de miositis, sus antígenos diana e importancia clínica.

Los **MAA** incluyen los anti-Ro52, anti-U1RNP, **anti-PM/Scl** y anti-Ku⁵. La paciente del caso que nos ocupa, presentó positividad por inmunoblot para los anticuerpos anti-PM/Scl100 (+++) y anti-PM/Scl75 (+).

Los anticuerpos anti-PM/Scl van dirigidos contra el complejo proteico PM/Scl, que degrada diversos tipos de ARN y que se encuentra presente en el citoplasma, el núcleo y especialmente en el nucléolo¹⁰. Según Rönnelid *et al.* los anticuerpos anti-PM/Scl-100 presentan una prevalencia del 7% y una especificidad del 100%¹¹.

Los ANAs no forman parte de los criterios diagnósticos de Bohan y Peter¹² para la PM/DM, pero pueden estar presentes en un 30-80% de los casos⁵. Los ANAs pueden ser positivos (1/160) hasta en el 25% de la población normal, pero un aumento marcado de la titulación (1/640, 1/1280) obliga a indagar más en la patología subyacente. El patrón de Inmunofluorescencia observado en nuestro caso clínico, ayuda en la orientación diagnóstica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mimori T, Imura Y, Nakashima R, Yoshifuji H. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19: 523–9.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975; 292: 344-7.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N engl J Med*. 1975; 292: 403-7.
4. Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Research & Therapy*. 2011; 13: 209.
5. Alarcón Torres I, González Rodríguez C, Jiménez Jiménez J, Fernández Suárez A, Alsina Donadeu M. Manejo de los anticuerpos antinucleares en las enfermedades autoinmunes sistémicas. Documentos de la SEQC, 2012.
6. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, *et al*. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1995; 22: 668-74.
7. Mimori T. Structures targeted by the immune system in myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 1996; 8: 521-7.
8. Targoff IN. Update on myositis-specific and myositis associated autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2000; 12: 475-81.
9. Hengstman GJ, van Engelen BG, van Venrooij WJ. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16: 692-9.
10. Hanke K, Brückner CS, Dähnrich C, Huscher D, Komorowski L, Meyer W, *et al*. Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. *Arthritis Research & Therapy*. 2009; 11: R22.

11. Rönnelid J, Barbasso Helmers S, Storfors H, Grip K, Rönnblom L, Franck-Larsson K, *et al.* Use of a commercial line blot assay as a screening test for autoantibodies in inflammatory myopathies. *Autoimmun Rev.* 2009; 9: 58-61.
12. Cristopher-Stine L, Robinson DR, Wu CC, Mark EJ. Case 37-2012: A 21-years-old man with fevers, arthralgias, and pulmonary infiltrates. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2134-46.

DESARROLLO DE ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE ACETILCOLINA Y SUSCEPTIBILIDAD HLA EN VARON CON CRISIS MIASTÉNICA EN EL CONTEXTO DE PROCESO MIOPÁTICO Y CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Novoa Bolívar Erika M¹, González Rodríguez Augusto A², Martínez García Pedro³, Muro Amador Manuel⁴

¹Licenciada en Medicina, Residente 2º año Inmunología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

²Licenciado en Medicina. Residente 3º año Medicina Intensiva, Hospital Rafael Méndez (Lorca-Murcia).

³Doctor Especialista en Inmunología. Facultativo Adjunto Unidad de Autoinmunidad. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

⁴Doctor Especialista en Inmunología, Facultativo Adjunto Unidad de Histocompatibilidad y Trasplantes Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

Correspondencia: Erika M. Novoa Bolívar: e.m.novoab@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La Crisis Miasténica (CM) constituye la complicación más severa de la Miastenia Gravis (MG), representando una mortalidad hasta del 30% antes del advenimiento del apoyo ventilatorio, la terapia inmunosupresora y plasmaféresis, con una mortalidad actual en torno al 3%. Se define como la exacerbación de la debilidad muscular, que lleva al paciente a fallo ventilatorio, necesidad de intubación y ventilación mecánica. Se caracteriza principalmente por marcada debilidad y fatigabilidad generalizadas, con mayor compromiso de los músculos respiratorios y bulbares. En algunos pacientes la MG puede iniciarse como una enfermedad aguda fulminante con compromiso respiratorio, la mayoría de crisis (68%) ocurren dentro de los primeros tres días desde el inicio de los síntomas de deterioro¹.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 65 años, hipertenso y fumador activo durante 50 años, sin datos de neumopatía asociada. Bebedor moderado-severo en rango de desarrollo de hepatopatía y en seguimiento en Digestivo desde Enero 2012 por disfagia de dos meses, debilidad muscular de predominio proximal en miembros

superiores y cuello, disnea de moderados esfuerzos, disfagia predominante para líquidos. Gastroscopia normal, ecografía hepática compatible con cirrosis hepática.

Un año más tarde ingresa en UCI por disnea progresiva de un mes de evolución, con fracaso respiratorio secundario y neumonía aspirativa, precisa intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica. Tras la resolución del proceso infeccioso, se realizan varios intentos de extubación sin lograr conseguirlo, persiste la insuficiencia respiratoria por fallo de la bomba muscular, sialorrea importante e imposibilidad para la deglución. Electromiografía congruente con la existencia de un proceso miopático con afectación severa de la musculatura bulbar y de miembros, sin que se observe alteración de la transmisión neuromuscular, ni enfermedad de motoneurona. Se objetiva anticuerpo (Ac) anti-receptor de acetilcolina (AChR) (0,5 nmol/l) positivo débil para MG, por lo cual se instaura tratamiento con Flebogamma IV y Piridostigmina. Tras detectar colestasis disociada y signos de hepatopatía en tomografía computarizada (TC) abdominal, se realiza biopsia hepática confirmando Cirrosis Biliar Primaria (CBP), con anticuerpos anti-mitocondriales positivos a título bajo. Biopsia muscular normal y prueba con cloruro de edrofonio sin mejoría.

Debido a la escasa certeza diagnóstica inicial, no se realizan tratamientos más agresivos como: Plasmaféresis, Rituximab o Ciclofosfamida, cuestionando la eficacia de los mismos.

Tras un mes de tratamiento ambulatorio con Piridostigmina, reingresa a cargo de Neurología por debilidad de extremidades y disartria, siendo ingresado en UCI por deterioro del patrón respiratorio administrando dosis de Flebogamma y Piridostigmina, ésta última a altas dosis. Transcurridos 30 días tras la última administración de Flebogamma, la nueva titulación de Ac Anti-AChR fue 2,65 nmol/l, valor interpretado por Neurología como confirmatorio de CM en el contexto de MG de inicio tardío. Se mantiene tratamiento con piridostigmina y se desestima plasmaféresis por shock séptico secundario. Tras 10 días de tratamiento con piridostigmina, ésta es retirada por síntomas de baja tolerancia y toxicidad, presentando finalmente fracaso multiorgánico y éxitus.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (Tabla 1)

Test de Edrofonio: negativo tras 10 mg.

Electrocardiograma (ECG): RS a 60 lpm, PR de 160 mseg sin alteraciones agudas de la repolarización de ventrículo izquierdo.

Espirometría: Restricción leve al flujo aéreo.

Estudio neurofisiológico: Proceso miopático con afectación severa de musculatura bulbar y de miembros sin que se observen alteraciones de la transmisión neuromuscular ni enfermedad de motoneurona.

TC cervicotoracoabdominal:

Pequeños ganglios mediastínicos de tamaño no significativo, algunos calcificados (principalmente subcarinales). Atelectasias en segmentos basales de ambos lóbulos inferiores e infiltrados intersticiales micronodulares dispersos. Bronquiectasias que predominan en ambos segmentos 6. Calcificación grosera de 0,7 cm en lóbulo inferior derecho. Abdomen: hipertrofia del lóbulo hepático izquierdo. Cirrosis hepática. Leve esteatosis difusa. Colelitiasis. Esplenomegalia homogénea (14,2 cm).

Inmunoanálisis			
Determinación	Resultado	Valor de Referencia	Técnica
Antisintetásas			
Histidil-ARNt sintetasa Jo-1	Negativo	No aplica	InmunoBlot
Treonil-ARNt sintetasa (PL7)	Negativo		
Alamyl-ARNt sintetasa (PL12)	Negativo		
Anti-SRP	Negativo		
Anti-PM/Scl (exoma)	Negativo		
Anti-RNP (U1 ribonucleoproteína)	Negativo		
Anti-SSA (Ro60/Ro52)	Negativo	Positivo > 340	ELISA
Ac. Anti Tiroglobulina	Negativo	Positivo >100	ELISA
Ac. Anti Microsomales	Negativo	No aplica	IFI
Ac. AntiNucleares	Negativo		IFI
Ac. Anti-LKM	1:80		IFI
Ac. Anti Mitochondrial	1:40		IFI
Ac. Anti Músculo estriado	Negativo		IFI
C-ANCA	Negativo		IFI
P-ANCA	Negativo		IFI
Ac. Anti AChR	1ª medida: 0,30 nmol/lit 2ª medida: 2,65 nmol/lit	Positivo > 0,20 nmol/lit MG > 0,50 nmol/lit Enf. neuromusculares o autoinmunes: 0,20 – 0,50	Radioisotópica
Ac. Anti Quinasa específica muscular (Anti MuSK)	< 0,05 nmol/lit	Positivo a partir de 0,05 nmol/lit	Radioisotópica
Tipaje HLA			
HLA- A*02, *29 HLA-B*08, *18 HLA-DR genérico DRB1*13, *15 HLA- DOB genérico DOB1*02, *06	B*08 DRB1*15	Riesgo inicio temprano Riesgo inicio tardío	SSO SSP

Bioquímica Sanguínea			
Valor	Resultado	Unidades	Rangos Normales
Glucosa	113	mg/dl	74-118
Úrea	57	mg/dl	12-48
Creatinina	0,8	mg/dl	0,6-1,3
Calcio	8,8	mg/dl	8,9-10,3
Fósforo	3,1	mg/dl	2,4-4,7
Ac. Úrico	5,7	mg/dl	4,8-8,7
Proteínas totales	7	g/dl	6,1-7,9
Albumina	2,3	g/dl	3,5-4,8
Bilirrubina Total	0,53	mg/dl	0,30-1,20
GOT/AST	23	U/L	15-41
GPT/ALT	24	U/L	17-63
LDH	103	U/L	98-192
Fosfatasa Alcalina	97	U/L	53-128
GGT	217	U/L	7-50
Magnesio	1,7	mg/dl	1,8-2,5
Sodio	136	mEq/lit	136-144
Potasio	4,2	mEq/lit	3,6-5,1
Cloro	104	mEq/lit	101-111

Tabla 1 - Media de datos Inmunológicos y de Bioquímica sanguínea más relevantes. SRP: partícula de reconocimiento de señal; AChR: receptor de acetilcolina; MG: Miastenia gravis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedad de Placa Neuromuscular.

Distrofia Muscular con afectación de la musculatura respiratoria precoz.

Distrofia Muscular de cinturas (LGMD).

Síndrome de Eaton Lambert.
 Miopatía por Cuerpos de Inclusión.
 Citopatía Mitocondrial.

JUICIO CLÍNICO

Miopatía inflamatoria.
 CM en el contexto de proceso miopático.
 CBP.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE MIASTENIA GRAVIS
A. Signos y síntomas característicos Uno o más de los siguientes: 1. Diplopía, Ptosis, disartria, debilidad en la masticación, dificultad en la deglución, debilidad muscular con los reflejos tendinosos profundos preservados y, menos comúnmente, debilidad en la extensión y flexión del cuello, y debilidad de los músculos del tronco. 2. Debilidad incrementada durante el ejercicio y uso repetitivo con al menos recuperación parcial de la fuerza después de periodos de reposo. 3. Mejoría sustancial en la fuerza seguida de la administración de drogas anticolinesterasa (Edrofonio, Tensilón o Neostigmina). Y uno o más de los siguientes: B. Electromiografía y estimulación repetitiva de un nervio periférico: respuesta descendente que revierte con Edrofonio o Neostigmina. Aumento del jitter o intervalo interpotencial entre fibras musculares que pertenecen a una misma unidad motora. C. Anticuerpos para receptores de Acetilcolina.
Exclusiones: • Síndrome miasténico congénito, miopatías restrictivas progresivas, miopatías esteroideas e inflamatorias, enfermedad de neurona motora. • Esclerosis múltiple, variantes de síndrome de Guillan-Barré. • Toxicidad por organofosforados, botulismo, veneno de araña viuda negra. • Síndrome de Eaton-Lambert. • Accidente cerebro-vascular. • Medicamentos: agentes bloqueadores neuromusculares, aminoglucósidos, penicilamina, drogas antimaláricas, colistina, estreptomycinina, polimicina B, tetraciclina. • Hipokalemia, hipofosfatemia.

Tabla 2 - Se presentan los Criterios Clínicos para el diagnóstico de Miastenia Gravis, así como el diagnóstico diferencial y de exclusión.

COMENTARIO FINAL

Varón de 65 años con antecedentes de CBP evidenciada mediante hallazgos anatomopatológicos con antecedentes de hepatopatía enólica, quien desarrolla cuadro agudo de debilidad de muscu-

latura bulbar y cintura escapular. Dentro del diagnóstico diferencial: anatomía patológica a partir de biopsia muscular descartan LGMD, titinopatía, así como miopatía por cuerpos de inclusión y citopatía mitocondrial. Ac anti canales de calcio dependientes de voltaje (CCVD) y estudio de síndromes neurológicos paraneoplásicos asociados a Ac antineuronales: negativos. Estudios de genética descartan la presencia de citopatía mitocondrial. Finalmente tras un estudio diferencial amplio se concluye el diagnóstico de CM en el contexto de MG de presentación atípica e inicio tardío (**Tabla 2**).

Otros factores que podrían precipitar la CM, como la neumonitis aspirativa aguda (10%), cambios en la medicación (8%), timentomía (17%)², no precedieron el cuadro inicial.

La titulación de Acs anti-AChR y anti-quinasa específica muscular (MuSK) fue realizada 30 días tras la administración de Flebogamma, con ello indicar que la administración de inmunoglobulina humana por vía venosa favorece mecanismos de inmunomodulación, no disminuye los Acs contra el receptor, actúa en la inactivación de linfocitos T, producción de Acs anti-idiotipo y bloqueo de la acción de citocinas³.

La patogénesis de la MG AChR está directamente relacionada con autoanticuerpos AChR de los subtipos IgG1 e IgG3⁴⁻⁶. La unión de los Acs reduce el número y/o función de AChR musculares por tres mecanismos principales; la activación del complemento que resulta en la destrucción y la lisis focal de los pliegues post-sinápticos en la unión neuromuscular⁷ que conducen a la destrucción de AChR y proteínas relacionadas con el AChR en la placa terminal, reticulación de AChR adyacentes resultantes en su internalización y degradación acelerada, y el bloqueo de la acetilcolina (ACh) al sitio de unión^{8,9}.

Se han propuesto mecanismos de mimetismo molecular e inmunorreactividad cruzada desencadenados por un antígeno que comparte secuencias proteicas similares a las del AChR y que es procesado y presentado por HLA clase II a linfocitos T CD4⁺¹⁰. Los alelos portados por el paciente HLA-B*08 y DRB1*15, que es sustentada por la evidencia clínica reciente^{11,12} confieren el riesgo de inicio temprano y tardío para MG, respectivamente. Sin embargo, el alelo HLA-DRB1*13 parece ser protector¹¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rojas-García R, Díaz-Manera, Illa I. Enfermedades del músculo, unión neuromuscular y nervio periférico. Manual de diagnóstico y terapéutica neurológicos. Viguera editores. Barcelona 2007: 48.
2. Lazaridis K, Zisimopoulou P, Giastas P, Bitzopoulou K, Evangelakou P, Sideri A, *et al.* Expression of human AChR extracellular domain mutants with improved characteristics. *Int J Biol Macromol.* 2014; 63: 210-7.

3. Agius MA, Richman DP, Vincent A. Specific antibodies in the diagnosis and management of autoimmune disorder of neuromuscular transmission and related diseases. En: Kaminski HJ, ed. *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. Ttowa, NJ: Humana Press; 2003; 177-96.
4. Engel AG, Arahata K. The membrane attack complex of complement at the endplate in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci*. 1987; 505: 326-32.
5. Vincent A, Newsom-David J. Acetilcholine receptor antibody characteristics in myasthenia gravis. I. Patients with generalized myasthenia or disease restricted to ocular muscles. *Clin Exp Immunol*. 1982; 49: 257-65.
6. Rodgaard A, Nielsen FC, Djurup R, Somnier F, Gammeltorf S. Acetilcholine receptor antibody in Myasthenia gravis; predominance of IgG subclasses 1 and 3. *Clin Exp Immunol*. 1997; 505: 326-32.
7. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis?. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012; 8: 427-38.
8. Suzuki S, Satoh T, Yasuoka H, Hamaguchi Y, Tanaka K, Kawakami Y, *et al*. Novel Autoantibodies to a voltage-gated potassium channel Kv1.4 in a severe form of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2005; 170: 141-9.
9. Drachman DB. Myasthenia Gravis. *NEJM*. 1994; 330: 1797-810.
10. Jaretzki A III, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, *et al*. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Neurol*. 2000; 55: 16-23.
11. Maniaol AH, Elsaïs A, Lorentzen AR, Owe JF, Viken MK, Sæther H, *et al*. Late Onset Myasthenia Gravis Is Associated with HLA DRB1*15:01 in the Norwegian Population. *PLoS One*. 2012; 7: e36603.
12. Gregersen PK, Kosoy R, Lee AT, Lamb J, Sussman J, McKee D, *et al*. Risk for myasthenia gravis maps to a (151) Pro→Ala change in TNIP1 and to human leukocyte antigen-B*08. *Ann Neurol*. 2012; 72: 927-35.

POLIANGEÍTIS MICROSCÓPICA. UN RETO DIAGNÓSTICO

Carrasco Martín Eva M^{a1}, Manzanedo Bueno Laura², Aparicio Hernández M^a Belén³, Domínguez Moronta Francisco⁴

¹Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. MIR III de Análisis Clínicos. Servicio de Análisis y Bioquímica Clínica. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.

²MIR V de Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.

³Doctora en Medicina. Laboratorio de Autoinmunidad. Servicio de Análisis y Bioquímica Clínica. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.

⁴Doctor en Medicina. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca.

Correspondencia: Dra. M^a Belén Aparicio Hernández. Laboratorio de Autoinmunidad. Hospital Universitario de Salamanca. Paseo de San Vicente, 58-182. 37007 Salamanca. E-mail: Salaautoinmunidad@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La poliangéitis microscópica (PAM) se define como una vasculitis necrotizante sistémica, con depósitos de inmunocomplejos escasos o ausentes, que afecta principalmente a los vasos de pequeño calibre (capilares, vénulas y arteriolas) con ausencia de inflamación granulomatosa¹.

Pertenece al grupo de las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)². La metodología tradicionalmente empleada para la determinación de ANCA incluye la inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre neutrófilos fijados en etanol y en formalina y el enzimoimmunoanálisis para la cuantificación de los anticuerpos anti Mieloperoxidasa (MPO) y anti Proteínasa 3 (PR3). Mediante IFI se identifican fundamentalmente dos patrones, citoplasmático (c-ANCA) y perinuclear (p-ANCA) que generalmente se corresponden con los antígenos PR3 y MPO respectivamente³.

La edad media de aparición es de 50-60 años y sus manifestaciones clínicas más frecuentes son, además de los síntomas constitucionales comunes a otras vasculitis, la afectación renal en forma de glomerulonefritis necrotizante rápidamente progresiva (80%) y la hemorragia alveolar por capilaritis pulmonar (30%), pudiendo existir también afectación cutánea, articular, neurológica y gastrointestinal. Presentamos el caso de una paciente que debuta con fiebre prolongada.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 69 años, del ámbito rural, sin alergias ni hábitos tóxicos, con antecedentes personales de dislipemia en tratamiento con Pravastatina 20 mg, que consultó en Medicina Interna en Agosto de 2011 por un cuadro de dos meses de evolución consistente en artro-mialgias generalizadas, astenia, anorexia, pérdida de peso y fiebre diaria vespertina (38,5°C)

desde hacía un mes junto con accesos de tos seca. Se pautó tratamiento con Ibuprofeno y Levofloxacin 500 durante diez días sin experimentar mejoría. Refería además, una picadura de garrapata reciente.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la exploración física la paciente presentaba un buen estado general y sólo se objetivó una temperatura de 37,7°C, intensa delgadez (IMC=18) y una auscultación cardíaca con soplo sistólico polifocal grado I-II/IV, siendo el resto de constantes y exploración por aparatos rigurosamente normales.

La paciente continuó febril tras sucesivas consultas, iniciándose el estudio de las posibles causas (infecciosas, neoplásicas o autoinmunes) a través de las pruebas complementarias de primera línea (**Tabla 1**). Ante la persistencia de la fiebre y ausencia etiológica, es diagnosticada de fiebre de origen desconocido (FOD) y con el resultado de hemocultivo positivo a *Candida albicans*, se decide el ingreso hospitalario para realizar tratamiento con Fluconazol y completar estudio.

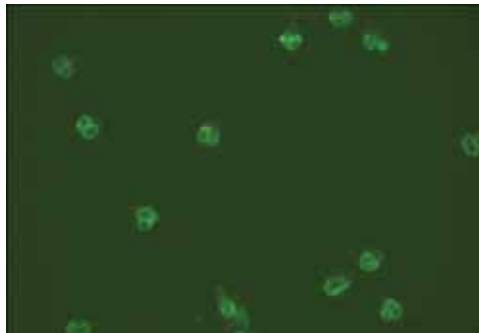
Durante su estancia en la planta de Medicina Interna, se acentuaron las mialgias y aparecieron parestesias y calambres pretibiales. Se realizó un electromiograma con el diagnóstico de polineuropatía sensitivo motora leve de predominio axonal, distal y simétrica en ambos miembros inferiores. Con los resultados más esclarecedores de las pruebas de segunda línea (**Tabla 2**) se sospecha una vasculitis sistémica, estableciéndose el diagnóstico definitivo a la quinta semana del ingreso hospitalario tras los resultados del estudio de autoinmunidad y de la biopsia renal. (**Fotografía 1 y 2**).

