

# INMUNOLOGÍA CLÍNICA CASOS CLÍNICOS AUTOINMUNIDAD III

## EDITORES

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



Inmunología clínica.  
Casos clínicos  
en autoinmunidad III

Copyright 2016 de Grupo Español de Autoinmunidad (GEAI).

Reservados todos los derechos

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

Edición Abril 2016

Depósito legal: B-10412-2016

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

Impreso en Comgrafic, S.A.

Gentileza de Menarini Diagnósticos S.A.

## PRÓLOGO

Este libro recoge el tercer volumen de casos clínicos de autoinmunidad, presentado en el 39º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Inmunología en Alicante. Con tres ediciones se consolida la iniciativa que tuvo nuestra compañera del Grupo Español de Autoinmunidad (GEAI) Belén Aparicio Hernández en el Congreso del 2013 en Salamanca.

En las sucesivas ediciones hemos ido incrementando el número de casos (24 en esta última). Con los años pueden ser de gran valor observar qué enfermedades nos han llamado más la atención o nos han resultado más novedosas en cada edición. Este año por ejemplo tenemos tres casos de miositis asociados a anti SRP y otros tres de encefalitis, temas apenas tratados anteriormente. Estaría bien que estos libros fueran además un medio para poner en contacto a laboratorios con casos parecidos y que fuera el embrión de estudios colaborativos y multicéntricos.

El campo de las enfermedades autoinmunes es cada vez más complejo, con nuevos marcadores, tratamientos e incluso nuevas entidades que hasta hace poco no se consideraban autoinmunes. Resultan un desafío clínico e intelectual constante. Mantenerse al día, casi imposible. Los casos clínicos mejor que nadie, demuestran esa riqueza y complejidad y tienen un valor didáctico insustituible. La evolución atípica, el fracaso terapéutico, marcadores serológicos inesperados..., solo pueden describirse con precisión en este tipo de publicación. Esperamos que este libro sea de vuestro interés y sirva para ampliar vuestros conocimientos y mejorar la atención clínica prestada a los pacientes. Agradecemos a los Residentes de Inmunología el magnífico trabajo de recopilación y al resto de autores el esfuerzo realizado.

Mi agradecimiento también a la Junta Directiva de GEAI, editora del libro, que ha hecho un enorme esfuerzo, en un tiempo record, para que este libro estuviera listo para el Congreso. A la SEI y a los organizadores del Congreso de Alicante por su apoyo a la iniciativa. A José Miguel Sempere, presidente del Congreso por todas las facilidades dadas a que esta nueva edición saliera adelante.

Nuestra gratitud también a la empresa patrocinadora, A. Menarini Diagnostics, que se ha ocupado de la maquetación e impresión del libro. En particular a Pere Falcó, siempre dispuesto a colaborar en el campo de la formación en autoinmunidad.

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

Dr. Luis Fernández Pereira  
Alicante 2016

## PRÓLOGO

En el presente libro hemos recopilado una serie de Casos Clínicos de Enfermedades Autoinmunes, todos ellos seleccionados para el 39 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología (SEI), celebrado en Alicante del 5 al 7 de mayo de 2016. La Inmunología, dado su marcado carácter multidisciplinar, interacciona muy directamente con una amplia variedad de Disciplinas Científicas y con distintos Profesionales de la Salud. Fruto de ello es el incremento que está habiendo desde hace ya algunos años en la demanda de Profesionales de la Inmunología, en los distintos foros del ámbito científico-sanitario. Somos conscientes de este hecho y debemos por tanto aprovechar al máximo las oportunidades que ésta disciplina nos ofrece para poder compartir con otras Especialidades Biomédicas, no sólo los resultados de nuestra investigación, sino también la experiencia que a lo largo de los años hemos ido adquiriendo en el manejo clínico de numerosas enfermedades de base inmunológica, tanto en el ámbito diagnóstico como terapéutico. Estamos firmemente convencidos que la Inmunología no puede ni debe prescindir del valor añadido que supone la Clínica, y que a su vez, el resto de Especialistas necesitan del conocimiento detallado, amplio y consolidado de la Inmunología que tienen los Inmunólogos, a fin de garantizar el éxito en el tratamiento de determinadas patologías médicas.

Deseamos que este libro os resulte de interés y que al mismo tiempo os sea útil para ampliar vuestros conocimientos clínicos en el ámbito de la Inmunología.

Nos gustaría dejar de manifiesto nuestro agradecimiento sincero al Grupo Español de Autoinmunidad de la SEI, por el esfuerzo de gestión y de coordinación llevado a cabo para que este libro haya podido ver la luz.

Queremos también agradecer el trabajo llevado a cabo por cada uno de los Autores y, por supuesto, el esfuerzo de patrocinio realizado por Menarini Diagnostics en la Edición de la presente obra.

Finalmente nos gustaría dedicar nuestro agradecimiento especial a los verdaderos protagonistas de esta obra, los pacientes, que como siempre acceden altruistamente a colaborar por el avance continuado de la Ciencia.

Fdo. José Miguel Sempere Ortells  
Presidente del Congreso  
Alicante 2016

## **EDITORES Y AUTORES**

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

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

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

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

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

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

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

*1.- N°: 00152*

### **SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO SILENTE SECUNDARIO AL “SÍNDROME DE UÑAS AMARILLAS”**

**Gustavo A. Añez Sturchio<sup>1</sup>, Raquel De La Varga Martínez<sup>2</sup>, David Jiménez Gallo<sup>3</sup>, Cintia Arjona Aguilera<sup>3</sup>, Fermín Medina Varo<sup>1</sup>, Carmen Rodríguez Hernández<sup>4</sup>**

1) Servicio de Reumatología, 2) Unidad de Investigación, 3) Servicio de Dermatología, 4) Servicio de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

**2.- N°: 00301**

**MIASTENIA GRAVIS SERONEGATIVA CON ANTICUERPOS ANTI-TIROSINA KINASA MUSCULAR (MUSK) POSITIVOS.**

**Israel Olivas Martínez<sup>1</sup>, Marco Antonio Montes Cano<sup>1\*</sup>, Miriam Vilches Moreno<sup>1</sup>, Carmen Paradas López<sup>2</sup>**

1) Servicio de Inmunología. Unidad de Enfermedades Autoinmunes. 2) Servicio de Neurología. Unidad de Enfermedades Neuro-Musculares. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

**3.- N°: 00360**

**MIOSITIS NECROSANTE CON ANTICUERPOS ANTI-SRP EN PACIENTE CON CÁNCER DE RECTO**

**M<sup>a</sup> Jesús Carrero Lérída<sup>1</sup>, Esther Ocaña Pérez<sup>1</sup>, Aurora Muñoz Colmenero<sup>1</sup>**

1) UGC Laboratorio. Sección Inmunología. Complejo Hospitalario de Jaén.

**4.- N°: 00361**

**NEFRITIS LÚPICA SEVERA EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

**Jorge Luque Livón<sup>1</sup>, Esther Ocaña Pérez<sup>1</sup>, Aurora Muñoz Colmenero<sup>1</sup>, Rafael Luque Barona<sup>2</sup>**

1) UGC Laboratorio. Sección Inmunología. Complejo Hospitalario de Jaén. 2) UGC Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.

**5.-N°: 00374**

**NUEVO ANTÍGENO RELACIONADO CON ENCEFALITIS LÍMBICA AUTOINMUNE.**

**Anaís Mariscal Rodríguez<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Ángeles Martínez Carretero<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Carmen Hernandez Lafuente<sup>1</sup>, Elisabeth Moltó Lacosta<sup>1</sup>, Luis Antonio Querol Gutiérrez<sup>2</sup>, Laura Martínez Martínez<sup>1</sup>**

1) Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. 2) Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

**6.- N<sup>o</sup>:00401**

**COEXISTENCIA DE ANTICUERPOS ANTIRECEPTOR DE ACETIL COLINA Y ANTICUERPOS ASOCIADOS A MIOSITIS EN PACIENTE CON DEBILIDAD MUSCULAR**

**Maria Reyes Jimenez Leon<sup>1</sup>, Teresa Mateos Salas<sup>1</sup>, Jordi Fiter Areste<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Ángeles Martínez Carretero<sup>2</sup>, Francesc Miralles Morell<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Rosa Julià Benique<sup>1</sup>.**

1) Hospital Son Espases. Instituto de Investigación Sanitaria de Palma (IdISPA). Palma de Mallorca. 2) Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

**7.- N<sup>o</sup>: 00415**

**ENCEFALITIS MEDIADA POR ANTICUERPOS ANTI-GABAR TIPO A EN EL CONTEXTO DE UN MIELOMA MULTIPLE.**

**Vanesa Cunill Monjo<sup>1</sup>, Águeda Molina-fuentes<sup>1</sup>, Eugenia Martínez<sup>2</sup>, Joana M<sup>a</sup> Ferrer Balaguer<sup>1</sup>, Inés Barceló Artigues<sup>3</sup>, M. Rosa Julià Benique<sup>1</sup>.**

1) Hospital Son Espases, Palma de Mallorca. 2) Hospital Clinc, Barcelona, 3) Hospital Son Espases, Palma de Mallorca.

**8.- N<sup>o</sup>: 00473**

**ENCEFALITIS LIMBICA PARANEOPLASICA POR ANTICUERPOS ANTI-HU, ANTI-RECEPTOR GABA B Y ANTI SOX1**

**Mireia Fonolleda Ramboux<sup>1</sup> , Silvia Presas Rodríguez<sup>2</sup> , Maria Martínez**

**González<sup>1</sup> , Álex Soriano Martínez<sup>1</sup> , Eva M. Martínez Cáceres<sup>1</sup> , Bibiana Quirant Sánchez<sup>1</sup>**

1) Servicio de Inmunología, Hospital Germans Trias i Pujol 2) Servicio de Neurología, Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona.

**9.- N<sup>o</sup>: 00483**

**¿SÍNDROME OVERLAP? CIRROSIS BILIAR PRIMARIA Y NEUROMIELITIS ÓPTICA.**

**Larraitz Aragon Irusquieta<sup>1</sup>, Aida Bermejo Becerro<sup>1</sup>, Amaia Muñoz Lopetegui<sup>1</sup>, Pilar Etxaniz Aizpuru<sup>1</sup>, Mercedes Rey Rey<sup>1</sup>, Alvaro Prada Iñurrategui<sup>1</sup>**

1) Inmunología. Hospital Universitario Donostia.

**10.- N<sup>o</sup>: 00505**

**ANTICUERPOS ANTI-RNA POLIMERASA III EN PACIENTE CON ESCLEROSIS SISTEMICA CUTANEA DIFUSA Y AFECTACIÓN CARDIACA**

**Javier Blas Espada<sup>1</sup>, Carmen Vegas Sánchez<sup>1</sup>, Olga Sánchez Pernaute<sup>1</sup>, Laura Dejanire Santacruz Orue<sup>1</sup>, María José Martínez Becerra<sup>1</sup>.**

1) Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

**11.- N<sup>o</sup>:00507**

**ANTICUERPOS ANTI-NXP2, LA IMPORTANCIA DE UNA VALORACIÓN GLOBAL**

**M<sup>a</sup> del Carmen Vegas Sánchez<sup>1</sup>, José Luis Ramírez Bellver<sup>1</sup>, Raquel Téllez Perez<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Ángeles Martínez Carretero<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> José Martínez Becerra<sup>1</sup>**

1) Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

2) Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

**12.- N<sup>o</sup>: 00522**

**COMPLEJO CASO DE SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE**

**ASOCIADO A ANTICUERPOS ANTI-GAD-65 TRATADO CON RITUXIMAB.**

**Juan Paulo Navarro Valdivieso<sup>1</sup>, Elizabeth Sarmiento Marchese<sup>1</sup>, Mauricio Arraya Cabezas<sup>1</sup>, Paloma Sánchez Mateos<sup>1</sup>, Eduardo Fernández Cruz<sup>1</sup>, Javier Carbone Campoverde<sup>1</sup>**

1) Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.. Madrid.

**13.- N<sup>o</sup>: 00525**

**ANTICUERPOS P-ANCA CON ESPECIFICIDAD PARA ELASTASA EN VASCULITIS NECROSANTE INDUCIDA POR COCAÍNA ADULTERADA CON LEVAMISOL**

**Lidia Ossorio García<sup>1</sup>, Raquel De La Varga Martínez<sup>2</sup>, David Jiménez Gallo<sup>1</sup>, Elena García Moreno<sup>3</sup>, Mario Linares Barrios<sup>1</sup>, Carmen Rodríguez Hernández<sup>3</sup>**

1) Servicio de Dermatología. 2) Unidad de Investigación, 3) Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

**14.- N:00526**

**NEUTROPENIA AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD CELIACA: UN NUEVO ENFOQUE.**

**Karina Aneli Avila Venegas<sup>1</sup>, Jose Antonio Romero Albillos<sup>2</sup>**

1. Servicio de Inmunología y Genética. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.  
2. Servicio de Pediatría- Sección Digestivo Infantil. Hospital Materno Infantil. Badajoz.

**15.- N<sup>o</sup>: 00528**

**LACTANTE CON ALTOS NIVELES DE ANTICUERPOS ANTI-B2 GLICOPROTEINA I Y PURPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA.**

**Irene Mágriz Tascón<sup>1</sup>, Carmen Cámara Hijón<sup>1</sup>, Eyad Madany<sup>1</sup>, José Antonio García Trujillo<sup>1</sup>, Silvia Romero Chala<sup>1</sup>, Luis Fernández Pereira<sup>1</sup>.**

1) Servicio de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

**16.- N<sup>o</sup>: 00542**

**SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO II ASOCIADO A DÉFICIT PARCIAL DE IgA E IgG4.**

**Eyad Madany Al-kheder<sup>1</sup>, Irene Magriz Tascón<sup>1</sup>, José Antonio García Trujillo<sup>1</sup>, Silvia Romero Chala<sup>1</sup>, Carmen Cámara Hijón<sup>1</sup>, Luis Fernández Pereira.**

1) Servicio de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

**17.- N<sup>o</sup>: 00544**

**AUTOANTICUERPOS ANTI-SRP: TAMBIÉN EN FORMAS LEVES DE MIOPATÍAS INFLAMATORIAS**

**Amalia Tejada Velarde<sup>1</sup>, Paula Beatriz González Urrea<sup>1</sup>, Israel Gañán Nieto<sup>1</sup>, Garbiñe Roy Ariño<sup>1</sup>.**

1) Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

**18.- N<sup>o</sup>: 00556**

**GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS EN PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADA CON ANTI-TNF.**

**Arturo Llobell Uriel<sup>1</sup>, Helena Flórez Enrich<sup>2</sup>, Raúl Castellanos Moreira<sup>2</sup>, Marta Español Rego<sup>1</sup>, Milagros García Ormaetxea<sup>1</sup>, Odette Viñas Gomis<sup>1</sup>.**

1) Servicio de Inmunología. CDB. Hospital Clínic. 2) Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. Barcelona.

**19.- N<sup>o</sup>: 00573**

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN EL ANCIANO. UN DESAFÍO CLÍNICO.**

**Esther Vergara Prieto<sup>1</sup>, José Luis Chicón Páez<sup>2</sup>, Maria José Zaro Bastanzuri<sup>3</sup>, María Luisa Vargas Pérez<sup>1</sup>.**

- 1) Servicio de Inmunología y Genética. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.
- 2) Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal Siberia-Serena.
- 3) Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Comarcal Don Benito-Villanueva.

**20.- N°: 00575**

**NEUNONÍA ORGANIZADA CRIPTOGENÉTICA CON PRESENCIA DE AUTOANTICUERPOS ANTI Mi2.**

**Idania De Los Santos<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Belén Aparicio Hernández<sup>2</sup>, Fernando Marqués García<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> Dolores Ludeña De La Cruz<sup>3</sup>, Andrés Framiñán De Miguel<sup>4</sup>, Jose María González Ruiz<sup>1</sup>.**

- 1) Servicio de Neumología. 2) Servicio de Bioquímica Clínica. 3) Servicio de Anatomía Patológica. 4) Servicio de Radiodiagnóstico. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

**21.- N°: 00581**

**MUJER CON MUERTE FETAL ASOCIADA A RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y CORIOAMNIONITIS EN EL CONTEXTO DE SINDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO OBSTÉTRICO.**

**Alejandra Comins Boo<sup>1</sup>, María Nuñez Beltrán<sup>1</sup>, Miguel Fernández Arquero<sup>1</sup>, Pluvio Coronado Martín<sup>1</sup>, Miguel Ángel Herraiz Martínez<sup>1</sup>, Silvia Sánchez Ramón<sup>1</sup>.**

- 1) Servicio de Inmunología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

**22.- N°: 00593**

**PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA QUE DESARROLLA DERMATOMIOSITIS ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-SRP**

**Beatriz Padilla Merlano<sup>1</sup>, Alejandro Rubio De La Rosa<sup>1</sup>, Cristina Gomez Fernandez<sup>1</sup>, Rita Alvarez Doforno<sup>1</sup>.**

1) Servicio de Inmunología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

**23.- N°: 00594**

**PACIENTE CON HEPATITIS C Y HEPATITIS AUTOINMUNITARIA SUBYACENTE**

**Marta Español-Rego<sup>1</sup>, Anna Mensa-Vilaró<sup>1</sup>, Arturo Llobell<sup>1</sup>, Milagros García Ormaechea<sup>2</sup>, Odette Viñas<sup>1</sup>.**

1) Servicio de Inmunología, Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic de Barcelona.

2) Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona.

**24.- N°:00596**

**SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO A CRIOPIRINA (CAPS) EN UN ADULTO**

**Carmen Luz Avendaño Monje<sup>1</sup>, Ana María Núñez Garnés<sup>1</sup>, Paula Fernández Canga<sup>1</sup>, Juan I. Aróstegui Gorospe<sup>2</sup>, Sara Calleja Antolín<sup>1</sup>, José María García Ruiz De Morales<sup>1</sup>.**

1) Unidad de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León, ,

2) Servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona.

# INDICE CASOS CLÍNICOS

1.- SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO SILENTE SECUNDARIO AL “SÍNDROME DE UÑAS AMARILLAS” .....	Pág 17
2.- MIASTENIA GRAVIS SERONEGATIVA CON ANTICUERPOS ANTI-TIROSINA KINASA MUSCULAR (MUSK) POSITIVOS .....	Pág 23
3.- MIOSITIS NECROSANTE CON ANTICUERPOS ANTI-SRP EN PACIENTE CON CÁNCER DE RECTO .....	Pág 27
4.- NEFRITIS LÚPICA SEVERA EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO .....	Pág 31
5.- NUEVO ANTÍGENO RELACIONADO CON ENCEFALITIS LÍMBICA AUTOINMUNE.....	Pág 37
6.- COEXISTENCIA DE ANTICUERPOS ANTIRECEPTOR DE ACETIL COLINA Y ANTICUERPOS ASOCIADOS A MIOSITIS EN PACIENTE CON DEBILIDAD MUSCULAR.....	Pág 41
7.- ENCEFALITIS MEDIADA POR ANTICUERPOS ANTI-GABAR TIPO A EN EL CONTEXTO DE UN MIELOMA MULTIPLE .....	Pág 45
8.- ENCEFALITIS LIMBICA PARANEOPLASICA POR ANTICUERPOS ANTI-HU, ANTI-RECEPTOR GABA B Y ANTI SOX1 .....	Pág 49
9.- ¿SÍNDROME OVERLAP? CIRROSIS BILIAR PRIMARIA Y NEUROMIELITIS ÓPTICA .....	Pág 53
10.- ANTICUERPOS ANTI-RNA POLIMERASA III EN PACIENTE CON ESCLEROSIS SISTÉMICA CUTANEA DIFUSA Y AFECTACIÓN CARDIACA .....	Pág 59
11.- ANTICUERPOS ANTI-NXP2, LA IMPORTANCIA DE UNA VALORACIÓN GLOBAL .....	Pág 63
12.- COMPLEJO CASO DE SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE ASOCIADO A ANTICUERPOS ANTI-GAD-65 TRATADO CON RITUXIMAB .....	Pág 67
13.- ANTICUERPOS P-ANCA CON ESPECIFICIDAD PARA ELASTASA EN VASCULITIS NECROSANTE INDUCIDA POR COCAÍNA ADULTERADA CON LEVAMISOL .....	Pág 71
14.- NEUTROPENIA AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD CELIACA: UN NUEVO ENFOQUE.....	Pág 75
15.- LACTANTE CON ALTOS NIVELES DE ANTICUERPOS ANTI-B2 GLICOPROTEINA I Y PURPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA.....	Pág 79
16.- SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO II ASOCIADO A DÉFICIT PARCIAL DE IgA E IgG4.....	Pág 83
17.- AUTOANTICUERPOS ANTI-SRP: TAMBIÉN EN FORMAS LEVES DE MIOPATÍAS INFLAMATORIAS .....	Pág 87

18.- GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS EN PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADA CON ANTI-TNF $\alpha$ .....	Pág 93
19.- LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN EL ANCIANO. UN DESAFÍO CLÍNICO.....	Pág 99
20.- NEUMONÍA ORGANIZADA CRIPTOGENÉTICA CON PRESENCIA DE AUTOANTICUERPOS ANTI Mi2 .....	Pág 103
21.- MUJER CON MUERTE FETAL ASOCIADA A RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y CORIOAMNIONITIS EN EL CONTEXTO DE SINDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO OBSTÉTRICO.....	Pág 107
22.- PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA QUE DESARROLLA DERMATOMIOSITIS ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-SRP .....	Pág 109
23.- PACIENTE CON HEPATITIS C Y HEPATITIS AUTOINMUNITARIA SUBYACENTE .....	Pág 113
24.- SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO A CRIPIRINA (CAPS) EN UN ADULTO.....	Pág 119

1.-Nº: 00152

## **SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO SILENTE SECUNDARIO AL “SÍNDROME DE UÑAS AMARILLAS”.**

**Gustavo A. Añez Sturchio<sup>1</sup>, Raquel De La Varga Martínez<sup>2</sup>, David Jiménez Gallo<sup>3</sup>, Cintia Arjona Aguilera<sup>3</sup>, Fermín Medina Varo<sup>1</sup>, Carmen Rodríguez Hernández<sup>4</sup>**

*1) Servicio de Reumatología, 2) Unidad de Investigación, Área de investigación clínica en Reumatología e Inmunología. 3) Servicio de Dermatología, 4) Servicio de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.*

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

Presentamos un caso de un hombre de 44 años de edad que comenzó hace 2 años con un cuadro respiratorio y la aparición de una onicopatía. Además, en una analítica de rutina previa a una intervención por hernia umbilical, se encontró una alteración de la coagulación consistente en un tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) alargado. Posteriormente se determinaron los anticuerpos (Ac) antifosfolípidos (aFL), obteniéndose resultados positivos a títulos muy altos para todos ellos (superiores al percentil 99 para el laboratorio).

El cuadro respiratorio consistía en rinosinusitis con desviación septal y síndrome tusígeno no acompañado de fiebre. Hace un año presentó un cuadro bronquial que fue tratado con antibioterapia y corticoides, con mejoría inicial pero persistencia de la tos con expectoración.

El paciente no había presentado episodios de trombosis, flebitis, Raynaud, artritis, ni otros síntomas de enfermedad autoinmunes sistémica.

Antecedentes personales: Hipertensión arterial, hipertrigliceridemia con sobrepeso y cefaleas frecuentes.

El paciente estaba en tratamiento con: Valsartan 160mg / Hidroclorotiazida 12,50mg para la hipertensión; Gemfibrozilo 600mg para la hipertrigliceridemia; Omeprazol 20mg; RUPATADINA 10mg y MOMETASONA spray 50mg / Nebulizaciones nasales para la rinosinusitis. Tras la detección de los Ac aFL a títulos muy elevados y persistentes, se introdujo profilaxis con ácido acetilsalicílico (AAS), 100mg/día.

### **EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

La exploración de la onicopatía se describe como uñas distróficas, con aumento de curvatura y onicolisis distal de algunas uñas, así como de coloración amarillenta de todas las uñas de las manos (**Imagen 1**) y los pies (**Imagen 2**).



**Imagen 1:** Alteraciones ungueales de ambas manos



**Imagen 2:** Alteraciones ungueales de ambos pies

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax: Opacidades alveolares en ambos lóbulos inferiores probablemente residuales a patología infecciosa o inflamatoria.
- Fibrolaringoscopia: Desviación septal derecha en bloque hacia fosa derecha. Faringolaringe sin alteraciones.
- TAC de senos paranasales: Sinusitis maxilar derecha, rinitis persistente vasomotora y desviación del tabique nasal.
- Espirometría: normal.
- La cefalea fue valorada por neurología con resonancia nuclear magnética de cráneo normal.
- Estudios microbiológicos: cultivos de material ungueal para hongos: negativos. Se le trató de forma empírica con itraconazol oral y ciclopirox tópico sin mejoría clínica.