Radiografía simple de tórax: sin alteraciones
Estudio bioquímico: Urea, creatinina y CK normales Fosfatasa alcalina 126 U/L (35-105), GGT 117 U/L (6-40) Aumento de reactantes de fase aguda: PCR 11.51 mg/dl (0-0,5) y VSG 89 mm/h
Hemograma completo y coagulación: normales
Sistémico y Sedimento urinarios: microhematuria y escasos cilindros hialinos
Estudio Inmunológico: IgG, A y M normales
Proteinograma en suero y orina: descarta gammapatía monoclonal
Estudio microbiológico: Serologías VHA, VHB, VHC, VIH, CMV, VEB, <i>Toxoplasma</i> , <i>Lúes</i> , <i>Coxiella</i> , <i>Tularemia</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Legionella</i> , <i>Chlamydia</i> y <i>Borrelia</i> negativas. Rosa de Bengala y PPD negativos Urocultivo: negativo Hemocultivo: <i>Candida albicans</i>
Estudio de autoinmunidad: Anticuerpos Anti Nucleares, anti ENA y Factor Reumatoide negativos
Marcadores tumorales: negativos
Citología urinaria: negativa
Ecocardiograma: fracción de eyección conservada, sin vegetaciones

Tabla 1 - Pruebas complementarias de primera línea (consulta). PPD: Derivado proteico purificado.

Ecografía abdominal: sin hallazgos patológicos
Electromiograma
PAAF de grasa abdominal: negativa para amiloidosis
Orina de 24 horas: proteinuria mínima (0,271 g/día) con microalbuminuria (115 mg/24h)
Enzima convertora de angiotensina: normal
Exploración ORL y radiografía de senos paranasales: sin alteraciones
Estudio microbiológico: cultivos de micobacterias en sangre y orina negativos
TAC tóraco-abdominal: normal
Estudio de autoinmunidad: ANCA positivo (N <1/40) Patrón de fluorescencia compatible con p-ANCA ELISA: Ac Anti-Mieloperoxidasa: 62,2 UI/mL (0-6) Ac Anti-Proteinasa 3: 1,1 UI/mL (0-7)
Biopsia renal : glomerulonefritis con proliferación extracapsular (semilunas) pauci-immune

Tabla 2 - Pruebas complementarias de segunda línea (ingreso).



Fotografía 1 - Patrón perinuclear en inmunofluorescencia indirecta sobre neutrófilos fijados en etanol.



Fotografía 2 - Patrón citoplasmático en inmunofluorescencia indirecta sobre neutrófilos fijados en formalina.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe realizarse con el resto de las vasculitis asociadas a ANCA: poliangeítis granulomatosa y poliangeítis con granulomatosis eosinofílica.

JUICIO CLÍNICO

Vasculitis asociada a ANCA tipo PAM con afectación renal y neurológica.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se administró Prednisona a dosis de 1 mg/kg/día y bolos mensuales de Ciclofosfamida intravenosa durante seis meses como tratamiento inductor de la remisión.

Permaneció asintomática con Prednisona 5 mg/24 horas y Azatioprina 100 mg/día, vía oral, como tratamiento de mantenimiento y actualmente, en Febrero de 2014 está siendo reevaluada conjuntamente por los servicios de Cardiología y Neumología por disnea progresiva.

COMENTARIO FINAL

La peculiaridad del caso descrito radica en la presentación inusual como FOD con una afectación renal clínicamente asintomática, con niveles de urea y creatinina en rangos normales y un análisis de orina inespecífico en el contexto de un cuadro febril, siendo habitualmente el riñón el órgano más afectado. Las principales manifestaciones renales de la PAM son la proteinuria en rango nefrótico y la hematuria microscópica junto con cilindros patológicos en el sedimento urinario⁴. Esta paciente presentaba microalbuminuria y microhematuria con escasos cilindros hialinos que pueden aparecer en situaciones como la fiebre.

Tampoco existieron lesiones cutáneas, siendo la piel el segundo órgano más afectado.

Ante la negatividad de la mayoría de las pruebas complementarias y unas escasas positivas e inespecíficas (aumento de reactantes de fase aguda, elevación de enzimas de colestasis, resultados del análisis de orina) las piezas claves en el diagnóstico fueron la positividad de los ANCA y la biopsia renal confirmatoria.

El 70% de los pacientes afectados de PAM son ANCA positivos, generalmente p-ANCA (especificidad MPO) en un 70% de los enfermos, apareciendo un patrón citoplasmático o c-ANCA (especificidad PR3) tan sólo en un 10% de los casos⁵.

Estos anticuerpos no sólo confieren un valor diagnóstico (su positividad condujo a la biopsia, lo que permitió el diagnóstico definitivo) sino también pronóstico, constituyéndose en marcadores indicativos de actividad de la enfermedad. En nuestra paciente permanecieron indetectables con el tratamiento hasta la actualidad, en que está siendo de nuevo estudiada por una posible evolución hacia la capilaritis pulmonar.

En conclusión, el presente caso ilustra de forma muy representativa la tremenda dificultad y complejidad diagnóstica a la que se enfrentan los clínicos ante una vasculitis tipo PAM, que se caracteriza por la ausencia de criterios diagnósticos y una clínica heterogénea y polimorfa que implica necesariamente un abordaje multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Waller R, Ahmed A, Patel I, Luqmani R. Update on the classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013 Feb; 27(1): 3-17.
2. 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.
3. Aparicio Hernández B, Montes Cano Marco A, Mozo Avellaneda L. Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y síndrome de Goodpasture. En: Amengual MJ, Mozo L, Rodríguez C, coordinadoras. *Protocolos de Diagnóstico Inmunológico en Enfermedades Autoinmunes*. Sociedad Española de Inmunología Grupo Español de Autoinmunidad (GEAI). Elsevier Doyma. 2012; 54-8.
4. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med*. 1985; 56: 467-83.
5. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies. *Lancet*. 2006; 368: 404-18.

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO I CON MUTACIÓN p.R257X EN EL GEN AIRE

Carrero Lérída María Jesús¹, Aceituno Azaustre María Isabel², Ocaña Pérez Esther³, Moreno Carazo Alberto⁴

¹Licenciada en Medicina. Especialidad Análisis Clínicos. Residente 2º año. UGC Laboratorios. Área Inmunología. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. mjclerida@hotmail.com.

²Licenciada en Medicina. Especialidad Análisis Clínicos. Residente 2º año. UGC Laboratorios. Área Inmunología. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. aceitunoazaustre@gmail.com.

³Licenciado en Bioquímica. Doctora por la Universidad de Cádiz. Especialidad Inmunología. Facultativo especialista de área. UGC Laboratorios. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. eocanap@gmail.com.

⁴Licenciado en Medicina. Especialidad Endocrinología. UGC Endocrinología. Facultativo Especialista de Área. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

Correspondencia: Esther Ocaña Pérez. Complejo Hospitalario de Jaén. Avd. Ejército Español nº10 C.P.23007 Jaén. eocanap@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Poliglandular Autoinmune (SPA) es la causa más frecuente de infiltración linfocitaria de las glándulas endocrinas con destrucción progresiva y lenta de las mismas, que acaba causando insuficiencia hormonal. Comprenden un amplio espectro de trastornos autoinmunes, pero en una asociación que no es al azar, sino en patrones repetidos. En un principio los SPA se clasificaron

	SPA-1	SPA-2	IPEX
Prevalencia	Raro	Común	Muy raro
Edad de comienzo	<10 años	>30 años	<2años
Herencia	Monogénica	Poligénica	Monogénica
Genes	AIRE	HLA DR3, DR4, MICA5.1,CTLA4	FOXP3
Inmunodeficiencia	SI	NO	SI
MANIFESTACIONES CLÍNICAS			
Candidiasis mucocutánea	18-100%	NO	NO
Hipoparatiroidismo	33-66% (niños) 80-85% (adultos)	3%	NO
E. de Addison	60-70%	40%	NO
Hipogonadismo	45%	4-9%	2%
Disfunción intestinal	6-22%	-	100%
Diabetes Mellitus tipo I	2-18%	20-52%	>50%
Enfermedad tiroidea autoinmune	10-11%	70-75%	52%
Anemia perniciosa	13-15%	1-11%	Muy frecuente
Alopecia areata	13-31%	1-4%	Ocasional
Gastritis atrófica	13-27%	5-11%	-
Hepatitis autoinmune	5-31%	4%	NO
Vitiligo	8-25%	5-11%	>10%

Tabla 1 - Clasificación de los síndromes poliglandulares autoinmunes. Protocolos de diagnóstico inmunológico en enfermedades autoinmunes. Grupo Español de Autoinmunidad.

en cuatro subgrupos¹, aunque actualmente se tiende a clasificar en dos grupos². Las principales manifestaciones clínicas de los tres tipos de SPA se detallan en la **tabla 1**.

El SPA tipo 1, también conocido como síndrome de APECED se caracteriza por tres componentes principales: candidiasis crónica, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal autoinmune. En el 50% de los casos, la presentación clínica tiene un orden cronológico, primero aparece la candidiasis, luego el hipoparatiroidismo y la insuficiencia suprarrenal, aunque también pueden aparecer todas juntas. Además de las manifestaciones principales, pueden aparecer otras manifestaciones secundarias, como la insuficiencia ovárica, la diabetes de tipo 1 y la tiroiditis autoinmune³⁻⁵. La enfermedad está causada por mutaciones en el gen AIRE (21q22.3), que codifica para el factor de transcripción AIRE^{6,7}.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una mujer de 22 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, en seguimiento en la consulta de Endocrinología por diagnóstico de hipoparatiroidismo primario (niveles indetectables de PTH) en la infancia, con nefrocalcinosis y calcificación de ganglios basales a los diez años, además de presentar retraso constitucional de crecimiento y desarrollo, sin alteraciones cromosómicas en cariotipo. La paciente recibe tratamiento sustitutivo con calcio y calcitriol con buena respuesta terapéutica. Durante las revisiones periódicas en consulta de Endocrinología mantiene buen control de los niveles de calcio, manteniéndose el retraso constitucional y del desarrollo (menarquía a los 15 años), siendo los estudios hormonales complementarios normales.

Durante el último año la paciente presenta cuadros de hipocalcemia severa que requiere varios ingresos hospitalarios, a pesar del buen cumplimiento del tratamiento. En octubre de 2013, la paciente ingresa con cuadro de tetania, náuseas e hipotensión (TAS 90/80 mmHg), refiere astenia, fatigabilidad, molestias digestivas y amenorrea de varios meses de evolución, por lo que es ingresada para completar estudio. Durante el ingreso se realiza interconsulta al Servicio de Digestivo para descartar cuadro de malabsorción como posible causa de la falta de respuesta terapéutica al calcio oral. En las pruebas complementarias, además de los niveles bajos de calcio y magnesio y la ausencia de PTH, destaca el aumento de ACTH y aumento de FSH, indicativos de insuficiencia suprarrenal primaria y fallo ovárico primario. En el estudio inmunológico de autoanticuerpos se detecta la presencia de anticuerpos (Ac) anti 21-hidroxilasa y Ac anti cápsulas suprarrenales (**figura 1**), no detectándose otro tipo de autoanticuerpos. Estos hallazgos sugerían la presencia de un SPA tipo I, con fallo ovárico primario. El estudio del síndrome de malabsorción tras el estudio inmunológico (se descartó enfermedad celíaca) y la realización de TC abdominal, colonoscopia y manometría no pudo ser filiado. Con

todos estos resultados se estableció como posible diagnóstico un SPA tipo I, por lo que se realizó estudio genético del gen AIRE para confirmar diagnóstico, encontrándose la mutación p.R257X en el exón 6 del gen AIRE en homocigosis. La presencia de esta mutación confirmaba el diagnóstico de SPA tipo I.

La paciente fue dada de alta en tratamiento con parathormona humana recombinante, debido a la falta de respuesta al tratamiento con calcio oral y dieta sin gluten a pesar de la ausencia de criterios diagnósticos de enfermedad celiaca.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Estudio inmunológico: ANA positivos (patrón matriz nuclear, título 1/640). Ausencia de autoanticuerpos asociados a enfermedad autoinmune sistémica. Se descarta la presencia de Ac anti-células parietales gástricas, anti-factor intrínseco, anti-musculo liso, anti-mitocondriales, anti-LKM, anti-peroxidasa tiroidea, anti-tiroglobulina, anti-glutamato descarboxilasa, anti-tirosínfosfatasa, anti-transglutaminasa y anti-endomisio. Estudio genético HLA asociado a enfermedad celiaca DQB1*02/DQA1*05 negativo. Ac anti-21 hidroxilasa (25,30 U/ml; V.N 0-1 U/ml) y Ac anticápsulas suprarrenales positivos (**Figura 1**).

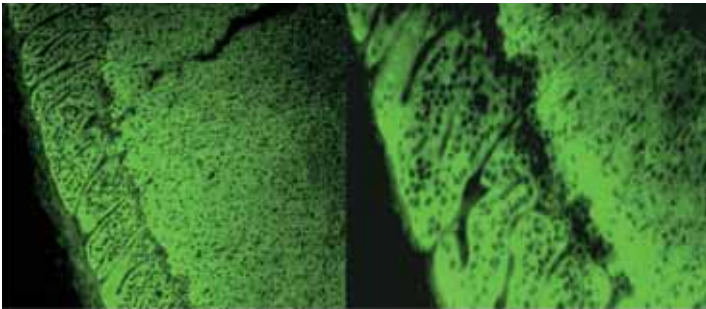


Figura 1 - Presencia anticuerpos anti citoplasma adrenal corteza (inmunofluorescencia indirecta sobre corteza adrenal).

Estudio hormonal:

Perfil función tiroidea: TSH y T4 dentro de la normalidad.

Perfil función gonadal: FSH > 200 UI/l (Fase folicular 3,5-8,5; Fase ovulatoria 4,5-22; Fase lútea 1,5-5; menopausia 16-114). LH 96,94 UI/l (Fase folicular 2-11; Fase ovulatoria 19-103; Fase lútea 1,2-13; menopausia 16-114).

Perfil función suprarrenal: ACTH 182,20 pg/ml (7-51). Cortisol 12,4 µg/dl (6-22,6).

Biopsia duodenal: El estudio histopatológico de la biopsia duodenal muestra atrofia parcial focal vellositaria a parches, con cambios inflamatorios leves inespecíficos, sin signos concluyentes de enfermedad celíaca.

Estudio genético: Se realiza secuenciación del gen AIRE (14 exones, así como las zonas intrónicas adyacentes). La paciente presenta en homocigosis la mutación p.R257X en la posición 769 (c. 769C>T) del exón 6 del gen AIRE. Esta mutación produce un cambio de aminoácido, dando lugar a un codón stop que genera una proteína truncada (**Figura 2**).

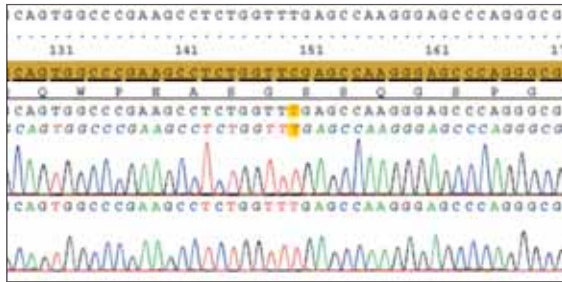


Figura 2 - Electroferograma secuenciación exón 6 gen AIRE. Mutación 769C>T en homocigosis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hipoparatiroidismo primario.

SPA tipo II.

Síndrome IPEX.

JUICIO CLÍNICO

Se presenta un caso de SPA tipo I asociado a hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal autoinmune, fallo ovárico y síndrome de malabsorción no filiado.

COMENTARIO FINAL

El SPA tipo 1, o síndrome APECED, es una enfermedad genética que se manifiesta durante la infancia o la adolescencia temprana, con la combinación de candidiasis crónica mucocutánea,

hipoparatiroidismo e insuficiencia adrenal autoinmune. Por lo general, la primera manifestación suele aparecer entre los 3-5 años de edad, o en los primeros años de la adolescencia, como ocurrió en nuestra paciente. En nuestro caso, la paciente debutó con hipoparatiroidismo primario, y no fue hasta la adolescencia cuando aparecieron el resto de las manifestaciones clínicas. Por lo tanto, en el SPA no siempre existen manifestaciones clínicas de cada una de las enfermedades del síndrome desde el principio, lo cual dificulta el diagnóstico inicial del mismo. En este caso la detección de autoanticuerpos en fases en las que aún no haya una endocrinopatía manifiesta puede permitir establecer un diagnóstico precoz del SPA²⁻⁴.

En el SPA la candidiasis suele ser la primera manifestación clínica, que en nuestro caso no estuvo presente, siendo esto un hallazgo raro, aunque existe alguno descrito en la bibliografía. El hipoparatiroidismo es la primera anomalía endocrinológica que aparece en los pacientes afectados del SPA tipo 1. La última de estas 3 manifestaciones es la *insuficiencia suprarrenal primaria*, que aparece entre los 6 meses y los 40 años de edad, con un pico alrededor de los 13 años⁸.

En la actualidad, aunque no existe un consenso total acerca de los principales autoantígenos en el SPA tipo 1, sí que existe unanimidad en cuanto a que el principal autoantígeno es la 21-hidroxilasa, que también aparece en el SPA tipo 2 como en la insuficiencia suprarrenal aislada⁹. El screening de otros autoanticuerpos, tal y como se aconseja en estos casos¹⁰, fue negativo. La presencia de autoanticuerpos no siempre es sinónimo de enfermedad o de predicción de que ésta vaya a producirse tras cierto periodo de tiempo. La detección de Ac, por tanto, requiere un estudio hormonal para establecer el diagnóstico de certeza de SPA en estadio preclínico, que es el más difícil de detectar. El estudio genético del gen AIRE confirmó el diagnóstico de SPA tipo 1 con la presencia de la mutación R275X, siendo esta mutación la más frecuente descrita en la bibliografía^{11,12}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neufeld M, MacLaren N, Blizzard R. Autoimmune Polyglandular Syndromes. *Pediatric Annals*. 1980; 9: 154-62.
2. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev*. 2002; 23: 327-64.
3. Anderson MS. Autoimmune endocrine disease. *Curr Opin Immunol*. 2002; 14: 76.

4. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2068-79.
5. Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Guirado Risueño M, Mora A, Carrato A. Pluriglandular autoimmune syndrome. Systematic review]. *An Med Interna.* 2007; 24(9): 445-52.
6. Peterson P, Peltonen L. Autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 (APS1) and AIRE gene: new views on molecular basis of autoimmunity. *J Autoimmun.* 2005; 25 Suppl: 49-55.
7. Capalbo D, Giardino G, Martino LD, Palamaro L, Romano R, Gallo V, *et al.* Genetic basis of altered central tolerance and autoimmune diseases: a lesson from AIRE mutations. *Int Rev Immunol.* 2012; 31(5): 344-62.
8. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(2): 85-9.
9. Boe AS, Bredholt G, Knappskog PM, Hjelmervik TO, Mellgren G, Winqvist O, *et al.* Autoantibodies against 21-hydroxylase and side-chain cleavage enzyme in autoimmune Addison's disease are mainly immunoglobulin G1. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150(1): 49-56.
10. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Wörns M, *et al.* Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2010 Mar; 44(3): 208-13.
11. Vogel A, Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Brabant G, Manns MP. The genetic background of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy and its autoimmune disease components. *J Mol Med (Berl).* 2002; 80(4): 201-11.
12. Ishii T, Suzuki Y, Ando N, Matsuo N, Ogata T. Novel mutations of the autoimmune regulator gene in two siblings with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(8): 2922-6.

PACIENTE CON DEGENERACIÓN CEREBELOSA Y ANTICUERPOS ANTI-YO POSITIVOS: “A LA BÚSQUEDA DEL TUMOR PERDIDO”

Vergara Prieto Esther¹, Alcalá Peña María Inmaculada², Vargas Pérez María Luisa³, Querol Pascual Rosa⁴

¹Residente de segundo año de Inmunología. Lcda. en Biología; Servicio de Inmunología y Genética, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

²Lcda. en Biología; especialista en Inmunología, Servicio de Inmunología y Genética, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

³Dra. en Medicina; especialista en Inmunología, Servicio de Inmunología y Genética, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

⁴Lcda. en Medicina; especialista en Neurología, Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

Correspondencia: Esther Vergara Prieto. C/Joaquín Sánchez Valverde, nº5, 4ªA, CP: 06006. Badajoz.

E-mail: esterverg@hotmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 61 años que ingresa en el Servicio de Neurología por presentar de forma subaguda desde hace dos meses: cuadro de hipoacusia, inestabilidad de la marcha, vértigo con síntomas vegetativos, a lo que se ha añadido dificultad en la expresión del lenguaje en las últimas 48 horas.

Como antecedentes refiere hipertensión arterial, dislipemia, y Diabetes Mellitus tipo 2, tratadas con enalapril, metformina y omeprazol.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la exploración inicial destaca leve disartria, y ataxia de tronco con lateropulsión izquierda. A su ingreso se realizan varios estudios analíticos: hemograma; coagulación; bioquímica, con leve aumento de la glucosa, hormonas tiroideas, vitamina B12, ácido fólico.

Ante la sospecha clínica de trastornos vasculares se realiza una serie de pruebas complementarias, entre las que se incluyen: radiografía de tórax, electrocardiograma, ecografía doppler de troncos supraórticos y transcraneal, y holter de frecuencia cardíaca. No se detectan hallazgos patológicos relevantes, a excepción de una RM cerebral donde se objetiva únicamente una lesión crónica residual en corteza cerebelosa izquierda, que no justifica la sintomatología referida al ingreso (**Figura 1**).

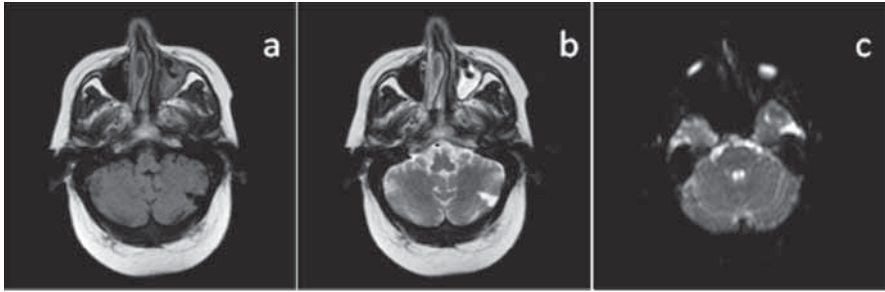


Figura 1 - Imágenes de resonancia axial centrada en hemisferios cerebelosos y potenciada en Flair (a), T2 (b) y secuencia de difusión (c). En la que se objetiva lesión triangular en hemisferio cerebeloso izquierdo compatible con infarto cerebral crónico. Objetívase la ausencia de atrofia cerebral significativa.

La paciente sigue un curso evolutivo progresivo, añadiéndose a la sintomatología inicial un lenguaje progresivamente más disártrico, dismetrías de dedo-nariz y de talón-rodilla y una grave incapacidad para la marcha, motivo por el cual se decide ampliar el estudio.

Se realiza punción lumbar diagnóstica, evidenciando una meningitis linfocitaria normoglucémica hiperproteinorráquica. Ante este hallazgo se amplía el estudio para descartar causa infecciosa, autoinmune, carcinomatosa o paraneoplásica, solicitando estudio serológico para *Borrelia*, *Brucella* y sífilis; cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR); estudio de autoinmunidad, con la detección de anticuerpos anti-Yo en suero y LCR por inmunofluorescencia indirecta (**Figura 2**); y marcadores tumorales en suero.

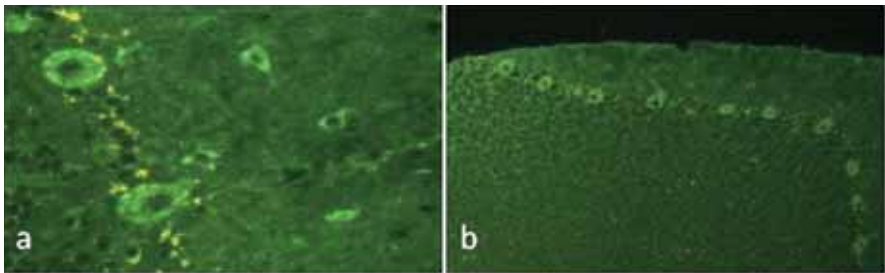


Figura 2 - determinación de la presencia de anticuerpos anti-Yo mediante IFI en cerebelo de mono; a: en muestra de LCR (sin diluir); b: en muestra de suero (dilución 1/10).

Ante la ausencia de un diagnóstico claro se amplía el estudio con pruebas de imagen, que incluyen: TC toracoabdominal; RM abdominal; endoscopia digestiva alta; colonoscopia; mamografía; exploración ginecológica y un PET, que pone de manifiesto en la región inguinal izquierda una

adenopatía supracentimétrica, con características hipermetabólicas compatibles con proceso inflamatorio-infeccioso o neoplásico.

Ante la fuerte sospecha de síndrome neurológico paraneoplásico (SNPN), se extirpa el ganglio inguinal para análisis anatómo-patológico (**Tabla 1**).

Cronología	Pruebas complementarias	Resultado	Diagnóstico diferencial
Al Ingreso	- Hemograma - Coagulación - Bioquímica, hormonas tiroideas, vitamina B12 y ácido fólico	- Normal - Normal - Glucosa 120 mg/dl (65-110), resto normal	Exploración inicial
Estudios Iniciales	- ECG - Ecocardiograma - Estudio doppler TSA - TC/RM cerebral - Holter de frecuencia cardíaca	- Ritmo sinusal - AI dilatada. Fibrocalcificación aórtica - Normal - Lesión isquémica crónica cerebelosa izquierda - Extrasístoles ventriculares aisladas	Trastornos cardiovascular
Evolución del cuadro neurológico	- Autoinmunidad - Marcadores tumorales - Punción lumbar - Serología sífilis, <i>Borrelia</i>, <i>Brucella</i>	- Anti-Yo positivos en LCR y en suero - En rango de normalidad - Glucosa: 63 mg/dl, proteínas: 92,7 mg/dl (30-60); 49 leucocitos /μl - Negativa	Procesos infecciosos, autoinmunes y neoplásicos
Ampliación del estudio	- TC toraco-abdominal - PET corporal - Valoración por Digestivo: colonoscopia, endoscopia oral y RM abdominal - Valoración por Ginecología: mamografía, ecografía de mamas y exploración	- Quistes en lóbulo hepático izquierdo - Adenopatía metabólica izquierda de dudosa etiología - Sin lesiones sugestivas de carcinoma - Sin evidencia de lesiones sugestivas de carcinoma	Búsqueda proceso neoplásico
Sospecha de SNPN	Extirpación ganglio inguinal izquierdo y análisis histológico	Metástasis adenocarcinoma	Diagnóstico definitivo

Tabla 1 - Evolución y resumen de las pruebas complementarias. ECG: electrocardiograma; AI: aurícula izquierda; TSA: troncos supraórticos; TC: tomografía computerizada; RM: resonancia magnética; LCR: líquido cefalorraquídeo; PET: tomografía por emisión de positrones; SNPN: síndrome neurológico paraneoplásico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En un principio, la sintomatología cerebelosa aguda o subaguda obliga a descartar:

- Patología cerebrovascular isquémica o hemorrágica del sistema vertebro-basilar, al ser una paciente con factores de riesgo cardiovascular y antecedentes de ictus.
- Procesos infecciosos virales o bacterianos, entre los que se incluyen: *Treponema*, *Borrelia* o *Brucella*.
- Vasculitis sistémicas como la arteritis de la arteria temporal.

- Enfermedades desmielinizantes, más frecuentes en adultos jóvenes.
- Tumores de fosa posterior: primarios o metastásicos, estos últimos más frecuentes en adultos.
- SNPNs, como la degeneración cerebelosa subaguda.
- Enfermedades metabólicas carenciales, como el déficit de vitamina B12.
- Secundarias a tóxicos, como la degeneración cerebelosa alcohólica o intoxicaciones por disolventes o metales pesados.
- Otras entidades neurodegenerativas, como las ataxias progresivas crónicas, no se incluyen inicialmente en la presunción diagnóstica inicial por su particular curso evolutivo.

JUICIO CLÍNICO

Finalmente, tanto los síntomas cerebelosos como la detección de anticuerpos anti-Yo permiten el diagnóstico de una Degeneración Cerebelosa Paraneoplásica (DCP).

El análisis anatómo-patológico del ganglio extirpado se informó como metástasis de adenocarcinoma de alto grado, y el estudio inmunohistoquímico indicó un origen primario ginecológico (endometrio u ovario) o con menor probabilidad, mamario.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

Con la sospecha diagnóstica de SNPN con tumor de origen desconocido, pero posiblemente ginecológico, se inicia tratamiento con esteroides a dosis altas, inmunoglobulinas y quimioterapia con Paclitaxel-Carboplatino en varios ciclos.

A pesar de los tratamientos administrados la paciente evoluciona desfavorablemente, con empeoramiento neurológico progresivo: lenguaje disártrico ininteligible, temblor cefálico constante, ausencia de movilidad muscular voluntaria, cuadro vertiginoso refractario, permaneciendo encamada y precisando asistencia completa hasta ser éxitus.

COMENTARIO FINAL

Los SNPNs son aquellas alteraciones del sistema nervioso relacionadas con un cáncer sistémico subyacente, sin estar producidas por invasión metastásica, infecciones oportunistas, alteraciones metabólicas, nutricionales ni vasculares, sino por la respuesta inmunológica frente a antígenos compartidos por el tumor y el tejido neuronal: los antígenos onconeuronales^{1,2}.

La incidencia de SNPNs es variable, entre un 1 y un 6,6% de todos los pacientes con cáncer. La

importancia de reconocerlos radica en que la mayoría de estos procesos preceden el diagnóstico del cáncer, siendo la primera manifestación de malignidad, por lo que la identificación de ellos permite descubrir el cáncer en fases tempranas, cuando es más posible su curación o tratamiento, aunque la presencia de estos cuadros paraneoplásicos condicionan un peor pronóstico³.

Ante la sospecha de un SNPN resulta imprescindible la determinación de los anticuerpos onconeuronales. Existe un grupo heterogéneo de anticuerpos asociados a SNPNs, pudiéndose diferenciar dos grupos: aquellos anticuerpos dirigidos frente a antígenos intracelulares, y aquéllos dirigidos frente a antígenos de la superficie celular y sinapsis, en los que es más débil la asociación con tumores⁴⁻⁶.

La detección de anticuerpos onconeuronales puede significar el dato clave para la búsqueda de un tumor en casos de SNPN. Tan alta es la confianza en esta relación clínica-inmunológica, que incluso a veces se ha tratado de forma agresiva un supuesto tumor en aquellos pacientes con positividad para alguno de estos anticuerpos, sin que existieran evidencias radiológicas ni histológicas del tumor primario, como es el caso de nuestra paciente, en la que se inicia tratamiento quimioterápico dirigido a un posible tumor ginecológico con el único hallazgo de una metástasis ganglionar. En concreto, los anticuerpos anti-Yo poseen una alta especificidad para la DCP, y se asocian a tumores en el 90-98% de los casos, fundamentalmente a cáncer de mama y ovario, y con menos frecuencia, a cáncer de útero o pulmón.

En el caso de nuestra paciente, el cuadro clínico compatible con síndrome cerebeloso subagudo progresivo, sin lesiones en la RM cerebral a excepción del infarto crónico, conduce a un diagnóstico de degeneración cerebelosa. Pero es la detección de los anticuerpos anti-Yo la que alerta de un posible SNPN, con la consiguiente búsqueda de un tumor sólido y su confirmación por Anatomía Patológica, cuando ningún otro dato clínico o analítico hacía sospechar de la existencia del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalmau J, Rosenfeld M. Overview of paraneoplastic syndromes of the nervous system. Uptodate 02-2011. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-paraneoplastic-syndromes-of-the-nervous-system>.
2. Blaes F, Tschernatsch M. Paraneoplastic neurological disorders. Expert Rev Neurother. 2010 Oct; 10(10): 1559-68.
3. Panegyres P, Graves A. Anti-Yo and anti-glutamic acid decarboxylase antibodies presenting in carcinoma of the uterus with paraneoplastic cerebellar degeneration: a case report. J of Med Case Reports. 2012; 6: 155.

4. Gozzard P, Maddison P. Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes? *Postgrad Med J*. 2011; 87: 60-70.
5. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol*. 2010; 257: 509-17.
6. Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jun; 83(6): 638-45.

PACIENTE CON ANTICUERPOS ANTI-HMG-CoA REDUCTASA EN EL CONTEXTO DE TRATAMIENTO PROLONGADO CON ESTATINAS

Lozano Alarcón Felipe¹, Sarmiento Guevara Mónica², Martínez Carretero M^a Ángeles³, Moga Naranjo Esther⁴

¹Licenciado en Medicina, Residente de 4º Año, Especialidad de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital De La Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

²Licenciada en Medicina, Residente de 4º Año, Especialidad de Reumatología, Servicio de Reumatología. Hospital De La Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

³Licenciada en Farmacia, Especialista en Inmunología, Servicio de Inmunología, Hospital De La Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

⁴Doctora en Medicina, Facultativo Especialista en Inmunología, Servicio de Inmunología, Hospital De La Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Correspondencia: Felipe Lozano Alarcón: felipeloz19@gmail.com. Hospital De La Santa Creu i Sant Pau. Laboratorio de Inmunología, Bloque B planta -2. Calle Mas Casanovas n°90 CP: 08025, Barcelona.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 64 años, procedente de Barcelona, con antecedentes patológicos de Diabetes Mellitus tipo I diagnosticada en 1998 en tratamiento actual con insulina. También presenta Dislipemia, Hipotiroidismo y síndrome depresivo en tratamiento médico sin complicaciones importantes hasta la fecha.

Como antecedentes tóxicos destaca tabaquismo activo de 2 paquetes al día desde hace 20 años.

Medicación Actual:

Insulina rápida: 5-6-5 UI/día.

Insulina lenta: 9-0-9 UI/día.

Atorvastatina 40 mg/día.

Ezetimiba 10 mg/día.

Acido acetilsalicílico 125 mg/día.

Levotiroxina 125 mcg/día.

Escitalopram 20 mg/día.

Quazepam 15 mg/día.

Enfermedad actual:

Paciente valorada por el servicio de Reumatología por cuadro clínico de dos meses de evolución,

consistente en sensación de debilidad y dolor en miembros inferiores. Este dolor es descrito por la paciente como tipo peso, de intensidad 5/10, no irradiado, que empeora con los movimientos y mejora con el reposo. Niega antecedente traumático.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Examen físico:

Consciente, orientada, con signos vitales normales. Neurológico: pupilas isocóricas normo reactivas, pares craneales normales, sin evidencia de déficit sensitivo, fuerza 4/5 extremidades inferiores, reflejos osteotendinosos conservados, sin alteraciones en la marcha. Extremidades inferiores: simétricas, sin edemas, no evidencia de atrofia muscular, sin dolor a la palpación, pulsos presentes, bien perfundidos. No se observa artritis en ninguna localización ni lesiones en piel.

A causa del cuadro clínico recurrente la paciente requirió ingreso en Urgencias en cuatro ocasiones, en donde se orientó como dolor de características mecánicas y se pautó analgesia (Metamizol, Paracetamol e Ibuprofeno) sin mejoría de los síntomas.

En primera instancia se realizó una analítica completa en la que destacó la elevación de Creatina Quinasa (CK), y transaminasas las cuales descienden en determinaciones posteriores (**Tabla 1**).

Desde el punto de vista Inmunológico se realizó un perfil de autoinmunidad en donde se detectó leve disminución de factores del complemento (C'), presencia de Anticuerpos anti-nucleares (ANAs) y Ac anti-HMG-CoA reductasa (HMGCR) positivos. En la **Tabla 2** se enuncian las pruebas realizadas en el laboratorio de Inmunología.

Determinación	T1	T2	T3	T4	Valor de referencia
Sodio mmol/L	137	136	141	140	(136-145)
Potasio mmol/L	3,72	3,50	4,03	4,13	(3,5-5,10)
Calcio mmol/L	2,37	2,20	2,41	2,47	(2,15-2,55)
Glucosa mmol/L	17,0	13,0	11,3	8,6	(3,0-6,1)
Creatinina µmol/L	70	60	65	63	(0-80)
GOT U/L	40	29	26	22	(0-31)
GPT U/L	48	29	28	23	(0-31)
FA U/L	76	68	70	75	(35-110)
GGT U/L	14	21	22	17	(0-43)
CK U/L	229	282	106	82	(0-140)
PCR mg/L	2,1	3,1	2,8	1,6	(0,0-5,0)

Tabla 1 - Analítica seriada de la paciente separada en 4 tiempos. Entre cada analítica hay un tiempo de 15 días. T: Tiempo; GOT: Glutámico Oxalacética; GPT: Glutámico Pirúvica; FA: Fosfatasa Alcalina; GGT: Gamma Glutamil Transpeptidasa; CK: Creatina Quinasa; PCR: Proteína C reactiva.

Determinación	Resultado	Valor de referencia	Técnica
IgG	882 mg/100ml	723-1685 mg/100ml	Nefelometría Immagine 800, Beckman Coulter
IgA	214 mg/100ml	69-382 mg/100ml	
IgM	154 mg/100ml	40-230 mg/100ml	
C'3	77,50 mg/100ml	85-193 mg/100ml	
C'4	11,40 mg/100ml	12-36 mg/100ml	
CH50	60,73 UI/ml	41,2-94,3 UI/ml	Turbidimetría SPA-Plus, Binding Site
Crioglobulinas	Negativo	No Aplica	Determinación de crioprecipitados
Ac anti Nucleares	Positivo Patrón Moteado: 1/160	<1/80	IF sobre triple tejido de rata
Ac anti Mi2	Negativo	No Aplica	Inmuno-Blot EUROIMMUN
Ac anti Ku	Negativo		
Ac anti SRP	Negativo		
Ac anti Jo-1	Negativo		
Ac anti PL-12	Negativo		
Ac anti PL-7	Negativo		
Ac anti PM-Scl	Negativo		
Ac anti EJ (Glicil tRNA sintetasa)	Negativo		
Ac anti OJ (Isoleucil tRNA sintetasa)	Negativo		
Ac anti Ro-52	Negativo	No Aplica	Hospital Sant Pau
Ac anti P155 (TIF1-gamma)	Negativo		
Ac anti HMGCR	Positivo		

Tabla 2 - Estudio inmunológico. Ig: Inmunoglobulinas; C'3 y C'4: Factores del complemento 3 y 4; Ac: Anticuerpos. Todas las determinaciones fueron realizadas en suero.

Pruebas de imagen:

Radiografía de columna lumbosacra: cambios de discopatía degenerativos típicos de la edad sin relación con la clínica de la paciente.

RM de miembros inferiores: no se detectan hallazgos que sugieran distrofia muscular o miopatía inflamatoria.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

1. Miopatía autoinmune en el contexto de tratamiento con Estatinas.
2. Dislipemia en tratamiento con Estatinas.
3. Diabetes Mellitus Tipo I.
4. Hipotiroidismo.
5. Síndrome Depresivo.

JUICIO CLÍNICO

Debido a que en la primera determinación realizada a la paciente se evidenció un aumento de la CK: 229 U/L, asociado a una elevación leve de transaminasas (GOT: 40 U/L, GPT: 48 U/L), en el contexto de cuadro clínico de 2 meses de evolución de debilidad y dolor en miembros inferiores que no cedía con tratamiento analgésico, sumado a la presencia de Ac anti-HMGCR, se decidió suspender el tratamiento con Estatinas.

Tras la retirada de las Estatinas, la paciente presentó una evolución satisfactoria, con rápida mejoría de la sintomatología, descenso de las enzimas musculares y transaminasas, sumado a pruebas de imagen en las que no se observó indicios de necrosis. Por esta razón, no se consideró necesario la realización de una biopsia muscular.

COMENTARIO FINAL

Las Miopatías autoinmunes son un grupo de enfermedades del músculo esquelético, que incluyen la Polimiositis, la Dermamiositis y la Miositis por cuerpos de inclusión¹. Aunque estos trastornos comparten varios rasgos comunes tales como debilidad muscular e infiltrados inflamatorios en la biopsia muscular, son un grupo heterogéneo tanto en términos de presentación como en fisiopatología^{1,2}. Aunque la presencia de células inflamatorias es común en las biopsias de pacientes con estas enfermedades, hay un subgrupo que se caracteriza por tener degeneración de las fibras musculares y necrosis en ausencia de infiltrados inflamatorios². Este subgrupo denominado Miopatías necrotizantes autoinmunes (MNA), se caracteriza por la presencia de Ac contra la partícula de reconocimiento de señal (SRP) o contra la enzima HMGCR².

Los Ac anti-SRP, reportados por primera vez en 1986³, se han relacionado con miopatías severas, rápidamente progresivas, asociadas a niveles elevados de CK y biopsias en las que destaca la presencia de necrosis, regeneración y degeneración muscular con escasa o nula presencia de infiltrado inflamatorio⁴. Por otra parte el grupo de Mammen *et al*, recientemente describió un nuevo grupo de pacientes con MNA⁵ en los que se detectó un Ac dirigido contra dos proteínas de 200 y 100 kD respectivamente, que presentaban un fenotipo clínico caracterizado por debilidad de músculos proximales, elevación muy marcada de la CK, electromiografía sugestiva de miopatía y biopsias musculares compatibles con este proceso. Además se encontró una asociación clínica directa con el uso de Estatinas previo al inicio de los síntomas musculares⁵.

Debido a que se comprobó que estas proteínas tienen expresión aumentada en células expuestas a Estatinas, fue posible identificar el autoantígeno de 100 kD que resultó ser la enzima HMGCR, que es la diana farmacológica de estos hipolipemiantes⁶. El autoantígeno de 200 kD es la forma dimérica de la HMGCR⁶.

Al igual que en otras miopatías autoinmunes, se piensa que existen factores inmunogenéticos asociados al desarrollo de Ac anti-HMGCR, específicamente el HLA de clase II DRB1*11:01, el cual tiene una fuerte asociación con la presencia de estos auto Ac⁷.

Para la detección de los Ac anti-HMGCR en nuestro centro, se realizó un ELISA casero, en el que se empleó como antígeno la proteína recombinante de la HMGCR (SIGMA-ALDRICH) y se recomprobó los resultados positivos mediante la técnica de Inmunoblot empleando la misma proteína.

En el caso clínico descrito anteriormente, se expone una mujer con clínica no muy marcada de miopatía, en el contexto de tratamiento prolongado de Estatinas (varios años), y presencia de Ac anti-HMGCR, con resolución satisfactoria del cuadro clínico tras la retirada de estos medicamentos. Si bien es cierto que la historia clínica que se ha expuesto anteriormente no presenta los signos y síntomas típicos de este tipo de miopatías, lo relevante de la historia fue la detección de los auto Ac anti-HMGCR en esta paciente que permitió realizar un enfoque diagnóstico adecuado y la posterior retirada del fármaco causante de la enfermedad.

Por esta razón proponemos emplear esta técnica no sólo en los pacientes con una clínica marcada de MNA, sino también en aquellos pacientes que presenten cualquier sintomatología muscular por leve que sea, en el contexto de uso prolongado de Estatinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mammen AL. Dermatomyositis and polymyositis: Clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1184: 134-53.
2. Casciola-Rosen L, Mammen AL. Myositis autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2012; 24(6): 602-8.
3. Reeves WH, Nigam SK, Blobel G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83(24): 9507-11.
4. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, Pestronk A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73(4): 420-8.
5. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(9): 2757-66.

6. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, *et al.* Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(3): 713-21.
7. Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, Christopher-Stine L, Lloyd TE, Leffells MS, *et al.* Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-HMG-CoA reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res.* 2012; 64(8): 1233-7.

EFFECTO INMUNOMODULADOR DE LA DIETA LIBRE DE GLUTEN EN UNA PACIENTE CON ENFERMEDAD CELÍACA Y ABORTOS RECURRENTES

Arraya Cabezas Mauricio Javier¹, Rodríguez Mahou Margarita², Fernández-Cruz Eduardo³, Carbone Campoverde Javier⁴

¹Lcdo. Medicina. RIII (Unidad de Inmunología Clínica). Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

²Dra. en Biología. F.E.A. Servicio de Inmunología (Unidad de Autoinmunidad). Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

³Dr. en Medicina. Jefe del Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

⁴Dr. en Medicina. F.E.A. Servicio de Inmunología (Unidad de Inmunología Clínica). Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).