**Laboratorio:** Hemograma, bioquímica y sistemático de orina: normales. Coagulación: TPTA alargado: 56.3 seg [normal 20-36 seg].

**Inmunología:** Estudio de Inmunidad: Normal (inmunoglobulinas, subclases de IgG, sistema del complemento, capacidad de producir Ac frente a las inmunizaciones recibidas e infecciones habituales, fenotipo linfocitario en sangre periférica).

**Autoinmunidad:** Ac anti-Cardiolipina (aCL) IgG: 323.9 U/ml [normal < 20], Ac aCL IgM: 1131.6 U/mL [normal < 20], Ac anti-beta-2 glicoproteína 1 (anti-B2GPI) IgG: 152.5 UI/mL [normal < 20], Ac anti-B2GPI IgM: 141.9 UI/mL [normal < 20], y anticoagulante lúpico (AL) como test de veneno de víbora de Russel: 103.2 seg [normal 25-42 seg]. Los resultados de los Ac fueron confirmados utilizando 2 metodologías diferentes (quimioluminiscencia y ELISA) y fueron positivos en 2 determinaciones separadas 12 semanas. ANA positivos con patrón nucleolar a título 1/160; Ac anti-ENA, Ac anti-dsDNA: negativos; Ac anti-péptidos cíclicos citrulinados: negativos.

**Inmunoalergia:** IgE total: < 2.00 UI/mL [adulto < 100 UI/mL] y negatividad para IgE específica a neuroalergenos.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

- “Síndrome de uñas amarillas” (SUA). Las características clínicas de onicopatía y afectación respiratoria del paciente eran compatible con el SUA. Es un síndrome de etiología desconocida que aparece en adultos. El diagnóstico es clínico. Se basa en la presencia de al menos dos de los siguientes síntomas: onicopatía consistente en uñas distróficas y/o amarillas de causa no infecciosa, rinosinusitis crónica, derrame pleural idiopático y linfedema. En ocasiones hay enfermedades autoinmunes asociadas (1-3).
- Síndrome antifosfolípido (SAF). El paciente presentaba 5 Ac aFL a título muy elevado, aunque no había presentado manifestaciones tromboembólicas, por lo que no podía realizarse el diagnóstico de SAF. Sin embargo, el paciente sí presentaba otras manifestaciones clínicas asociadas a SAF como las cefaleas (4-7).

- SAF silente o quiescente secundario al SUA. La presencia de Ac aPL a títulos altos sugiere el diagnóstico de SAF quiescente, con un riesgo protrombótico aumentado, secundario a SUA. Aunque el SUA tiene etiología desconocida, se ha descrito asociación con enfermedades autoinmunes, más frecuentemente con LES, AR y tiroiditis (3). Por otro lado, en el SAF puede haber afectación ungueal, más frecuentemente hemorragias en astilla (7), aunque hasta la fecha no se ha descrito la asociación con el SUA. A continuación, se discute la conducta a seguir en el SAF quiescente.

## JUICIO CLÍNICO

Síndrome antifosfolípido silente secundario al “Síndrome de uñas amarillas”.

## COMENTARIO FINAL

1.- El síndrome de uñas amarillas (SUA) es un raro trastorno que se caracteriza por la tríada de uñas amarillas distróficas, linfedema y trastornos respiratorios crónicos, aunque sólo se dan conjuntamente en el 20% de los pacientes (3). En ocasiones se asocia a neoplasia, inmunodeficiencia o autoinmunidad, aunque hasta la fecha no estaba descrita la asociación con SAF. Las uñas amarillas se manifiestan hasta en el 89% de los pacientes. El linfedema está presente en el 80% de los casos y en cuanto a las manifestaciones respiratorias son diversas, siendo la tos y la dificultad para respirar los síntomas de presentación más comunes y la rinosinusitis crónica está presente en el 40% de los casos (1,2). La etiología es desconocida, aunque las hipótesis sobre la patogénesis abarcan la afectación del drenaje linfático o una microvasculopatía con pérdida de proteínas (1).

2.- El diagnóstico de SAF requiere un criterio de laboratorio consistente en presencia de Ac aFL en 2 determinaciones espaciadas al menos 3 meses y una manifestación clínica consistente en fenómenos tromboembólicos y/o abortos de repetición (4). Se clasifica en SAF primario cuando no se asocia a otras enfermedades, o secundario cuando se presenta en combinación con otras patologías, sobre todo enfermedades autoinmunes sistémicas (8).

3.- SAF silente o quiescente. Se caracteriza por presencia de aFL sin clínica definitoria de SAF. El SAF silente tiene un riesgo trombótico aumentado, por lo que en pacientes de alto riesgo está indicado el tratamiento profiláctico con dosis bajas de AAS a largo plazo (9). En situaciones concretas también son útiles la heparina de bajo peso molecular y la hidrocicloroquina. Se consideran pacientes de alto riesgo: a) pacientes con aCL persistentemente elevados a títulos altos, AL repetidamente positivo, o con positividad de los aCL, AL y de los Ac anti-B2GPI (triple positividad) con independencia de su título; b) en situaciones de alto riesgo trombótico, tales como hipertensión arterial, inmovilización, cirugía, etc.; c) en presencia de una enfermedad autoinmune sistémica, particularmente el LES, y d) durante el embarazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maldonado F and Ryu JH. Yellow nail syndrome. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2009, 15:371–375.
2. Maldonado F, Tazelaar HD, Wang CW, Ryu JH. Yellow nail syndrome: analysis of 41 consecutive patients. *Chest* 2008; 134:375–381.
3. Hershko A, Hirshberg B, Nahir M, Friedman G. Yellow nail syndrome. *Postgrad Med J.* 1997;73:466–8.
4. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
5. Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:330–9.
6. Gerosa M, Meroni PL, Erkan D. Recognition and management of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 Jan;28(1):51-9.
7. Asherson RA, Cervera R. Unusual manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003 Aug;25(1):61-78.
8. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498–509.
9. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2011; 20:206-18.



2.- Nº: 00301

## **MIASTENIA GRAVIS SERONEGATIVA CON ANTICUERPOS ANTI-TIROSINA KINASA MUSCULAR (MUSK) POSITIVOS.**

**Israel Olivas Martínez<sup>1</sup>, Marco Antonio Montes Cano<sup>1\*</sup>, Miriam Vilches Moreno<sup>1</sup>, Carmen Paradas López<sup>2</sup>**

*1) Servicio de Inmunología. Unidad de Enfermedades Autoinmunes. 2) Servicio de Neurología. Unidad de Enfermedades Neuro-Musculares. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España.*

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

Mujer de 75 años que acude a consulta de Neurología en julio del 2015 por diplopía horizontal que aparece tras dolor intenso del ojo izquierdo. En la exploración se objetiva fatigabilidad y se sospecha Miastenia Gravis (MG), por lo que se solicita un estudio más completo.

En agosto del 2015 acude a Urgencias por un empeoramiento de su sintomatología, presentando disnea, disfagia, debilidad cervical y claudicación mandibular. En la exploración se objetiva clara fatigabilidad ocular y cervical. Se le pautan fármacos anti-colinesterásicos, corticoides e inmunosupresores, que producen una cierta mejoría de los síntomas aunque no remiten la diplopía, ptosis palpebral bilateral y cierta disfagia al mezclar sólidos con líquidos. Además, sigue teniendo dificultad para elevar los brazos por encima de los hombros, se encuentra muy cansada y le cuesta subir escaleras.

El tratamiento en ese momento incluía: Dieta cardiosaludable. Prednisona 50mg al día por la mañana. Piridostigmina 60 mg 1/2 - 1/2 - 1. Azatioprina 50 mg cada 8 horas.

Tras la aplicación de este tratamiento la paciente mostró cierta mejoría en los síntomas y en el grado de fatigabilidad. Aún así, persistían en ella todavía la ptosis palpebral junto con la diplopía y cierta disfagia.

En noviembre del 2015, tras la determinación de autoanticuerpos en el laboratorio de autoinmunidad se observó la ausencia de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (AChR) y la presencia de anti-MUSK en el suero de esta paciente. A partir de este momento se pauta un tratamiento con varios ciclos de plasmaféresis y anti-CD20. La evolución de la paciente tras estos cambios fue muy positiva, desapareciendo la sintomatología en ausencia de esfuerzo físico y realizando una vida prácticamente normal con las revisiones pertinentes.

En diciembre de 2015, tras varios ciclos de plasmaféresis, se vuelve a solicitar la determinación de anticuerpos anti-MUSK al laboratorio, existiendo una disminución importante de los mismos en el suero. Simultáneamente, la paciente refiere una mejora evidente de su sintomatología desapareciendo la diplopía y la disfagia, por lo que recibe el alta por parte de Neurología. Actualmente la paciente acude a revisiones y realiza una vida sin limitaciones.

## EXPLORACIÓN FÍSICA

**Exploración general:** Normal.

**Exploración neurológica:** Ptosis palpebral basal que cubre el tercio superior de la pupila; a los 30° de supravversión cubre la pupila completamente y a los 60° cubre el iris. Test de Cogan que muestra diplopía horizontal basal a los 8° que no empeora con maniobras de fatigabilidad. Fuerza basal cervical 4/5 con maniobras de fatigabilidad, y tras 20 flexiones disminuye a 3/5. No fatigabilidad de MMSS tras 20 elevaciones por encima de la cintura escapular. No fatigabilidad en MMII tras 15 elevaciones desde sedestación. Hipofonía con voz nasal. Balance sensitivo normal. No disimetría ni disdiadococinesia. Marcha normal.

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Analíticas: hemogramas, coagulaciones y bioquímicas normales.
- Rx y TAC de tórax: normales.
- RMN craneal: sin hallazgos significativos.
- Ecocardiografía transtorácica: FE 68% Insuficiencia Aórtica I/IV. Disfunción diastólica tipo I. IT ligera sin HTP.
- Serología: negativa.
- Mantoux: negativo (las 2 lecturas).
- Anticuerpos antitiroideos, ANA y ANCA: negativos.
- Anticuerpos anti-receptor de ACh: negativos.
- Anticuerpos anti-MUSK: Positivos

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Tumores cerebrales (meningioma del seno cavernoso).
- Aneurisma arterial.
- Síndrome de Lambert-Eaton.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).
- Esclerosis Múltiple (EM).
- Miopatías oculares y mitocondriales.
- Síndromes de hiperexcitabilidad nerviosa adquiridos.
- Botulismo.
- Envenenamiento por organofosfatos.

## JUICIO CLÍNICO

Miastenia Gravis generalizada seronegativa para anticuerpos anti-AChR y positiva para anti-MUSK.

**Tratamiento y evolución:** Dieta cardiosaludable. Prednisona 50mg al día por la mañana. Piridostigmina 60 mg 1/2 - 1/2 - 1. Azatioprina 50 mg cada 8 horas.

Tras la aplicación de este tratamiento el paciente mostró cierta mejoría en los síntomas y en el grado de fatigabilidad. Aún así, persistían en ella todavía la ptosis palpebral junto con la diplopía y cierta disfagia. Esto, junto con una determinación positiva de anticuerpos anti-MUSK, hizo modificar el tratamiento añadiendo ciclos de plasmaféresis y administración de anti-CD20. La evolución de la paciente tras estos cambios fue muy positiva, desapareciendo la sintomatología en ausencia de esfuerzo físico y realizando una vida prácticamente normal con las revisiones pertinentes.

## COMENTARIO FINAL

La Miastenia Gravis es una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de autoanticuerpos dirigidos frente a los componentes de la unión neuromuscular. Concretamente, la mayoría de las dianas para estos anticuerpos son antígenos situados en la membrana postsináptica de la placa motora (1). Aproximadamente el 80% de los pacientes con MG presentan anticuerpos dirigidos frente al receptor de acetilcolina (AChR), los cuales bloquean la transmisión del impulso nervioso a los músculos estriados. Esto genera la sintomatología clínica característica de la enfermedad que cursa con ptosis palpebral, diplopía, desórdenes bulbares, debilidad y fatiga muscular. En algunos casos, la enfermedad se puede volver generalizada y afectar a los músculos respiratorios, poniendo en serio peligro la vida de los pacientes (2). Diversos estudios han demostrado la presencia de anti-MUSK en el 40-70% de las MG seronegativas que no presentan anticuerpos frente al AChR (3). A diferencia de las MG anti-AChR positivas, la presencia de anti-MUSK es mayoritaria en mujeres, como ocurre en este caso, y rara vez se asocia con la presencia de hiperplasia tímica o timomas (3, 4). En lo referente a la inmunopatogenia, los anticuerpos anti-MUSK son de isotipo IgG4 y, por tanto, no fijadores de complemento y de posible acción directa sobre la sinapsis neuromuscular. Quizás debido a este fenómeno existe una clara relación entre la eficacia del tratamiento, la disminución de los niveles séricos de anti-MUSK y la mejora de la sintomatología (4).

Los fármacos anti colinesterásicos empleados para tratar las MG anti-AChR+ no parecen tener mucho éxito en el tratamiento de pacientes con MG anti-MUSK+. Sin embargo, estos pacientes suelen responder favorablemente al tratamiento con plasmaféresis o anti-CD20. Este último fármaco se encuentra en la II fase de los ensayos clínicos para el tratamiento de la MG (5).

Además de los trabajos internacionales, existen diversos estudios realizados en nuestro país que reflejan la existencia de este tipo de pacientes así como la importancia de un diagnóstico adecuado y un tratamiento eficaz (6).

El papel del laboratorio de autoinmunidad es fundamental en el diagnóstico temprano de pacientes con MG que presentan anticuerpos anti-MUSK. La rápida instauración de tratamientos adecuados, como plasmaféresis y/o anti-CD20, disminuyen sensiblemente los niveles de anticuerpos y

mejoran la sintomatología clínica en este tipo de pacientes, que son más propensos a desarrollar complicaciones respiratorias graves.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Oger J, Frykman H. An update on laboratory diagnosis in myasthenia gravis. *Clin Chim Acta*. 2015; 449: 43-48.
2. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun*. 2014; 48-49: 143-148.
3. Ha J, Richman D. Myasthenia gravis and related disorders: Pathology and molecular pathogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1852: 651-657.
4. Binks S, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J Neurol*. 2015; DOI: 10.1007/s00415-015-7963-5.
5. Richman D. The future of research in myasthenia. *JAMA Neurol*. 2015; 72: 812-814.
6. Illa I, Díaz-Manera J, Juárez C, Rojas-García R, Molina-Porcel L, Aleu A, Pradas J, Gallardo E. Miastenia gravis “seronegativa” y anticuerpos antiMuSK positivos: descripción de una serie española. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125: 100-102.

3.- Nº: 00360

## MIOSITIS NECROSANTE CON ANTICUERPOS ANTI-SRP EN PACIENTE CON CÁNCER DE RECTO

M<sup>a</sup> Jesús Carrero Lérída<sup>1</sup>, Esther Ocaña Pérez<sup>1</sup>, Aurora Muñoz Colmenero<sup>1</sup>

1) UGC Laboratorio. Sección Inmunología. Complejo Hospitalario de Jaén

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 66 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés. Diagnosticada de cáncer de recto en estadio T3N2Mx en diciembre 2014 y en tratamiento preoperatorio con quimioterapia-radioterapia concomitante sobre pelvis durante los meses de marzo y abril. Como efectos secundarios al tratamiento radioterapéutico presentó ligera disuria y tenesmo rectal. Durante el periodo de irradiación la paciente presentó disminución progresiva de fuerza en MMII, que ya había sido referida anteriormente por la paciente, presentándose también en los últimos días en los MMSS. La paciente presentaba dificultad para la deambulación, buen control de esfínteres y ligera disfagia con buena tolerancia de dieta triturada, sin otra focalidad neurológica, por lo que fue derivada al Servicio de Neurología para completar el estudio.

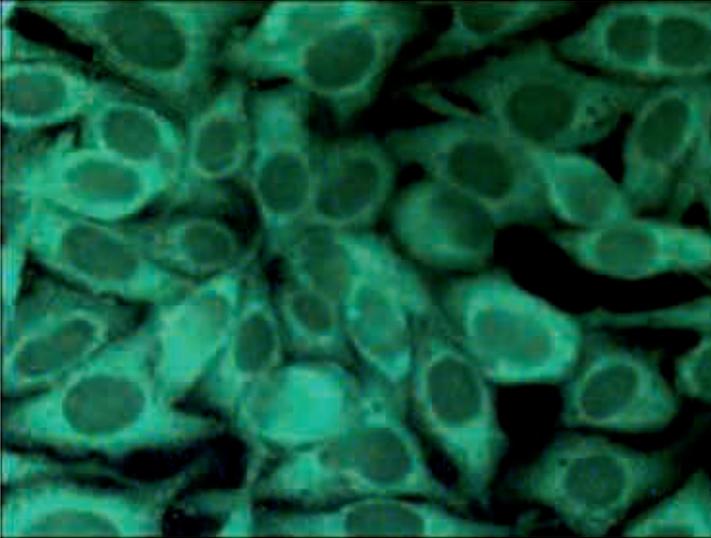
### EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

**Exploración neurológica:** Exploración de pares craneales sin alteraciones. Tetraparesia de predominio proximal (3/5) con reflejos osteotendinosos rotulianos presentes.

**Estudio bioquímico:** Se observó un aumento significativo de LDH (1178 U/L) y CK (1775 U/L) encontrándose dichos parámetros dentro de la normalidad en analíticas previas. Resto de parámetros bioquímicos sin alteraciones significativas. Función renal y hepática conservada. Marcadores tumorales (CEA y Ca19.9) sin alteraciones.

**Estudio inmunológico:** En el estudio de autoanticuerpos se observó la presencia de anticuerpos anti-nucleares con patrón citoplasmático granular fino a título 1/640, compatible con la presencia de anticuerpos asociados a miositis (**Figura 1**). El análisis de las especificidades antigénicas mediante inmunoblot (Euroimmun®) reveló la presencia de anticuerpos anti-SRP y anti-Ro52 (**Figura 2**). Anticuerpos onconeuronales (Ri, Yo, Hu, Ma2, anfifisina), anticuerpos anti gangliosidos (IgM e IgG), anticuerpos anti-canales de calcio voltaje-dependientes y anticuerpos anti-receptor de acetilcolina, negativos.

Las manifestaciones clínicas y los hallazgos analíticos eran compatibles con miositis paraneoplásica, por lo que se realizó electromiograma y biopsia muscular.



**Figura 1:** *Inmunofluorescencia indirecta sobre células Hep-2. Tinción citoplasmática granular fina, compatible con la presencia de anticuerpos asociados a miositis.*



**Figura 2:** *Inmunoblot con antígenos asociados a miositis. De izda. a dcha.: Ro52, OJ, EJ, PL-12, PL-7, SRP, Jo1, PM-Scl75, PM-Scl100, Ku, Mi-2.*

**Electromiograma** con hallazgos compatibles con miopatía, descartándose polineuropatía y enfermedad de placa neuromuscular.

**Biopsia muscular:** A pesar de no remitirse la muestras en las condiciones óptimas, se apreció necrosis de fibras y cierto infiltrado inflamatorio, compatible con miositis necrotizante, resultado compatible con el hallazgo de anticuerpos anti-SRP en el suero de la paciente.

**Pruebas de imagen:** Se realizó RMN cerebral para descartar la presencia de metástasis cerebrales, no detectándose presencia de imágenes compatibles con lesiones metastásicas ni otras alteraciones de interés, como lesiones desmielinizantes.

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

-Enfermedades neurológicas (distrofias musculares, neuropatías, enfermedad desmielinizante, miastenia gravis, Guillain-Barré)

- Síndromes paraneoplásicos clásicos (encefalomielitis, encefalitis límbica, degeneración cerebelosa subaguda, neuropatía sensitiva, síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton).
- Miopatía (inflamatoria, necrotizante, tóxica)

## JUICIO CLÍNICO

El diagnóstico final fue de miopatía necrotizante con anticuerpos anti-SRP, asociada a neoplasia rectal. Se inició tratamiento con corticoides (prednisona, 80 mg/día) y tratamiento con inmunoglobulinas (Igs) intravenosas durante 5 días, sin cambios clínicos significativos. Tras el segundo ciclo de Igs intravenosas la paciente presentó mejoría clínica, pudiendo caminar con ayuda y recuperación de fuerza en MMSS (Fuerza MMSS superior 4/5, distal 4+/5; MMII proximal 1/5 y distal 4/5), con disminución de los niveles de LDH (396 U/L) y CK (32 U/L). Actualmente sigue en tratamiento con prednisona (60 mg/día) e Igs intravenosas.

## COMENTARIO FINAL

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) se presentan en alrededor de 0.1-3% de los pacientes con cáncer. Los SNP pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso, de forma aislada o en combinación, y suelen producir más discapacidad que el propio proceso neoplásico (1,2).

Entre los SNP clásicos que más frecuentemente se asocian a cáncer se encuentran la encefalomielitis, la encefalitis límbica, la degeneración cerebelosa subaguda, la neuropatía sensitiva, el síndrome miasteniforme de Lambert-Eaton y la dermatomiositis, aunque existen otros cuadros que también pueden aparecer con menor frecuencia, como la miositis (3,4). En muchos pacientes es posible demostrar la presencia en suero y líquido cefalorraquídeo de anticuerpos, algunos de ellos muy específicos de un restringido grupo de síndromes, siendo los anticuerpos onconeuronales los mejor caracterizados (5), aunque existen otros anticuerpos que pueden contribuir al diagnóstico como ocurrió en el caso de esta paciente.

Entre los SPN de afectación muscular se encuentra las miopatías inflamatorias (MI). Bajo este concepto se agrupan fundamentalmente tres entidades: la dermatomiositis, enfermedad bien definida; la polimiositis, que agrupa diversos trastornos que cursan con inflamación muscular, y finalmente la miositis con cuerpos de inclusión. Las MI se caracterizan por afectar preferentemente a la musculatura estriada y por su naturaleza inflamatoria y en ocasiones pueden aparecer en el contexto de una neoplasia. La forma de presentación más común de estas enfermedades es la debilidad muscular, que suele afectar a la musculatura esquelética proximal, es decir a la cintura escapular y pelviana. Los músculos flexores del cuello y la musculatura estriada de la orofaringe se afectan con frecuencia; estos últimos causan la disfagia que presentan los pacientes con miositis (6).

En relación con los autoanticuerpos, se ha observado que en las miopatías asociadas a neoplasia es excepcional encontrar anticuerpos específicos de miositis, como anti-Jo-1 o anti-Mi-2 (7,8). Recientemente se ha descrito un nuevo anticuerpo dirigido contra las proteínas nucleares de 155 kDa o 155/140 kDa, muy específico para dermatomiositis y que parece asociarse de forma signi-

ficativa con riesgo de cáncer (9,10). Existen pocos casos descritos en la bibliografía de miositis necrosante con anticuerpos anti-SRP asociados a neoplasias.

El diagnóstico de las miopatías inflamatorias se sospecha sobre la base de las características clínicas y es confirmado por las pruebas de laboratorio, la concentración sérica de enzimas musculares, la presencia de autoanticuerpos, la electromiografía y la biopsia muscular. En este caso la presencia de anticuerpos anti-SRP, permitió llegar al diagnóstico final de miopatía necrotizante, que fue confirmado con la biopsia muscular. Las miopatías necrotizantes son un grupo heterogéneo de patología muscular de creciente diagnóstico, con patogénesis autoinmune, asociadas, entre otros procesos, a neoplasia, siendo esta una variante rápidamente progresiva y asociada sobre todo a tumores gastrointestinales, como ocurrió en nuestro caso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Posner JB. Paraneoplastic syndromes. *Rev Neurol (Paris)*. 2002;158: 899-906.
2. Bataller L, Dalmau J. Anticuerpos antineuronales y síndromes neurológicos paraneoplásicos. *Neurología*. 2002;17:85-96
3. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, for the paraneoplastic neurological syndrome euronetwork. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1135-40
4. Darnell RB. Paraneoplastic neurologic disorders. Windows into neuronal function and tumor immunity. *Arch Neurol*. 2004;61:30-2
5. Dalmau J. Síndromes neurológicos paraneoplásicos: desde el diagnóstico de exclusión a la utilización de marcadores inmunológicos y moleculares. *Neurología*. 2000;15:114-26.
6. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28:723-41.
7. A. Ponyi, T. Constantin, M. Garami, C. András, B. Tállai, A. Vánca Cancer-associated myositis. Clinical features and prognostic signs. *Ann NY Acad Sci*, 1051 (2005), pp. 64-71
8. H. Chinoy, N. Fertig, C. Oddis, W. Ollier, R. Cooper. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis*, 66 (2007), pp. 1345-1349
9. K. Kaji, M. Fujimoto, M. Hasegawa, M. Kondo, Y. Saito, K. Komura. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy *Rheumatology*, 46 (2007), pp. 25-28
10. I. Targoff, G. Mamyrova, E. Trieu, O. Perurena, B. Koneru, T. O'Hanlon A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis *Arthritis Rheum*, 54 (2006), pp. 3682-368.

4.- Nº: 00361

## NEFRITIS LÚPICA SEVERA EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

**Jorge Luque Livón<sup>1</sup>, Esther Ocaña Pérez<sup>1</sup>, Aurora Muñoz Colmenero<sup>1</sup>, Rafael Luque Barona<sup>2</sup>.**

*1) UGC Laboratorio. Sección Inmunología. Complejo Hospitalario de Jaén. 2) UGC Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén*

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 9 años que ingresa para estudio por cuadro de edemas maleolares bilaterales y proteinuria, sin coluria, sin síndrome miccional ni fiebre. En los antecedentes familiares destaca tía paterna con enfermedad renal crónica no filiada que requirió trasplante renal. Como antecedentes personales de interés destaca edema en tobillo derecho varios meses antes, iniciando el estudio por su pediatra que, al detectar alteraciones inmunológicas (presencia de anticuerpos antinucleares) y proteinuria, lo derivó a Reumatología pediátrica por sospecha inicial de Artritis Juvenil.

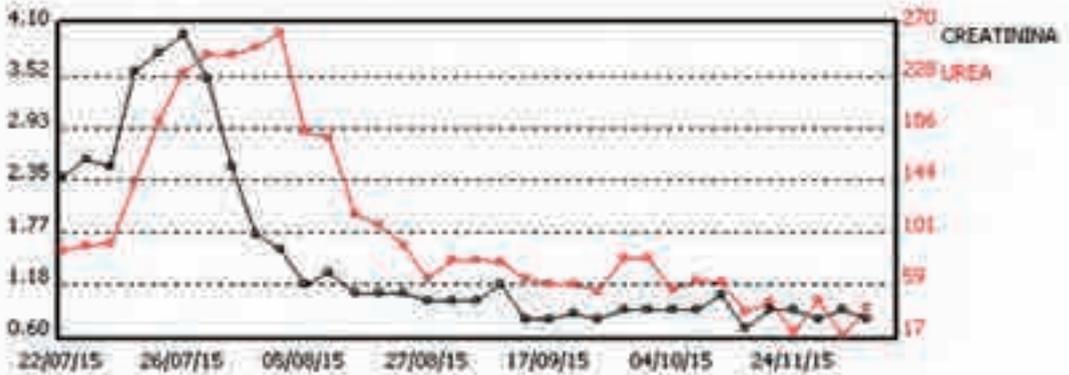
Al ingreso destacaba hipoproteinemia e hipoalbuminemia, función renal con urea y creatinina normales y microhematuria con proteinuria. Presentaba HTA con máximo de 172/134 mmHg, precisando tratamiento con bolos de furosemida iv y nifedipino. Durante el ingreso el paciente presentó oligoanuria con diuresis 0,4 mL/kg/h, a pesar del tratamiento con furosemida, y ascenso de las cifras de urea y creatinina hasta 4,2 mg/dL con K de 6,1 mEq/L. Por este motivo fue trasladado a unidad de cuidados intensivos pediátrica donde se procedió a sondaje vesical. En las horas siguientes recuperó la diuresis de forma progresiva hasta alcanzar cifras de 1,7 mL/kg/hora. Se procedió a hiperhidratación y administración de Ciclofosfamida al 50% de la dosis habitual, alcanzando diuresis de 2,6 mL/kg/hora y niveles de creatinina de 3,5 mg/dL, por lo que se procedió a su traslado a planta para continuar cuidados y tratamiento. Se mantuvo tratamiento con prednisona, 60 mg/día, durante la estancia hospitalaria. Al alta la diuresis era de 1,9 mL/kg/hora con Urea de 264 mg/dL y creatinina de 1,6 mg/dL.

### EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

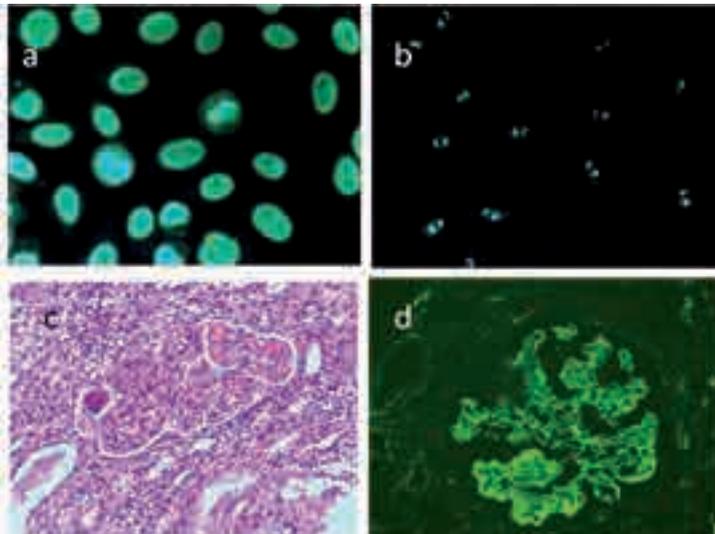
**Exploración física:** Ausencia de edemas palpebrales. Edemas maleolares no dolorosos, sin aumento de temperatura local ni enrojecimiento. No edemas en otras localizaciones.

**Análisis Bioquímico:** Hemograma: Hemoglobina 7,4 g/dL, Hematocrito 21,5%, VCM 77,3 fl. Reticulocitos y haptoglobina normales. Estudio de anemias compatible con patrón inflamatorio. Bioquímica: Urea 87 mg/dL [10-50], Creatinina 2,4 mg/dL [0,6-1,30], Colesterol 246 [80-220],

triglicéridos 404 mg/dL [50-150], LDH 685 U/L [100-200]. Fósforo 6.4 mg/dL [2,7-4,5], proteínas totales 5,9 g/dL [6,4-8,3], albúmina 2,4 g/dL [3,5-5]. Los niveles de urea y creatinina aumentaron progresivamente durante el ingreso hasta alcanzar valores de urea 252 y creatinina 4,08 (**Figura 1**) y filtrado glomerular de 33mL/min. Perfil tiroideo y PTH normales. VSG 139 mm. Orina de 24 horas: proteinuria 704 mg/dL, leucocituria 533/microL, hematies 160 /microL.



**Figura 1:** Evolución de los niveles de creatinina y urea séricas durante el ingreso y el seguimiento.



**Figura 2:** a) Inmunofluorescencia indirecta sobre células Hep-2. Patrón homogéneo. Título 1/640. b) Inmunofluorescencia indirecta *Crithidia luciliae*, con positividad para anticuerpos anti-DNA. c,d) Imágenes histológicas de la biopsia renal percutánea : c) Glomérulo lobulado, con marcada proliferación endocapilar de carácter global, que incluye cambios exudativos y presencia de trombos hialinos en asas capilares. (HE 20x). d) Depósitos de C1q a nivel glomerular, granulares y focalmente confluentes pericapilares y mensangiales, así como peritubulares en un patrón más fino (Inmunofluorescencia para C1q, 20x).

**Análisis inmunológico:** Inmunoglobulinas normales. Anticuerpos antinucleares positivos patrón homogéneo con título 1/640 y anti-DNA positivos (**Figura 2: a, b**); anti-cardiolipina IgG 19 U/mL, anti cardiolipina IgM 12 U/mL, anticoagulante lúpico negativo. Disminución de los niveles de complemento: C3 41.2 mg/dL [75-140] y C4 3.8 mg/dL [10-40]. ANCA negativos, anti-membrana basal glomerular negativos, anti-ENA negativos.

### **Pruebas de imagen**

Ecografía Renal: Riñones de tamaño ligeramente aumentado, de cortical hiperecogénica y pérdida de definición corticomedular, con pirámides renales muy prominentes. Su posición y morfología son sonográficamente normales. No se aprecia dilatación de vías colectoras ni urolitiasis.

### **Estudios anatomopatológicos**

Se realiza biopsia renal percutánea (**Figura 2: c, d**)

- 1.- Nefropatía Lúpica clase IV-G (A/C)
- 2.- Vaculitis Lúpica Necrosante
- 3.- Daño tubular agudo severo (Necrosis Tubular Aguda).

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Vasculitis.

Enfermedad de GoodPasture.

Enfermedad sistémica.

Otras glomerulonefritis crónicas (nefropatía IgA, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, neuropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa).

## **JUICIO CLÍNICO**

El paciente fue diagnosticado de Nefropatía Lúpica clase IV-G (A/C) en el contexto de lupus eritematoso sistémico.

Actualmente el paciente mantiene una función renal normal aunque persiste la microalbuminuria con leve proteinuria y ha negativizado ANA y anti-DNA.

## **COMENTARIO FINAL**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmunitaria y multisistémica que se caracteriza por una gran variabilidad en sus manifestaciones y un curso clínico impredecible. En los niños, la enfermedad se inicia, con más frecuencia, con formas clínicas más graves (1).

Los estudios disponibles sobre incidencia media anual del LES pediátrico (LESp) la sitúan en un rango de 0,36-0,9/100.000 habitantes con una edad media de presentación de 12 años y una

relación varón/mujer de 1/5 (2-4). Aunque la presentación y los hallazgos clínicos e inmunológicos del LESp son similares a los de los pacientes adultos, los niños presentan un número mayor de órganos y sistemas afectados y un curso clínico más agresivo (4,5). La fiebre es una de las manifestaciones más frecuentes del LES activo, sin que haya un patrón característico. La manifestación pulmonar más frecuente es la pleuritis. Las manifestaciones renales no sólo son una de las formas de presentación más frecuentes de la enfermedad (60-80%), sino que, además, determinan su curso y pronóstico (6-8). La nefropatía lúpica se puede presentar con cualquiera de los síndromes renales y todos los componentes anatómicos del riñón pueden estar afectados. De ellos destaca el daño glomerular. La Organización Mundial de la Salud elaboró una clasificación en la que se describen 6 formas anatomopatológicas de afectación renal en el LES (9). La nefropatía clase IV que se encontró en el paciente es la más frecuente entre los pacientes biopsiados. Además, hay formas mixtas y también es posible la transformación y/o la evolución de un tipo histológico a otro, de forma espontánea o inducida por el tratamiento. En 2003, la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal revisaron esta clasificación e incorporaron la definición de actividad (grado de inflamación) y cronicidad (cantidad de cicatrices) (10) (**Tabla 1**). Los pacientes que la desarrollan están en constante riesgo de evolucionar a insuficiencia renal terminal. Se han descrito como factores de riesgo para enfermedad renal en fase terminal, y por tanto una menor supervivencia: la proteinuria, nefritis lúpica con histología clase IV-V, hipertensión al inicio de la enfermedad, falta de remisión completa en el primer año de tratamiento, nivel de C3 bajo asociado a una creatinina alta, y origen étnico no caucásico, así como el hecho de no recibir ciclofosfamida intravenosa.

La variabilidad de las manifestaciones clínicas en el LES puede suponer un reto diagnóstico para el pediatra. En 1982, el Colegio Americano de Reumatología creó unas guías (revisadas en 1997) para adultos que posteriormente se han validado en niños, en las que se combinan 11 criterios clínicos y de laboratorio (**Tabla 2**). El diagnóstico de LES requiere la presencia de 4 criterios o más (6). Algunos pacientes pueden tardar años en desarrollar criterios suficientes para el diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ravelli A, Ruperto N, Martini A. Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:568-73.
2. Huang JL, Yao TC, See LC. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in Chinese population: a nation- wide prospective population- based study in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:776-80.
3. Houston KM, Page J, Cabral DA, et al. Systemic lupus erythematosus in the pediatric North American Native population of British Columbia. *J Rheumatol*. 2005;33:161-3.
4. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deshens G, Kone- Paut I, et al. Initial presentation of childhood- onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr*. 2005;146:648-53.
5. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:443-67.





5.- Nº: 00374

## **NUEVO ANTÍGENO RELACIONADO CON ENCEFALITIS LÍMBICA AUTOINMUNE.**

**Anaís Mariscal Rodríguez<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Ángeles Martínez Carretero<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Carmen Hernández Lafuente<sup>1</sup>, Elisabeth Moltó Lacosta<sup>1</sup>, Luis Antonio Querol Gutiérrez<sup>2</sup>, Laura Martínez Martínez<sup>1</sup>**

*1) Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. 2) Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

Varón de 48 años de edad con diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) diagnosticada a los 21 años de edad. Presenta antecedentes de atrofia bilateral del nervio óptico desde la infancia, que requirieron cinco intervenciones neuroquirúrgicas. Además, es afecto de hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C (VHC) e hipertensión arterial. Fumador de un paquete diario desde los 16 años, exconsumidor de cocaína (hasta 2007) y presenta sobrepeso. Como antecedentes psiquiátricos, refiere un trastorno adaptativo mixto.

A partir de 2010 ingresa repetidamente en urgencias por hipoglucemias, algunas de ellas con pérdida de conciencia. Expone que tiene problemas familiares y desarrolla ideas autolíticas. En 2014 es transportado a urgencias en ambulancia tras ser encontrado en su vivienda inconsciente. Tras dos meses de ingreso, el paciente es dado de alta, pero a los pocos días vuelve a urgencias con un cuadro de anuria de 24 horas de evolución asociado a fiebre. Al recibir tratamiento, el paciente preserva la diuresis, pero se mantiene febril, por lo que se decide un nuevo ingreso.

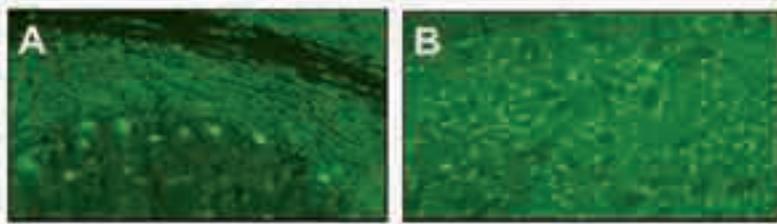
### **EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

Al paciente se le realizaron inicialmente controles de glucemia, gasometría y cetonemia. Tras presentar alteraciones de conciencia, se le sometió a exploración física (respiratoria, cardíaca, tacto de abdomen) y neurológica. Posteriormente, durante los dos meses de ingreso por pérdida de conciencia y más adelante por anuria y fiebre, se le realizaron también cultivos microbiológicos tanto de orina y heces como de líquido cefalorraquídeo y un estudio tóxico-metabólico. Se amplió el estudio incluyendo un electroencefalograma (EEG), PET-TAC e imagen de resonancia magnética (IRM). Finalmente, realizamos un estudio inmunológico y la inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre tejido cerebral mostró reactividad en cerebro y cerebelo (**Figura 1**).

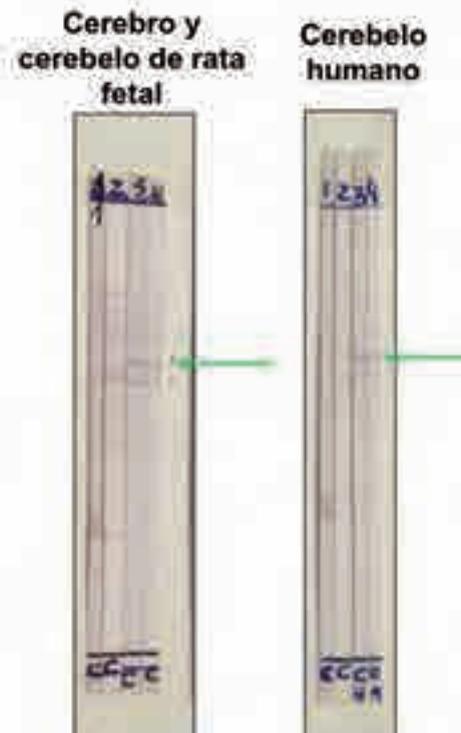
Además, llevamos a cabo el análisis de la especificidad de los anticuerpos anti-neuronales, resultando negativo para anticuerpos anti Yo, Hu, Ri, Ta, Amfifisina, Cv2, Ma2/Ta, Recoverina, Sox1, Titina, NMDA-R, AMPA, GABA o LGI1 y Caspr2. Decidimos continuar el estudio con inmuno-

blots home made sobre extractos de cerebro y cerebelo de rata fetal por un lado y de cerebelo humano por otro. En ambos observamos una reactividad en forma de banda de aproximadamente 80 KDa en el suero del paciente que no se observaba en sueros humanos control (**Figura 2**).

A continuación, realizamos una inmunoprecipitación del suero con extracto de cerebro y cerebelo de rata fetal. El análisis por espectrometría de masas de la banda obtenida demostró una equivalencia del 87% con la  $\beta$ -aducina, proteína citoesquelética de 80,8 KDa con una alta expresión en cerebro, hígado fetal y riñón.



**Figura 1:** Patrón resultante de la IFI del suero del paciente en cerebelo (A) y cerebro (B).



**Figura 2:** Inmunoblots sobre cerebro y cerebelo de rata fetal (izquierda) y cerebelo humano (derecha). Las tiras 1 y 2 corresponden a individuos control, mientras que las tiras 3 y 4 son las incubadas con el suero del paciente a estudio. Las flechas indican la reactividad del suero del paciente a estudio con una banda específica de unos 80 kDa. *gura2.png*

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico inicial durante los repetidos ingresos por hipoglucemia fue de DM1 mal tratada. Posteriormente, tras el cuadro de anuria se diagnosticó infección de tracto urinario (ITU), para lo cual se inició el tratamiento.

Tras la observación de febrículas prolongadas se valoró el sistema nervioso central (SNC) como origen del estado febril mantenido. Las entidades comprendidas en este diagnóstico diferencial fueron:

- Meningoencefalitis: patología que se descartó tras las pruebas microbiológicas negativas.
- Proceso neoproliferativo: descartado por los resultados de PET-TAC.
- Encefalitis límbica: apoyada por la observación en IMR de lesiones hiperintensas en el hipocampo.

## JUICIO CLÍNICO

Finalmente, se diagnosticó al paciente de encefalitis límbica de origen autoinmune al observarse reactividad en IFI sobre tejido del SNC y encontrarse especificidad para una proteína de expresión en cerebro y cerebelo.

## COMENTARIO FINAL

La encefalitis límbica autoinmune comprende diversos síndromes que se presentan frecuentemente con síntomas psiquiátricos, alteración de la memoria, trastornos cognitivos, desórdenes del movimiento y convulsiones. Se asocian a la presencia de anticuerpos paraneoplásicos onconeuronales o dirigidos contra antígenos de la superficie de neuronas.

Aquí presentamos un caso clínico diagnosticado como encefalitis límbica autoinmune debido a la presencia de un patrón específico de IFI sobre tejido del SNC. El paciente no presenta autoanticuerpos reactivos contra antígenos descritos asociados a esta patología. Sin embargo, sí tiene autoanticuerpos que reconocen una proteína de unos 80 kDa de peso molecular que parece corresponderse con la  $\beta$ -aducina, código del gen *Add2*.

Las aducinas son proteínas citoesqueléticas, algunas de expresión ubicua, heterodiméricas, cuyas subunidades están codificadas por una familia génica que comprende tres genes relacionados (*ADD1*, *ADD2* y *ADD3*) y que además muestran variantes de splicing alternativo. Las subunidades beta 1 y beta 4, ambas productos del gen *Add2*, presentan una mayor expresión en cerebro (concretamente en espinas dendríticas de neuronas del hipocampo y conos de crecimiento axonales), hígado fetal y riñón. Todos los datos apuntan a la  $\beta$ -aducina como posible diana de autoanticuerpos en la encefalitis límbica de nuestro paciente. Sin embargo, lo que se presenta en este estudio es un caso aislado, y sería interesante ampliar el estudio a pacientes con otras patologías autoinmunes para confirmar que la patogenia de los autoanticuerpos aquí descritos es específica de encefalitis límbica autoinmune, así como estudiar otros casos de encefalitis límbica para ver si existen más pacientes con este tipo de autoanticuerpos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gilligan, D. M., Lozovatsky, L., Gwynn, B., Brugnara, C., Mohandas, N., & Peters, L. L. (1999). Targeted disruption of the beta adducin gene (Add2) causes red blood cell spherocytosis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(September), 10717–10722. doi:10.1073/pnas.96.19.10717
2. Citterio L, Tizzoni L, Catalano M, Zerbini G, Bianchi G, Barlassina C.(2003). Expression analysis of the human adducin gene family and evidence of ADD2 beta4 multiple splicing variants. *Biochemical and biophysical research communications*. 309(2):359-67.
3. Matsuoka, Y., Li, X., & Bennett, V. (2000). Adducin: structure, function and regulation. *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS*, 57(6), 884–895.

6.- Nº:00401

## **COEXISTENCIA DE ANTICUERPOS ANTIRECEPTOR DE ACETIL COLINA Y ANTICUERPOS ASOCIADOS A MIOSITIS EN PACIENTE CON DEBILIDAD MUSCULAR**

**Maria Reyes Jimenez Leon<sup>1</sup>, Teresa Mateos Salas<sup>1</sup>, Jordi Fiter Areste<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Ángeles Martínez Carretero<sup>2</sup>, Francesc Miralles Morell<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Rosa Julià Benique<sup>1</sup>.**

*1) Hospital Son Espases. Instituto de Investigación Sanitaria de Palma (IdISPA). Palma de Mallorca.*

*2) Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona*

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

Varón de 73 años que presenta como antecedentes patológicos hipertensión arterial de larga evolución que precisa tratamiento, diabetes mellitus tipo dos y EPOC, en tratamiento desde mayo de 2015 con ciprofloxacino 750mg cada 12 horas. Ingresa en el Hospital Universitario Son Espases en junio de 2015, por presentar tos y escasa expectoración purulenta desde las dos semanas anteriores, empeoramiento de su ortopnea habitual e intolerancia al decúbito, cansancio generalizado, aumento de debilidad y dificultad para elevar los miembros superiores y edema en miembros inferiores. Posteriormente reingresa por malestar general y disfagia a sólidos y líquidos.

Entre las exploraciones complementarias anteriores al ingreso destacan la elevación persistente de la creatinina quinasa (CK) y de los marcadores de inflamación (VSG, PCR) así como la presencia de cambios miógenos con abundantes potenciales de denervación en el electromiograma, motivo por el cual se lleva a cabo una biopsia muscular y se inicia tratamiento con altas dosis de corticoides, por la sospecha diagnóstica de miositis inflamatoria. El resultado de la biopsia confirma dicha sospecha (miopatía inflamatoria con intensa necrosis). Se realiza un estudio inmunológico del que destacan resultados positivos para anticuerpos anti-PmScl, anti-receptor de acetilcolina y anti-cortactina. Además presenta un patrón nucleolar, por inmunofluorescencia indirecta (I.F.I.) sobre células Hep2, compatible con anticuerpos anti-PmScl y un patrón homogéneo. También se llevó a cabo un estudio de estimulación repetitiva, incluyendo musculatura craneal, con resultado normal.

Tras el inicio del tratamiento con corticoides persiste el empeoramiento de la función respiratoria y de la disfagia. Por este motivo se decide el ingreso en la unidad de cuidados intensivos respiratorios, se añade al tratamiento gammaglobulina intravenosa a una dosis de 0.4 gramos/Kg/día durante 5 días y se lleva a cabo una gastrostomía percutánea para la administración de nutrición enteral. Durante su estancia recibió tratamiento antibiótico por neumonía nosocomial.

Tras 22 días de ingreso en cuidados intensivos, y ante la mejoría clínica, el paciente ingresa de nuevo en planta de Neurología. Progresivamente se le retira la ventilación mecánica no invasiva hasta utilizarla solo durante la noche (por síndrome de apnea obstructiva del sueño de base) y la oxigenoterapia, que no necesita en el momento actual. Tras el inicio del tratamiento inmunosupresor, los niveles de CK descienden hasta normalizarse. Con rehabilitación se ha ido mejorando

también la fuerza muscular, siendo capaz de caminar con apoyos y de elevar brazos hasta la horizontal.

## EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

### Electromiografía

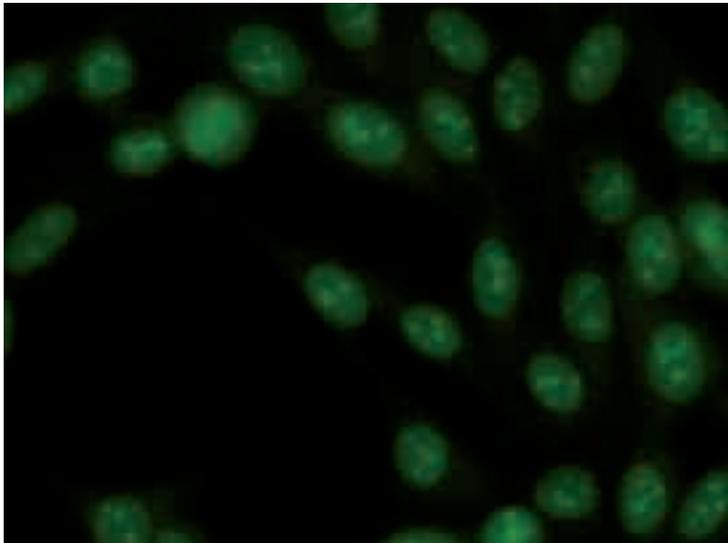
Gran número de potenciales de denervación en los músculos estudiados, con unos potenciales de acción de la unidades motoras de morfología, amplitud y duración normal y patrón de contracción denso precoz durante el esfuerzo. Estudio de la estimulación repetitiva en musculatura craneal, cintura escapular e intrínseca de la mano, normal. Estos hallazgos sugieren una enfermedad primaria del músculo más que una enfermedad de motoneurona. La abundantísima actividad espontánea apunta a un origen inflamatorio y/o la necrosis masiva de fibras musculares.

### Biopsia muscular

En la descripción microscópica se observa el músculo estriado con la arquitectura severamente alterada. Marcada variación de tamaños de las fibras con fibras de tamaños intermedios, y fibras atroficas de ambos tipos. Presencia de abundantes infiltrados inflamatorios linfomonocitarios endomisiales. Abundantes figuras de necrosis con miofagia. No hay atrofia perifascicular. No se observan vacuolas ni inclusiones. Correcta diferenciación por tipos con miosinas. Sobreexpresión difusa de MHC clase I en la membrana de las fibras musculares.

### Datos de laboratorio

Los resultados del estudio inmunológico pueden observarse en la **Tabla 1** y **Figura 1**.



**Figura 1:** Anticuerpos anti-nucleares positivos con patrón homogéneo nucleolar.

Ac. Antinucleares (I.F.I. sobre células HEP2)	Positivo (1/320) Homogéneo/Nucleolar
Anti-ENA (Quimioluminiscencia)	Negativo
Factor reumatoide (Nefelometría)	Negativo
Ac. Asociados a miositis autoinmune (Inmunoblot)	Anti-Pm-Sc1 positivo (bandas 75 y 100 kD)
Ac. Anti- PmSc1 (ELIA)	8,5 U/ml (ref<7 U/ml)
Ac. Anti-Cardiolipina IgG e IgM (Quimioluminiscencia)	Negativo
Ac. Anti-Receptor de acetilcolina (Radioinmunoensayo)	Positivo (3nmol/L) (ref<0.4nmol/L)
Ac. Anticlnasa muscular (MUSK) (ELISA)	Negativo
Ac. Anti- TIP1-Gamma (P155) (Inmunoblot)	Negativo
Ac. Anti-HMGCoA reductasa (Inmunoblot)	Negativo
Ac. Anti-cortactina (Inmunoblot)	Positivas

*Tabla 1: Estudio inmunológico.*

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para el diagnóstico diferencial se deben considerar un extenso número de enfermedades neuromusculares que cursan con debilidad muscular. En un primer momento la orientación diagnóstica fue de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) pero el resultado del electromiograma lo descartó al no encontrar anormalidades en el funcionamiento de las motoneuronas, sino un proceso inflamatorio o necrotizante del propio músculo. A su vez, el resultado de la biopsia muscular era compatible con miositis inflamatoria necrotizante.

Por otro lado el estudio inmunológico encontró anticuerpos anti-receptor de acetilcolina, anti-PmSc1 y anti-cortactina. Los anticuerpos anti-receptor de acetilcolina son muy específicos de miastenia gravis (MG) (1) mientras que los anticuerpos anti-cortactina se han descrito tanto en pacientes con MG como con miositis (2,3). Los anticuerpos anti-PmSc1, habitualmente se asocian a síndromes de “overlap” entre miositis y esclerosis sistémica o a cada una de las dos entidades por separado (4) pero también se han encontrado en casos de “overlap” de miositis y MG (5).

## JUICIO CLÍNICO

Según los datos de laboratorio podría tratarse de un síndrome de solapamiento de miositis inflamatoria necrotizante con miastenia gravis. El hecho de no presentar evidente mejoría al comenzar el tratamiento con corticoides podría sugerir MG así como la presencia de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina, altamente específicos de esta patología. Sin embargo, la ausencia de clínica sugestiva de miastenia (ptosis palpebral, diplopía, signos de fatigabilidad progresiva en la exploración) y la negatividad de las pruebas electromiográficas impiden sumar el diagnóstico de miastenia al de miositis inflamatoria. Actualmente el paciente se encuentra libre de disfagia y en tratamiento de mantenimiento con corticoides y azatioprina.

## COMENTARIO FINAL

La asociación de miositis y MG es muy infrecuente, habiéndose comunicado muy pocos casos (5,6). Es importante conocer esta asociación ya que tiene implicaciones terapéuticas. El tratamiento de la MG incluye la utilización de anticolinesterásicos aunque no todos los pacientes responden. Los glucocorticoides, inmunosupresores e inmunomoduladores (inmunoglobulinas intravenosas) se usan frecuentemente tanto en la miositis como en la MG. La pauta habitual de inicio de corticoides utilizada en las miositis es a dosis altas con posterior descenso gradual. Sin embargo, en la MG se recomienda iniciar con dosis bajas e incrementar progresivamente debido al riesgo de exacerbación, aunque cada paciente requiere una actuación individualizada. La MG puede preceder o complicar el curso de una miositis.

Es importante resaltar que la especificidad de los anticuerpos antireceptor de acetil colina para MG, que algunos autores describen como prácticamente del 100%, puede ser realmente inferior y su resultado debe siempre valorarse junto a la clínica y las pruebas electromiográficas. Por otro lado, no puede descartarse que, en este paciente, los autoanticuerpos precedan a la clínica y que en un futuro desarrolle MG, lo que obliga a un estrecho seguimiento del mismo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Oger J, Frykman H. An update on laboratory diagnosis in myasthenia gravis. *Clin Chim Acta* 2015; 449: 43-48.
2. E. Gallardo et al. Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmunity Reviews*. September 2014. 1004-1006.
3. M. Labrador-Horrillo et al. Identification of a novel myositis-associated antibody directed against cortactin. *Autoimmunity Reviews*. August 2014 1009-1012.
4. A. Ghirardello, E. Borella, M. Beggio, F. Franceschini, M. Fredi, A. Doria. Myositis autoantibodies and clinical phenotypes. *Autoimmun Highlights* (2014) 5:69-75
5. J. J. Paik, A. M. Corse, and A. L. Mammen. The Co-Existence of Myasthenia Gravis in Patients with Myositis: A Case Series. *Semin Arthritis Rheum*. June 2014. 792-796.
6. C. Sangüesa Gómez et al. Dermatomiositis y miastenia gravis: una asociación infrecuente con implicaciones terapéuticas. *Reumatología Clínica*. 244-246.

7.- Nº: 00415

## **ENCEFALITIS MEDIADA POR ANTICUERPOS ANTI-GABAR TIPO A EN EL CONTEXTO DE UN MIELOMA MULTIPLE.**

**Vanesa Cunill Monjo<sup>1</sup>, Águeda Molina-fuentes<sup>1</sup>, Eugenia Martínez<sup>2</sup>, Joana M<sup>a</sup> Ferrer Balaguer<sup>1</sup>, Inés Barceló Artigues<sup>3</sup>, M. Rosa Julià Benique<sup>1</sup>.**

*1) Hospital Son Espases, Palma de Mallorca. 2) Hospital Clínic, Barcelona, 3) Hospital Son Espases, Palma de Mallorca.*

### **INTRODUCCIÓN**

El término encefalitis abarca un grupo heterogéneo de entidades clínicas que presentan como base fisiopatológica común un trastorno inflamatorio del cerebro que provoca convulsiones, alteraciones del estado mental o déficits neurológicos focales<sup>1</sup>. En 2010, Dalmau et.al, describieron un tipo de anticuerpos, dirigidos contra proteínas neuronales de superficie, como causante de ciertas formas de encefalitis, definiéndolas como encefalitis autoinmunes. Algunos de estos anticuerpos tienen una relación causa efecto con las manifestaciones neurológicas, debido a que provocan una internalización del receptor, que puede ser revertida con inmunosupresión. A partir de ese momento, la identificación de autoantígenos sinápticos ha crecido exponencialmente de forma que hoy se conocen más de 20 especificidades diferentes.

En 2014, el grupo del Dr. Dalmau describió la presencia de anticuerpos contra el receptor ácido gamma-aminobutírico (GABAR) tipo A, asociados a una forma grave de encefalitis con convulsiones, estado epiléptico refractario, o ambas cosas<sup>2</sup>.

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

Varón de 62 años que ingresa en Septiembre del 2015 en la UCI de nuestro hospital por crisis comicial, estado post-crítico y bloqueo auriculoventricular de segundo grado en el contexto de una hiponatremia.

#### **Antecedentes**

Diagnosticado en Enero de 2012 de Mieloma Múltiple IgG lambda estadio IIIA, tras ingreso por bicitopenia y aplastamientos vertebrales. Al debut presentó afectación ósea generalizada e insuficiencia renal secundaria al mieloma. Se instauró quimioterapia con evolución favorable hasta febrero 2014, año en el cual sufrió una recaída, tras trasplante autólogo.

#### **Evolución**

Al ingreso en la UCI se encontraba afebril, sin signos de infección y con una gran agitación

psicomotriz que requirió la administración de bolos de propofol. Al 4º día de ingreso en UCI se decide traslado a hematología, tras estabilización hidroelectrolítica de lo que se orienta como alteración metabólico-fármaco-oncológica, con manifestación neurológica sugestiva de parálisis de Todd.

Durante su ingreso en hematología, el paciente es valorado por el servicio de neurología debido a crisis comiciales y un deterioro progresivo de su estado neurológico hasta entrar en coma. Se practica Resonancia Magnética Nuclear (RMN) donde aparecen lesiones sugestivas de encefalitis.

## EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

**Estudio Hematológico:** Leucocitos 2.760/uL [3500-12000], Hb 82.7 g/L [120-160], plaquetas 50900/uL [130000-450000].

**Estudio Bioquímico:** Creatinina 0.54 mg/dL [0.57-1.1], transaminasas normales, proteínas totales 51.4 g/L [64-83], Ca<sup>++</sup> 8.5 mg/dL [8.4-10.2], Na<sup>+</sup> 132 mEq/L [136-145], K<sup>+</sup> 3.9 mEq/L [3.6-5.3].

Estudio microbiológico: Serologías negativas para el VIH, VHB, VHC, Herpes Virus.

Estudio del LCR: LCR cristalino, con aisladas células inflamatorias mononucleadas maduras sin componente neoplásico. Microbiología negativa. Cociente de albúmina normal, ningún trastorno de la barrera hematoencefálica, y no se detectaba síntesis intratecal de IgG. Índice de Tibbling-Link: 0,45

**Estudio Inmunológico:** Se observó componente monoclonal en el proteinograma, caracterizado como IgG lambda por inmunofijación en suero. El cociente de cadenas ligeras libres en suero fue de 0.01. El cribaje de anticuerpos asociados a enfermedades autoinmunes sistémicas, así como de los asociados a hepatopatías autoinmunes fue negativo.

El estudio de anticuerpos antineuronales de superficie más frecuentes (NMDAR1, GABAR tipo B, AMPAR1, AMPAR2, LGI1, CASPR2) e intracelulares fue negativo por inmunofluorescencia (IFI) sobre células HEK293 transfectadas.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La primera orientación diagnóstica al ingreso en la UCI fue una crisis aguda sintomática secundaria a la hiponatremia, con un cuadro de encefalopatía. Ésta fue descartada cuando, una vez reestablecida la natremia, el paciente continuó con crisis comiciales y deterioro progresivo neurológico hasta entrar en coma. En ese momento se le realizó una RMN donde aparecieron lesiones sugestivas de encefalitis, planteándose tres opciones:

- 1.- Encefalitis infecciosa por germen no filiado.
- 2.- Encefalitis secundaria a fármaco (lenalidomida)
- 3.- Encefalitis autoinmune.

## JUICIO CLÍNICO

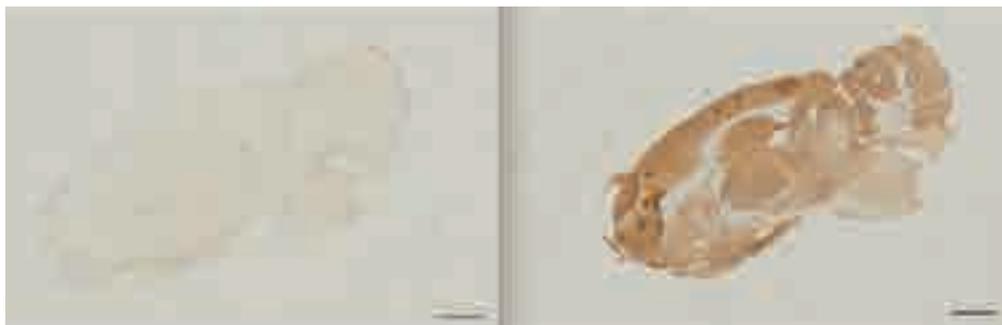
Una vez descartada la infección, se inició tratamiento con megadosis de metilprednisona y 4 sesiones de plasmaféresis. Ante la mejoría clínica experimentada se procedió al envío de muestra de LCR al laboratorio del doctor F. Graus (Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona), ya que la sospecha diagnóstica de encefalitis autoinmune era la opción más probable.

Desde el Hospital Clínic se nos comunicó la presencia de anticuerpos anti-GABAR tipo A en el LCR y suero del paciente. Éstos fueron detectados por inmunohistoquímica (**Fig1**) y confirmados por colocalización sobre células HEK293 transfectadas con el GABAR tipo A.

Ante estos hallazgos estudiamos, mediante IFI sobre cortes de cerebelo e hipocampo de rata, la posibilidad de que la paraproteína IgG monoclonal fuera la responsable de la especificidad anti-GABAR tipo A. Para comprobar dicha hipótesis revelamos los cortes con anticuerpos específicos anti-cadenas ligeras kappa o lambda humanas. El resultado obtenido la descartó, ya que la actividad anti-GABAR tipo A fue debida tanto a inmunoglobulinas con cadenas ligeras lambda como kappa (policlonal) (**Fig2**).

Finalmente el paciente fue diagnosticado como una encefalitis mediada por anticuerpos anti-GABAR tipo A en el contexto de un mieloma múltiple.

**Figura 1:** Patrón de inmunohistoquímica obtenido con el LCR del paciente, mostrando tinción extensa y difusa del neuropilo en zonas corticales y subcorticales (derecha). Patrón obtenido con un control sano (izquierda). Imagen1. Inmunohistoquímica.jpg



**Figura 2:** Patrón de IFI obtenido con el suero del paciente sobre cerebelo de rata, revelado con anti-cadena lambda (centro), cadena kappa (derecha). Control negativo (izquierda). Imagen2. Cerebelo de rata IFI anti kappa y lambda\_1024.jpg



## COMENTARIO FINAL

La reciente descripción de los anticuerpos anti-GABAR tipo A, ha definido una nueva forma de trastorno epiléptico autoinmune que afecta a individuos de todas las edades, resultando en una forma severa de encefalitis potencialmente tratable. Sin embargo, ya se habían descrito la existencia de otros anticuerpos frente a receptores sinápticos, tanto excitadores como inhibidores, entre cuyas manifestaciones clínicas encontramos convulsiones y crisis epilépticas (anticuerpos anti-NMDAR, AMPAR, LGII o GABAR tipo B). No obstante, las anormalidades multifocales y extensas que suelen encontrarse en las RMN de los pacientes con anticuerpos anti-GABAR tipo A difieren de las encontradas en otros tipos de encefalitis autoinmunes, en las que la RMN es a menudo normal (NMDAR) o muestra afectación predominante del hipocampo (AMPAR, GABAR tipo B, LGII).

La asociación entre estos anticuerpos (anti-GABAR tipo A) y la presencia de neoplasias subyacentes no está clara, suelen considerarse anticuerpos no asociados a tumor (similar a los anti-LGI1)<sup>2</sup>, aunque en la literatura se han reportado casos de pacientes con timoma invasivo y linfoma de Hodgkin. Ésto contrasta con las encefalitis mediadas por anticuerpos anti-GABAR tipo B en los que alrededor de un 50% de los pacientes presentan un cáncer de pulmón de células pequeñas subyacente<sup>2</sup>.

El presente caso es el primero reportado en la literatura en el que coexisten anticuerpos anti-GABAR tipo A con un mieloma múltiple. Sin embargo, ello no significa que se trate de un proceso paraneoplásico ya que no se ha demostrado ninguna reacción cruzada que lo justifique. Como se ha descrito en las encefalitis herpéticas con recaídas autoinmunes<sup>3</sup>, estos anticuerpos podrían ser el resultado de una respuesta a una infección, no obstante todas las serologías fueron negativas.

La reciente descripción de estos anticuerpos hace que la literatura sobre ellos sea escasa<sup>2,4</sup>, por este motivo creemos que este caso es de especial interés para incrementar el conocimiento sobre las manifestaciones clínicas a las que se asocian. Además, con el presente caso avalamos la necesidad, ya previamente descrita por *Dalmau et. al*, de solicitar el estudio de este tipo de anticuerpos en pacientes con convulsiones o un estado epiléptico grave, en el contexto de encefalitis de causa poco clara, con la RMN y anormalidades del LCR sugestivos de un proceso inflamatorio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Armangue T, Petit-Pedrol M, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis in Children. *J Child Neurol*. 2012 Nov; 27(11): 1460–1469.
2. Petit-Pedrol M et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: A case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):276-86.
3. Joos AA et al. Postinfectious autoimmune-mediated encephalitis eight months after herpes simplex encephalitis. *Eur Neurol*. 2003;50(1):54-6.
4. Ohkawa T et al. Identification and characterization of GABAA receptor antibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci* 2014;34(24):8151-8163.

8.- Nº:00473

## **ENCEFALITIS LIMBICA PARANEOPLASICA POR ANTICUERPOS ANTI-HU, ANTI-RECEPTOR GABA B Y ANTI SOX1**

**Mireia Fonolleda Ramboux<sup>1</sup>, Silvia Presas Rodríguez<sup>2</sup>, Maria Martínez González<sup>1</sup>, Álex Soriano Martínez<sup>1</sup>, Eva M. Martínez Cáceres<sup>1</sup>, Bibiana Quirant Sánchez<sup>1</sup>.**

*1) Servicio de Inmunología, Hospital Germans Trias i Pujol 2) Servicio de Neurología, Hospital Germans Trias i Pujol*

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

Varón de 87 años acude al servicio de urgencias de nuestro hospital en octubre de 2015 por crisis epiléptica en su domicilio. A su llegada esta hemodinámicamente estable. Se realiza analítica y TC craneal que son normales. Durante su ingreso en urgencias realiza una crisis epiléptica parcial compleja con desconexión del medio, automatismos bimanuales, relajación de esfínteres y somnolencia post-crítica, por lo que se decide su ingreso en el servicio de Neurología para su estudio y se inicia tratamiento con gabapentina oral. Presenta un pico febril de 38°C por lo que se realiza una punción lumbar (PL). El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra una leve hiperproteorraquia (0,65 g/l [0,20-0,50]), sin pleocitosis y con glucosa normal.

En la anamnesis dirigida la familia explica un cambio de carácter desde mayo, con depresión y apatía, y alteración de memoria durante los últimos 3-4 meses. El paciente refiere astenia y una pérdida reciente de más de 10 kg de peso. Es activo e independiente para las actividades de la vida diaria. Sin alergias a medicamentos conocidas. De los antecedentes médicos destaca que el paciente es exfumador desde hace 15 años de 1 paquete/día. También presenta una anemia mixta ferropénica y por déficit de vitamina B12 por la que se le han realizado varias colonoscopias que han revelado algunos pólipos (que se extirparon) y hemorroides. También tiene un antecedente de arritmia en tratamiento con atenolol que prescribió un médico privado.

### **EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

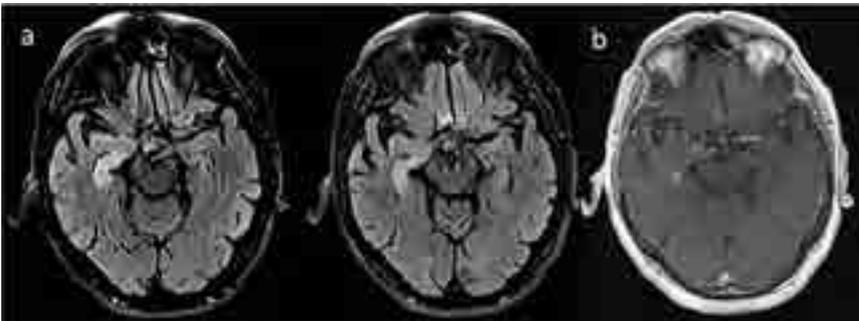
A la exploración neurológica el paciente estaba consciente y no mostraba alteración del lenguaje. Presentaba una alteración de la memoria reciente pero no de la memoria remota, así como una apraxia motora. No se objetivó liberación de los reflejos de la línea media, afectación de pares craneales, déficits de fuerza o déficits de sensibilidad.

Se solicitó un electroencefalograma (EEG) que mostró un trazado de base en vigilia sin

descargas epileptiformes y una resonancia magnética (RM) cerebral en la que se puso de manifiesto una lesión focal amigdalal-hipocampal derecha, con edema y signos indirectos de disrupción de la barrera hematoencefálica (**Fotografía 1**).

Se realizó estudio analítico completo con marcadores tumorales, donde se observó una discreta elevación del PSA que el Urólogo orientó como hiperplasia benigna de próstata. El estudio microbiológico del LCR fue negativo, tanto los cultivos bacteriológicos como las PCR para herpes virus y la proteína priónica 14.3.3. La citología del LCR fue informada como acelular.

Se cursó estudio inmunológico que incluyó los anticuerpos antineuronales en LCR y suero. Se obtuvo una positividad para los anticuerpos (Ac) anti-Hu y anti-SOX1 por inmunoblot que fue confirmada por inmunofluorescencia indirecta a sobre cerebelo e intestino de mono a dilución 1/10 y 1/100 (**Fotografía 2**). También se obtuvo una positividad por inmunofluorescencia indirecta sobre células transfectadas para los Ac anti-receptor GABA b. Se realizó un estudio paralelo de Ac anti-nucleares que fue negativo.



**Fotografía 1:** Imágenes de resonancia magnética cerebral. Se observa alteración del hipocampo y amígdala derechos, en forma de aumento moderado del tamaño e hiperseñal en secuencias T2/FLAIR (a), así como pequeño realce en sustancia gris del cuerno de Amón y amígdala en secuencias T1 post-contraste (b).



**Fotografía 2:** Patrón de inmunofluorescencia indirecta (IFI) asociado a anticuerpos anti-Hu. Muestra de suero diluida a 1/10. a) IFI sobre cerebelo de mono. Se observa un patrón granular que corresponde a la tinción de los núcleos de las neuronas. b) Imagen de IFI sobre intestino de mono. Se observa la tinción de los núcleos de las células de los plexos mesentéricos.

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Los resultados de la RM cerebral plantearon un diagnóstico diferencial entre lesiones por cambios post-críticos vs una encefalitis infecciosa vs encefalitis paraneoplásica vs un tumor glial.

Dada la ausencia de síntomas infecciosos persistentes, con un estudio de la celularidad del LCR dentro de la normalidad y un estudio microbiológico negativo, se descartó la posible etiología infecciosa del cuadro.

En base a los resultados del estudio inmunológico en LCR y suero con positividad para Ac anti-Hu, anti-receptor GABA b y anti-SOX1 se estableció como diagnóstico más probable la encefalitis límbica paraneoplásica.

Dado que estos anticuerpos se asocian con frecuencia al carcinoma de pulmón de células pequeñas (CPCP), se prosiguió el estudio con una TC tóraco-abdominal en la que se evidenciaron adenopatías mediastínicas e inguinales derechas de aspecto tumoral. Se realizó una PAAF mediante ecobroncoscopia de las adenopatías mediastínicas, con citología que evidenció granulomas histiocitarios no necrotizantes, pero sin evidencias de malignidad. Ante la elevada sospecha de neoplasia oculta, se decidió continuar el estudio con una PAAF guiada por TC de las adenopatías inguinales, en la que se obtuvo una citología compatible con metástasis de carcinoma de célula pequeña y redonda en estadio IV, la cual permitió demostrar la presencia de un CPCP oculto.