Correspondencia: Mauricio Javier Arraya Cabezas. macnata369@hotmail.com.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 25 años de edad natural de Marruecos, derivada de Ginecología por presentar un historial de 3 abortos recurrentes en el 1er trimestre. El 1er aborto fue en el año 2009 en la 6ª semana de gestación, manifestándose por dolor abdominal y sangrado vaginal recurrente, el estudio ecográfico no evidenció la presencia de latido cardíaco fetal (LCF) por lo que fue intervenido con legrado evacuador. El 2º aborto fue a inicios del año 2010, espontáneo, en la semana 14 con LCF positivo y la presencia de múltiples hematomas en zonas de implantación placentaria, bajo el estudio ecográfico. El 3er aborto en el mes de septiembre del año 2010 de aproximadas 10 semanas con características muy similares al 2º aborto. El estudio por parte del equipo de Ginecología descartó la presencia de cualquier alteración hormonal, genética y anatómica.

En la anamnesis constatamos un historial de dolor abdominal recurrente en la infancia, con cuadro de alteración en el hábito intestinal caracterizado por periodos de diarrea intensa intercalados con episodios de estreñimiento, astenia y adinamia de moderada intensidad que dificultaron su actividad física, falta de ganancia de peso, palidez mucocutánea, y cefalea frontal recurrente de moderada intensidad. La paciente comentó sus deseos de quedarse embarazada en una nueva ocasión pero, dados sus antecedentes, tenía temor de que se produjese un nuevo aborto, por lo que se solicita la evaluación en nuestra Consulta de Inmunología Clínica.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la exploración se evidenció la presencia de ligera palidez mucocutánea, con una TA basal de 114/74 mmHg. La auscultación cardio-pulmonar no demostró la presencia de ninguna alteración significativa y la exploración abdominal denotaba la presencia de dolor abdominal en la palpación profunda de regiones: mesogástrica, flancos, e hipogastrio. La exploración del aparato locomotor y neurológica no demostró ninguna alteración.

Hemograma:

- Serie Roja: 4.900.000/ μ L, Hb: 13,6 g/dL, Hto: 40,4%, VCM: 82,4 fL, HCM: 27,7 pg.
- Serie Plaquetaria: 271.000/ μ L.
- Serie Blanca: Leucocitos 6.400/ μ L (fórmula normal), neutrófilos 3.700/ μ L, linfocitos: 2.000/ μ L.

Bioquímica:

- Glucosa: 80 mg/dL, ac. úrico: 3,3 mg/dL, ALT: 26 U/L, AST: 27 U/L, FA: 60 U/L, LDH: 141 U/L, creatinina: 0,36 mg/dL, urea: 21 mg/dL, proteínas: 6,9 g/dL.

Autoinmunidad:

- Ac. Anticardiolipina IgG e IgM: negativos.
- Ac. Anti beta-2-GPI IgG e IgM: negativos.
- Anticoagulante lúpico: negativo.
- Ac. Antitransglutaminasa IgA+: 28,29 U/mL.
- Ac. Antitransglutaminasa IgG+: 529 U/mL.
- Ac. Antipéptido deaminado de gliadina IgG+: > 200 U/mL.
- ANA IFI: (+1/320) Patrón Nucleolar tipo Clumpy.
- Resto del estudio sin alteraciones.

Poblaciones Linfocitarias:

Células T (CD3+):	62% (1.404/ μ L)
Células T (CD3+CD4+):	40% (887/ μ L)
Células T (CD3+CD8+):	22% (478/ μ L)
Cociente CD4/CD8:	1,9
Células B (CD19+):	28% (642/ μ L)
Células LGL/NK (CD3-CD16/CD56+):	8% (190/ μ L)

Inmunoglobulinas y Complemento:

- IgA: 237 mg/dL, C3: 104 mg/dL, C4: 12,8 mg/dL, IgE: 7,47 KU/L.

Inmunohematología:

- Coombs directo e indirecto: Negativo.

Dado el hallazgo de una importante elevación de Ac antitransglutaminasa IgG e IgA al igual que el Ac antipéptido deaminado de gliadina se amplió el estudio de celiaquía con la solicitud de estudio endoscópico y tipificación HLA.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico inicial planteado por el Servicio de Ginecología fue de abortos recurrentes de causa no filiada.

En la evaluación especializada de Inmunología Clínica por la presencia de abortos recurrentes de estas características, las posibles entidades clínicas de base inmunológica que deben descartarse son las siguientes: 1) Síndrome antifosfolípido (SAF), 2) Enfermedad tiroidea autoinmune, 3) Expansión de células NK periféricas, 4) Compatibilidad de antígenos HLA con la pareja y 5) Enfermedad Celíaca.

Se descartó la presencia de SAF en los 3 meses posteriores al primer control, por negatividad de Ac antifosfolípidos. Se descartó la posibilidad de autoinmunidad tiroidea, ya que la función tiroidea era normal (TSH: 3,37, T4: 0,7) y los anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPO) y anti-tiroglobulina negativos. La paciente no compartía antígenos con su pareja y presentaba el antígeno DQB1*02.

Dada la positividad clara de los Ac anti-transglutaminasa IgG e IgA al igual que el Ac antipéptido deaminado de gliadina, y los síntomas digestivos y constitucionales que la paciente presentó, el diagnóstico más probable es de enfermedad celíaca.

Tras este diagnóstico, recomendamos a la paciente iniciar una dieta libre de gluten. Se solicitó una interconsulta al servicio de Digestivo.

JUICIO CLÍNICO

El estudio por parte de Digestivo evidenció hallazgos sugerentes de enfermedad celíaca en la biopsia de intestino delgado, con ligera atrofia vellositaria y ligera hipertrofia críptica.

La paciente queda nuevamente embarazada en fecha 03/02/2011, con controles ginecológicos estables, cumpliendo con dieta libre de gluten y sin asociarse ningún otro tratamiento salvo los habituales de una gestación (ácido fólico).

Se realizó monitorización de los Ac anti-transglutaminasa IgG, IgA y de Ac anti-péptido deaminado de gliadina (**Figura 1**), de anticuerpos anti-nucleares (ANAs) (**Figura 2**) y complemento C4 (**Figura 3**).

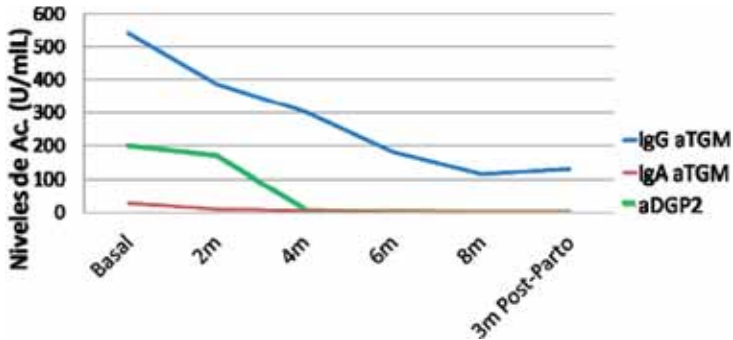


Figura 1 - Monitorización de los anticuerpos anti-transglutaminasa IgG, IgA, y anti-péptido deaminado de la gliadina. Ac: anticuerpos; aTGM: anti-transglutaminasa; aDGP2: anti-péptido deaminado de la gliadina; m: meses.

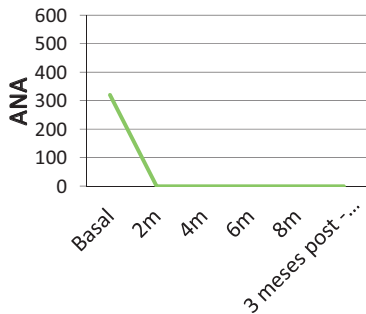


Figura 2 - Monitorización de los anticuerpos anti nucleares (ANA). m: meses.

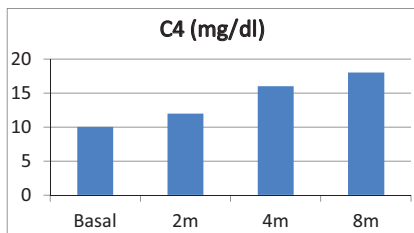


Figura 3 - Monitorización del complemento (C4). m: meses.

Como se puede valorar desde que se introdujo una dieta libre de gluten y mientras progresaba la gestación, los valores de dichos Ac disminuyeron de forma progresiva, los ANAs se negativizaron y los niveles de complemento C4 se normalizaron.

La paciente llegó a término y tuvo un parto eutócico de 37 semanas con resultado de recién nacido vivo (RNV) de 2900 gramos APGAR 9, 10, sin complicaciones. En el año 2013 la paciente se queda embarazada por segunda vez. La gestación ha cursado normal y en la actualidad está a término. Solo utilizó dieta sin gluten.

Juicio Clínico: Abortos recurrentes en el contexto de enfermedad celíaca. Inmunomodulación tras dieta sin gluten.

COMENTARIO FINAL

Se observa modulación inmunológica y éxito reproductivo tras la introducción de dieta sin gluten como única estrategia terapéutica en una mujer con aborto recurrente. Estudios recientes sugieren que la enfermedad celíaca podría ser considerada una causa de abortos recurrentes¹⁻³. Se ha descrito presencia de la transglutaminasa en la decidua. Se describe que puede participar en los fenómenos de decidualización^{4,5}. Se especula sobre el rol de los Ac en el daño del trofoblasto y en la inhibición de la actividad de la transglutaminasa en el sincitiotrofoblasto^{5,6}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar A, Meena M, Begum N, Kumar N, Gupta RK, Aggarwal S, *et al.* Latent celiac disease in reproductive performance of women. *Fertil Steril.* 2011 Mar 1; 95(3): 922-7.
2. Sheiner E, Peleg R, Levy A. Pregnancy outcome of patients with known celiac disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Nov; 129(1): 41-5.
3. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Elisei W. Effect of gluten-free diet on pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages. *Dig Dis Sci.* 2008; 53(11): 2925-8.
4. Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'Alessi MC, Franceschi F, *et al.* Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(10): 2254-61.
5. Anjum N, Baker PN, Robinson NJ, Aplin JD. Maternal celiac disease autoantibodies bind directly to syncytiotrophoblast and inhibit placental tissue transglutaminase activity. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009; 7:16.

6. Robinson NJ, Glazier JD, Greenwood SL, Baker PN, Aplin JD. Tissue transglutaminase expression and activity in placenta. *Placenta*. 2006; 27(2-3): 148-57.

ENCEFALOPATÍA, GAMMAPATÍA, ANTI-NEURONALES E INFECCIÓN POR H1N1

Pleguezuelo Garrote Daniel Enrique¹, Gianelli Carla Cecilia², Hernández Medrano Ignacio³, Carrasco Sayalero Ángela M⁴

¹Licenciado en Medicina. MIR4 en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).

²Licenciada en Medicina. MIR3 en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).

³Licenciado en Medicina. Especialista en Neurología. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).

⁴Dra. en Farmacia. Especialista en Inmunología y Bioquímica. F.E.A Servicio de Inmunología Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).

Correspondencia: Daniel Enrique Pleguezuelo Garrote. Correo Electrónico: dpleguezuelo@salud.madrid.org. Dirección Postal: Servicio de Inmunología. Planta Sótano 1 Izquierda. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar Viejo Km 9,1. CP: 28008 (Madrid).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

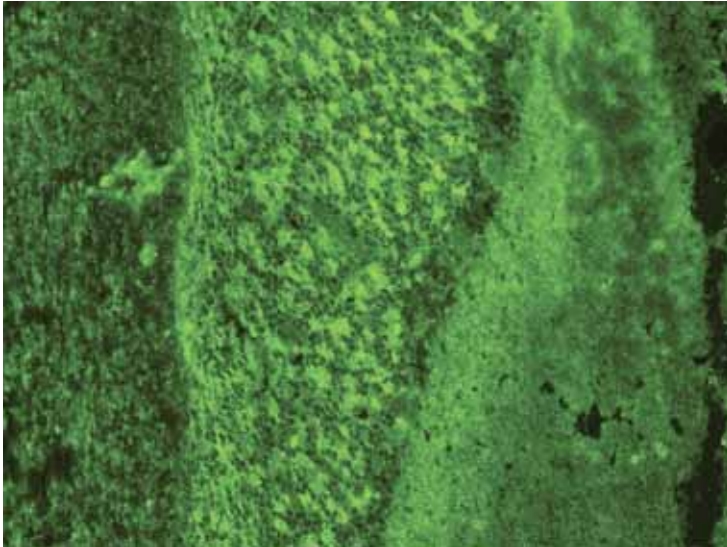
Varón de 55 años de origen español, derivado para valoración por disminución de IgA. Tiene historia familiar de hipertrigliceridemia y una hermana diagnosticada de Lupus Eritematoso Sistémico. Refiere reacciones adversas a fenitoina y derivados. Destaca padecer infección por sarampión y varicela en la infancia y más recientemente episodios de cefaleas migrañosas.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Carece de estudios médicos hasta 2011, cuando a la edad de 53 acude al Servicio de Urgencias con un cuadro catarral de una semana de evolución que asocia desorientación temporo-espacial, incapacidad para vestirse y afasia mixta de predominio motor con incapacidad para la nominación. Se realiza un TC Craneal que demuestra un grado de atrofia córtico-subcortical que impresiona demasiado avanzado para la edad del paciente. Es valorado por Neurología practicándose punción lumbar con LCR claro, recuento celular de 1 leucocito/mm³, 3 hematíes/mm³, glucorraquia de 72 mg/dL y proteinorraquia de 0,26 g/L. Dos horas después presenta una crisis tónico-clónica con pérdida de control de esfínteres y estupor postcrítico que precisa de intubación orotraqueal e ingreso en la UVI. Tras dos semanas es trasladado a Planta con disartria, nistagmo horizonto-

rotatorio en la mirada conjugada a la izquierda y marcha atáxica.

En el estudio microbiológico destaca una PCR positiva para el virus H1N1 en exudado nasal y negativa para virus neurotropos. IgM (19,6 mg/dL) e IgA (13 mg/dL) séricas descendidas, una gammapatía monoclonal IgG lambda y anticuerpos anti-anfifisina positivos por IFI y blot (**Fotografía 1**). Es tratado con Aciclovir, Oseltamivir, Zanamivir y bolos de metilprednisolona con buena evolución.



Fotografía 1 - Fluorescencia en la zona granular un botón sináptico y la zona molecular positiva. Detección por IFI e Immunoblot.

Un año más tarde acude al Hospital con pródromos catarrales, febrícula, somnolencia, vómitos, afasia moderada, paresia facial central y disartria. Posteriormente desarrolla un cuadro comicial que requiere intubación orotraqueal e ingreso en UVI, registrándose picos febriles de hasta 39°C. La punción lumbar muestra hiperleucorraquia (17 células/mm³) con normoproteinorraquia (48,3 mg/dL) y glucorraquia (78 mg/dL), tratándose con Aciclovir, sin respuesta; y posteriormente con metilprednisolona 1g durante 5 días.

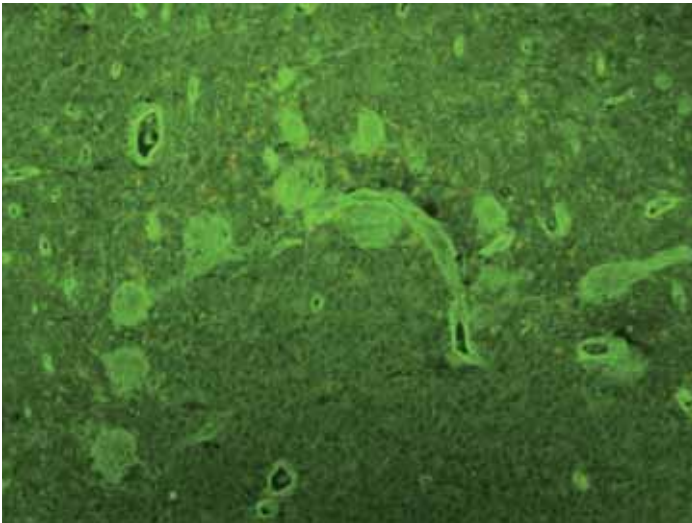
En los cultivos microbiológicos crecen bacterias contaminantes, diagnosticándose como estatus epiléptico de etiología no filiada. En AngioTC Craneal destaca borramiento de núcleo lenticular izquierdo y ausencia de oclusiones arteriales. Se confirma la estabilidad de la paraproteína IgG lambda sérica y esta vez no se detecta presencia de anticuerpos anti-anfifisina en el blot. El estudio

de bandas oligoclonales en suero y LCR muestra un patrón biclonal en espejo. Ca125 elevado: 122,5 (>35).

Advertimos lagunas mnésicas en la anamnesis y lesiones eritematosas en espalda y tronco con empeoramiento con la fotoexposición, de bordes discretamente definidos y congestión vascular que desaparece tras la digito-presión. Biopsia negativa para acúmulo de mucina, paraproteína o infiltrado linfocitario. No engrosamiento cutáneo. No palpamos visceromegalias. No alteraciones óseas ni fracturas en las radiografías. Ausencia de paraproteína o proteinuria en análisis de orina. No historia de infecciones ni de sangrados.

Confirmamos que la gammapatía es biclonal, presente en suero y en LCR en patrón en espejo, con estabilidad de la paraproteína (51%). IgG total: 1170 mg/dL. IgA: 22,7 mg/dL. IgM: 89,7 mg/dL. IgE: 4 kU/L.

ANA negativos, anti-DNA negativos, ENAs negativos. Ac anti-neuronales en suero negativos, con anti-anfifisina negativos, aunque en la nueva muestra advertimos por IFI fluorescencia sobre botón sináptico y células de Purkinje (**Fotografía 2**). Ampliamos estudio frente Ac de membrana Anti-NMDA en LCR con resultado negativo.



Fotografía 2 - Fluorescencia sobre las células de Purkinje.

En el estudio celular no observamos citopenias. Con 2100 linfocitos/ μ L: CD3+: 69,5%. CD4+: 33%. CD8+: 35%. CD19+: 8%. CD19+CD27+: 0,66%. CD19+CD27+IgD-: 0,3% (3,75% de los LB, 6 células/ μ L). NK: 14,5%.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El paciente ha padecido varios episodios de encefalitis con cuadros comiciales en el contexto de procesos infecciosos, uno de ellos por H1N1. En el primero fue posible determinar anticuerpos anti-anfifisina positivos, mientras que en el estudio actual han resultado negativos, al igual que otros anticuerpos onconeuronales, incluyendo los de superficie de membrana y observándose únicamente fluorescencia sobre botón sináptico y células de Purkinje. Se ha realizado un extenso estudio para el despistaje de presencia tumoral, no encontrando otra alteración diferente de la gammopatía biclonal. No se realiza aspirado de médula ósea al no presentar fracturas ni alteraciones óseas, infecciones, citopenias o progresión del MGUS. Derivamos a Dermatología para valoración de las lesiones cutáneas pensando en una variante del síndrome dermatoneuro, dada la presencia de crisis comiciales y gammopatía biclonal IgG lambda; aunque la biopsia no resultó sugerente. Es llamativa, dada la ausencia de citopenias o alteración en las subpoblaciones linfocitarias T, B y NK, la disminución en el porcentaje de células B de memoria switched sobre linfocitos totales (0,3%), sobre linfocitos B (3,75%) y en valor absoluto (6 células por microlitro), si bien la IgG policlonal calculada (572 mg/dL) está cercana al límite bajo de la normalidad.

JUICIO CLÍNICO

Encefalopatía recurrente probablemente inmunomediada en el contexto de infecciones virales (H1N1) y gammopatía biclonal IgG lambda en un paciente con lesiones cutáneas inespecíficas.

COMENTARIO FINAL

En este enfermo convergen alteraciones inmunológicas humores, celulares y autoinmunitarias que hemos observado en el contexto de infecciones virales como H1N1 y encefalopatía. Suponemos, dada la atrofia parenquimatosa que el paciente presentaba en su primera visita, que procesos infecciosos no tan virulentos o subclínicos podrían haberse dado de forma previa. Estos procesos podrían relacionarse con la presencia de la paraproteína IgG lambda, si bien hasta la fecha no hemos podido demostrar una relación causal directa entre paraproteína y autoinmunidad. Por otro lado la elevación de Ca125, la positividad para anti-anfifisina y la posterior fluorescencia en botón sináptico y células de Purkinje, pueden sugerir la presencia de una neoplasia subyacente no detectada y que podría tener un papel, de forma directa o en combinación con el resto de alteraciones, en la patogenia de los procesos que padece el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gozzard P, Maddison P. Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes?. *Pract Neurol*. 2010; 10(5): 260-70.
2. Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnosis and management of paraneoplastic neurologic disorders. *Curr Treat Options Oncol*. 2013; 14(4): 528-38.
3. River Y, Levy I, Gilead L, Orbach H, Almog Y. Fever, convulsions and coma in scleromyxedema: a “dermato-neuro syndrome”. *Neurology*. 1996; 46(6): 1778-9.

HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL CON ANTICUERPOS ANTI-COCLEARES POSITIVOS

Gianelli Carla Cecilia¹, Pleguezuelo Garrote Daniel Enrique², Martínez García Pedro³, Carrasco Sayalero Ángela M^{3a4}

¹Licenciado en Medicina. MIR3 en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).

²Licenciado en Medicina. MIR4 en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).

³Licenciado en Medicina, Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

⁴Dra. en Farmacia. Especialista en Inmunología y Bioquímica. F.E.A. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid).

Correspondencia: Carla Cecilia Gianelli.

Correo Electrónico: carla.gianelli@salud.madrid.org.

Dirección Postal: Servicio de Inmunología. Planta Sótano 1 Izquierda. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar Viejo KM 9,1. CP: 28008 (Madrid).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una mujer de 35 años de edad, caucásica y de origen español, derivada al Servicio de Inmunología por hipoacusia neurosensorial progresiva del oído derecho.