## **JUICIO CLÍNICO**

Paciente con encefalitis límbica secundaria a anticuerpos anti-Hu, anti-receptor GABA b y anti-SOX1 de etiología paraneoplásica asociada a CPCP.

El paciente evolucionó favorablemente con el tratamiento con gabapentina 300 mg/ 8h, con ausencia de crisis epilépticas y mejoría del trastorno amnésico.

Cuando se tuvo conocimiento del carcinoma de pulmón, el paciente ingresó a cargo del servicio de Oncología, donde se inició tratamiento quimioterápico con carboplatino y etopósido a dosis reducidas (en curso el 3er ciclo en la actualidad).

## **COMENTARIO FINAL**

Los Ac onconeuronales “clásicos” como los Ac anti-Hu están dirigidos contra epítomos neuronales que reconocen antígenos (Ag) nucleares o citoplásmicos expresados por el tejido nervioso y por tumores, y su presencia indica con elevada probabilidad una neoplasia oculta. Al estar dirigidos contra Ag intracelulares, estos no son accesibles por los Ac y su efecto principal esta mediado probablemente por células T citotóxicas, mientras que los Ac aparecerían de forma secundaria a la destrucción celular. Por otro lado, los Ac dirigidos contra Ag situados en la sinapsis o en la superficie de las neuronas, como los Ac anti-receptor GABA b asociados a crisis epilépticas, pueden acceder al Ag, por lo que se considera que son Ac patogénicos. Pueden estar asociados o

no a neoplasia y en el caso de los Ac anti-receptor GABA b detectados en pacientes con encefalitis límbica, se encuentran asociados a un CPCP en un 50%.

Dada la dificultad que hubo en nuestro paciente para demostrar la presencia de un CPCP, nos planteamos si la presencia de 3 Ac dirigidos contra el tumor en sangre periférica había sido capaz de generar una respuesta inmunitaria específica que hubiera controlado el tumor de tal forma que fuera demasiado pequeño para ser identificado por las técnicas de imagen convencionales, y si esta respuesta debía ser suprimida mediante tratamiento inmunosupresor. De hecho, en nuestro paciente se identificaron Ac relacionados con generación de inmunidad tanto humoral como celular contra el tumor, ambos relacionados con Ag del CPCP, lo que nos sugiere la posibilidad de que estos Ac puedan ser beneficiosos para el control tumoral. Dada la mejoría clínica de paciente con la terapia antiepiléptica, no se llegó a iniciar tratamiento con corticoterapia, que suele ser parte de la inmunoterapia de primera línea junto con la plasmaféresis o la administración de inmunoglobulinas intravenosas con el fin de reducir los niveles de auto Ac circulantes. Para tratar el tumor, actualmente el paciente está recibiendo quimioterapia a dosis bajas con el fin combatir la neoplasia, pero intentando preservar en la mayor medida posible la calidad de vida del paciente durante el tratamiento. En el manejo de los pacientes con síndromes paraneoplásicos es importante tener en cuenta el grado de asociación de los Ac detectados con tumores con el fin de insistir más o menos en la demostración de su existencia. Esta asociación debería conllevar una actitud terapéutica distinta a cuando se detectan Ac no asociados a neoplasia. Conociendo la fisiopatología de la respuesta inmunitaria generada por los Ac asociados a tumor y su probable participación en el control de la enfermedad, se debería valorar el grado de inmunosupresión que se quiere inducir al paciente, mientras que en el caso de Ac no asociados a tumor se puede aumentar la inmunosupresión para controlar el cuadro neurológico.

La diversidad de la clínica asociada a cada tipo de síndrome paraneoplásico, la facilidad de control del cuadro neurológico con las distintas opciones terapéuticas y el tipo y número de Ac identificados en cada caso, hacen que cada paciente deba ser evaluado como un caso único con el fin de establecer el mejor equilibrio entre inmunosupresión, dosis de quimioterapia y respuesta inmunitaria.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat. Rev. Neurol.* 2012; 8(7):380-390.
2. Myrna R. Rosenfeld, Maarten J. Titulaer, Josep Dalmau. Paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitis. *Neurology Clinical Practice* 2012: 215-223.
3. F. Leypoldt and K.-P. Wandinger. Paraneoplastic neurological syndromes. *Clinical and Experimental Immunology* 2013. 175: 336-348.
4. Matteo Gastaldi, Anaïs Thouin, Angela Vincent. Antibody-Mediated Autoimmune Encephalopathies and Immunotherapies. *Neurotherapeutics* 2015.

9.- Nº: 00483

## **¿SÍNDROME OVERLAP? CIRROSIS BILIAR PRIMARIA Y NEURO-MIELITIS ÓPTICA.**

**Larraitz Aragon Irusquieta<sup>1</sup>, Aida Bermejo Becerro<sup>1</sup>, Amaia Muñoz Lopetegui<sup>2</sup>, Pilar Etxaniz Aizpuru<sup>1</sup>, Mercedes Rey Rey<sup>1</sup>, Alvaro Prada Iñurrategui<sup>1</sup>.**

1) *Immunología. Hospital Universitario Donostia.*

2) *Servicio de Neurología Hospital Universitario Donostia.*

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

Mujer de 54 años en el contexto de un cuadro digestivo agudo con elevación de transaminasas de unos meses de evolución se le diagnostica de cirrosis biliar primaria con clínica y serología compatible.

Dos semanas después, comienza con un cuadro neurológico de desorientación, discurso incoherente, inestabilidad, hiperreflexia y Babinski bilateral, ante la sospecha de encefalopatía hepática se inicia tratamiento para la misma pero a las 24 horas de persistencia del cuadro y ante TAC normal se realiza punción lumbar compatible con meningitis linfocitaria, se inicia pauta con ampicilina y gentamicina y se traslada a unidad de enfermedades infecciosas de hospital terciario para estudio donde posteriormente la trasladarán a la planta de Neurología.

### **EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

Al ingreso la paciente estaba desorientada, sin afasias ni disartrias. Hemiparesia con hipoestesia de extremidades derechas. Hiperreflexia generalizada de predominio derecho y babinski bilateral sin signos de meningismo.

Se realizaron múltiples analíticas durante el ingreso en las que destaca un estudio de autoinmunidad compatible con cirrosis biliar primaria: anticuerpos anti-nucleares con patrón nuclear dots a título 1/1280, así como anticuerpos anti-mitocondriales positivos a título 1/1280 con especificidades para anti-sp100 y anti-PML positivos. Resto del estudio negativo. A nivel bioquímico, únicamente destacar enzimas hepáticas elevadas con patrón colestásico: GGT 628 U/L, GOT 56 U/L, GPT 71 U/L, LDH 166 U/L.

Un estudio de imagen neurológica por RMN a nivel craneal revela captación ependimaria supratentorial y medular con captación leptomenígea infratentorial, y en la columna se describe una meningoencefalimielitis con patrón afectación medular C2-D11 interesando a la sustancia gris medular, especialmente a ambas astas anteriores.

El análisis del líquido cefalorraquídeo en el momento agudo fue negativo para estudios infecciosos, presentando unos leucocitos aumentados 157/mm<sup>3</sup>, proteínas 27,5mg/dL, glucosa 52mg/dL con LDH normal.

En los primeros momentos y una vez descartada la etiología hepática del cuadro, se prescribe tratamiento antibiótico y antivírico con bolos de corticoides que posteriormente se continúa con prednisona vía oral. Clínicamente, se objetiva un empeoramiento de la sintomatología neurológica, especialmente coincidiendo con una bajada en la pauta corticoidea.

Ante la sospecha de una patología autoinmune-inflamatoria se comienza con inmunoglobulinas intravenosas (ciclo de 5 días). En una segunda punción lumbar, previa al comienzo de este tratamiento, y en la muestra de suero correspondiente, se encuentran anticuerpos anti-NMO a títulos 1/10 y 1/100, respectivamente con bandas oligoclonales IgG negativas y el análisis por citometría de flujo se objetiva un aumento de linfocitos en el que destaca un 10% de células B (**Figura 1**), muy sugestivos de patología autoinmune mediada por éstos, por lo que se decide iniciar un ciclo de plasmaféresis, además de completar la pauta de inmunoglobulinas ya iniciada. Posteriormente presenta una clara mejoría tanto a nivel clínico como radiológico con desaparición de la captación y se decide terapia de mantenimiento con Rituximab puesto que en una segunda punción lumbar post-plasmaféresis los linfocitos B continúan en porcentaje aumentado (12%) a pesar de una disminución del porcentaje total de las poblaciones linfocitarias (**Figura 2**).

Por otra parte, la cirrosis biliar primaria fue tratada con ácido ursodeoxicólico, necesitando aumento de dosis, pero con control sintomático y analítico.

**Figura 1**

**Citometría de flujo de poblaciones linfocitarias en LCR. Pre-tratamiento.**

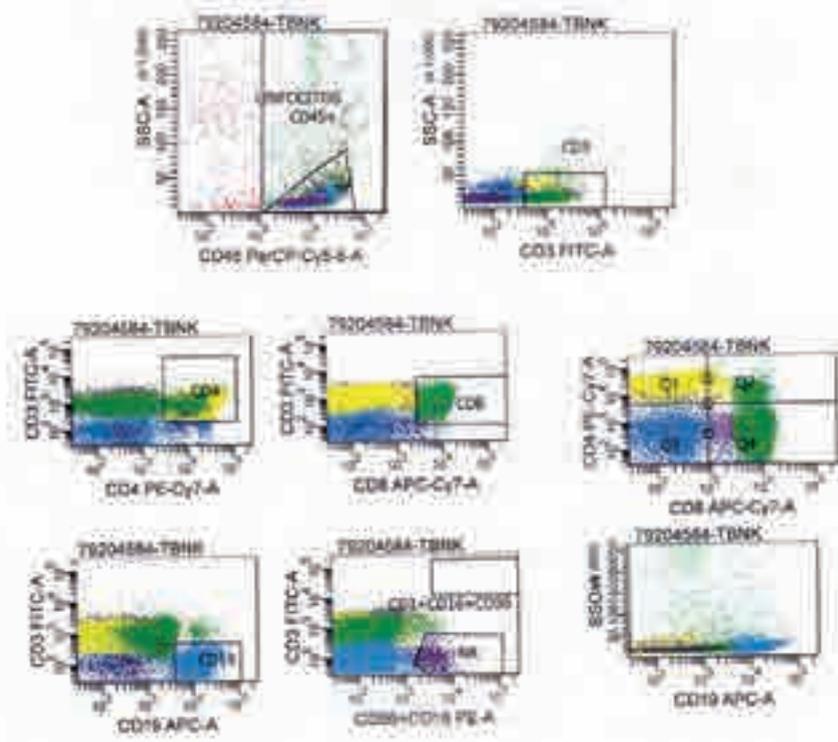
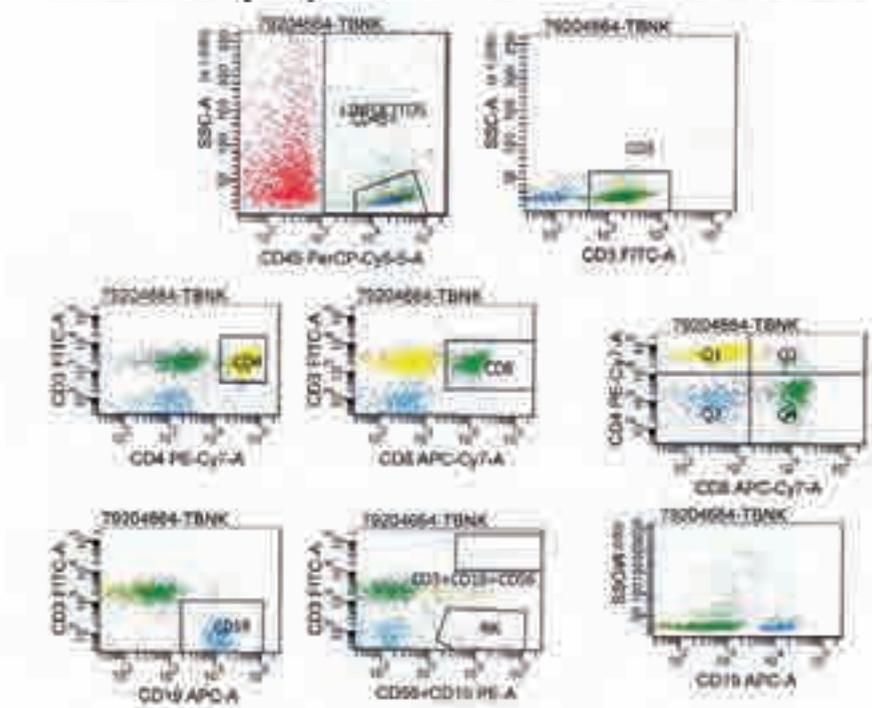


Figura 2

**Citometría de flujo de poblaciones linfocitarias en LCR. Post-tratamiento.**



**DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

Desde el punto de vista neurológico se descartaron las siguientes patologías:

- Encefalopatía hepática.
- Procesos infecciosos del sistema nervioso.
- Accidentes cerebrovasculares.
- Linfomas primarios del SNC.
- Síndromes paraneoplásicos.
- Esclerosis Múltiple.

Quedaron también descartadas otras enfermedades autoinmunes sistémicas como lupus eritematosos o Sjögren que pudieran justificar el cuadro o estar presentes en el contexto de un síndrome de solapamiento.

**JUICIO CLÍNICO**

- Cirrosis biliar primaria.
- Síndrome del espectro de neuromielitis óptica con afectación cerebral y medular.
- Posible síndrome overlap.

## COMENTARIO FINAL

La cirrosis biliar primaria es una enfermedad autoinmune cuyo origen está aún por dilucidar. Como otras enfermedades autoinmunes, con relativa frecuencia forma parte de síndromes de solapamiento, en su mayoría con hepatitis autoinmune, aunque también se ha descrito su aparición junto a síndrome de Raynaud. Sin embargo, mucho más excepcional es la sintomatología concomitante de naturaleza neurológica, en diferentes artículos se describen sobre todo en lo referente al sistema nervioso periférico, diversos tipos de neuropatías asociadas como axonal, somática, autonómica y sensitiva. Hay muy pocos casos descritos que en los que aparezcan manifestaciones centrales o medulares, concretamente se puede leer acerca de algún episodio de mielitis transversa aislada o encefalitis límbica.

Por otro lado, las enfermedades del espectro de la neuromielitis óptica se caracterizan por una demielinización del sistema nervioso central de forma parcheada con afectación prevalente sobre nervio óptico y médula espinal. Recientemente se ha consensuado unos criterios diagnósticos para estas enfermedades, entre las que se incluyen la presencia de anticuerpos anti acuaporina-4 (o anti-NMO), sin embargo también hay un grupo de pacientes que pueden ser seronegativos (mucho menos prevalentes), en los cuales se postula un mecanismo fisiopatológico diferente. Recalcar que la presencia de estos anticuerpos es importante para el diagnóstico diferencial con la esclerosis múltiple. Igualmente que en lo expuesto anteriormente, al ser una enfermedad de origen autoinmune, se han publicado asociaciones con otras enfermedades de la misma naturaleza, especialmente con las enfermedades autoinmunes sistémicas como pueden ser lupus eritematoso sistémico o Síndrome de Raynaud. En escasas ocasiones se puede leer acerca de asociaciones con patologías autoinmunes órgano-específicas, por ejemplo con afectación tiroidea.

El caso que exponemos aquí es el de una paciente sin antecedentes previos de interés que en el contexto de una clínica digestiva junto con elevación de enzimas hepáticas se realiza un diagnóstico de cirrosis biliar primaria y durante el ingreso, comienza con un cuadro consistente en una mielitis transversa extensa encuadrada dentro del espectro de neuromielitis óptica, que en principio se pensó que era debido a encefalopatía hepática o a infección del sistema nervioso, gracias a la detección de los anticuerpos anti-NMO se clarificó el origen de la sintomatología de la paciente, recibiendo el tratamiento correspondiente y mejorando de forma sustantiva la clínica neurológica.

En otras ocasiones se había descrito la aparición de mielitis transversa junto con cirrosis biliar primaria, casi siempre en contexto de otras enfermedades sistémicas como el síndrome de Raynaud y hasta la fecha, no se había hablado de seropositividad para NMO.

Con este caso se escenifica que siempre que tengamos una enfermedad autoinmune y el paciente comience con sintomatología que pueda sugerir otra enfermedad de origen inmunológico, hay que descartarlas en los primeros momentos del diagnóstico diferencial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Elias Kouroumalis et al (2015) "Primary biliary cirrhosis: From bench to bedside". World J Gastrointest Pharmacol Ther. August 6; 6(3): 32-58.

2. Floreani A et al (2014) "Primary biliary cirrhosis: overlaps with other autoimmune disorders". *Semin Liver Dis.* Aug; 34(3):352-60.
3. Murata KY et al (2013) "Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with primary biliary cirrhosis". *J Clin Neurosci.* Dec;20(12):1799-801.
4. Hortensia Alonso-Navarro et al. (2006) "Limbic Encephalitis Associated with Primary Biliary Cirrhosis". *Eur Neurol.* 55:174-176.
5. Papadopoulos, A Micheli, et al. (2005) "Primary biliary cirrhosis complicated by transverse myelitis in a patient without Sjögren's syndrome". *J Postgrad Med.* 51:43-4.
6. Katalin Keresztes et al. (2004) "Autonomic and sensory nerve dysfunction in primary biliary cirrhosis". *World J Gastroenterol.* 10(20):3039-3043.
7. Dean M. et al. (2015) "International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders". *Neurology.* 85: 177-89.
8. Sergio P, Mariana B, Alberto O, Claudia U, Oscar R, Pablo M, Alberto A (2010). "Association of neuromyelitis optic (NMO) with autoimmune disorders: report of two cases and review of the literature". *Nov;29(11):1335-8.*
9. Pittock SJ et al.(2008). "Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity". *Jan;65(1):78-83.*
10. Sreenivasa Rao Sudulagunta et al. (2015). "Autoimmune thyroiditis associated with neuromyelitis optica (NMO)". *German Medical Science, Vol. 13:1-9.*



10.- Nº: 00505

## **ANTICUERPOS ANTI-RNA POLIMERASA III EN UN PACIENTE CON ESCLEROSIS SISTÉMICA CUTÁNEA DIFUSA Y AFECTACIÓN CARDIACA.**

**Javier Blas Espada<sup>1</sup>, Carmen Vegas Sánchez<sup>1</sup>, Olga Sánchez Pernaute<sup>1</sup>, Laura Dejanire Santacruz Orue<sup>1</sup>, María José Martínez Becerra<sup>1</sup>.**

*1) Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

Varón de 56 años. Antecedentes personales: HTA desde los 50 años en tratamiento farmacológico, sobrepeso, SASH, cefalea migrañosa, quiste aracnoideo y dermatitis atópica.

Consulta en Mayo-2015 a Reumatología por artralgia sin artritis y parestesias en mano derecha, que desaparecen rápidamente. En Junio-2015 los síntomas se acentúan, acompañándose de hiper sudoración en manos y limitación a presión completa.

En Julio-2015 desarrolla edemas en miembros inferiores, por lo que ingresa en Nefrología. Durante el ingreso se objetivan alteraciones iónicas en orina, hipoproteinemia e hipocomplementemia, por lo que se sugiere una probable enfermedad autoinmune de base. El cuadro se resuelve con diuréticos.

En Agosto-2015 comienza con dolor en pulpejos de dedos, imposibilidad para el cierre de ambas manos y tumefacción de antebrazos con dolor a la presión y engrosamiento cutáneo de predominio distal.

En Septiembre-2015 se añade síndrome general, con marcada astenia, mialgias y pérdida de fuerza en manos. Desde el ingreso previo refiere disnea progresiva de moderados esfuerzos.

Debido al empeoramiento clínico se decide ingreso programado.

### **EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

A su ingreso en Septiembre-2015 presenta tumefacción difusa en extremidades superiores, de predominio en antebrazos y manos, sin dolor a la palpación, con induración de la piel. Llama la atención la contractura en flexión de las articulaciones de las manos, con imposibilidad para apertura y cierre y dedos hinchados. Destaca también la limitación para la apertura oral. Se aprecian telangiectasias en pulpejo de 2º, 3º y 4º dedos, coloración violácea en ambas manos y cierta hiperqueratosis ungueal. En las extremidades inferiores presenta edemas perimaleolares con fovea. Los pulsos periféricos están conservados y no se objetiva debilidad muscular.

Inicialmente se realizaron estudios radiográficos, electromiografía, gammagrafía ósea y ECO-Doppler venoso de extremidades inferiores con resultados dentro de la normalidad.

En Agosto se realiza capilaroscopia que evidencia un patrón patológico con presencia de dilataciones capilares acompañados de algunas ramificaciones simples y hemorragias focales.

En Septiembre se realiza RM de cuerpo entero donde se observa un edema miofascial e interfascial, así como un ligero edema intramuscular en menor medida, sugerentes de posible miopatía inflamatoria con afectación de cintura escapular, pelviana y musculatura posterior de ambos muslos. En la biopsia muscular de glúteo no se constatan cambios miopáticos de tipo inflamatorio.

En Octubre se realiza TACAR de tórax mostrando leves signos de afectación intersticial subpleural en lóbulos inferiores con dilatación esofágica en tercio medio y TC abdominopelvico sin hallazgos significativos. Se realizaron pruebas de función respiratoria (espirometría, test de difusión y pletismografía) que fueron normales.

Tras un primer estudio de autoinmunidad negativo (Perfil ANA BioPlex: dsDNA, U1RNP, Scl70, Jo1, Ribosomal-P, Ro y La -BioRad®-) en Abril-2015, en Julio-2015 se objetivan ANA positivos por IFI (Hep2, INOVA, Werfen®) a título 1/320, sin patrón nuclear específico.

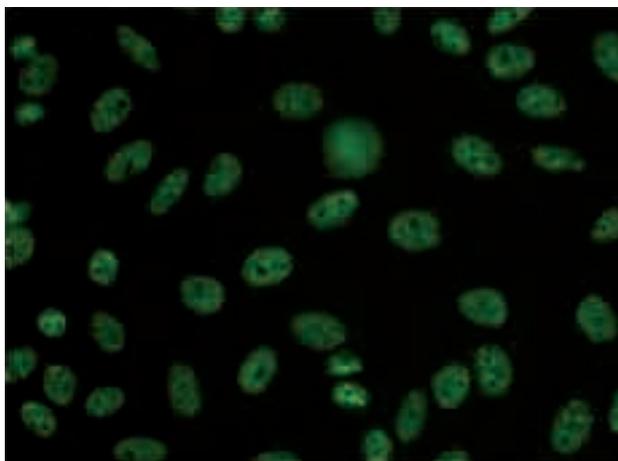
Al ingreso en Septiembre-2015 presenta una leve elevación de reactantes de fase aguda, LDH y ferritina, sin alteración en las enzimas musculares, con consumo de complemento -C3 84 mg/dL (VN 90-170), C4 5 mg/dL (VN 12-36).

El paciente muestra ANA positivos a título 1/320 con patrón nuclear moteado fino asociado a bright dots ocasionales (**Foto 1**).

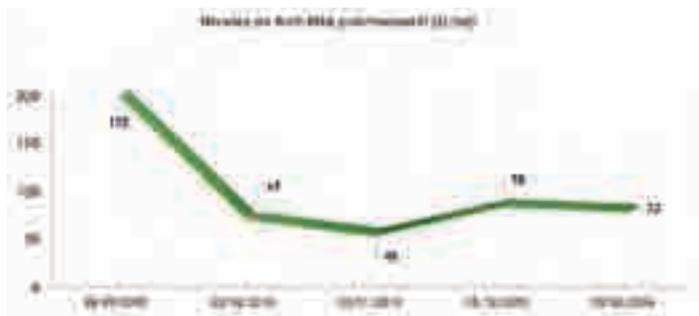
Ante la sospecha clínica de miopatía inflamatoria se estudian anticuerpos específicos y asociados a miopatía (SRP, PL7, PL12, Mi2, PmScl, Jo-1, MDA5, OJ, EJ, SAE, NXP2, TIF1 $\gamma$  y Ku por line-blot (Euroimmun® Myositis 4G). Adicionalmente, en base al patrón observado en IFI, se amplía el estudio a anticuerpos anti-RNA polimerasa III (1), que resultaron positivos (>192 U/ml -Positivo >10, ELiA. Thermo®-). Posteriormente se realizan determinaciones de anticuerpos anti-RNA polimerasa III a lo largo de la evolución. (**Figura 1**).