Refiere haber realizado viajes a Egipto (año 2003), Turquía (año 2004), Cuba (año 2005) e Indonesia (año 2006) con episodios de fiebre recurrente autolimitada en cada viaje sin foco aparente. Se le realizó amigdalectomía en el año 2005 por amigdalitis a repetición.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En el año 2006 fue estudiada por el Servicio de Infecciosas por episodios recurrentes de febrícula, por lo que se le diagnosticó de infección por Virus herpes humano tipo 6 (VHH-6). Se realizaron serologías para HIV, EBV, CMV, HBV, *Brucella*, *Bartonella henselae*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, toxoplasmosis, sífilis, *Rickettsia*, *Leishmania*, que dieron dentro de la normalidad a excepción de VHH-6 a títulos significativos (1/640); PCR para virus linfotrofos, y virus exantemáticos como rubéola, sarampión y parvovirus B19 dieron negativos.

En ese mismo año presentó pérdida progresiva de la audición y se le diagnosticó de hipoacusia de transmisión. Tras iniciarle la tipanectomía exploradora izquierda se detecta una masa sangrante

por lo que se suspende el procedimiento y se solicita un TC de cráneo y cuello donde se constató paragangliomas cervicales bilaterales (yugular y carotídeo izquierdo: con crecimiento laterocervical que no llega al corpúsculo carotídeo, y carotídeo derecho: con crecimiento intracraneal). Además se le amplió estudio con Gammagrafía con meta-yodobenzilguanidina (MIBG) que evidenció paraganglioma retroperitoneal paraaórtico izquierdo. Recibió tratamiento con radioterapia a nivel cervical presentando como secuela cofosis del oído izquierdo irreversible.

Se encuentra en seguimiento por Servicio de Endocrinología por elevación de metanefrinas y catecolaminas, actualmente normalizadas; y por Servicio de Neurología por hemiespasma facial izquierdo paroxístico en el año 2007, recibió tratamiento con carbamacepina 200 mg/8h, actualmente sin tratamiento desde hace 3 años por estabilidad clínica.

En el último año presenta de manera progresiva pérdida de la audición del oído derecho en 30 dB con mejoría clínica al recibir tratamiento oral con deflazacort 3 ciclos (de dos semanas de duración cada uno iniciando con una dosis de 60 mg/día).

A pesar de presentar estabilidad clínica durante 3 meses sin requerimiento de tratamiento, evoluciona posteriormente con pérdida profunda de la audición del oído derecho (constatándose 70 y 80 dB en al menos dos frecuencias audimétricas contiguas) por lo que inició tratamiento con dexametasona intratimpánica (DIT) en 3 oportunidades. Al presentar inicialmente mejoría de su audición con tratamiento con corticoides creímos apropiado ampliar estudios inmunológicos antígeno-específicos mediante análisis de Western Blot que demostraron presencia de anticuerpos antiocleares mediante la detección e identificación de anticuerpos contra el antígeno de 68 kD perteneciente a la proteína del shock térmico HSP70. También se realizó determinación de anticuerpos anti-neuronales, por inmunofluorescencia indirecta (IFI) observando una reacción débil a células de Purkinje.

Se procedió, a su vez, a realizar análisis que excluyeran patologías que pudieran presentar un cuadro clínico similar como enfermedades autoinmunes sistémicas, infecciones (otosifilis), o patologías retrococleares.

Hemograma: Hemoglobina: 12,3 mg/dl, hematíes: $4,17 \times 10^6/\mu\text{l}$, leucocitos: $6900 \times 10^3/\mu\text{l}$, plaquetas: $311000/\mu\text{l}$, linfocitos: $22000/\mu\text{l}$, velocidad de sedimentación globular (VSG): 38 mm (aumentada). Coagulación: tiempo (T^o) de protrombina 11,1 s, actividad de protrombina: 106,2%, T^o de cefalina: 34,5 s, fibrinógeno: 556,5 mg/dl. Inmunoglobulinas séricas: IgG: 809 mg/dl, IgA: 233 mg/dl, IgM 190 mg/dl e IgEt: 12 kU/l, niveles de complemento: CH50: 204 IU/ml, C4: 30 mg/dl, C3: 102 mg/dl. Factor reumatoide: <20 UI/ml, proteína C reactiva: 5,25 mg/l, anti-estreptolisinas (ASLO): 68,5 UI/ml. ANA: negativos, ASMA: negativo, AMA: negativo, LKM: negativo, anticuerpos anti-dsDNA: negativo, anti-SSA/B negativo, anticuerpos antifosfolípidos: negativos, ANCA-P y ANCA-C: negativos. Anticuerpos anti-neuronales fueron negativos pero se observó una positividad débil por IFI para células de Purkinje.

Se repitieron serologías para sífilis, HIV y VHH-6 que dieron negativas.

Se realizó RM de cara y cuello que confirmó la ausencia de efecto de masa sobre el oído interno derecho de los paragangliomas cervicales diagnosticados previamente ni de otra patología retrocloclear derecha subyacente (neurinoma acústico, metástasis intracraneal, enfermedades cerebrales desmielinizantes o isquémicas).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se excluyeron enfermedades autoinmunes sistémicas, infecciones (otosifilis), o patologías retrococleares.

También se excluyó patología retrocloclear derecha subyacente (neurinoma acústico, metástasis intracraneal, enfermedades cerebrales desmielinizantes o isquémicas).

Los datos obtenidos de la paciente con una clara manifestación clínica de hipoacusia progresiva neurosensorial (HNS) y una respuesta positiva frente a terapia con corticoides, sugieren que presenta un trastorno inmunomediado como consecuencia de factores que no siempre son claramente definidos. En este caso encontramos factores adquiridos como infecciones (VHH-6), los paragangliomas, trauma (radioterapia) o proceso autoinmune localizado en el oído interno (Enfermedad autoinmune del oído interno o en inglés: autoimmune inner ear disease/AIED) que pueden gatillar el daño en el oído interno y favorecer la expresión de proteínas de la cóclea a los linfocitos circulantes que alcanzan el saco endolinfático.

JUICIO CLÍNICO

HNS del oído derecho con anticuerpos anti-cocleares positivos.

COMENTARIO FINAL

En este caso se hallaron anticuerpos en el suero de la paciente que con técnica de Western Blot (u OtoBlot) evidencia que los mismos se dirigen contra la proteína de 68 kD del oído interno caracterizada como HSP70. Dichos anticuerpos no son patogénicos sino más bien son un epifenómeno del daño coclear subyacente. Aun así anticuerpos anti-HSP70 se correlacionan con una respuesta favorable a corticosteroides (CE). Presentan una sensibilidad del 42% y una especificidad del 90% y un valor predictivo positivo del 91%.

Los resultados positivos en este tipo de estudio en un contexto clínico adecuado pueden prever una respuesta beneficiosa a los inmunosupresores como CE a altas dosis (prednisona: 1mg/kg durante

4 semanas) solos o asociados por ejemplo a metotrexato (MTX: 15 mg/semana) o rituximab (1000 mg i.v. dos dosis en dos semanas distanciadas); en especial durante el descenso gradual de los CE para evitar recaídas y efectos adversos de los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mikjovic T, Zeitouni A, Colmegna I. Autoimmune sensorineural hearing loss: the otology-rheumatology interface. Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery and Section of Rheumatology, Department of Medicine, Mc Gill University, Montreal, Quebec, Canada. 2013 Feb; 52: 780-9.
2. Buniel MC, Geelan-Hansen K, Weber PC, Tuohy VK. Immunosuppressive therapy for autoimmune inner ear disease. *Immunotherapy*. 2009; 1: 425-34.
3. Satoh H, Firestein GS, Billings PB, Harris JP, Keithley EM. Proinflammatory cytokine expression in the endolymphatic sac during inner ear inflammation. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2003; 4:139-47.

PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI Th/To EN PACIENTE CON AFECTACIÓN PULMONAR NO BIEN DEFINIDA

Wood García Eduardo¹, Nogueira Salgueiro Patricia², García de Llanos César³, Alarcón Torres Inmaculada⁴

¹Lcdo. en Farmacia. Residente 4º año de Análisis Clínicos, Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN). Las Palmas de GC.

²Lcda. en Farmacia. Especialista en Análisis Clínicos, Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN). Las Palmas de GC.

³Lcdo. en Medicina. Especialista en Neumología, Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN). Las Palmas de GC.

⁴Lcda. en Farmacia. Especialista en Inmunología y Análisis Clínicos, Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN). Las Palmas de GC.

*Correspondencia: Inmaculada Alarcón Torres. Área de Autoinmunidad. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (HUGCDN). C/ Barranco de la Ballena s/n. Las Palmas de GC. CP 35020
ialator@gobiernodecanarias.org.*

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una mujer que refiere patología respiratoria de larga evolución, diagnosticada en el Servicio de Neumología de asma con regular control por persistencia de síntomas crónicos a pesar de tratamiento adecuado y afectación pulmonar no bien definida, que ha desarrollado clínica compatible con Esclerosis Sistémica (ES), observándose positividad frente al anticuerpo anti-Th/To, que se detecta en el 4% de los pacientes con ES y se asocia a compromiso cutáneo limitado y afectación pulmonar.

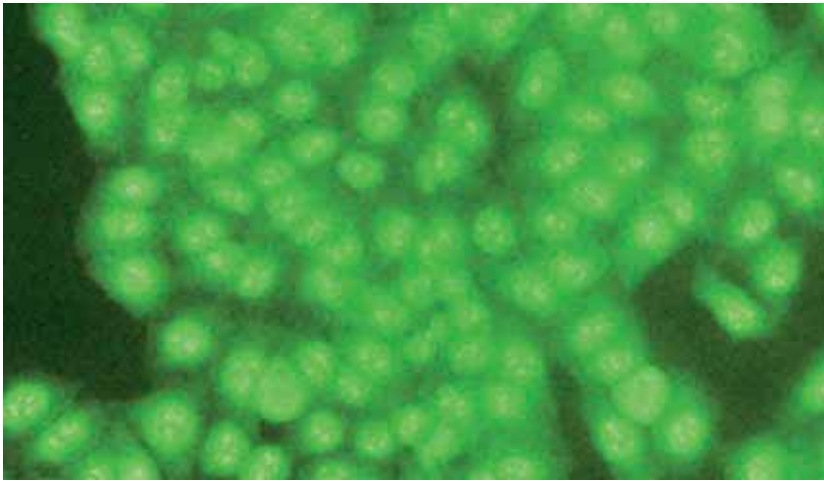
EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Mujer de 61 años que acude al neumólogo por asma y rinosinusitis alérgica mal controlada. En la exploración física, se observa esclerodactilia, fenómeno de Raynaud trifásico en dedos de manos, que refiere desde hace un año, y tirantez cutánea en manos, muslos y piernas. Presenta lesiones eritematosas violáceas en antebrazos con fotosensibilidad en escote, no facial, telangiectasias faciales, y endurecimiento cutáneo bilateral en la región palmar asociado a calcinosis. También artalgias y rigidez de pequeñas articulaciones de las manos, reciente tumefacción en tobillos y afilamiento de la cavidad oral con disfagia a líquidos, ocasionalmente.

Hace años fue intervenida de pólipos nasales, apendicetomía y amigdalectomía, y tratada por una tuberculosis al detectarse *Mycobacterium tuberculosis complex* en esputo, respondiendo adecuadamente al tratamiento. Madre con artritis reumatoide.

Estudio bioquímico sin más alteraciones que IgE de 1505 UI/ml (14,00-120,00), orina y coagulación sin anomalía ninguna. Hemograma, sin alteraciones, sólo ligera eosinofilia $0,69 \times 10^3$ UI (0,00-0,50).

Estudio autoinmune: Se realizó la determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) por inmunofluorescencia indirecta (IFI), utilizando células HEP-2, observando un patrón con tinción de nucleolos y nucleoplasma positivo a título > 1/320 (**Fotografía 1**).



Fotografía 1 - Patrón de fluorescencia nucleolar correspondiente a anticuerpos anti-Th/To de la paciente a estudio.

A continuación, se realizó por enzimoimmunoanálisis (ELISA) la cuantificación de diferentes autoanticuerpos específicos, siendo negativo para anticuerpos anti-DNA, anti-Scl-70, anti-RNP/Sm, anti-Sm, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-cardiolipinas IgG e IgM.

Ante los criterios clínicos de ES, se decide realizar el estudio de ES por inmunotransferencia (IT), para confirmación de los anticuerpos relacionados con el patrón nucleolar, evidenciando una banda que se corresponde con los anticuerpos anti-Th/To. Este perfil incluye los anticuerpos anti: Scl-70, CENP A, CENP B, RNA polimerasa (RP-11 y RP-155), fibrilarina, NOR-90, Th/To, Pm-Scl100, Pm-Scl75, Ku, PDGFR y Ro-52.

Radiología de manos: patrón compatible con artrosis y Capilaroscopia normal.

TC torácica: un área fibrótica con hacinamiento bronco vascular que se extiende por el segmento apical y segmento anterior del lóbulo superior derecho conteniendo algún granuloma calcificado, asociado a las secuelas de tuberculosis. El resto del parénquima pulmonar presenta engrosamiento pleural biapical y de paredes bronquiales con distribución segmentaria y un milimétrico colapso nodular subsegmentario con atelectasias laminar en llingula.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante estos hallazgos, se realiza interconsulta a Reumatología, ya que los rasgos clínicos y la presencia de los anti-Th/To hacen sospechar una ES asociada a enfermedad pulmonar no bien definida.

Los criterios diagnósticos de la ARA de 1980 establecen que es una ES si se reúne un criterio diagnóstico mayor o dos o más criterios menores (**Tabla 1**).

Criterio mayor:

1. Esclerodermia proximal.
2. Engrosamiento, retracción e induración simétrica de la piel de los dedos y de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas. Los cambios pueden afectar a toda la extremidad, la cara, el cuello y el tronco (tórax y abdomen).

Criterios menores:

1. Esclerodactilia. Los cambios arriba indicados pero limitados a los dedos de las manos.
2. Cicatrices digitales o pérdida de sustancia de los pulpejos de los dedos: áreas deprimidas en las puntas de los dedos o pérdida de tejido en los pulpejos, como resultado de isquemia.
3. Fibrosis pulmonar basal bilateral. Patrón reticular de densidades lineales o lineonodulares bilaterales, más pronunciado en las porciones basales de ambos pulmones en un estudio radiológico de rutina, puede tener la apariencia de moteado difuso o pulmón "en panal de abeja". Estos cambios no deben ser atribuibles a enfermedad pulmonar primaria.

Tabla 1 – Criterios diagnósticos de Esclerodermia (*Arthritis Rheum.* 1980; 23: 581-90).

Sin embargo, los nuevos criterios del ACR/EULAR de Noviembre de 2013 establecen que el engrosamiento de la piel de los dedos que se extiende proximal a las articulaciones metacarpofalángicas es suficiente para clasificar una ES. Si no está presente este concepto, se aplican siete

elementos con diferente ponderación: engrosamiento de la piel de los dedos, lesiones en la yema de los dedos, telangiectasias, capilares del lecho ungueal anormales, enfermedad pulmonar intersticial o la hipertensión arterial pulmonar, fenómeno de Raynaud, y presencia de autoanticuerpos relacionados con ES, como anticentrómeros, anti-topoisomerasa I (anti-Scl70) y anti-RNA polimerasa III (Tabla 2).

Ítem	Sub-ítem	Ponderación (**)
Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos proximal a articulaciones metacarpofalángicas (criterio suficiente)	-	9
Engrosamiento de la piel de los dedos (sólo puntuación más alta)	Dedos hinchados	2
	Esclerodactilia (distal a la articulación metacarpofalángica/ proximal a articulaciones interfalángicas proximales)	4
Lesiones yema del dedo (sólo puntuación más alta)	Úlceras punta digital	2
	Cicatrices en la yema de los dedos	3
Telangiectasia	-	2
Capilares del lecho ungueal anormales	-	2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial (puntuación máxima de 2)	Hipertensión arterial pulmonar	2
	Enfermedad pulmonar intersticial	2
Fenómeno de Raynaud	-	3
Autoanticuerpos relacionados con la ES (puntuación máxima de 3)	Anticentrómero, anti-topoisomerasa I [anti-Scl-70], anti-RNA polimerasa III	3

Tabla 2 - Criterios de clasificación de la ACR/EULAR para la Esclerosis Sistémica (*) (Ann Rheum Dis. 2013 1; 72(11): 1747-55/Arthritis Rheum. 2013; 65(11): 2737-47).

(*) Estos criterios son aplicables a cualquier paciente considerado para su inclusión en un estudio de la esclerosis sistémica. Los criterios no son aplicables a los pacientes con engrosamiento de la piel ahorradores de los dedos o a los pacientes que tienen un trastorno similar a la esclerodermia que explique mejor sus manifestaciones (fibrosis nefrogénica esclerosante, morfea generalizada, fascitis eosinofílica, esclerodema diabética, escleromixedema, eritromialgia, porfiria, esclerosis del liquen, enfermedad de injerto contra huésped, artropatía diabética).

(**) La puntuación total se determina sumando la puntuación máxima en cada categoría. Los pacientes con una puntuación total de ≥ 9 se clasifican como esclerosis sistémica definida (ES).

JUICIO CLÍNICO

Esta paciente presenta un criterio mayor y un criterio menor, por lo que no cumple las condiciones para definir una ES, según los criterios de 1980.

La ES es una enfermedad autoinmune, caracterizada por un remodelado patológico del tejido conectivo y anormalidades en el tono vascular debido a una sobreproducción de matriz extracelular

por los fibroblastos, con piel indurada, inelástica y signos de atrofia.

Clínicamente, se divide en dos formas:

- de tipo limitada (ESL), restringida a la piel y tejidos subcutáneos.
- de tipo difusa (ESD), que compromete distintos órganos como riñón, pulmón, corazón y tracto gastrointestinal.

En los casos de ESD, el compromiso pulmonar es evidente hasta en un 40% de los pacientes y la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), la más frecuente. La presentación clínica es gradual, progresiva y los síntomas son comunes a los de otras patologías respiratorias crónicas, como el asma. La afectación intersticial y la hipertensión pulmonar (HTP) no asociada a alteración parenquimatosa son las que presentan más repercusión clínica y pronóstica.

A pesar que los ANA no forman parte de los criterios diagnósticos de ES, están presentes hasta en un 60-80% de los casos y, de estos, hasta un 40% presentarán un patrón de fluorescencia nucleolar. La detección precoz de autoanticuerpos es importante para el manejo y clasificación de los pacientes. En este caso, los anticuerpos más frecuentes en ES, anti-Scl-70 y anticentrómeros, fueron negativos y ante la sospecha clínica y el título alto de ANA con patrón nucleolar, se continuó el estudio autoinmune por IT, evidenciándose los anti Th/To, poco frecuentes pero altamente específicos de la ES, relacionados con formas limitadas de ES, de alto valor pronóstico debido su asociación con el desarrollo de fibrosis y afectación pulmonar.

Asociación clínica

Solo un 15-40% de pacientes con ES presentan anticuerpos anti-nucleolares, por lo que su baja sensibilidad limita su utilidad diagnóstica, aunque presentan una alta especificidad (98-100%).

Los anti-Th/To se encuentran en 2-5% de pacientes con ES y están asociados a afectación cutánea y pulmonar. Se pueden encontrar asociados a anti-centrómeros en 8-19 % de los CREST, y relacionados a menor supervivencia. Se asocian en 1-11% a formas difusas, 3% a polimiositis/esclerodermia (PM/Scl) y 3% de casos, a Raynaud. Raramente aparecen en LES y se encuentran en menos del 1% en sujetos sanos. También se han encontrado en pacientes con xeroftalmia, alteración de la motilidad esofágica, disminución de la capacidad de difusión (DLCO) y HTP, asociados a peor pronóstico y mayor riesgo de baja supervivencia a 10 años y, en algún caso, se han descrito en pacientes que desarrollaron crisis renal y HTP, sin EPID. Los anti-Th/To se asocian a afectación renal en un 5% de casos y a afectación pulmonar en el 75%.

COMENTARIO FINAL

Esta paciente presenta anti-Th/To con afectación pulmonar no bien definida, disnea a moderados esfuerzos, y TC que no confirma una posible EPID. A su vez, presenta esclerodactilia, Raynaud,

telangiectasias, rigidez cutánea y calcinosis. Por lo que, si se consideran los nuevos criterios diagnósticos del ACR/EULAR del 2013, la paciente podría ser diagnosticada de ES, mientras que en base a los anteriores criterios de la ARA de 1980 no se podría establecer este diagnóstico.

Aún así, siendo que los anti-Th/To están asociados a peor pronóstico y menor supervivencia en pacientes con afectación pulmonar, se decide un estricto seguimiento de la paciente en Reumatología y Neumología para controlar la aparición de EPID que daría lugar a un peor pronóstico en su evolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Rheumatism Association (ARA). Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the ARA. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980; 23: 581-90.
2. Alarcón Torres I. Manejo clínico de los anticuerpos nucleolares, centrómero y anti- Scl70. Programa de Formación Continuada a Distancia AEFA 2008.
3. Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Cur Opin Rheumatol.* 2004; 16: 723-32.
4. Derk CT, Jiménez SA. Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. *Autoimmun Rev.* 2003; 2: 181-91.
5. García-Berocal B, González C, González-Buitrago MJ. Esclerodermia y enfermedad muscular inflamatoria. González-Buitrago. *Perspectivas actuales en autoinmunidad.* Barcelona. SEQC; 2004: 161-70.
6. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. *Journal of Dermatology.* 2010; 37: 42-53.
7. Ioannidis JPA, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA Jr, Lucas M, Michet CJ, *et al.* Mortality in systemic sclerosis: an international metaanalysis of individual patient data. *Am J Med.* 2005; 118: 2-10.
8. Sakkas L, Chikanza I, Platsoucas C. Mechanism of disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006; 2(12): 679-85.

9. Steen VD. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008; 34: 1-15.
10. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, *et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013 1; 72(11): 1747-55/*Arthritis Rheum.* 2013; 65(11): 2737-47.
11. Walker JG, Pope J, Baron M, Leclercq S, Hudson M, Taillefer S, *et al.* The development of systemic sclerosis classification criteria. *Clin Rheumatol.* 2007; 26: 1401- 9.

DERMATOMIOSITIS CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA EN PACIENTE CON ANTICUERPOS ANTI-MDA5

Téllez Pérez Raquel¹, Romero Bueno Fredeswinda², Franco Almada María Carolina³, Martínez Becerra María José⁴

¹Licenciada en Farmacia, Residente 3^{er} año. Servicio Inmunología, Fundación Jiménez Díaz-idcsalud, Madrid.

²Doctora en Medicina, Facultativo Especialista. Servicio de Reumatología, Fundación Jiménez Díaz-idcsalud, Madrid.

³Licenciada en Medicina, Residente 3^{er} año. Servicio de Reumatología, Fundación Jiménez Díaz-idcsalud, Madrid.

⁴Licenciada en Farmacia, Facultativo especialista. Servicio Inmunología, Fundación Jiménez Díaz-idcsalud, Madrid.

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

E-mail: raquel.tellez@fjd.es.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer caucásica de 49 años sin antecedentes clínicos de interés, remitida desde Atención Primaria en noviembre de 2012, por artritis aditiva de muñecas e interfalángicas proximales de 2 dedos bilateral coincidiendo con la aparición de lesiones cutáneas en manos, codos y rodillas sin prurito. Refería mialgias leves en cintura escapular. En la analítica, destacaban reactantes de fase aguda (RFA) y creatín quinasa (CK) levemente elevada. Se programó ingreso para estudio de función muscular y pulmonar, con diagnóstico al alta de dermatomiositis (DM) con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) y lesiones granulomatosas pulmonares residuales. Se inició tratamiento con Prednisona y profilaxis con Isoniazida y fue dada de alta con seguimiento por Reumatología y Neumología. En Febrero de 2013 se suspendió la Isoniazida por hepatotoxicidad.

En abril de 2013, refería mialgias leves en cara anterior de los muslos y a nivel proximal en miembros superiores, con aumento de las lesiones cutáneas en la mano izquierda. Se añadió Azatioprina al tratamiento en mayo de 2013, tras la normalización de las enzimas hepáticas.

En junio 2013, acudió a urgencias por disnea de esfuerzo de 15 días de evolución con tos y expectoración amarillenta. Ingresó por sospecha de exacerbación de su enfermedad. El estudio de autoinmunidad resultó positivo para anticuerpos anti-MDA5 (**Figura 1**) por lo que se inició Tacrólimus y recibió el alta por mejoría clínica.

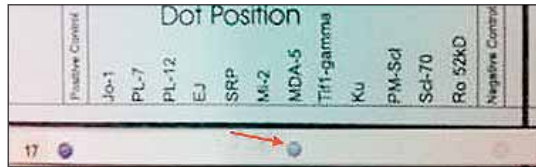


Figura 1 - Blot positivo para anti-MDA5 (antígeno recombinante humano expresado en células HEK293, Dtek®).

A los 15 días, regresó al servicio de urgencias por fiebre de 38°C y aumento de la tos y la expectoración. Presentaba disnea de moderados esfuerzos y fue ingresada. Se objetivó un tromboembolismo pulmonar (TEP) bilateral secundario a trombosis venosa profunda (TVP) en miembro inferior derecho. La paciente evolucionó favorablemente y recibió el alta con pauta descendente de corticoides, Tacrólimus y anticoagulación oral.

A finales de julio 2013, reingresa por disnea de mínimos esfuerzos, tos con expectoración y fiebre (39,8°C). Se inició tratamiento antibiótico empírico, se subió la dosis de corticoides y precisó traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Durante el ingreso, presentó expectoración hemoptoica y trombopenia progresiva. Se sospechó trombopatía microangiopática asociada a Tacrólimus, por lo que se suspendió, se inició plasmáferesis y se pautó Ciclofosfamida en pulsos.

La paciente no respondía a los tratamientos y entró en situación crítica a nivel respiratorio: hipoxia severa, hipercapnia moderada y neumotórax derecho. Se decidió añadir Anakinra que hubo que retirar posteriormente por leucopenia y trombopenia grave.

El 19 de agosto 2013 la paciente presentó midriasis sospechándose un ACV, que fue confirmado posteriormente. La paciente falleció a las 17 h.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la primera consulta, la paciente presentaba afectación cutánea (eritema palmar con úlceras dolorosas en pulpejos, lesiones hiperqueratósicas en región lateral de los dedos, pápulas eritemato-violáceas en la superficie dorsal de articulaciones metacarpofalángicas (MCF), descamación en codos y rodillas y artritis en manos. La analítica mostraba: VSG: 52 mm/h (VN<25), PCR: 0,89 mg/dl (VN<0,5), LDH: 499 UI/l (VN<155), CK: 172 UI/l (VN<155).

Durante el ingreso para estudio, la paciente permaneció estable y sin sintomatología muscular ni pulmonar. La capilaroscopia y la biopsia de las lesiones cutáneas fueron compatibles con DM. La RM de cuerpo entero mostró edema muscular en deltoides, tríceps y glúteos pero la biopsia del deltoides fue normal.

Las imágenes del TC de tórax de alta resolución (TACAR) sugerían EPID. Además, se apreciaban granulomas calcificados aunque Quantyferon fue negativo.

Las pruebas funcionales respiratorias (PFR) mostraban un patrón restrictivo con una difusión disminuida (**Tabla1**).

	Enero 2013	Abril 2013	Junio 2013
FVC (%)	68	69	54
DLCO (%)	60	72	50

Tabla1 - Valores de PFR, capacidad vital forzada (FVC) y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) .

El estudio de Autoinmunidad fue negativo. No se detectaron anticuerpos anti-nucleares (ANAs) por inmunofluorescencia indirecta (IFI) (Hep2, INOVA®). Anti-Sm, anti-RNP70, anti-SSA, anti-SSB, anti-Scl70 y anti-Jo1 negativos (INOVA®). Se realizó Blot de miositis (DTEK®) que descartó anticuerpos específicos y asociados a DM/Polimiositis (PM) (PmScl 100 kDa, PL7, PL12, Mi2, SRP54 y Ku).

En abril 2013, persistían las lesiones cutáneas en manos y apareció un leve eritema en heliotropo. El balance muscular fue normal. La auscultación pulmonar mostraba crepitantes bibasales de predominio derecho. Se repitió el TACAR, confirmándose EPID compatible con Neumonía intersticial no específica (NINE) en fase de fibrosis (**Figura 2**). Había una leve mejoría en las PFR (**Tabla 1**). La CK y la Aldolasa fueron normales.

En el ingreso de junio 2013, la paciente presentaba dolor en miembro inferior derecho y una tromboflebitis en cara lateral. La analítica mostraba neutrofilia, VSG, PCR y LDH elevadas, CK y Aldolasa normales.

El TACAR evidenciaba progresión de los signos de EPID (**Figura 2**), las PFR habían empeorado (**Tabla 1**). El lavado broncoalveolar reflejaba una linfocitosis leve con predominio de células T y cociente TCD4+/TCD8+: 1. El estudio microbiológico fue negativo.

Tras el hallazgo de microquistes con microcalcificaciones en mama derecha, se decidió descartar el origen paraneoplásico de la DM.

Se repitió el estudio de autoinmunidad utilizando un nuevo blot de miositis que incluye anti-TIF1-gamma y anti-MDA5 (antígeno recombinante, DTEK®), resultando positivo para anti-MDA5 (**Figura 1**). Este resultado fue confirmado por el Servicio de Inmunología del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau (Barcelona) utilizando Blot casero, MDA5 recombinante. Se determinaron anticuerpos anti-Ro52, dada la asociación con anti-MDA5 descrita en la bibliografía¹, siendo negativos.

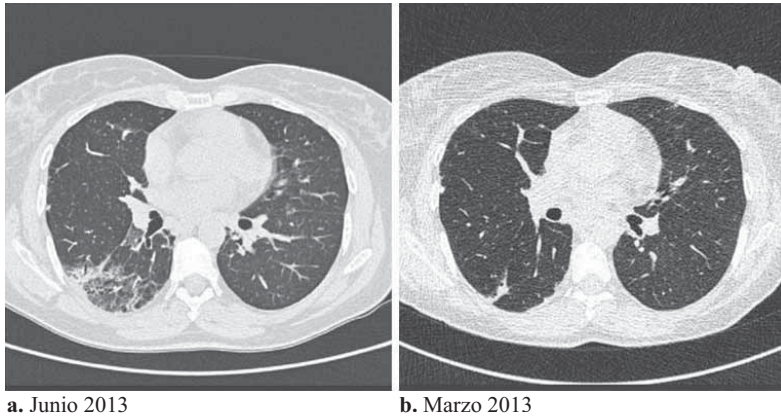


Figura 2 - TACAR. En junio 2013 se apreciaba un empeoramiento radiológico de los signos de EPID: Patrón de vidrio deslustrado junto con bronquiectasias por tracción en ambas bases pulmonares y LM aumentado con respecto a marzo. Signos de panalización y presencia de consolidaciones parcheadas con bronquiectasias asociadas.

El eco-doppler del miembro inferior derecho confirmó una TVP poplítea. El PET-TAC realizado para descartar neoplasia subyacente objetivó de forma incidental un TEP bilateral.

En julio 2013, durante su ingreso en la UCI la broncoscopia constató hemorragia alveolar. Las muestras remitidas a Microbiología, resultaron negativas para Citomegalovirus y *Pneumocystis jirovecii*. Un angioTC torácico objetivó neumomediastino y neumotórax bilateral de nueva aparición y persistencia del TEP segmentario que había disminuido discretamente de tamaño respecto al estudio previo. Un TC cerebral mostró un hematoma intraparenquimatoso en el hemisferio cerebral derecho.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dermatitis de contacto

Infección respiratoria por *Pneumocystis*, citomegalovirus o germen atípico *versus* empeoramiento de su enfermedad pulmonar, debido a actividad de su patología de base.

JUICIO CLÍNICO

DM hipomiopática con EPID asociada tipo NINE.

COMENTARIO FINAL

Los anticuerpos anti-MDA5 fueron descritos por primera vez en 2005 en pacientes asiáticos². Se detectan en 19-35% de los pacientes con DM y son útiles como marcadores serológicos de Dermatomiositis Clínicamente Amiopática (DMCA)³, formas de DM con ausencia o leve afectación muscular, signos patognomónicos de DM y una clínica mucocutánea característica^{1,3}.

Aunque la DM es un factor de riesgo de EPID, la DMCA no suele asociarse a complicaciones pulmonares, con un pronóstico más favorable. Sin embargo, los pacientes con anti-MDA5 tienen mayor riesgo de desarrollar EPID rápidamente progresiva y con peor pronóstico^{4,5}.

Las implicaciones pronósticas descritas para MDA5 inicialmente en población asiática no se reproducen en las escasas cohortes caucásicas, que muestran un fenotipo más leve y mejor respuesta a tratamiento^{1,3}.

La paciente, caucásica, presentaba a nivel muscular afección leve (mialgias leves, biopsia muscular normal, elevación leve y no persistente de enzimas musculares); las lesiones cutáneas coincidían con el fenotipo descrito para anti-MDA5. Sin embargo, la paciente experimentó una rápida progresión de los síntomas respiratorios, sin respuesta al tratamiento y desenlace fatal.

La presencia de anticuerpos anti-MDA5 predispone a un curso clínico más severo, lo cual sugiere que un diagnóstico precoz con una instauración rápida del tratamiento resulta crítico en el pronóstico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hall John C, Casciola- Rosen L, Samedy L, Werner J, Owoywmi K, Sonye K, *et al.* Anti- MDA5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res.* 2013; 65(8): 1307-15.
2. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, *et al.* Autoantibodies to a 140-kd Polypeptide, CADM-140, in Japanese Patients with Clinically Amyopathic Dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(5): 1571-6.
3. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65(1): 25-34.
4. Mimori T, Nakashima R, Hosono Y. Interstitial lung disease in myositis: clinical subsets, biomarkers and treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2012; 14(3): 264-74.

5. Ideura G, Hanaoka M, Koizumi T, Fujimoto K, Shimojima Y, Ishii W, *et al.* Interstitial lung disease associated with amyopathic dermatomyositis: Review of 18 cases. *Respir Med.* 2007; 101(7): 1406-11.

HALLAZGO CASUAL: PANCA/MPO POSITIVO

**Magriz Tascón Irene¹, García Trujillo José Antonio², Cámara Hijón Carmen³,
Fernández Pereira Luis⁴**

¹Licenciada en Farmacia, R1 de Inmunología. Sección de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

²Licenciado en Medicina. Especialista en Inmunología. Adjunto de la Sección de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

³Licenciada en Medicina. Especialista en Inmunología. Adjunto de la Sección de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

⁴Doctor en Medicina. Especialista en Inmunología. Coordinador de la Unidad de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

Correspondencia: Luis Fernández Pereira, Sección de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Av/ Pablo Naranjo S/N, Cáceres 10003

Correo electrónico: luis.fernandezp@ses.juntaextremadura.net teléfono: 927621331

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 39 años, que tras un episodio recortado de diarrea le solicitan desde atención primaria un estudio de Anticuerpos anti-Citoplasma de Neutrófilo (ANCA). Se detectaron pANCA positivos con anti-MPO de 312 UI/ml (VN: 0-7). Al estar en pleno verano, con su médico habitual de vacaciones, decidimos citarla directamente en la consulta de Inmunología. Dos meses antes había comenzado con lumbalgia de características mecánicas e inflamación a nivel de ambos tobillos, por lo que se trató con antiinflamatorios. A la anamnesis dirigida, confesaba astenia leve, hiporexia y desde hacía una semana malestar torácico poco específico con tos sin expectoración ni disnea. Desde el día anterior febrícula de 37°C. Al repetir la analítica se constató además una disminución de la hemoglobina (Hb 9,4 g/dL) y microhematuria con proteinuria. Se decidió ingresar para estudio.

Antecedentes personales: Exfumadora desde hace 12 años, 2 embarazos normales. No HTA ni diabetes ni intervenciones quirúrgicas.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

TA 157/77, Tª 37°C, FC 103 lpm. Estado general conservado, palidez de piel y mucosas, eupneica. No edemas ni coluria. Resto anodino. A la auscultación pulmonar crepitantes finos en base derecha. No otros hallazgos.

Hemograma: Hematocrito 27,1 % (35,4-44,4); Hb 8,6 g/dL (12,0-15,8); VCM 85 m³ (79-93,3); HCM 28 pg/célula (26,7-31,9); Leucocitos 11.900/mm³ (3.540-9.060); Plaquetas 573000.

Coagulación: Fibrinógeno 720 mg/dl (vn 233-496). VSG 76 mm/h (vn 0-20).

Bioquímica: glucemia 105 mg/dL (vn 70-100); urea 32 mg/dL (vn 0-40); creatinina 0,7 mg/dL (vn <0,96); Cistatina C 0,8 mg/L (vn 0,52-0,90); Fe 19 µg/dL (vn 60-170); Transferrina 276 mg/dL (vn 200-400); Ferritina 47 µg/L (vn 10-150).

Sedimento: Repetidamente microhematuria (250 hematíes/campo) con proteinuria 1,2 gr/24h
Urocultivo: estéril.

Serología a *Coxiella*, *Chlamidia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Rickettsia*: negativa.

Inmunología: Inmunoglobulinas y Complemento normales. Coombs Directo negativo, haptoglobina normal. Proteinograma: ligero aumento de alfa 1 y 2 globulinas, no picos monoclonales. PCR 32 mg/L (vn 0-3); Factor reumatoide 59 U/mL (vn 0-40). ANA, anti-DNA, ENAS, anti-MBG y anticardiolipinas negativos. ANCA positivos a 1/640, patrón perinuclear. MPO 312 U/ml (vn 0-7); PR3 2,7 U/mL (vn 0-7).

Filtrado Glomerular Tc99m: Riñón derecho 54% e Izquierdo 46%.

Ecografía renal: normal.

Rx Tórax: patrón alveolo-intersticial en tercio inferior de ambos pulmones (**Fotografía 1**).

TC torácico: patrón en vidrio deslustrado en ambos lóbulos pulmonares inferiores con afectación alveolo- intersticial.

Ante estos datos se decide realizar Broncoscopia: lavado broncoalveolar (BAL): ligeramente hemático y abundantes hemosiderófagos, no células neoplásicas. Biopsia transbronquial: no vasculitis objetivable.

Exploración ORL: normal.

Evolución y comentarios. Durante su estancia en planta la paciente se mantuvo estable, presentando como único dato de afectación del estado general astenia y febrícula, sin disnea ni hemoptisis. Los hallazgos a nivel pulmonar eran compatibles con hemorragia alveolar. Al constatarse

además aumento de cifras de creatinina a 1,3 mg/dl, es trasladada a Nefrología para realización de biopsia renal.

BIOPSIA RENAL 36 glomérulos, 8 de ellos (22%) con necrosis fibrinoide en ovillo y proliferación extracapilar predominantemente celular. No se aprecian glomérulos esclerosados ni afectación intersticial. Inmunofluorescencia: negativa, excepto fibrinógeno en áreas de necrosis fibrinoide.



Fotografía 1 - Radiografía de Tórax: patrón alveolo-intersticial en 1/3 inferior de ambos pulmones.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La combinación de la determinación de ANCA por IFI y anti-MPO por ELISA se considera que tiene una especificidad del 99,4%¹ para vasculitis. Por ello el diagnóstico se centró en la búsqueda de posibles órganos afectados por una vasculitis² más que un diagnóstico diferencial clásico donde, dada una sintomatología o la afectación de un órgano, se descartan posibles causas. Las pruebas complementarias indicaban que aunque leve, estábamos ante la afectación típica de una vasculitis, lo que propició una biopsia renal diagnóstica y un BAL indicativo³⁻⁵. Se descartó por tanto un falso positivo para la técnica.

JUICIO CLÍNICO

Vasculitis necrotizante con afectación pulmonar y renal incipiente (hemorragia alveolar y micro-hematuria con proteinuria).

Tratamiento de inducción: 3 bolus de 1 gr de Metil Prednisolona en días consecutivos. Con mejora inmediata de todos los síntomas generales. Posteriormente prednisona 1 mg/kg/día, con pauta descendente al mes de inicio. Se añadieron 6 ciclos de Ciclofosfamida endovenosa (uno al mes), los dos primeros a 500 mg/m² y los 4 últimos a 750 mg/m² y posteriormente ácido micofenólico (desde 720 mg/12h iniciales hasta 180mg/12h 5 años después).

Seguimiento: La paciente se mantiene desde hace 5 años clínicamente asintomática, con niveles de Creatinina entre 0,5 y 0,8 mg/dl, proteinuria entre 0,2 y 0,5 gr/24h y Microhematuria entre 25-60 hematíes/campo. Los niveles de anti-MPO han ido descendiendo muy lentamente a lo largo de estos 5 años sin llegar nunca a negativizarse (último 27 UI/ml).

COMENTARIO FINAL

En este caso nos encontramos la presencia de anticuerpos anti-MPO a título alto en una paciente en un estadio muy inicial de Vasculitis, cuando apenas tenía síntomas y éstos eran muy inespecíficos. Posiblemente la indicación de realizar ANCA para descartar una enfermedad inflamatoria intestinal (EEI), aunque no justificada, le evitó las secuelas de una enfermedad grave. Las pruebas diagnósticas llevaron paulatinamente a la realización de estudios cada vez más agresivos que finalmente establecieron el diagnóstico.

Con la generalización de la determinación de ANCA para el diagnóstico de EEI, hemos detectado en nuestro laboratorio otros dos hallazgos casuales de anti-MPO positivos a título muy alto que sin embargo no tienen clínica, y no han evolucionado durante varios años. Se nos plantea, de forma recurrente, hasta dónde llegar con las pruebas diagnósticas agresivas (como Biopsia Renal o Broncoscopia), haciendo un difícil equilibrio entre riesgo-beneficio. En estos dos casos no se realizaron. Una cuarta paciente, que además presentaba una enfermedad de Graves, sí desarrolló a los dos meses una vasculitis. Precisamente en la enfermedad de Graves es frecuente la presencia de anti-MPO sin repercusión clínica⁶. Por lo que creemos no se pueden dar reglas fijas en el seguimiento de este tipo de hallazgos, más allá de una anamnesis detallada y pruebas diagnósticas orientadas y escalonadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol.* 2001 Jul; 28(7): 1584-90.

2. Hellmich B1, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, Jayne D, *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.
3. Watanabe T, Matsushita H, Uji M, Suzumura T, Nishida K, Hirata K. A case of interstitial pneumonia preceding microscopic polyangiitis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2007 Aug; 45(8): 615-20.
4. Vuotto F, Queyrel V, Lambert M, Morell-Dubois S, Launay D, Hachulla E, *et al.* MPO-ANCA related vasculitis presenting as chronic iron deficiency anemia due to paucisymptomatic intra-alveolar haemorrhage. *Rev Med Interne.* 2007 Jul; 28(7): 484-7.
5. Goto H, Ogura T, Takahasi H, Yoshiike Y, Watanuki Y, Iwasawa T, *et al.* A case of MPO-ANCA-related vasculitis with chronic alveolar hemorrhage. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2004 Mar; 42(3): 266-71.
6. Wada N, Mukai M, Kohno M, Notoya A, Ito T, Yoshioka N. Prevalence of serum anti-myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil and thiamazole. *Endocr J.* 2002 Jun; 49(3): 329-34.

AUTOANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR NMDA EN PACIENTE CON TERATOMA OVÁRICO

Tejeda Velarde Amalia¹, González Urrea Paula Beatriz², Moreno Hidalgo Miguel Ángel³, Carrasco Sayalero Ángela María⁴

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

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

³Doctor en Microbiología. Residente 2º año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

⁴Doctora en Farmacia. Especialista en Inmunología y Bioquímica. F.E.A. del Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Correspondencia: Amalia Tejeda Velarde.

Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Ramón y Cajal

Ctra. Colmenar Viejo Km 9,1 28034 Madrid

e-mail: amalia.tejeda@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) constituyen un grupo de enfermedades de origen autoinmunitario y que se asocian en muchos casos a un cáncer, conocido o no en el momento de la aparición de los síntomas neurológicos¹. Dichos síndromes pueden asociarse a la presencia en suero y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) de anticuerpos antineuronales contra antígenos del sistema nervioso expresados por el tumor². Dentro de los anticuerpos antineuronales podemos distinguir: aquéllos dirigidos frente antígenos intracelulares (anticuerpos anti-Hu, anti-Yo, anti-Ma2, anti-Ri, anti-anfifisina, anti-CV2) y los dirigidos frente antígenos de la superficie celular (anticuerpos anti-receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), anticuerpos contra el complejo proteico asociado a canales de potasio, LGI-1 y Caspr-2, anticuerpos anti-receptor de GABA, etc). Los anticuerpos intracelulares presentan una alta asociación con neoplasias malignas y su identificación puede permitir el diagnóstico de dicha neoplasia en una etapa temprana. Por el contrario, los anticuerpos frente antígenos de la superficie celular muestran una asociación débil con un tumor subyacente³.

Los anticuerpos contra el receptor NMDA presentan una asociación del 65% con teratoma de ovario⁴. Este es el caso de una mujer joven con encefalitis y teratoma ovárico, el cual fue diagnosticado por la identificación de los anticuerpos anti-receptor NMDA.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 17 años, natural de Ecuador, sin hábitos tóxicos ni enfermedades crónicas, inicia en octubre cefalea tensional y síndrome vertiginoso. Es tratada con Amitriptilina y Sulpiride durante dos semanas, mostrando buena respuesta terapéutica. Un mes y medio después comienza con flexión plantar izquierda, involuntaria y repetitiva de escasos minutos de duración, junto con sensación de torpeza en hemicara y brazo izquierdos. Consulta en Urgencias donde tuvo TC cerebral normal, por lo que se diagnostica de distonía de inicio tardío secundaria a Sulpiride, recibiendo como tratamiento Biperideno. Al quinto día comienza con delirio de persecución y agitación, por lo que se decide hospitalización en Neurología para estudio de hemidistonía izquierda y cuadro psicótico.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Al examen físico está hemodinámicamente estable y afebril, consciente, orientada, con lenguaje normal y tranquila. Pupilas isocóricas y fotorreactivas, movimientos oculomotores y pruebas cerebelosas normales. Sin nistagmus ni signos meníngeos. Fuerza de las cuatro extremidades y reflejos osteotendinosos normales. Sin alteraciones evidentes de la sensibilidad. En el hemicuerpo izquierdo presenta: contracción ocasional en comisura, leve temblor y dificultad en la extensión de la mano. En pie, de forma paroxística y de pocos segundos de duración, presenta flexión plantar involuntaria. No presenta otros movimientos anormales, bradicinesia, ni rigidez.

Evoluciona con empeoramiento del cuadro psicótico y distonía de las cuatro extremidades, junto a alteración del comportamiento y episodios de pérdida de contacto con el medio, requiriendo el uso de medicación antipsicótica. Se realizan varios electroencefalogramas que informan actividad globalmente lentificada, con abundante actividad delta bilateral de predominio derecho. Resonancia Magnética cerebral normal.

Los estudios de hemograma, hemostasia, glucemia, proteinemia, ceruloplasmina, función renal y hepática, iones, niveles de vitamina B12, ácido fólico, hormonas tiroideas y PTH fueron normales. Destaca la elevación del marcador tumoral CA-19-9 de 60 UI/mL (2-37 UI/mL). Los hemocultivos fueron negativos y el urocultivo positivo para *Escherichia coli*. Mantoux negativo. Serología negativa para VHB, VHC, VIH y Lúes. El resultado para inmunofenotipo en sangre periférica y la cuantificación de inmunoglobulinas séricas fueron normales, con ANA negativos.

En punción lumbar: LCR transparente como “agua de roca”. Microbiología negativa. Citología discretamente hemática, sin componente inflamatorio ni neoplásico: hematíes: 45/ μ L (0/ μ L), leucocitos: 7/mL (0-5/ μ L), glucosa: 59 mg/dL (40-70 mg/dL), proteínas: 21 mg/dL (10-30 mg/dL), albúmina: 11,5 mg/dL (10-30 mg/dL), adenosindeaminasa (ADA) <2 UI/L (0-9 UI/L), IgG: 2,03

mg/dL (0,48-5,86 mg/dL), IgA: 0,19 mg/dL (<0,7 mg/dL), IgM: 0,02 mg/dL (<0,8 mg/dL), Índice de IgG: 0,58 (0-0,7), Índice de albúmina: 2,67 (0-5,7), compatible con barrera hematoencefálica intacta.

Por inmunofluorescencia indirecta (IFI) de LCR sin diluir presenta un patrón compatible para anticuerpos anti-receptor NMDA en cerebelo e hipocampo (**Figura 1**) y se confirma su positividad en células transfectadas (**Figura 2 A**). En suero diluido 1:10 también se observa por IFI el mismo patrón, así como su reactividad frente a células transfectadas con el receptor NMDA (**Figura 2 B**). Se realiza un TC body para localizar un posible tumor en el contexto de Encefalitis Autoinmune con manifestación paraneoplásica, objetivándose lesiones sugerentes de teratoma ovárico bilateral. En espera de la cirugía, recibe siete ciclos de inmunoglobulina endovenosa a dosis sustitutiva (25g/día), seguido de metilprednisolona 1g/día por 5 días, sin mejoría clínica. Por ello recibe seis sesiones de plasmáferesis, manteniendo la positividad para los anticuerpos anti-receptor NMDA, con leve mejoría neurológica, estando más tranquila y con periodos de lucidez. Tras exéresis tumoral por vía laparoscópica, continúa con plasmáferesis y estabilidad neurológica.

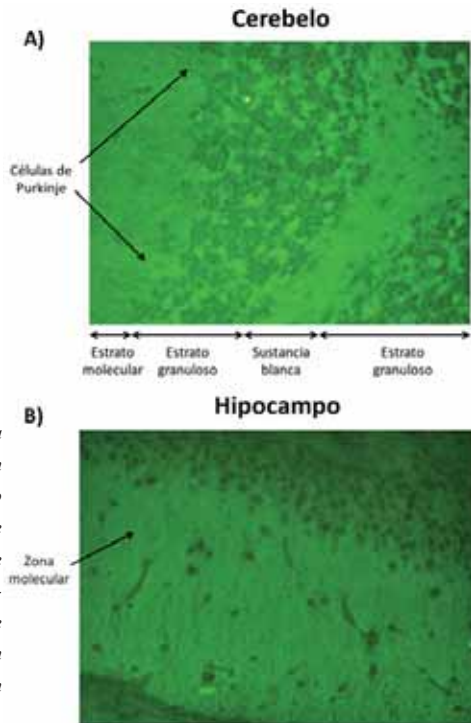


Figura 1 - Imágenes de inmunofluorescencia indirecta (IFI) realizadas con el Kit Euroimmun Glutamate Receptor Mosaic y suero o líquido cefalorraquídeo de la paciente. A) Tejido de cerebelo de rata que muestra un patrón sugerente de anticuerpos anti-receptor NMDA con fluorescencia en el estrato granuloso. B) Tejido de hipocampo de rata en el que se observa un patrón sugerente de anticuerpos anti-receptor NMDA con fluorescencia en la zona molecular.

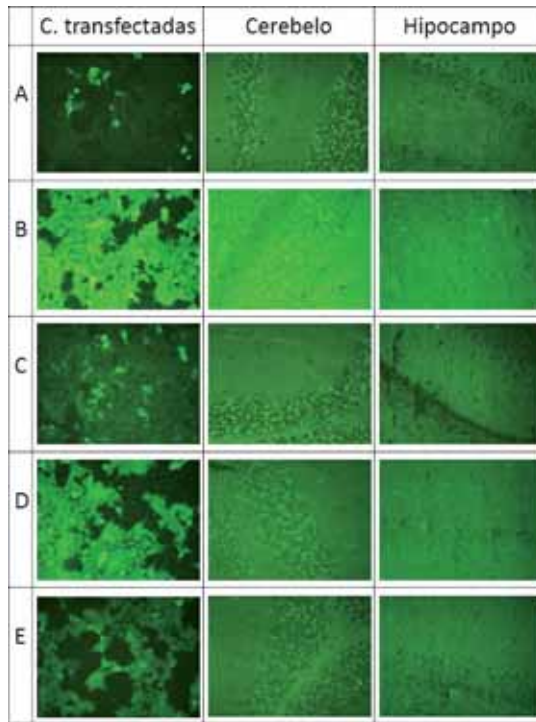


Figura 2 - Imágenes de inmunofluorescencia indirecta (IFI) obtenidas con el Kit Euroimmun Glutamate Receptor Mosaic y suero o líquido cefalorraquídeo (LCR) de la paciente antes y después de la plasmaféresis. Tanto en las células transfectadas, como en el hipocampo y el cerebelo se observa un patrón que sugiere la presencia de anticuerpos anti-receptor NMDA. A) LCR sin diluir recogido antes de la plasmaféresis. B) Suero diluido 1:10 obtenido antes de la plasmaféresis. C) LCR sin diluir puncionado después de la plasmaféresis. D) Suero diluido 1:10 recogido después de la plasmaféresis. E) Suero diluido 1:40 obtenido después de la plasmaféresis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se plantean los siguientes diagnósticos diferenciales y se inician los estudios en el siguiente orden: encefalitis viral, encefalitis autoinmune, enfermedades neurodegenerativas como Enfermedad de Wilson, neuroacantosis, neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa, neurosífilis congénita y mutación de DYT 1 en la distonía generalizada primaria.

JUICIO CLÍNICO

Encefalitis Límbica Autoinmune por anticuerpos anti receptor NMDA.

COMENTARIO FINAL

En la encefalitis por anticuerpos anti-receptor NMDA, dichos anticuerpos se detectan en el LCR y en ocasiones también pueden aparecer en el suero de los pacientes. La presencia de estos anticuerpos en el LCR sugiere su síntesis intratecal, puesto que los estudios de integridad de la barrera hematoencefálica muestran que ésta se encuentra intacta⁵. Por ello, su ausencia en suero no descarta su presencia en LCR. Sin embargo, en la encefalitis por anticuerpos anti-receptor NMDA asociada a una neoplasia, los pacientes presentan estos anticuerpos también en el suero; corroborándose la teoría de que el tumor estimula al sistema inmunológico⁶. Además, la respuesta inmune precede a la aparición de los síntomas neurológicos y al hallazgo del tumor¹.

Los cambios en el tiempo de la titulación de los anticuerpos anti-receptor NMDA, especialmente en LCR, se correlacionan con el estado clínico⁶. Así, las mejorías suelen coexistir con bajadas de la titulación; mientras que en las recaídas se observa un aumento. En el caso de los pacientes con tumores sistémicos, como nuestra paciente, puede haber una mejoría de los síntomas neurológicos tras la plasmaféresis, aunque los anticuerpos siguen estando presentes en el LCR, como se observa en las imágenes de IFI (**Figura 2 C, D, E**).

Por último, el número de anticuerpos anti-receptor NMDA no desciende significativamente hasta meses después de la extirpación del tumor⁶. Sin embargo, la presencia de estos anticuerpos puede no llegar a negativizarse totalmente, por lo que se aconseja hacer revisiones cada cierto tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rojas-Marcos I. ¿Cuándo sospechar y qué pruebas realizar en los síndromes neurológicos paraneoplásicos? *Jano*. 2008; 1710: 10-6.
2. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Current opinion Neurology*. 2012; 25 (6): 795-801.
3. Gozzard P, Maddison P. Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes?. *Practical Neurology*. 2010; 10: 260-70.

4. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurology*. 2008; 7: 327-40.
5. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, *et al*. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurology*. 2008; 7: 1091-8.
6. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, *et al*. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurology*. 2014; 13: 167-77.

ENFERMEDAD CELÍACA CON AUSENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-TRANSGLUTAMINASA Y ANTI ENDOMISIO

Peña Casas AM¹, Ocaña Pérez E², Pérez Parras A³, Ramos Pleguezuelos FM⁴

¹Peña Casas Ana M^a. Licenciada en Medicina. Especialidad Análisis Clínicos. Residente 4º año. UGC Laboratorios y Alergia. Área Inmunología. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. anacs@hotmail.com.

²Ocaña Pérez Esther. Licenciado en Bioquímica. Doctora por la Universidad de Cádiz. Especialidad Inmunología. Facultativo especialista de área. UGC Laboratorios y Alergia del Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. eocanap@gmail.com

³Pérez Parras Aurora. Licenciada en Medicina. Especialidad Pediatría. Facultativo Especialista de Área. UGC Pediatría del Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

⁴Ramos Pleguezuelos Francisco Manuel. Licenciado en Medicina. Especialidad Anatomía Patológica. Facultativo Especialista de Área. UGC Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. patologiafmrp@gmail.com.

Correspondencia: Esther Ocaña Pérez.

*Dirección del centro de trabajo: Avd. Ejército Español nº10 C.P.23007 Jaén
eocanap@gmail.com*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es un desorden sistémico con base inmunológica causado por la ingesta de gluten y otras proteínas similares que afecta a personas con predisposición genética. Se caracteriza por la presencia de una variedad de manifestaciones clínicas dependientes de gluten, anticuerpos específicos de EC, haplotipos HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8 y enteropatía. Los anticuerpos específicos son los autoanticuerpos anti-transglutaminasa tisular (A-tTG), los anticuerpos anti-endomisio (A-EMA) y los anticuerpos anti-péptidos deaminados de gliadina (A-DGP). Las nuevas recomendaciones de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) recomiendan, únicamente en casos muy concretos y en atención especializada, que ante la presencia de síntomas muy sugestivos con serología francamente positiva (A-tTG 10 veces el valor límite de la normalidad, verificados por A-EMA, realizados en otra muestra diferente) y susceptibilidad genética demostrada (HLA DQ2 y/o DQ8 positivos) se puede retirar el gluten de la dieta sin necesidad de realizar una biopsia intestinal. De acuerdo con estas recomendaciones la ausencia de anticuerpos A-tTG implica un diagnóstico poco probable de EC, aunque hay algunas situaciones especiales que hay que considerar, entre ellas los niños menores de 2-3 años, en los que la sensibilidad de los A-tTG es menor, y se recomienda realizar la determinación de A-DGP. Presentamos el caso de una lactante de 18 meses de edad, diagnosticada de EC con ausencia de

A-tTG y A-EMA, y presencia de A-DGP. La importancia del caso radica en la importancia de incluir la cuantificación de A-DGP en los algoritmos de estudio serológico de EC en pacientes menores de 2 años.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Lactante de 14 meses de edad que presenta fallo de medro, y presencia de heces blandas que parece coincidir con la introducción de gluten en la dieta. Ante la sospecha de EC se solicita determinación de A-tTG, siendo el resultado negativo (0,4 UI/ml). Ante el resultado obtenido, se deriva a la paciente a la consulta pediátrica de enfermedades digestivas para su valoración. A la exploración física, la paciente presenta bajo percentil de peso y talla, con abdomen distendido y depresible. El cuadro es clínicamente compatible con EC, por lo que se solicita estudio serológico y genético de EC al laboratorio de Inmunología. Al tratarse de una lactante menor de 3 años, se realiza determinación de A-tTG, A-EMA y A-DGPA de isotipo IgA, detectándose únicamente niveles muy elevados de A-DGPA (>100 UI/ml). El estudio genético mostró la presencia del marcador HLA DQB1*02/DQA1*0501 asociado a EC. Para confirmar el diagnóstico se realizó biopsia de 1ª y 2ª porción del duodeno, observándose atrofia vellositaria severa con duodenitis crónica, compatible con el diagnóstico de EC, por lo que se instauró dieta sin gluten. La paciente ha presentado mejoría clínica y continúa en revisiones periódicas en la consulta pediátrica de enfermedades digestivas.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración física:

Peso 6,700 Kg (<percentil 3).

Talla 71 cm (<percentil 10).

Abdomen distendido, depresible y timpanizado sin masas apreciables y típicas bolsas de tabaco en nalgas.

Pruebas bioquímicas: Hemograma y parámetros bioquímicos sin alteraciones de interés.

Estudio inmunológico:

IgG; 595 mg/dl (700-1600). IgA; 79 mg/dl (70-400). IgM; 71 mg/dl (40-230).

IgE; 5,1 mg/dl. IgE específica leche de vaca; 0,04 UI/ml (<0,35 UI/ml).

A-tTG IgA; 0,84 U/ml (0-10).

A-EMA IgA: Negativo (**Figura 1**).

Figura 1 - Inmunofluorescencia indirecta sobre esófago de mono. No se detectan anticuerpos anti-endomisio



A-DGP IgA: >100 UI/ml (0-10).

Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo: Negativos.

Anticuerpos anti-*Sacharomyces cerevisiae* IgA: Negativos.

Anticuerpos anti-*Sacharomyces cerevisiae* IgG: Negativos.

Estudio genético: La paciente presenta el marcador genético DRB1*03/DQB1*02/DQA1*0501.

Biopsia intestinal: Se realiza gastroscopia con la toma de dos biopsias de la 1ª y 2ª porción del duodeno. En ambas biopsias se observa atrofia vellositaria severa con duodenitis crónica, compatible con el diagnóstico de EC (**Figura 2**).

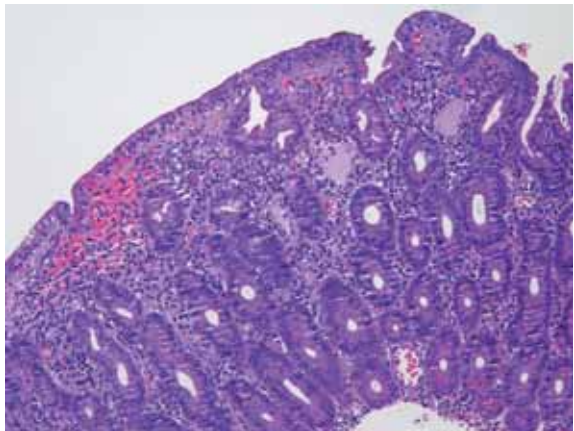


Figura 2 - Estudio anatomopatológico de biopsia de duodeno. Linfocitosis linfoplasmocitaria con pérdida de la arquitectura vellositaria con aplanamiento total de la superficie.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Alergia a proteínas de leche de vaca, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de malabsorción.

JUICIO CLÍNICO

Se presenta un caso de EC, con confirmación histológica, y presencia de heterodímero HLA DQ2, con presencia de A-DGP IgA como único marcador serológico de EC.

COMENTARIO FINAL

Las recientes Guías propuestas por la ESPGHAN en enero del 2012 teniendo en cuenta los nuevos conocimientos y evidencias disponibles, plantean una revisión del concepto de EC. El primer cambio importante está en el mismo concepto de EC, en la que por primera vez se considera una enfermedad sistémica en individuos genéticamente predispuestos. Establece dos grandes grupos de pacientes, sintomáticos y asintomáticos o de riesgo, con diferente estrategia diagnóstica en cada uno de ellos y delimita el valor diagnóstico de las diferentes pruebas serológicas y de los marcadores genéticos. Además posibilita por primera vez que en algunos casos bien definidos pueda, a criterio del gastroenterólogo pediátrico, obviarse la biopsia intestinal. Respecto a los anticuerpos, establece a los A-EMA como anticuerpos de referencia siendo los que presentan mayor especificidad, y los anticuerpos A-tTG, aunque a títulos altos presentan una gran especificidad, a títulos bajos pueden aparecer en otras patologías por lo que deben ser confirmados con los A-EMA. Los anticuerpos A-DGP no son útiles para el diagnóstico de EC, pero sí que se recomienda su determinación en pacientes con sospecha clínica de EC, en los que los A-tTG y A-EMA son negativos, especialmente en niños menores de dos años donde la sensibilidad es más alta. En esta guía no se recomienda la utilización de los anticuerpos anti-gliadina (tradicionales) para el diagnóstico por su baja sensibilidad. Por lo tanto, la edad de los pacientes es un dato importante a tener en cuenta por los laboratorios de Inmunología y por las unidades peticionarias cuando se solicita un estudio serológico de EC, de tal forma que el algoritmo de estudio debe incluir los A-DGP en niños menores de dos años. En esta última revisión también se le da gran importancia al estudio genético de los genes HLA clase II. El estudio genético tiene un alto valor predictivo negativo, de tal forma que la ausencia de HLA-DQ2/HLA-DQ8 permite excluir la EC con un 99% de certeza. Su utilización permitirá excluir del diagnóstico a otros miembros de la familia susceptibles de padecer la enfermedad, estudiar a pacientes con alta sospecha clínica, serología negativa y biopsia

sólo con cambios infiltrativos. En este caso, el diagnóstico de EC se retrasó porque en un primer estudio solamente se realizó la determinación de A-tTG, que fueron negativos. Posteriormente, la persistencia de la sintomatología clínica y el estudio completo de autoanticuerpos asociados a EC, con positividad para los A-DGP y la presencia del marcador genético DQB1*02/DQA1*0501 permitió reorientar el diagnóstico de EC, que fue finalmente confirmado con la biopsia intestinal, permitiendo instaurar dieta sin gluten con la mejoría clínica de la paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, *et al.* ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan; 54(1): 136-60.
2. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology.* 2005; 128(4 Suppl 1): S47-51.
3. Li M, Yu L, Tiberti C, Bonamico M, Taki I, Miao D, *et al.* A report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 154-63.
4. Vecsei A, Arenz T, Heilig G, Arenz S, Bufler P, Koletzko S, *et al.* Influence of age and genetic risk on anti-tissue transglutaminase IgA titers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 48: 544-9.
5. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31: 73-81.
6. Agardh D. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptide and tissue transglutaminase for the identification of childhood celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 1276-81.
7. Prause C, Ritter M, Probst C, Daehnrich C, Schlumberger W, Komorowski L, *et al.* Antibodies against deamidated gliadin as new and accurate biomarkers of childhood coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 49: 52-8.

8. Liu E, Li M, Emery L, Taki I, Barriga K, Tiberti C, *et al.* Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45: 293–300.
9. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. SANIDAD 2008. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. NIPO: 351-08-086-X.
10. Richter T, Bossuyt X, Vermeersch P, Uhlig HH, Stern M, Hauer A, *et al.* Determination of IgG and IgA antibodies against native gliadin is not helpful for the diagnosis of celiac disease in children up to 2 years old. *JPGN.* 2012; 55: 21-5.
11. Alessio MG, Tonutti E, Brusca I, Radice A, Licini L, Sonzogni A, *et al.* Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and Histological finding in Celiac Disease. *JPGN.* 2012; 55: 44-9.

PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-YO ASOCIADOS A METÁSTASIS PULMONARES DE UN TUMOR PRIMARIO DE MAMA NO DIAGNOSTICADO

Aceituno Azaustre M^a Isabel¹, Muñoz Colmenero AU², Ocaña Pérez E³

¹Aceituno Azaustre M^a Isabel. Licenciada en Medicina. Especialidad Análisis Clínicos. Residente 3^o año. UGC Laboratorios y Alergia. Área Inmunología. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. aceitunoazaustre@gmail.com.

²Muñoz Colmenero Aurora U. Licenciada en Farmacia. Especialidad Análisis Clínicos. Facultativa especialista de área. Laboratorio Hospital de Alta Resolución Sierra de Segura. Jaén. aurora_mc82@hotmail.com

³Ocaña Pérez Esther. Licenciado en Bioquímica. Doctora por la Universidad de Cádiz. Especialidad Inmunología. Facultativo especialista de área. UGC Laboratorios y Alergia del Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. eocanap@gmail.com

Correspondencia: Esther Ocaña Pérez.

Dirección del centro de trabajo: Avd. Ejército Español nº10 C.P.23007 Jaén
eocanap@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP) es un síndrome paraneoplásico (SPN) poco frecuente, se ha estimado que 0,01% de todos los pacientes con cáncer sufren un fenómeno paraneoplásico. Se han descrito gran cantidad de SPN neurológicos que pueden afectar cualquier porción del sistema nervioso. Las tres más frecuentes son síndrome de Lambert-Eaton (60%), DCP (50%) y opsoclono-mioclono (50% en niños y 20% en adultos). Las neoplasias que con más frecuencia se han relacionado a SPN neurológicos son: cáncer de células pequeñas de pulmón, mama, ginecológicos y linfoma. La mayoría de los SPN neurológicos se asocian a respuestas inmunológicas contra antígenos tumorales que son idénticos a antígenos neuronales (antígenos onconeuronales). Los anticuerpos más conocidos están asociados a enfermedades neurológicas paraneoplásicas (anticuerpos anti-Hu, Yo, Ri, anifisina, Tr, CV2 y Ta). Algunos de estos anticuerpos son específicos para ciertos tipos de cáncer o síndromes neurológicos y son herramientas de diagnóstico de gran utilidad para el clínico. Presentamos el caso de una mujer diagnosticada de DCP con anticuerpos anti-Yo en el contexto de lesiones metastásicas pulmonares de un posible tumor primario de mama.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 64 años que acude a Urgencias con dolor costal izquierdo, tos sin expectoración, sensación de ruidos respiratorios y disnea de una semana de evolución de intensidad creciente. Meses

anteriores acude en varias ocasiones a Urgencias por mareo y malestar general. En la exploración física destaca saturación O₂ basal, 94%; frecuencia cardíaca 86 lpm; tensión arterial 100/70 mmHg. Auscultación cardíaca normal y auscultación con murmullo vesicular disminuido con abundantes roncus bilaterales. Abdomen sin alteraciones, afebril. Se ingresa en planta de Neumología para completar estudio. En la analítica destacan niveles aumentados de CA 125, 895 U/mL (<35) y CA15.3, 306,8 U/mL (<25). En el TC de tórax destaca la presencia de múltiples adenopatías y se visualizan masas pulmonares de aproximadamente 4 cm localizadas en parénquima pulmonar de lóbulo superior derecho y lóbulo inferior izquierdo, así como formaciones nodulares de menor tamaño visibles en ambos hemitórax. Ante estos hallazgos se realiza biopsia mediante fibrobroncoscopia de las masas pulmonares. Los resultados inmunohistoquímicos fueron compatibles con la presencia de tumor de probable origen metastásico mamario. Dos meses después, la paciente fue ingresada al presentar episodios sincopales, disnea, náuseas, vómitos, ataxia y marcha inestable. La resonancia magnética craneal fue normal, descartando metástasis cerebrales. Se solicitó el análisis de anticuerpos antineuronales por sospecha de SPN, que resultó positivo para anticuerpos anti-Yo, confirmando la sospecha clínica de DCP.

La paciente recibió tratamiento con inmunoglobulinas por vía intravenosa a dosis altas junto con el tratamiento del tumor (quimioterapia), permaneciendo estable con resolución parcial de los síntomas neurológicos.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Marcadores tumorales: Se obtuvieron resultados negativos de antígeno carcinoembrionario (CEA) 1,2 ng/ml (0-5) y CA19.9 2,82 U/ml. Los marcadores tumorales CA 125, 895 U/mL (<35) y CA15.3, 306,8 U/mL (<25) se encontraban elevados.

Estudio bioquímico: Los estudios de hemograma, bioquímica general, sedimento urinario, coagulación y tiroides dieron resultados normales.

Autoanticuerpos: ANA positivo patrón moteado 1/1280, con presencia de Ac. anti-Ro52, en seguimiento previo por Reumatología por artralgias. Estudio de anticuerpos antineuronales mediante inmunofluorescencia indirecta sobre cerebelo de mono (**Figura 1**) y dot blot con presencia de anticuerpos anti-Yo (**Figura 2**).

TC torácico: Se evidenció masas pulmonares de unos 4 cm localizadas en lóbulos superior derecho e inferior izquierdo, así como formaciones nodulares de menor tamaño en ambos hemitórax.

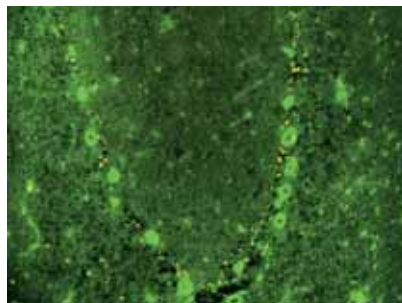


Figura 1 - Inmunofluorescencia indirecta sobre cerebelo de mono. Se detecta tinción citoplasmática de las células de Purkinje compatible con la presencia de Ac. anti-Yo.



Figura 2 - Dot blot anticuerpos anti neuronales (Euroline-Euroimmun). Se detecta reacción frente al antígeno recombinante anti-Yo (CDR62).

Inmunohistoquímica: El estudio inmunohistoquímico revela la presencia de celularidad con resultado negativo para TTF-1, Cromogranina, y Citoqueratina de alto peso molecular y positiva para Receptores de Estrógenos (RE) y para GCDFP15, marcadores altamente específicos de tumor mamario, lo que orienta hacia un probable origen metastásico del tumor, probablemente de origen mamario (aunque existe un bajo porcentaje de tumores primarios de pulmón que tiñen para RE y que pueden ser negativos para TTF-1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La evolución del síndrome cerebeloso orientó a investigar causas subagudas descartando causas metabólicas, tóxicas, hipóxicas, vasculares y tumorales.

JUICIO CLÍNICO

Se trata de un caso de DCP, relacionada con anticuerpos antineuronales anti-Yo, asociada a lesiones metastásicas pulmonares. Tanto los resultados inmunohistoquímicos como la presencia de anticuerpos anti-Yo, que se detectan principalmente en cáncer de mama y ginecológicos, apoyan la presencia de un tumor primario mamario.

COMENTARIO FINAL

La DCP es un síndrome neurológico poco frecuente, con una incidencia escasa (<1% de los tumores). Se desarrolla en el curso de semanas a meses y en más de la mitad de los casos, precede meses o años a los síntomas del tumor, con menos frecuencia alerta sobre la recurrencia del cáncer o se presenta en una neoplasia conocida, como fue en este caso, aunque la paciente refería cuadros de mareos e inestabilidad varios meses anteriores al diagnóstico. La DCP se relaciona principalmente con tumores ginecológicos, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas y con linfoma Hodgkin (LH). Estos pacientes casi siempre presentan anticuerpos anti-Yo y en la mayoría de las ocasiones el síntoma inicial es la ataxia. En este caso, la DCP se relacionó con un carcinoma de pulmón indiferenciado, con unas características inmunohistoquímicas atípicas (TTF1 negativo, RE positivo), que en un principio orientaron hacia lesiones metastásicas de un tumor primario posiblemente de mama.

La importancia de los SPN no radica en su frecuencia, sino en el hecho de que su adecuado diagnóstico puede permitir identificar un tumor pequeño y potencialmente curable, en el caso de que el cuadro neurológico preceda al diagnóstico del tumor o incluso puede proporcionar información sobre la naturaleza del tumor. En este caso la presencia de la DCP asociada a anticuerpos anti-Yo, no precedió al tumor como ocurre en la mayoría de los casos, sino que apareció dos meses después al diagnóstico del tumor, aunque previamente la paciente había referido cuadros de mareos de repetición no filiados. La presencia de anticuerpos anti-Yo, además de confirmar el diagnóstico de DCP, también podría apoyar los resultados inmunohistoquímicos de un posible origen mamario de las lesiones tumorales pulmonares, los anticuerpos anti-Yo se han encontrado principalmente en mujeres asociados a cáncer de mama y ovario, y tan sólo se han descrito 3 casos asociados a cáncer de pulmón no microcítico, aunque por la situación clínica de la paciente no se ha llegado a confirmar el origen del tumor primario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Eng J Med*. 2003; 349: 1543-54.
2. Posner JB. Paraneoplastic syndromes. *Rev Neurol (Paris)*. 2002; 158: 899-906.
3. Bataller L, Dalmau J. Anticuerpos antineuronales y síndromes neurológicos paraneoplásicos. *Neurología*. 2002; (17) 2: 85-96.

4. Dalmau J, González RG, Lerwill MF. Case 4-2007: a 56-year-old woman with rapidly progressive vertigo and ataxia. *N Engl J Med*. 2007; 356: 612-20.
5. Bonakis A, Papageorgiou SG, Mandellos D, Galani E, Kalfakis N. Acute onset paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurooncol*. 2007; 84: 329-30.
6. Pozos López J, Venzor Castellanos J, Contreras Cabrera J, Arellano Bernal R, Castro Martínez E. Degeneración cerebelosa paraneoplásica con anticuerpos anti-Yo asociadas a cáncer de mama con sobreexpresión de HER2/neu. *GAMO*. 2009; 8(6): 223-8.
7. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, René R, Honnorat J, Broet P, *et al*. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68: 479-82.
8. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, René R, Delattre JY, Ramón JM, *et al*. Long term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology*. 2000; 55: 713-5.
9. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, *et al*. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 1135-40.
10. Hasadsri L, Lee J, Wang BH, Yekkirala L, Wang M. Anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration in a man with large cell cancer of the lung. *Case Rep Neurol Med*. 2013; 2013: 725936.

PLEURITIS LÚPICA CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-NUCLEARES EN LÍQUIDO PLEURAL

Miró Cañis Silvia¹, Oviedo del Águila Esther², Amengual Guedán M^a José³, Delgado de la Poza Juan Francisco⁴

¹Licenciada en Farmacia. Residente 4º año Análisis clínicos. Laboratorio UDIAT-CD. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

²Licenciada en Medicina. Residente de 5º año de Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

³Dra. en Farmacia. Especialista en Inmunología. Sección de Inmunología. Laboratorio UDIAT-CD. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

⁴Licenciado en Medicina. Sección de Inmunología. Laboratorio UDIAT-CD. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

Correspondencia: MJ Amengual. Laboratorio Inmunología. UDIAT-CD. Corporació Sanitària Parc Taulí. Parc Taulí s/n. 08208 Sabadell. Barcelona (SPAIN). mjamengual@tauli.cat.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 78 años, que ingresa en el servicio de MIA (Medicina Interna de Agudos) para estudio de dolor abdominal de 3 años de evolución empeorando el último año. No refiere alteraciones del ritmo deposicional ni fiebre. Se han realizado varios estudios atribuyéndose el dolor a sigmoiditis inespecífica. Ahora presenta agudización del cuadro acompañado de síntomas generales (astenia, anorexia, náuseas).

A las 48h del ingreso en MIA la paciente presenta fiebre de 38°C y empeoramiento clínico progresivo. Tras realizar una primera valoración del caso, se orienta como posible bacteriemia secundaria a sigmoiditis. Se inicia tratamiento empírico con antibiótico y soporte fluidoterapia. A pesar de todo la paciente presenta empeoramiento del estado clínico con tendencia a la somnolencia, persistencia de fiebre e insuficiencia respiratoria aguda por lo que ingresa en la UCI para intubación orotraqueal (IOT).

Antecedentes patológicos:

La paciente no tiene hábitos tóxicos. Es hipertensa de larga evolución, sin cardiopatía conocida ni nefropatía. Refiere artralgias en manos y pies, sin signos inflamatorios claros, de 1 año de evolución. Niega fenómeno de Raynaud. No neumopatía conocida. Refiere historia de 8 años de evolución de dolor abdominal de predominio hipogastrio con varios estudios radiológicos, endoscópicos y anatómopatológicos que han motivado varios ingresos atribuyéndose el cuadro a sigmoiditis inespecífica.

Hematología	Bioquímica	Inmunología
Leucocitos: 1760 cél/μL (400-1100)	Glucosa: 137 mg /dl (70-110)	Complemento C3: 57,4 mg /dl (90-180)
Neutrófilos: 93%	Creatinina: 0,79 mg/dl (0,5-0,9)	Complemento C4: 21,3 mg /dl (10-40)
	Urea: 53 mg/dl (10-50)	
	Sodio: 132 mEq/L (136-145)	
	Potasio: 3,2 mEq/L (3,5-5)	
	Proteínas totales: 50 (66-87)	
Hemoglobina: 100 g/L	GOT/AST: 73 U/L (<32)	Factor reumatoide: 43,4 UI/ml (<30)
	GPT/ALT: 24 U/L (10-31)	
Plaquetas: 310.000 cél/μl	Acido láctico: 12,4 mg/dl (5,7-22)	PCR: 5,10 mg/dl (<0.5)
VSG: 78 mm 1ª hora	Cortisol: 42 μg/dl (6,2-19,4)	
	Vitamina B12: 292 pg/ml (197-866)	
	Ácido fólico sérico: 3,3 ng/ml (2-9,1)	
	Ferritina: 2008 ng/ml (15-150)	

Tabla 1 - Resultados analíticos generales de la paciente.

Serologías	Autoinmunidad
Antígeno superficie VHB: (-)	Ac anti-DNA (IFI sobre <i>Crithidia luciliae</i>): > 1/640
Ac anti-VHC: (-)	Ac anti-nucleares en suero (IFI sobre HEp-2): >1/640
	Patrón homogéneo
Ac Anti-HIV+ Ag p24: (-)	Ac anti-músculo liso: <1/40
Ac anti-CMV: IgG (+), IgM (-)	Ac anti-mitocondriales: <1/40
Paul Bunnell: (-)	Ac anti-células parietales: <1/40
Ac anti-VEB: IgG (+), IgM (-)	Ac anti-dsDNA: 545 UI/ml
Ac anti- parvovirus B19: IgG (+),	Ac anti-RNP: (-)
Ig M (-)	Ac anti-Sm: (-)
	Ac anti-SSA/Ro: (-)
	Ac anti-SSB/La: (-)
	Ac anti.citoplasma neutrófilo (IFI): (-)
	Ac anti-MPO: (-)

Tabla 2 - Resultados de la serología infecciosa y autoinmune de la paciente.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

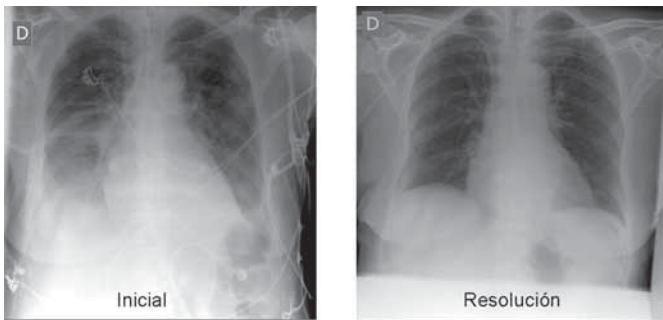
A su ingreso en UCI destaca soplo sistólico foco mitral, tonos cardíacos rítmicos, sin edemas en extremidades inferiores, roncus abundantes bilaterales, con abdomen sin signos de irritación peritoneal ni palpación de masas ni megalías. Resto sin alteraciones específicas.

Pruebas de laboratorio: Se realizaron las siguientes determinaciones: hemograma, velocidad de sedimentación globular (VSG), perfil bioquímico, factor reumatoide (FR), proteína C reactiva (PCR), espectro electroforético de proteínas, serologías víricas a Hepatitis B (VHB), Hepatitis

C (VHC), Inmunodeficiencia humana (VIH), Citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr (VEB), Parvovirus B19, complemento, estudio autoinmune que incluía las determinaciones de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), anticuerpos anti-dsDNA, anticuerpos anti-ENAS (anti-RNP, anti-Sm, antiSSA/Ro, anti-SSB/La). También se valoró el cortisol y la función tiroidea (**Tablas 1 y 2**).

TC abdominal: discreta banda de líquido pleural bilateral con mínimo colapso parenquimatoso en las bases. Mínima banda de líquido pericárdico. Engrosamiento mural de un segmento largo del sigma con afectación de la grasa subyacente sugestivo de sigmoiditis.

Rx tórax: Inicialmente, se observa derrame pleural bilateral. En controles radiológicos posteriores aparece empeoramiento del derrame pleural bilateral con infiltrados alveolares (**Fotografía 1**).



Fotografía 1 - Radiografía de tórax en la que se observa el derrame pleural bilateral con infiltrados alveolares (Inicial). Éstos desaparecen después del tratamiento con corticoides (Resolución).

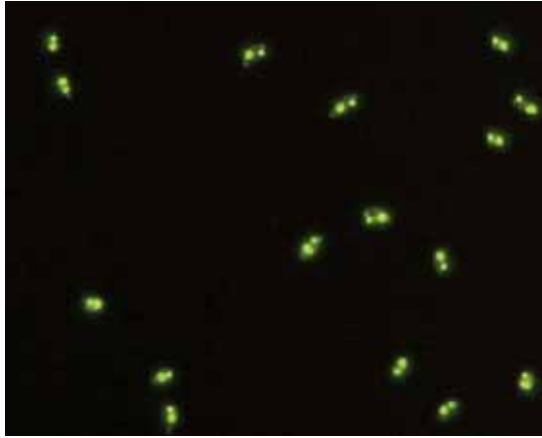
Fibrobroncoscopia (FBC): morfológicamente normal con escasas secreciones blanquecinas.

Fibrocolonoscopia: segmento de 3-4 cm de mucosa irregular y erosionada, friable, muy sugestiva de isquemia en fase de resolución.

BQ Toracocentesis: Exudado no infectado con ADA 21 U/L (6,8-18,2) LDH 144 U/L (135-214).

Microbiología: se realizaron 6 hemocultivos: 2 fueron positivos para *E. coli* multisensible. Los cultivos de orina y muestras de la FBC fueron negativos.

Autoinmunidad en líquido pleural: ANA >1/640 con Patrón homogéneo, anti-dsDNA 3748 UI/ml y >1/640 por IFI sobre *Crithidia luciliae* (**Fotografía 2**).



Fotografía 2 - IFI sobre Crithidia luciliae realizada con el líquido pleural obtenido por toracocentesis (dil 1/10, 400x).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Bacteriemia secundaria a sigmoiditis.

Proceso tumoral.

Enfermedad autoinmune.

JUICIO CLÍNICO

Inicialmente se orientó el caso como un cuadro de sepsis abdominal con distrés respiratorio secundario. Se inició tratamiento antibiótico y soporte ventilatorio pero la paciente continuó sin presentar mejoría, con aparición de más infiltrados alveolares sobre el derrame pleural bilateral. Se realizó FBC que mostró escasas secreciones blanquecinas (se descartó infección respiratoria).

Se realizó toracocentesis que muestra exudado no infectado, con ANA y anti-dsDNA positivos, a títulos muy elevados ($>1/640$ y 3748 UI/ml respectivamente).

También se detectaron ANA y anti-dsDNA positivos en el suero de la paciente, a títulos elevados. Por tanto, por historia de artralgias (posible artritis), neumonitis lúpica con líquido pleural y suero con ANA y anti-dsDNA positivos, leucopenia y sospecha de vasculitis intestinal se orienta como lupus eritematoso sistémico (LES).

Se inicia tratamiento con Glucocorticoides a dosis de 1 mg/kg/día, presentando una evolución favorable, pudiendo la paciente ser extubada y dada de alta finalmente.

COMENTARIO FINAL

Se presenta un caso de pleuritis lúpica, en el que los datos iniciales hicieron realizar un abordaje desde la vertiente infecciosa. Una vez descartada la posible infección, y al no observarse radiológicamente ningún indicio de proceso tumoral, se estudió la posible causa autoinmune. La clínica de la paciente, junto con las pruebas inmunológicas permitió realizar el diagnóstico de posible LES¹. La detección de ANA positivos en líquido pleural ha sido fundamental para diagnosticar a la paciente, debido a la alta sensibilidad y especificidad observadas de esta determinación para pleuritis en LES (sensibilidad=91,67-100%, especificidad=83,3-94%)²⁻⁴, sobre todo respecto a posible causa infecciosa, y específicamente, por la presencia de ac anti-dsDNA. Ello permitió un tratamiento adecuado al proceso patológico con glucocorticoides y finalmente, la recuperación clínica de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, *et al.* Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthr Rheum.* 2012; 64: 2677-86.
2. Porcel JM, Ordi-Ros J, Esquerda A, Vives M, Madroñero AB, Bielsa S, *et al.* Antinuclear antibody testing in pleural fluid for the diagnosis of lupus pleuritis. *Lupus.* 2007; 16: 25–7.
3. Toworakul C, Kasitanon N, Sukitawut W, Wichinun R, Louthrenoo W. Usefulness of pleural effusion antinuclear antibodies in the diagnosis of lupus pleuritis. *Lupus.* 2011; 20: 1042-6.
4. Allen D, Fischer A, Bshouty Z, Robinson DB, Peschken CA, Hitchon C, *et al.* Evaluating systemic lupus erythematosus patients for lung involvement. *Lupus.* 2012; 21: 1316-25.

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



ASOCIACIÓN CACEREÑA PARA EL
FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN EN
INMUNOLOGÍA Y MEDICINA MOLECULAR