Otros estudios realizados: ANCA, anti-fosfolípidos, anti-péptido cíclico citrulinado, factor reumatoide y serología a virus, resultaron negativos.

***Foto 1:** ANA positivos a título 1/320 con patrón nuclear moteado fino asociado a bright dots ocasionales.*



**Figura 1:** Evolución de los anticuerpos anti-RNA polimerasa III.



## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas iniciales sugerían un síndrome del túnel del carpo, que fue descartado por los hallazgos electromiográficos, y también una distrofia simpático-refleja, por el patrón de dolor bilateral en ambas manos de carácter inflamatorio sin artritis.

Ante la presencia de ANA positivos, artralgiás, hipocomplementemia y capilaroscopia patológica, se sospecha una conectivopatía no clasificable incipiente.

A su ingreso en Reumatología la afectación muscular y el edema, además de la RM de cuerpo entero, sugieren una miopatía inflamatoria.

## JUICIO CLÍNICO

El diagnóstico final es de Esclerosis Sistémica (ES) con afectación cutánea de progresión rápida.

Se administran bolos de Metilprednisolona con buena tolerancia y buena respuesta a nivel general y cutáneo, tras lo que se decide iniciar Metotrexato subcutáneo como inmunosupresor de fondo.

El paciente acude a urgencias en Octubre-2015 por empeoramiento del estado general de 5 días, notable debilidad global, progresión de la induración cutánea, sensación de mialgias, disnea de mínimos esfuerzos, dificultad para bipedestación y mal control de la tensión arterial.

Se objetiva una IRA con creatinina de 1.8 md/dl, trombopenia (65.000 uL) y anemia (Hb) con presencia de esquistocitos. Los niveles de complemento están muy disminuidos (C3=71, C4=1) y haptoglobina indetectable. Se observa una ligera elevación de enzimas cardiacos (CK 127U/L, CK-MB 9.41 ng/ml, troponina 0.85 ng/ml). Mediante ecocardiograma transtorácico se constata disfunción sistólica ventricular izquierda muy severa (FEVI 25%) y derrame pericárdico con patrón de restricción. El paciente ingresa en la unidad coronaria.

Se interpreta el cuadro como una microangiopatía trombótica (MAT) asociada a miopericarditis y una crisis renal esclerodérmicas. Estudios ulteriores muestran niveles normales de ADAMTS 13% y ausencia de anti- Factor H, estando pendientes los estudios genéticos del complemento.

El paciente recibe corticosteroides, un pulso de ciclofosfamida y sesiones de plasmaféresis seguidas de IgIV. Se produce rápida mejoría a nivel cutáneo y en la función miocárdica. Las plaquetas

tienden a recuperarse, mientras que persiste anemia con datos de actividad de la MAT y empeoramiento de la función renal, por lo que se inicia Eculizumab (dos meses), consiguiendo estabilizar la enfermedad en todas sus manifestaciones.

## COMENTARIO FINAL

La identificación de anticuerpos específicos de ES tiene valor diagnóstico (2). Estos anticuerpos permiten además pronosticar peculiaridades en el fenotipo clínico. Anti-RNA polimerasa III aparecen en torno al 20% de ES (3) con alta prevalencia de afectación visceral, considerándose como predictor de crisis renal (4). Diversos estudios sugieren correlación de niveles de anti-RNA Polimerasa III y grado de afectación cutánea (5,6).

Presentamos un caso clínico de ES asociado a anti-RNA polimerasa III con rasgos distintivos ya que no es tan conocida la afectación miopericárdica ni el desarrollo de MAT franca en los portadores de estos anticuerpos, es llamativa además la rápida progresión de la afectación cutánea sin fenómeno de Raynaud.

El caso descrito muestra IFI compatible con anti-RNA Polimerasa III (1), si bien no se trata del patrón característico; la ausencia de puntos en NOR y de tinción nucleolar dificulta la identificación de estos anticuerpos por IFI, siendo los *bright dots* el único hallazgo típico de RNA Polimerasa III en nuestro paciente.

## BIBLIOGRAFIA

1. J. C. Parker J.C, *et al.* (2008). "Anti-RNAPolymerase III antibodies in patients with systemic sclerosis-detected by indirect immunofluorescence and ELISA". *Rheumatol.* 47:976-979.
2. Johnson S.R, (2015). "New ACR EULAR guidelines for systemic sclerosis classification". *Curr. Rheumatol. Rep.* 17:32-32.
3. Jennifer G, Walker y Fritzler MJ. (2007). "Update on autoantibodies in systemic sclerosis". *Curr. Opin. Rheumatol.* 19:580-591.
4. Chang M, *et al.* (1998). "Analysis of Autoantibodies against RNA Polymerases using Immuno affinity-Purified RNA Polymerase I, II, and III. Antigen in an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay". *Clin. Immunol. Immunopathol.* 89:71-79.
5. Motegi S, *et al.* (2015). "Demographic and clinical features of systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III antibodies". *J. Dermatol.* 42:189-192.
6. Kuwana M, (2005). "Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of anti-RNA polymerase III antibody: analytical accuracy and clinical associations in systemic sclerosis". *Arthritis. Rheum.* 52:2425-32.

11.- N°:00507

## **ANTICUERPOS ANTI-NXP2, LA IMPORTANCIA DE UNA VALORACIÓN GLOBAL**

**M<sup>a</sup> del Carmen Vegas Sánchez<sup>1</sup>, José Luis Ramírez Bellver<sup>1</sup>, Raquel Téllez Perez<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Ángeles Martínez Carretero<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> José Martínez Becerra<sup>1</sup>.**

1) Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

2) Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

Los anticuerpos específicos de Miopatías Inflamatorias (MSA) son de gran utilidad por su valor diagnóstico así como por su capacidad para identificar distintos fenotipos clínicos y definir el pronóstico de la enfermedad (1, 2).

Anti-MJ/NXP2 se engloban dentro de los MSA y su antígeno diana es la proteína nuclear NXP2, implicada en el metabolismo y el mantenimiento de la arquitectura nuclear (3).

Este anticuerpo fue inicialmente descrito en Dermatomiositis (DM) juvenil asociada a debilidad muscular severa, poliartritis, contracturas articulares, vasculitis intestinal y calcinosis (4). Estudios más recientes en población adulta han demostrado prevalencias de anticuerpos anti-NXP-2 entre 2-30% en pacientes adultos con DM, donde se describe más frecuentemente en varones asociado a calcinosis y neoplasias (5,6). Esto determina la importancia de llevar a cabo una rigurosa monitorización de los pacientes adultos realizando un exhaustivo despistaje de aparición de neoplasias en los tres años posteriores al diagnóstico (7).

Presentamos un caso clínico de un adulto con DM y diagnóstico reciente de carcinoma de pulmón en el que se detectaron anticuerpos anti-NXP2.

Varón de 67 años de edad ex-fumador de 2 cajetillas diarias, que presenta como antecedentes personales: síndrome de hipoventilación-obesidad (por el que utiliza BPAP todas las noches) e hipertensión arterial. Realiza actividad física con regularidad, caminando más de 60 minutos diarios.

Tratamiento previo: Enalapril, Indacaterol/Bromuro de glicopirronio y Salbutamol a demanda.

En Septiembre del 2015 durante el preoperatorio de cirugía oftálmica por un desprendimiento de retina, se observa en la radiografía de tórax una masa en el pulmón derecho. Se solicita un TAC en el que se evidencia una lesión pulmonar en LII sospechosa de malignidad.

En Octubre de 2015 el paciente acude a la consulta de Dermatología refiriendo lesiones muy pruriginosas de dos meses de duración.

### **EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

En la consulta de Dermatología se observan lesiones eritematovioláceas, fotodistribuidas, con

componente descamativo, en cuero cabelludo, escote, brazos y axilas, con mucho prurito. Impresiona de rash heliotropo, poiquilodermia en cuero cabelludo y signos de necrosis cutánea. **(Figura 1)**

El paciente señala además debilidad de cintura escapular y pelviana.

Ante la sospecha de DM se realiza una *biopsia* de las lesiones del cuello en la que se evidencia degeneración vacuolar de la capa basal, queratinocitos necróticos, acúmulos de mucina en dermis y necrosis epidérmica. Se trata de una imagen compatible con el diagnóstico de DM.

En la *analítica* del paciente destacaban los siguientes parámetros alterados: VSG=60 mm/h (VN<20 mm/h), CPK=395 U/L (VN: 1-175 U/L), Aldolasa=10.52 U/L (VN: 1.2-8.8 U/L), Mioglobina=187 ng/mL (VN>121 ng/mL).

En relación al estudio de autoinmunidad, el paciente presentó ANA positivos por IFI a título 1/320 con patrón nuclear moteado fino asociado a múltiples puntos nucleares (Figura 2). Se realizó el perfil de ANAs de Biorad® (anti-dsDNA, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-Scl70, anti-Sm, anti-U1RNP, anti-CenpB, anti-Jo1 y anti-RibP) con resultado negativo. Ante la sospecha de DM, se estudiaron anticuerpos específicos y asociados a PM/DM por line-blot (Euroimmun® 4G), obteniéndose únicamente una señal dudosa para anticuerpos anti-NXP2 que se objetivó mediante un medidor de lectura automática de la intensidad de color estimada sobre un control positivo: 12/112 respectivamente. **(Figura 2)**

A pesar de la débil señal obtenida por el blot, la concordancia del patrón de IFI con los anticuerpos anti-NXP2, el cuadro clínico del paciente y el resultado de la biopsia confirmatoria de DM, motivaron la necesidad de comprobar la presencia de este anticuerpo mediante técnicas alternativas.

El suero del paciente fue enviado al Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona para la determinación de anticuerpos anti-NXP2 por western-blot casero basado en proteína recombinante y ésta técnica confirmó la existencia de dichos anticuerpos.

En la actualidad, el paciente está pendiente de cirugía del tumor carcinoide pulmonar confirmado y en estudio de un nódulo sólido parotídeo, sospechoso de metástasis como primera posibilidad.





## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Las lesiones cutáneas eran altamente sugestivas de DM, por lo que al obtener una biopsia confirmatoria, no fue necesario un diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas.

## JUICIO CLÍNICO

Dermatomiositis paraneoplásica asociado a carcinoma epidermoide de pulmón.

## COMENTARIO FINAL

La relevancia de la determinación de anticuerpos específicos de miopatías inflamatorias se asocia a su utilidad diagnóstica y pronóstica.

En el caso descrito anteriormente, al igual que en lo reportado en la literatura, identificamos anticuerpos anti-NXP2 en un varón adulto con Dermatomiositis asociada a neoplasia. Este paciente presentaba un carcinoma epidermoide de pulmón de reciente diagnóstico con una lesión parotídea sospechosa de metástasis.

La dificultad de determinar anticuerpos de baja prevalencia, como los anticuerpos anti-NXP2 radica en la escasa disponibilidad de técnicas comerciales para su detección y en el desconocimiento del comportamiento de estos anticuerpos en las técnicas existentes. Nuestro caso pone de manifiesto la limitación del inmunoblot comercializado para anti-NXP2, con una notable discrepancia de intensidades al comparar los resultados arrojados por este frente al western-blot. El comportamiento variable entre técnicas podría justificarse por las limitaciones en la validación de técnicas comercializadas para el estudio de anticuerpos de baja prevalencia.

El patrón de IFI descrito en la literatura para este anticuerpo: Nuclear moteado fino con múltiples puntos nucleares, no es específico de anti-MJ/NXP2, pudiendo aparecer también asociado a anti-Sp100 y anti-PML. Sin embargo, este patrón no se describe en todos los pacientes con anticuerpos anti-NXP2 (8).

El presente caso destaca la necesidad de realizar una valoración global de cada paciente, integrando parámetros clínicos y analíticos, así como la importancia de establecer colaboración entre unidades clínicas y el laboratorio de diagnóstico. De la misma manera, es indispensable la cooperación con centros de referencia que permitan fortalecer un diagnóstico en aquellos casos en los que las técnicas disponibles en el laboratorio de rutina no son suficientes para establecer un diagnóstico certero.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Selva-O'Callaghan et ál. (2015). "Inflammatory myopathy: diagnosis and clinical course, specific clinical scenarios and new complementary tools". *Expert Rev. Clin. Immunol.* 6:737-47.
2. Guirardello et ál. (2014). "Myositis autoantibodies and clinical phenotypes". *Autoimmun Highlight.* 5: 69-75.
3. Takahashi et ál. (2007). "Dynamic regulation of p53 subnuclear localization and senescence by MORC3". *Mol. Biol. Cell* 18: 1071-09.
4. Espada G. et ál. (2009). "Clinical and Serologic characterization of an Argentine pediatric myositis cohort: identification of a novel autoantibody (anti-MJ) to a 142-kDa protein". *J. Rheumatol.* 36:2547-51.
5. Ichimura et ál. (2012). "Anti-NXP-2 antibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy". *Ann. Rheum Dis.* 71: 710-13.
6. Fiorentino F. et ál. (2013) "Most patients with cancer-associated Dermatomyositis have antibodies to Nuclear Matrix Protein NXP-2 or Transcription Intermediary Factor 1 $\gamma$ ". *Arthritis Rheum.* 11: 2954-62.
7. Ceribelli et ál. (2012) "Anti-MJ/NXP-2 autoantibody in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis". *Arthritis Res Ther.* 2: 1-6.
8. Shah A; Casciola-Rosen I; y Rosen A. (2014) "Cancer-Induced autoimmunity in the Rheumatic diseases". *Arthritis Rheum.* 67: 317-26.

12.- Nº: 00522

## **COMPLEJO CASO DE SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE ASOCIADO A ANTICUERPOS ANTI-GAD-65 TRATADO CON RITUXIMAB.**

**Juan Paulo Navarro Valdivieso<sup>1</sup>, Elizabeth Sarmiento Marchese<sup>1</sup>, Mauricio Arraya Cabezas<sup>1</sup>, Paloma Sánchez Mateos<sup>1</sup>, Eduardo Fernández Cruz<sup>1</sup>, Javier Carbone Campoverde<sup>1</sup>**

*1) Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

Mujer de raza blanca de 35 años de edad cuya principal molestia es una fatiga progresivamente incapacitante. Como antecedentes tiene un déficit selectivo de IgA, datos clínicos de un síndrome poliglandular autoinmune tipo IIIc (tiroiditis autoinmune con vitíligo). De las otras enfermedades que se han descrito en este síndrome la paciente tuvo artritis reumatoide juvenil, infertilidad primaria con menopausia precoz y déficit de hormona de crecimiento del adulto. No ha sufrido infecciones relevantes. Ha tenido previamente anticuerpos anti tiroideos positivos, hipergammaglobulinemia IgG > 2000 mg/dL y linfopenia crónica. Otras alteraciones incluyen fibroadenomas mamarios. En los últimos 2 años de seguimiento la fatiga es tal que tiene que dejar de trabajar. Asocia poliartralgias, mialgias y febrícula. Su terapia habitual incluye solamente hormona tiroidea con adecuados niveles hormonales.

### **EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

Paciente consciente y orientada. En la cavidad oral se aprecia una lesión compatible con líquen. No tiene bocio. A nivel pulmonar el murmullo vesicular esta conservado. La auscultación cardiaca es normal. En el abdomen no se detectan organomegalias. No se palpan adenopatías. Se evidencia vitíligo a predominio de zona torácica y abdómino-pélvica. En la exploración neurológica se aprecia temblor de manos sin otras alteraciones reseñables.

De la analítica destacamos glucosa 84 mg/dL, hemoglobina glicosilada 5.3%, ALT 14 U/L, LDH 143 U/L, T4 libre 1.6 mUI/L, TSH 1.36 ng/dL, cortisol normal, hormona de paratiroides normal, gastrina 10 ng/L, vitamina D 38 µg/L. En el hemograma se detecta linfopenia de 15% (700 células/µL), hemoglobina 14.5 g/dL, plaquetas 232000/µL. La beta-2-microglobulina es normal. Los marcadores tumorales son negativos.

El estudio inmunológico muestra hipergammaglobulinemia IgG policlonal (1710 mg/dL), IgA indetectable (< 7 mg/dL), C3 bajo (80 mg/dl), C4 bajo (17 mg/dL). Los anticuerpos antinucleares,

anti-ENA y anti-ADN son negativos. Los anticuerpos anti-TPO (285 UI/mL) y anti-tiroglobulina (220 UI/mL) son positivos. Los anticuerpos anti-adrenales, anti-CPG, anti-transglutaminasa, anti-insulina y anti-IA2, negativos. Los anticuerpos anti-GAD65 se detectaron positivos a título alto (>2000 U/mL). Este título se mostró a este nivel persistentemente en todas las determinaciones realizadas. El porcentaje de linfocitos B (CD19+) es de 16.8%.

Una TAC revela hemangiomas y quistes hepáticos así como quistes simples renales. Una TAC craneal demostró la presencia de cierto grado de atrofia cerebral más allá de lo que podría esperarse a la edad de la paciente.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En relación con el síndrome de fatiga incapacitante de la paciente se descartaron las siguientes entidades: Fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, miastenia gravis, miositis autoinmunes, infecciones virales (hepatitis B, hepatitis C, infección VIH, infección activa por VEB, parvovirus B19). Durante todo el seguimiento se descartó presencia de diabetes y resistencia a la insulina.

## JUICIO CLÍNICO

Fatiga incapacitante asociada a anticuerpos anti-GAD65 en paciente con Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo IIIc.

## COMENTARIO FINAL

Debido a la fatiga incapacitante y extensión del vitíligo, en presencia de anticuerpos anti-GAD65 persistentemente a título alto, con datos de hiperactivación de linfocitos B, se ofreció a la paciente un protocolo de uso compasivo con anticuerpos monoclonales anti-CD20 (Rituximab) que la paciente acepta. En Mayo de 2015 se administra una primera dosis de 500 mg por vía intravenosa. Se produce una leve reacción durante la infusión que cede con medicación habitual. En la **Tabla 1** se aprecia la evolución de los parámetros inmunológicos. Junto a una depleción de linfocitos B llamó la atención

**Monitorización de biomarcadores**

Fecha	Anti-GAD-65 U/ml	IgG mg/dL	CD19 %	Tratamiento y observaciones	Fatiga
12.2012	>2000	1120	18.8		-
12.2013	>2000	1050	12.8		-
11.2014	>2000	1200	12.3	Quistes hepáticos	+++
05.2015	>2000	1016	17.7	Inicio Rituximab 500 mg IV	+++
08.2015	<5	1580	<1	Reacción al Rituximab	++
11.2015	<5	1100	1	Inicio Rituximab 500 mg IV	-
12.2015	NS	1458	<1		-

\*La puntuación de la fatiga se basa en una escala de 0 (ninguna fatiga) a 4 (fatiga incapacitante). \*\*La puntuación se refiere a los quistes hepáticos. NS: No detectado.

**Tabla 1:** Evolución de parámetros inmunológicos de la paciente

la negativización de los anticuerpos anti-GAD65 tras la primera dosis de Rituximab. Seis meses después se detectó reaparición de células B (1%, 5 células/ $\mu$ L) por lo que en Diciembre de 2015 se administró una segunda dosis de Rituximab (100 mg) que fue suficiente para conseguir nuevamente depleción de células B circulantes. No se produjo reacción adversa durante esta segunda infusión de Rituximab.

Después de la primera dosis de Rituximab la paciente experimentó una mejoría significativa de su fatiga, por lo que volvió a trabajar. No se han producido complicaciones infecciosas. En la actualidad la mejoría se mantiene 9 meses tras el inicio de terapia con Rituximab.

La ácido glutámico descarboxilasa (GAD, de sus siglas en inglés) es una enzima encargada de la síntesis del ácido gamma-aminobutírico (GABA), neurotransmisor inhibitorio localizado en las neuronas y en las células beta pancreáticas. Las dos isoformas de esta enzima son GAD67 y GAD65. Estas isoformas están presentes tanto en el cerebro como en el páncreas. Alteraciones funcionales de esta enzima pueden alterar la función motora, cognitiva y del comportamiento. La respuesta autoinmune mediada por anticuerpos anti-GAD65 a nivel neuronal se ha asociado con varias enfermedades neurológicas incluyendo al síndrome de Stiff-person, encefalitis límbicas, encefalitis con epilepsia refractaria o ataxias cerebelosas. (1) Más raramente se han descrito en casos aislados de otras enfermedades como la esquizofrenia (2). Por otro lado, estos autoanticuerpos se asocian también con el desarrollo de diabetes tipo-1 (3).

Se han descrito casos aislados de síndrome poliglandular autoinmune asociados a una inmunodeficiencia primaria de anticuerpos. No hemos encontrado en la literatura asociación entre anticuerpos anti-GAD65 y fatiga incapacitante como la descrita en la paciente. El posible papel de los mismos en la clínica se basa en la coincidencia de la depleción B con negativización de los anticuerpos y al mismo tiempo la mejoría clínica experimentada tras la introducción del tratamiento con Rituximab. Dada la rareza del caso, lo que hace imposible la valoración de esta indicación de una forma más reglada, es posible sugerir que -en casos similares- una opción terapéutica a valorar es el uso de Rituximab. Esta terapia podría tener un papel adicional en la prevención de la diabetes autoinmune en pacientes con títulos altos de anti-GAD65, aunque en nuestro caso el seguimiento cercano no demostró el desarrollo de esta complicación.

Respuestas parciales del componente de fatiga se han descrito en pacientes con síndrome seco tratado con Rituximab (4).

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ali F, Rowley M, Jayakrishnan B, Teuber S, Gershwin ME, Mackay IR. Stiff-person syndrome (SPS) and anti-GAD-related CNS degenerations: protean additions to the autoimmune central neuropathies. *J Autoimmun.* 2011;37(2):79-87.
2. Najjar S, Pearlman D, Zagzag D, Golfinos J, Devinsky O. Glutamic acid decarboxylase autoantibody syndrome presenting as schizophrenia. *Neurologist.* 2012;18(2):88-91.
3. Boettler T, Pagni PP, Jaffe R, Cheng Y, Zerhouni P, von Herrath M. The clinical and immunological significance of GAD-specific autoantibody and T-cell responses in type 1 diabetes. *J Autoimmun.* 2013; 44:40-8.
4. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160(4):233-42.



13.- Nº: 00525

## ANTICUERPOS P-ANCA CON ESPECIFICIDAD PARA ELASTASA EN VASCULITIS NECROSANTE INDUCIDA POR COCAÍNA ADULTERADA CON LEVAMISOL

**Lidia Ossorio García<sup>1</sup>, Raquel De La Varga Martínez<sup>2</sup>, David Jiménez Gallo<sup>1</sup>, Elena García Moreno<sup>3</sup>, Mario Linares Barrios<sup>1</sup>, Carmen Rodríguez Hernández<sup>3</sup>**

1) Servicio de Dermatología, UCG de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario Puerta del Mar.

2) Unidad de Investigación, Área de investigación clínica en Reumatología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar.

3) Servicio de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

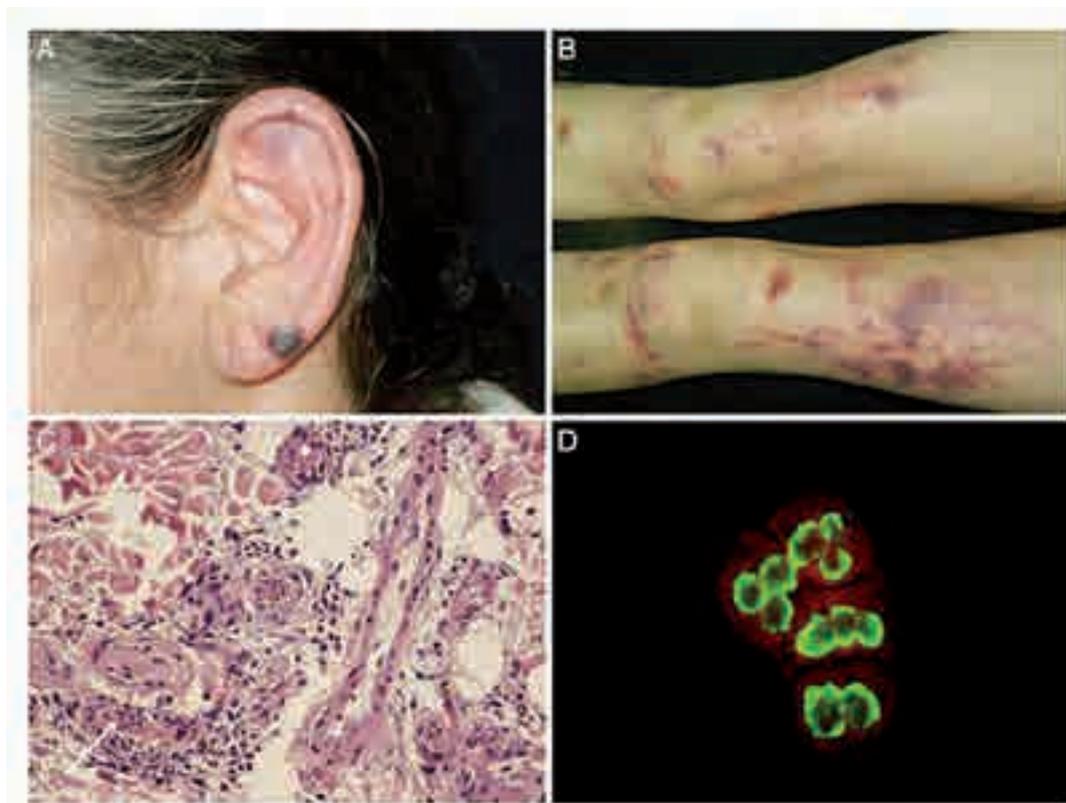
Presentamos un caso de una mujer de 53 años que presentó múltiples úlceras dolorosas en ambas piernas y lesiones purpúricas en ambas orejas y miembros inferiores de inicio agudo. Debido a estas lesiones la paciente había sido tratada con antibióticos tópicos y orales sin mejoría clínica. No tenía antecedentes personales de interés salvo consumo de cocaína desde hacía más de 5 años (aproximadamente 3 g/semana). No refirió fiebre, artralgias, sintomatología respiratoria, gastrointestinal o urinaria.

### EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la anamnesis destacó la presencia de malestar general junto con dolor intenso de las lesiones cutáneas. A la exploración física se observó la presencia de máculas purpúricas a nivel de ambas orejas y múltiples úlceras dolorosas y púrpura retiforme en miembros inferiores (**Figura 1A y B**). El resto de la exploración física fue normal.

La biopsia cutánea de las lesiones de púrpura retiforme de miembros inferiores mostró hallazgos de vasculitis leucocitoclástica con trombosis (**Figura 1C**) e inmunofluorescencia directa positiva con depósitos de complemento (C3) en la pared de los vasos.

En el estudio inmunológico destacó la detección de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) con patrón perinuclear (p-ANCA) a título alto 1/640 mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) (**Figura 1D**). Anticuerpos (Ac) anti-mieloperoxidasa (MPO), anti-proteinasa 3 (PR3) y anti-membrana basal glomerular mediante enzimoimmunoensayo fueron negativos. Se amplió el estudio de otros Ac dirigidos a las proteínas de los gránulos azurófilos que pueden causar patrones de tinción p-ANCA. Entre ellos incluyen Ac contra la lactoferrina, elastasa, catepsina G,



**Figura 1:** **A)** Lesiones purpúricas en oreja izquierda. **B)** Úlceras y púrpura retiforme a nivel de los miembros inferiores. **C)** Hematoxilina-eosina de biopsia cutánea de púrpura retiforme. Trombosis microvascular con trombos de fibrina, tumefacción de células endoteliales y necrosis fibrinoide (asterisco blanco) asociado a áreas de leucocitoclasia (flecha blanca). **D)** Patrón perinuclear (p-ANCA) sobre neutrófilos fijados en etanol mediante IFI.

inhibidor bactericida de la permeabilidad (BPI), catalasa, lisozima, y betaglucuronidasa por inmunoblot (Palex), siendo la muestra específicamente positiva para elastasa. Las crioglobulinas y el resto de autoAc asociados a vasculitis fueron negativos (ANA, anti-DNAs, anti-ENA, antifosfolípidos).

El estudio analítico mostró elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG). El resto del estudio incluyendo hemograma, bioquímica, perfil hepático y renal, coagulación, complemento, factor reumatoide, serología de hepatitis B, hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana fue normal o negativo.

El estudio de orina fue normal salvo por la detección de sustancias tóxicas, positiva para cocaína. El levamisol es difícil de detectar en la orina por su vida media corta.

La radiografía de tórax y ecografía abdominal fueron normales.

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

La púrpura retiforme asociada al consumo de cocaína es una entidad descrita recientemente que se caracteriza por una necrosis cutánea hemorrágica que afecta frecuentemente a determinadas localizaciones de la piel [1]. Su prevalencia está en aumento y es necesario su conocimiento por parte de los médicos debido a las graves complicaciones que puede causar [2]. El levamisol, un fármaco con efecto inmunomodulador y desarrollado en medicina veterinaria como antihelmíntico, constituye el principal adulterante de la cocaína [1,3]. Este fármaco puede actuar de modo sinérgico con este alcaloide en la propagación de un síndrome autoinmune complejo y de consecuencias fatales [1]. Otras causas de púrpura retiforme con las que debemos realizar el diagnóstico diferencial son las vasculitis asociadas a ANCA, el síndrome antifosfolípido, la crioglobulinemia, la coagulación intravascular diseminada, la trombocitopenia inducida por heparina, la necrosis cutánea por warfarina y la vasculitis séptica.

## **JUICIO CLÍNICO**

Ante el antecedente de consumo de cocaína y los hallazgos clínicos, histológicos e inmunológicos se realizó el diagnóstico de vasculitis necrosante inducida por cocaína adulterada con levamisol.

## **COMENTARIO FINAL**

La determinación de ANCA es una prueba no invasiva para el paciente y que es fundamental para la orientación diagnóstica y para el seguimiento de la vasculitis. Aunque en pacientes con vasculitis sistémica primaria tales como la granulomatosis con poliangéitís, poliangeítís microscópica y la granulomatosis eosinofílica con poliangéitís, los patrones de tinción de IFI corresponden generalmente con Ac frente a los dos antígenos (Ag) principales MPO y PR3, algunos sueros positivos para ANCA por IFI son negativos para dichas especificidades, lo que sugiere la presencia de Ac frente a otros Ag de los gránulos de los neutrófilos [4,5]. Para el diagnóstico diferencial entre enfermedades autoinmunes primarias y síndromes asociados a cocaína, es importante destacar que la presencia de p-ANCA con especificidad para elastasa es un parámetro sensible y específico de autoinmunidad inducida por cocaína [3-6].

Las manifestaciones cutáneas típicas del síndrome de púrpura retiforme asociada al consumo de cocaína son lesiones purpúricas a nivel de las orejas y púrpura retiforme en los miembros inferiores que pueden evolucionar a necrosis cutánea [7]. La histopatología muestra vasculopatía trombótica microvascular con o sin vasculitis leucocitoclástica [5-7]. Esta vasculopatía oclusiva es la responsable de que a nivel cutáneo observemos una púrpura retiforme con extravasación hemática secundaria a la isquemia. Tanto la cocaína como el levamisol han sido implicados en la inducción de vasculitis cutánea [7]. Ambos parecen actuar sinérgicamente en la producción de fenómenos autoinmunes [1,7]. Por otra parte, la presencia de neutropenia o agranulocitosis es otro dato característico del síndrome por consumo de cocaína adulterada por levamisol [2,3,7].

El tratamiento principal de la púrpura retiforme asociada al consumo de cocaína es el cese del

consumo pero, debido a que se trata de una enfermedad con graves complicaciones incluyendo necrosis cutáneas extensas y que el paciente con frecuencia no suspende el consumo de cocaína, debemos considerar el uso de corticoides sistémicos e inmunosupresores para mantener la remisión [6]. Nosotros decidimos realizar en nuestra paciente una terapia de inducción con ciclofosfamida debido a su relación patogénica con los ANCA, dado que los títulos de estos Ac aumentaban en cada reagudización y la clínica iba progresando en intensidad en relación al consumo de cocaína. Como conclusión, el diagnóstico de este síndrome complejo se establece al considerar el consumo de cocaína, la presencia de púrpura retiforme en miembros inferiores, la afectación purpúrica de las orejas y la detección de p-ANCA con especificidad para elastasa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Magro CM, Wang X. Cocaine-associated retiform purpura: AC5b-9-mediated microangiopathy syndrome associated with enhanced apoptosis and high levels of intercellular adhesion molecule-1 expression. *Am J Dermatopathol.* 2013;35:722-30.
2. Lutfy J, Noland ME, Jarmuske M. How to spot cocaine-induced pseudovasculitis. *Ann Plast Surg.* 2013;70:375-8.
3. Lee KC, Ladizinski B, Federman DG. Complications associated with use of levamisole-contaminated cocaine: An emerging public health challenge. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:581-6.
4. Graf J, Lynch K, Yeh CL, et al. Purpura, cutaneous necrosis, and antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with levamisole-adulterated cocaine. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3998-4001.
5. Kallenberg CG. Usefulness of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in diagnosing and managing systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 Jan;28(1):8-14
6. Khan TA, Cuchacovich R, Espinoza LR, et al. Vasculopathy, hematological, and immune abnormalities associated with levamisole-contaminated cocaine use. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:445-54.
7. Gross RL, Brucker J, Bahce-Altuntas A, et al. A novel cutaneous vasculitis syndrome induced by levamisole-contaminated cocaine. *Clin Rheumatol.* 2011 Oct;30:1385-92.

14.- N: 00526

## NEUTROPENIA AUTOINMUNE Y ENFERMEDAD CELIACA: UN NUEVO ENFOQUE.

**Karina Aneli Avila Venegas<sup>1</sup>, Jose Antonio Romero Albillos<sup>2</sup>**

1) Servicio de Inmunología y Genética. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

2) Servicio de Pediatría- Sección Digestivo Infantil. Hospital Materno Infantil. Badajoz.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Niña de 9 meses, que presenta foliculitis de repetición con drenaje espontáneo, localizadas en brazo, muslo y pierna, sin presencia de fiebre y que han evolucionado favorablemente al tratamiento. No hay episodios de neumonía, otitis, ni infección urinaria. Posteriormente en controles sucesivos se aprecia una insuficiente ganancia ponderal encontrándose el peso en el percentil 10 y la talla en el percentil 75; derivada al Servicio de Digestivo infantil para descartar un cuadro de malabsorción. **Antecedentes:** Personales: Parto a término por cesárea, no patología neonatal, lactancia artificial reglada, vacunaciones completas. Familiares: Padres sanos no emparentados, sin antecedentes de interés.

### EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración Física: Buen estado general, no se palpan adenopatías, presenta más de 10 lesiones cutáneas pustulosas en distintos estadios evolutivos en tronco y miembros inferiores; cabeza y cuello normal; auscultación cardiopulmonar normal; abdomen blando sin visceromegalias.

Pruebas Complementarias: Hb: 11,7g/dl; Leucocitos: 9,8 mil/mm<sup>3</sup>, Neutrófilos: 0,2 mil/mm<sup>3</sup> [1,5-7,5], Linfocitos: 8 mil/mm<sup>3</sup> [1-5]; Monocitos: 1mil /mm<sup>3</sup> [0,1-1]; Plaquetas : 475mil/mm<sup>3</sup>; PCR: 0.08mg/dL; Inmunoglobulinas séricas (Igs): IgG: 1020mg/dL [215-1213], IgA: 49,7mg/dL [14-123], IgM: 106 mg/dL [60-370]; C3:130 mg/dL [50-90]; C4:20,7 mg/dL [10-40], CH50:83,5U [69-129]. Factor Reumatoide, ANA, ANCA: negativos. Citomegalovirus, Parvovirus B19, Virus de Epstein Bar IgG e IgM: negativos. Ecografía abdominal y Radiografía de tórax: normal. Inmunofenotipaje: Poblaciones linfocitarias T, B y NK normales, relación CD4+/CD8+: 6 [1-1,5], granulocitos y monocitos normales. No hay parada madurativa de los granulocitos. Estudio de fagocitosis, actividad oxidativa de los granulocitos y quimiotaxis: Normal.

Test de inmunofluorescencia granulocitaria (GIFT) directa e Indirecta: positivo. Análisis mutacional de genes asociados a neutropenias hereditarias: normal. Aspirado de Medula Ósea: normocelular. Biopsia de Médula Ósea: Hallazgos histológicos dentro de la normalidad. Citogenética convencional: cariotipo normal. Anticuerpos (Acs) anti gliadina IgA:>200UA [:<10 UA], Acs. Antitransglutaminasa IgA:>200U [<10U]; Acs. Antiendomiso IgA: Positivo. Tipaje HLA:

DQ2+ (DQA1\*05, DQB1\*02). Estudio Linfocitos intraepiteliales (L.I.E):CD45+,CD103: 13,6% [ $< 16\%$ ], TCR $\gamma\delta$ +: 21,8% [ $< 18\%$ ], NK- Like CD3-: 9,3% [ $> 15\%$ ]. Biopsia Intestinal: Atrofia total de vellosidades con hiperplasia criptal y linfoepiteliotropismo.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Neutropenia autoinmune Primaria
- Neutropenia Congénita
- Neutropenia autoinmune Secundaria:
  1. Post infecciosa
  2. Inmunodeficiencia Primaria
  3. Enfermedades autoinmunes

## JUICIO CLÍNICO

- Neutropenia Autoinmune Primaria (NAP)
- Enfermedad Celiaca (EC)

## COMENTARIO FINAL

La NAP es una enfermedad causada por Acs dirigidos contra antígenos (Ags) específicos de neutrófilos (HNA) localizados en su membrana causando su destrucción. En la actualidad hay 5 grupos de HNA (1-5), distribuidos en ellos 11 Acs específicos. El HNA-1, se encuentra expresado exclusivamente en neutrófilos y tiene 4 isoformas (HNA- 1a, 1b, 1c y 1d). El HNA- 1a y el HNA- 1b son los principalmente implicados en la NA1. La NAP tiene una incidencia de 1/100,000 niños  $<$  de 10 años de edad, produciéndose frecuentemente en el rango de 7 a 13 meses de vida. Es una enfermedad de curso benigno, que cursa con infecciones leves o inexistentes y que presenta remisión espontánea, la cual suele darse entre los 4 a 5 años de edad. El diagnóstico se basa en la detección de Acs anti -HNA, para lo cual existen diferentes técnicas entre ellas el test de Inmunofluorescencia granulocítica (GIFT) indirecta y/o directa, el test de aglutinación de granulocitos (GAT) y posteriormente en algunos centros la prueba confirmatoria que es el tipaje de los HNA por secuenciación de ADN, debido a los falsos positivos que se generan en la GIFT y el GAT por las uniones inespecíficas a complejos inmunes <sup>5,6</sup>.

En este caso se trata de una niña con NAP clara por laboratorio, clínica, biopsia medular y posterior evolución con la remisión espontánea. Sin embargo, hay casos de niños con test de laboratorio negativos que son diagnosticados como neutropenia idiopática benigna y solo “ex post” con la remisión espontánea, excluyéndose todas las enfermedades expuestas como diagnósticos diferenciales más una biopsia medular normal, se llega al diagnóstico de NAP, lo cual nos llevaría a un subregistro de casos de NAP, que se manifiesta en varios artículos.<sup>1,2,4</sup> El subregistro de casos de NAP se manifiesta no sólo por lo expuesto anteriormente, sino también porque en algunos casos

dependiendo del estadio de la enfermedad, la concentración de Acs es mínima, por ejemplo en la fase de remisión espontánea<sup>1,4</sup>.

Esta niña además de la NAP presenta durante su evolución falta de ganancia ponderal y es diagnosticada luego de los estudios respectivos de EC. La EC se presenta en el 1% de la población mundial y en España la prevalencia es de 1/220 niños. La asociación de la EC con la región HLA es una de las más fuertes descritas, así pues, el 90- 95% de pacientes expresan el heterodímero HLA-DQ2; que posee 2 variantes; la primera denominada DQ2.5; codificado por alelos DQA1\*0501 y DQB1\*0201 asociados al DRB1\*03 formando el haplotipo DR3- DQ2 y la segunda variante denominada DQ2.2 de la cual derivan 2 haplotipos; el haplotipo DR7- DQ2.2 formado por el DQA1\*0201, el DQB1\*0202 y el DRB1\*07 y el haplotipo DR5- DQ7 formado por el DQA1\*0505, el DQB1\*0301 y el DR5 (DRB1\*11 y DRB1\*12). El 5–10% restante presenta el heterodímero HLA-DQ8, codificado por los alelos DQA1\*0301, el DQB1\*0302 y el DRB1\*07 que junto al DRB1\*04 forman el haplotipo DR4- DQ8. (**Tabla 1**).

A pesar de ser la NAP y la EC enfermedades autoinmunes y sabiendo la prevalencia tan importante de la segunda, no es frecuente su asociación según fuentes bibliográficas, a diferencia de lo que ocurre con otras enfermedades autoinmunes, quizás debido a que estas enfermedades podrían presentarse en tiempos distintos a lo largo de la infancia o quizás a que la neutropenia leve en la infancia no suele ser estudiada sino hay clínica.

Sin embargo revisando un artículo <sup>(2)</sup> en el cual investigaban la asociación de la NA y los alelos HLA- DR y HLA- DQ, centrándose éstos investigadores sólo en su frecuencia, hemos ampliado el análisis, agrupando los alelos dando lugar a haplotipos, objetivando que muchos de estos pacientes presentarían parte de los haplotipos de susceptibilidad a EC.

Así pues; observamos que 16 de los 33 niños diagnosticados de NAP entre los años 1993 y 2006 es decir un 48,5 % presentaría los haplotipos de susceptibilidad a la EC. (**Tabla 2**)

Por tanto, nuestra hipótesis es que la asociación entre la NAP y la EC es mayor de lo que se piensa, por lo que sería conveniente realizar un estudio de niños diagnosticados de NA para averiguar la prevalencia real de la EC en esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Farruggia P, Dufour C. Diagnosis and management of primary autoimmune neutropenia in children: insight for clinicians. *Ther Adv Hematol*. 2015; 6:15-24.
2. Lin- Yen Wang, Chang- Ling Wang, et al. Primary autoimmune neutropenia in children in Taiwan. *Transfusion*. 2009; 49:1003-1006.
3. Husby S, Koletzko S, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN* 2012; 54:136-160
- 4 Angelino G, Caruso R, et al. Etiology, clinical outcome and laboratory features in children with neutropenia: Analysis of 104 cases. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2014; 25:283-289.
- 5 Delacour H, Mornand P, et al. Una granulocitopenia neonatal. *Clinical Chemistry*. 2014 ; 60:719-723.

**TABLA 1: Haplotipos que ofrecen susceptibilidad a la Enfermedad Celiaca**

HAPLOTIPOS			ANTIGENOS HLA
DRB1*	DQA1*	DQB1*	
03	0501	201	DR3-DQ2
07	0201	0202	DR7-DQ2
11/12	0505	0301	DR5-DQ7
04	0301	0302	DR4-DQ8

**TABLA 2: Tipaje de alelos HLA-DRB1 y DQB1 en niños con Neutropenia Autoinmune Primaria.**

(2) Lin- Yen Wang, Chang- Ling Wang, et al. Primary autoimmune neutropenia in children in Taiwan. Transfusion 2009; 49:1003-1006

Caso	HLA-DRB1		HLA-DQB1	
1	1401	1401	0503	0503
2	1201	1401	0301	0503
3	1101	1405	0301	0503
4	0901	1602	0303	0502
5	0901	1602	0303	0502
6	1001	1502	0501	0602
7	1501	1602	0502	0610
8	0403	1602	0302	0502
9	0101	1202	0301	0501
10	0803	1602	0502	0601
11	0803	1501	0601	0601
12	0301	0803	0201	0601
13	0701	1602	0201	0502
14	1101	1405	0301	0503
15	0301	1201	0201	0503
16	1202	1302	0502	0609
17	1405	1501	0503	0601
18	0701	1202	0201	0301
19	1401	1401	0502	0502
20	1202	1602	0301	0502
21	1101	1602	0301	0502
22	1101	1602	0301	0502
23	1101	1501	0301	0602
24	0901	1405	0303	0503
25	1202	1401	0301	0503
26	0405	1405	0401	0503
27	0405	0701	0201	0401
28	0901	1101	0301	0303
29	1201	1202	0301	0301
30	0701	1202	0201	0301
31	0803	1401	0503	0601

6. Hwang K, Park Ch, et al. Flow cytometric detection of neutrophil- associated immunoglobulin in patients with or without neutropenia and establishment of the reference interval. *Ann Clin Lab Sci.* 2011; 41:144-149.

7. Cosnes, Cellier, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: Protective Effect of the gluten- free diet. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2008; 6:753-758.

15.- Nº: 00528

## LACTANTE CON ALTOS NIVELES DE ANTICUERPOS ANTI-B2 GLICOPROTEINA I Y PURPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA.

Irene Mágriz Tascón<sup>1</sup>, Carmen Cámara Hijón<sup>1</sup>, Eyad Madany<sup>1</sup>, José Antonio García Trujillo<sup>1</sup>, Silvia Romero Chala<sup>1</sup>, Luis Fernández Pereira<sup>1</sup>.

1) Servicio de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Describimos el caso de un varón de 5 meses de edad, con trombocitopenia en el que aparecieron anticuerpos antiBeta2 glicoproteína I (B2 GPI) de tipo IgG y anticoagulante lúpico, sin ningún otro criterio de síndrome antifosfolípido (SAF). La trombocitopenia fue tratada con corticoides y una sola dosis de Inmunoglobulinas intravenosas, con buena resolución. Durante 4 años de seguimiento no ha vuelto a tener ningún otro episodio de trombocitopenia ni enfermedades relevantes. Se realizó el seguimiento específico de los niveles de autoanticuerpos hasta los 2 años y medio en los que se puede apreciar una paulatina disminución de los niveles de anti Beta2 glicoproteína I IgG. (Tabla 1).

Edad	Plaquetas (*10 <sup>9</sup> /L)	$\beta_2$ GPI IgG (UI/mL)	aCL IgG e IgM $\beta_2$ GPI IgM	Anticoagulante lúpico
5 meses	4	139.4	Negativos	No determ.
6 meses	460	142	Negativos	Positivo
10 meses	329	140	Negativos	Negativo
14 meses	445	177	Negativos	Negativo
19 meses	515	58	Negativos	Negativo
29 meses	291	22	Negativos	Negativo

Tabla 1: Niveles de autoanticuerpos durante el seguimiento.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los anti-B2 GPI de tipo IgG (FIA -EliA, Phadia, Suecia) se mantuvieron en niveles muy altos hasta los 13 meses de edad, cuando empezaron a disminuir. Solo en una determinación (a los 6 meses

de edad) se detectó anticoagulante lúpico, negativizándose inmediatamente después. Los niveles de plaquetas durante la púrpura fueron de  $4 \times 10^9/L$  normalizándose inmediatamente después del tratamiento y permaneciendo normales durante todo el periodo de seguimiento.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Lo primero que nos planteamos, dada la edad del lactante es que persistieran anticuerpos antifosfolípido de origen materno. Sin embargo la madre no era portadora de ningún tipo de anticuerpos anti B2 GPI IgG o IgM, ni anti Cardiolipina IgG o IgM, ni de anticoagulante lúpico.

## JUICIO CLÍNICO

Purpura Trombocitopénica Idiopática en probable relación con anticuerpos antiB2 glicoproteína I IgG y anticoagulante lúpico.

## COMENTARIO FINAL

El síndrome antifosfolípido (SAF) fue descrito en 1983 (1). Se definió como una tríada compuesta por trombosis venosas o arteriales de pequeño vaso, morbilidad en el embarazo (fundamentalmente, abortos, pérdidas fetales recurrentes y prematuridad) y alteraciones hematológicas (trombocitopenia y anemia hemolítica), asociadas con un título elevado de anticuerpos antifosfolípido (AFL), anticoagulante lúpico (AL) y/o anticuerpos anticardiolipina (aCL). Puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes (SAF secundario) o no (SAF primario).(2)

Si bien se ha descrito la presencia ocasional de anticuerpos anti B2GPI en niños sanos, siempre ha sido a títulos bajos. No se sabe si están en relación a infecciones recientes o pertenecen al pool de autoanticuerpos naturales. Meyer et al (3) sugieren el papel que podría tener la vacunación frente tetanos-difteria en un caso de trombosis venosa profunda en miembro inferior en una joven de 28 años que se había vacunado 6 meses antes. Inic-Kanada y Stojanovic (4-5) en modelos murinos demuestra que monoclonales frente el toxoide del tetanos tenían reacción cruzada frente B2 GPI.

La trombocitopenia es bastante frecuente en el SAF con prevalencias descritas entre un 20% y 30%, generalmente en rango moderado. En algunos casos es la única manifestación de SAF y son diagnosticados como Púrpura Trombocitopénica Idiopática al no cumplir criterios mayores (trombosis vascular o abortos de repetición). Mientras que la prevalencia de anticuerpos anticardiolipina se incrementa con la edad el valor medio de anti B2 GPI IgG es mayor en niños preescolares que en escolares o adultos. Sin embargo, en este caso además de presentarse a título elevado, coinciden en el tiempo con la aparición de la trombocitopenia y del anticoagulante lúpico. Todo esto parece indicar que realmente están jugando un papel patogénico en este paciente, siendo el caso más joven descrito hasta el momento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *BMJ* 1983; 287: 1088-9.
2. Miyakis S1 et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295-306.
- 3.- Meyer A1 et al.. Antiphospholipid syndrome following a diphtheria-tetanus vaccination: coincidence vs. causality. *Isr Med Assoc J.* 2010 Oct;12(10):638-9
4. Inic-Kanada A, et al. Murine monoclonal antibody 26 raised against tetanus toxoid cross-reacts with beta2-glycoprotein I: its characteristics and role in molecular mimicry. *Am J Reprod Immunol.* 2009 Jan;61(1):39-51.
5. Stojanović M, Petrušić V, Zivković I, Inić-Kanada A, Stojićević I, Marinković E, Dimitrijević L. Role of molecular mimicry and polyclonal cell activation in the induction of pathogenic  $\beta$ 2-glycoprotein I-directed immune response in Balb/c mice upon hyperimmunization with tetanus toxoid. *Immunol Res.* 2013 May; 56(1):20-31.



16.- Nº: 00542

## **SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO II ASOCIADO A DÉFICIT PARCIAL DE IgA E IgG4.**

**Eyad Madany Al-kheder<sup>1</sup>, Irene Magriz Tascón<sup>1</sup>, José Antonio García Trujillo<sup>1</sup>, Silvia Romero Chala<sup>1</sup>, Carmen Cámara Hijón<sup>1</sup>, Luis Fernández Pereira.**

*1) Servicio de Inmunología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.*

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

En el año 2012 nos derivan a la Consulta de Inmunodeficiencias una joven de 15 años por niveles bajos de IgA (20.6 mg/dL). Tenía antecedentes de hipotiroidismo desde los 11 años. En la anamnesis no refería infecciones de repetición, pero destacaba una intensa astenia, adinamia, apenas hablaba, hiporexia y hiperpigmentación cutánea desde el verano, más intensa en pliegues. No refería disnea, aunque si varios cuadros catarrales a lo largo del invierno. No presentaba diarreas pero si náuseas con vómitos alimenticios y biliosos frecuentes. Refería además caída de cabello y sensación de frío constante. Realizamos vacunación a Neumococo y Haemophilus para valorar respuesta inmune. A los dos días nos avisan de su hospital de referencia por posible reacción secundaria a las vacunas. Había ingresado con fiebre de 40 y vómitos, dolores musculares y de cabeza, No toleraba alimentación oral. En la analítica tenía incremento de transaminasas y aumento de tiempos de coagulación. Les comunicamos que en la analítica realizada por nosotros 2 días antes, se apreciaban una T4 baja y TSH muy alta. Tras 72 horas es dada de alta sin fiebre pero sin tolerar alimentos. Al día siguiente reingresa en Medicina Interna durante 4 días por hipoglucemia y TA muy baja. Cuando a las 2 semanas de la primera consulta volvemos a ver a la enferma estaba realmente agotada, adinamia marcada, anorexia, pérdida de peso de 3 kg en los últimos 15 días, con TA baja que impide la extracción de sangre, sensación de mareo e inestabilidad de la marcha, por lo que decidimos ingresarla en nuestro Hospital. Al apreciar una TSH muy alta decidimos pedir ACTH y Cortisol para descartar un adenoma productor de hipófisis. El resultado nos indicó insuficiencia suprarrenal primaria. La analítica también reveló anticuerpos anti Células Parietales. Tras el tratamiento sustitutivo mejora de mal estar general y la coloración de piel. Mantiene TA en rango bajo y gana 7 kg de peso. Sin embargo presenta con frecuencia gastroenteritis que desequilibran su tratamiento sustitutivo. En 2013 adquiere una infección intestinal por Oxiuros que le provoca una intensa urticaria. Posteriormente ha tenido frecuente infecciones urinarias que tras antibioterapia le provocan diarreas. Esto desequilibra el control de su enfermedad de Addison por lo que decidimos indicar una vacuna bacteriana sublingual frente a los principales patógenos del sistema urinario (Uromune) con muy buena evolución.

Antecedentes Familiares. Padres no consanguíneos, Un hermano y padre sanos, madre Hipotiroidismo. No antecedentes de Inmunodeficiencias ni Alergias.

## EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El examen físico al ingreso: TA 86/42 mmHg, FC 102, Tª 36, SO<sub>2</sub> basal 98%. Marcada afección del estado general, frialdad en las extremidades, caquexia severa, melanodermia de las zonas expuestas y mucosa de carrillos (no encías).

**Pruebas de laboratorio:** Hemograma: serie blanca normal, serie roja Hgb 11.8 g/dl, Hcto 32.8%. Resto normal. Coagulación TTPA 39.7 seg. Ratio 1.39. Bioquímica: Glucosa y Creatinina Normal. Proteínas totales 5.9 g/dL, Hierro, ferritina y transferrina normales. Vitamina B12 992 pg/mL [197-866]. Prealbúmina 13.2. [20-34]. Hormonas: T4 0.64 ng/dl [0.85-2]. TSH 40.48. Cortisol 2.71 [7-25]. ACTH >2400 pg/ml [10-46].

**Autoanticuerpos:** anti Células Parietales positivos 1:320. Factor Intrínseco negativo. AntiTPO >1000 UI/ml. AntiTG 9.04. TSI 0.68 UI/L. Anti Islotes Pancreáticos, GAD, IA2 e Insulina Negativos. Anticuerpos anti Corteza Suprarrenal Positivos 1:40.

**Inmunidad Humoral:** IgG 809, IgA 20.6, IgM 47. Subclases de IgG (G1 529, G2 193, G3 44, G4 0.52) mg/dL.

**Poblaciones linfocitarias:** Descenso en el compartimento B memoria. Si fuese una Inmunodeficiencia Variable Común se encuadraría en el grupo Ib/MB.

Tipaje HLA: HLA B 18-51, DRB1\* 11-13, DQB1\* 03-06

Buena respuesta a vacunas.

### Endoscopia Digestiva Alta y Biopsia Gástrica:

Agosto 2011: Exploración Estómago normal. Biopsia Gástrica: Mucosa antral con mínimo infiltrado inflamatorio crónico focal.

Noviembre 2012: Exploración Estómago: atrofia de pliegues en cuerpos gástrico, antro deslustrado. Biopsia Gástrica: Gástritis crónica activa en antro y cuerpo gástricos.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Llama la atención el retraso en el diagnóstico de Enfermedad de Addison a pesar de los síntomas típicos y que acudió e ingresó repetidamente a su hospital de referencia. También es cierto que la mayoría de los síntomas del déficit glucocorticoideo son inespecíficos y su aparición es insidiosa. Se consideró en un primer momento que la sintomatología era secundaria a una reacción postvacunal y descompensación de su hipotiroidismo.

La coloración de piel es un signo bien conocido de enfermedad de Addison. En la primera consulta, aunque nos llamó la atención su coloración morena en pleno invierno, pensamos que en nuestra región no es raro ser de tez muy oscura (a pesar de que el padre, que la acompañaba no la tenía). De haber pensado en el primer momento en un Addison la observación de la coloración de la mucosa oral nos habría orientado el diagnóstico.

Aunque no presenta Diabetes Mellitus tipo I su diagnóstico entra dentro del Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo II.

## JUICIO CLÍNICO

Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo II con Enfermedad de Addison, Hipotiroidismo Autoinmune y Gastritis Atrófica.

## COMENTARIO FINAL

La afección poliglandular autoinmune constituye una rareza clínica; de todas las variantes, el síndrome poliglandular autoinmune tipo II (SPGA-II) es el más común. Típicamente presenta una tetrada de fallos glandulares: Insuficiencia suprarrenal (100%), Tiroiditis autoinmune (70%), diabetes mellitus ID (57%) e Hipogonadismo (4%). El incremento del nivel de ACTH, como respuesta hipofisaria por el déficit de cortisol, junto a otra molécula de lipotropina que contiene una secuencia melanocito-estimulante, son responsables de la hiperpigmentación de la piel y mucosas tan características de la enfermedad de Addison. Por otro lado, el déficit de cortisol disminuye la gluconeogénesis, produciendo hipoglucemia, astenia y fatigabilidad muscular. La pérdida de sodio y agua por el hipoaldosteronismo reniante, crea una hipovolemia caracterizada por hipotensión arterial.

Para su diagnóstico son precisas la coexistencia de disfunción corticoadrenal bilateral (por infiltración linfocitaria capsular, sin afectación de la médula) con diabetes o con hipotiroidismo. El test estándar para detectar anticuerpos frente a la corteza adrenal es la inmunofluorescencia indirecta (IFI), con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 98%. Se ha demostrado que los anticuerpos anti-21 hidroxilasa son marcadores muy fiables en el diagnóstico de Addison autoinmune en el seno de un SPGA-II. La presencia de anticuerpos positivos antimicrosomales o antitiroglobulina no predicen la futura aparición de enfermedad tiroidea, que suele presentarse en forma de tiroiditis de Hashimoto. Son menos frecuentes que en el tipo I las asociaciones dermatológicas como vitíligo o alopecia. Puede asociarse a Miastenia Gravis y Timoma.

El tipo de herencia es de tipo autosómico, aunque parece ligada a más de un gen. Este síndrome ocurre fundamentalmente alrededor de la tercera y cuarta décadas de la vida, Es más frecuentes en mujeres con una proporción de 3-4:1.

Teniendo en cuenta que la presencia de Addison autoinmune aumenta el riesgo de padecer otros trastornos autoinmunes, sería conveniente solicitar anticuerpos frente a otros órganos en el seguimiento de estos pacientes, aun cuando no se hayan manifestado otros déficits glandulares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Eisenbarth GS, Gottlieb PA.N. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med. 2004 May 13;350(20):2068-79.

2. Dittmar M1, Kahaly GJ. Polyglandularautoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jul;88(7):2983-92.
3. Ten S1, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul; 86(7):2909-22.
4. Meyer G1, Badenhoop K1, Linder R. Addison's disease with polyglandular autoimmunity carries a more than 2.5-fold risk for adrenal crises: German Health insurance data 2010-2013. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Feb 20 (epub)
5. Brandão Neto RA, de Carvalho JF. Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis). *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May; 13(4-5):408-11.
6. Falorni A1, Laureti S, Santeusano F. Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002 Jun;31(2):369-89

17.- Nº: 00544

## **AUTOANTICUERPOS ANTI-SRP: TAMBIÉN EN FORMAS LEVES DE MIOPATÍAS INFLAMATORIAS**

**Amalia Tejada Velarde<sup>1</sup>, Paula Beatriz González Urra<sup>1</sup>, Israel Gañán Nieto<sup>1</sup>, Garbiñe Roy Ariño<sup>1</sup>.**

*1) Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal.*

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO**

Mujer de 56 años, fumadora, no hipertensa, sin dislipemia, que no toma estatinas y acude al gimnasio de forma habitual. En octubre de 2010 presentó limitación del movimiento en ambos brazos y fue diagnosticada de alteración en el manguito rotador, cuyos síntomas posteriormente desaparecieron. En diciembre de 2011, presentó rash cutáneo alrededor del escote, urticaria aguda y edema de Reinke. Se le realizó una analítica general en la que destacó la elevación de la enzima (CK 1311 U/L).

### **EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

En enero de 2012 acude a la consulta de Medicina Interna; en el examen físico está afebril y colaboradora. No muestra adenopatías ni edemas en los miembros inferiores. Sin embargo, llama la atención la hipertrofia muscular de ambos brazos y gemelos.

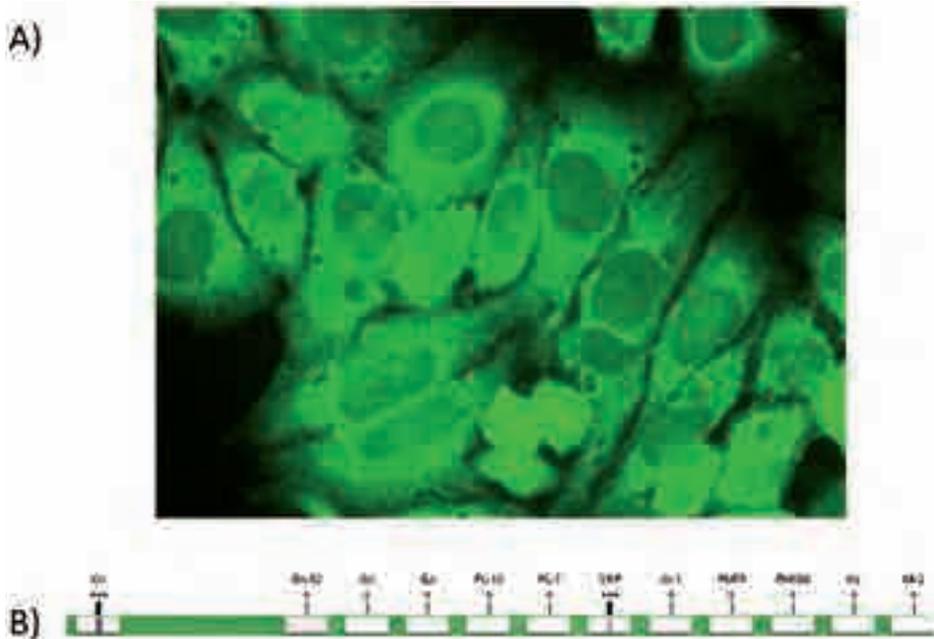
Los estudios de hemograma, glucemia, proteinemia, función renal, función hepática e iones fueron normales. Destaca de nuevo la elevación de la enzima CK: 2039 U/L. Serologías positivas para citomegalovirus y virus de Epstein-Barr.

Desde el punto de vista inmunológico, se realizó inmunofluorescencia indirecta sobre células HEp-2 (Euroimmun), la cual mostró un patrón punteado citoplasmático (**Figura 1A**). El estudio mediante Inmunoblot del perfil de miositis (Myositis Antigen Profile 3 IgG Euroimmun) destacó la positividad de los anticuerpos anti-SRP (83 UA) (**Figura 1B**). El estudio de otros autoanticuerpos, tanto específicos de miositis (MSA) como asociados a miositis (MAA), fue negativo. Los estudios del complemento y de la proteína C reactiva fueron normales.

El TAC toraco-abdomino-pélvico, el estudio ginecológico y la mamografía no objetivaron la presencia de ninguna neoplasia.

La biopsia del músculo esquelético (gemelo) destacó una leve variabilidad del tamaño de las fibras musculares y el aumento de la centralización nuclear. No se observaron fibras necróticas ni infiltrados inflamatorios.

El electromiograma mostró un patrón miopático generalizado inespecífico con discreta actividad espontánea, compatible con miopatía inflamatoria y miopatía con hiperactividad muscular.



**Figura 1:** pruebas realizadas a la paciente en el laboratorio de Autoinmunidad.  
 A) Inmunofluorescencia indirecta sobre células HEp-2 que muestra el patrón citoplasmático obtenido con el suero de la paciente.  
 B) Inmunoblot para el estudio del perfil de miositis en el que destaca la positividad para anticuerpos anti-SRP de 83 unidades arbitrarias (UA). Las UA se calcularon como unidades relativas de absorbancia referidas al control positivo.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIA

Polimiositis idiopática.  
 Polimiositis autoinmune.

## JUICIO CLÍNICO Y EVOLUCIÓN

Con el juicio clínico de polimiositis idiopática asociada a anticuerpos anti-SRP y ante la falta de síntomas de la paciente (marzo 2012), se decide seguimiento para valorar la necesidad de tratamiento (**Figura 2**). A los tres meses (junio 2012), la paciente presenta mialgias, dificultad para elevar los brazos y aumento del edema palpebral, junto con elevación de CK (2408 U/l) y persistencia de anticuerpos anti-SRP (48 UA). Se pauta prednisona 1mg/kg (60 mg/día). Ante su buena evolución en agosto de 2012 (CK 649 U/L), se reduce el tratamiento con predni-



**Figura 2:** evolución de los niveles séricos de la enzima CK y de los anticuerpos anti-SRP, junto con los cambios en el tratamiento inmunosupresor.

sona (15 mg/día) y se introducen metotrexato (15 mg/semana) y Lederfolin 5 mg (este fármaco se mantiene hasta el momento actual).

En la siguiente analítica (septiembre 2013), la enzima CK disminuye (274 U/L), los anticuerpos anti-SRP persisten (44 UA) y se mantiene el tratamiento con metotrexato, pero se disminuye el tratamiento con prednisona (10 mg/día).

En febrero de 2014 disminuye la enzima CK (250 U/L), por lo que se disminuye paulatinamente la dosis de prednisona (hasta 5mg/día). En la analítica de mayo de 2014, se incrementa la enzima CK (364 U/L) y los anticuerpos anti-SRP se elevan (68 UA). Posteriormente, en junio de 2014, la enzima CK aumenta (513 U/L) y los anticuerpos anti-SRP disminuyen (57 UA). La paciente se encuentra asintomática, aunque se queja de pinchazos en los gemelos. Por todo ello, se decide aumentar el tratamiento con prednisona (10 mg/día). En septiembre de 2014, se objetiva un leve aumento de la CK (557 U/L), pero la paciente se encuentra asintomática y se mantiene la dosis del tratamiento inmunosupresor.

En enero de 2015, la enzima CK se eleva levemente (594 U/L), los anticuerpos anti-SRP persisten

positivos (50 UA) y se decide disminuir el tratamiento con metotrexato (10mg/semana) y prednisona (7,5 mg/día).

En marzo de 2015, disminuye la enzima CK (474 U/L), los anticuerpos anti-SRP se elevan (87 UA) y se mantiene el tratamiento inmunosupresor.

En junio de 2015, la enzima CK (795 U/L) y los anticuerpos anti-SRP (95 UA) se elevan. Además, la paciente presenta mialgias, por lo que se optimiza el tratamiento con metotrexato (12,5 mg/semana). En noviembre de 2015 la analítica muestra un descenso de la CK (698 U/L) y se pauta un descenso progresivo del tratamiento con prednisona (hasta 5 mg/día)

En la última analítica (febrero 2016), se objetiva un aumento de la CK (830 U/L) y la paciente se queja del aumento de las mialgias en ambos gemelos. Por ello, se pauta un incremento del tratamiento con prednisona (10 mg/día) y metotrexato (15mg/semana).

## COMENTARIO

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (IIM) constituyen un grupo de enfermedades adquiridas, caracterizadas por la inflamación del músculo esquelético que conlleva su disfunción. Se clasifican en cuatro grupos: polimiositis, dermatomiositis, miositis esporádica con cuerpos de inclusión y miositis necrotizantes autoinmunes (1). Estas últimas se asocian con la presencia en suero de autoanticuerpos frente la partícula de reconocimiento de la señal (anti-SRP) y/o autoanticuerpos anti 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (anti-HMGCoAR). Son consideradas como formas severas, rápidamente progresivas, de miopatía necrosante inmuno-mediada, que cursan con elevación de la enzima creatín quinasa (CK) en suero y resistencia al tratamiento inmunosupresor (2). Además, la histopatología se caracteriza por abundante necrosis y regeneración de fibras musculares y ausencia de infiltrado inflamatorio

Los anticuerpos anti-SRP se describieron en 1986 a partir de sueros de pacientes diagnosticados de lupus eritematoso sistémico (3). Posteriormente, estos anticuerpos se asociaron, con alta especificidad y sensibilidad, a un subgrupo de miopatías inflamatorias, denominado miositis necrotizantes autoinmunes, con los síntomas anteriormente descritos (4,5). En el caso clínico comentado, la positividad de estos anticuerpos precede a la clínica y constituye un hallazgo de laboratorio orientado a filiar el aumento de la CK. Además, la biopsia muscular no objetivó datos histológicos de necrosis muscular.

Entre las características de estos pacientes se encuentra la ausencia de respuesta al tratamiento inmunosupresor. La paciente presenta buena respuesta a los corticoides y a su combinación con metotrexato. Estudios previos ya habían apuntado la posibilidad de que estos pacientes respondieran de forma favorable al tratamiento con corticoides (5,6).

Otro de los hallazgos en dichas miositis es la elevación de la enzima CK. Está descrita la correlación entre el título de estos anticuerpos y los niveles séricos de la enzima CK (7). Incluso se apunta la posibilidad de usar estos anticuerpos como biomarcadores de respuesta al tratamiento. En la evolución de nuestra paciente no observamos una buena correlación entre los niveles de CK y las unidades arbitrarias de anticuerpos anti-SRP. Contrasta la coexistencia entre la aparición de mialgias con el pico máximo de CK (2408 U/L) y una de las medidas más bajas de anticuerpos anti-SRP (48 UA). Además, su buena respuesta posterior a la prednisona sólo se refleja en la bajada de 4 UA de anticuerpos anti-SRP.

Este caso es un ejemplo de la heterogeneidad clínica e histopatológica asociada a la miositis positiva para anti-SRP (8), y refuerza la idea de un papel patogénico diferente de estos anticuerpos según el tipo de IIM.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ghirardello A, Bassi N, Palma L, Borella E, Domeneghetti M, Punzi L, et al. Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(6):335.
2. Basharat P, Christopher-Stine L. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: Update on Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(12):72.
3. Reeves WH, Nigam SK, Blobel G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(24):9507-11.
4. Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(9):1361-70.
5. Hengstman GJD, ter Laak HJ, Vree Egberts WTM, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(12):1635-8.
6. 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.
7. Benveniste O, Drouot L, Jouen F, Charuel J-L, Bloch-Queyrat C, Behin A, et al. Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):1961-71.
8. Picard C, Vincent T, Lega J-C, Hue S, Fortenfant F, Lakomy D, et al. Heterogeneous clinical spectrum of anti-SRP myositis and importance of the methods of detection of anti-SRP autoantibodies: a multicentric study. *Immunol Res.* enero 2016.



18.- Nº: 00556

## **GRANULOMATOSIS CON POLIANGÉITIS EN PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADA CON ANTI-TNF $\alpha$ .**

**Arturo Llobell Uriel<sup>1</sup>, Helena Flórez Enrich<sup>2</sup>, Raúl Castellanos Moreira<sup>2</sup>, Marta Español Rego<sup>1</sup>, Milagros García Ormaetxea<sup>1</sup>, Odette Viñas Gomis<sup>1</sup>**

*1) Servicio de Inmunología. CDB. Hospital Clínic. 2) Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. Barcelona.*

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

Mujer de 68 años, sin antecedentes de interés, con diagnóstico de artritis reumatoide seropositiva desde 1992, bronquiolitis obliterante de más de 5 años de evolución, hipertensión arterial y osteopenia, tratada con infliximab (discontinuado por pérdida de eficacia), etanercept y en la actualidad con rituximab y prednisona. La paciente ingresa a cargo de Reumatología para estudio de disnea progresiva y tos de más de un año de evolución que empeora en los últimos meses.

Durante su ingreso se evidencia empeoramiento del estado pulmonar, tanto a nivel funcional como con la aparición de nuevas bullas y lesiones en las pruebas de imagen, así como una afectación renal con microhematúria.

### **EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

A la exploración, se observa tensión arterial ligeramente elevada, taquicardia y taquipnea. La paciente está afebril y con buen estado general.

La auscultación cardíaca fue normal. La auscultación respiratoria mostró hipofonesis generalizada, con ronus y sibilancias, dudosos crepitantes en bases pulmonares y dolor a la presión en última costilla derecha. A nivel neurológico y abdominal no se observaron hallazgos destacables.

Las extremidades inferiores mostraban edemas de grado I bimaolares con fóvea y signos de estasis venosa crónica, sin signos sugestivos de tromboembolismo venoso profundo. Pulsos pedios normales.

En el sistema locomotor, movilidad de columna cervical limitada, codos con leve limitación a la extensión, presencia de un dudoso nódulo reumatoideo en codo izquierdo, carpos sin signos de artritis, manos con desviación cubital, pulgares en Z, dedos en cuello de cisne, lesión del tendón flexor de 5º dedo de mano izquierda, nódulo en articulación interfalángica distal de tercer dedo de la mano derecha, rodillas con deformidad y signos inflamatorios y de derrame intrarticular en la rodilla derecha. Caderas y pies sin otros hallazgos.

La analítica al ingreso (**Tabla 1**) mostró una PCR elevada que se normalizó durante la hospita-

BIOQUÍMICA			HEMATIMETRÍA			PERFIL BÁSICO DE ORINA	
PCR	6.75 mg/dL	[ < 1.00 ]	Leucocitos	12.24 10 <sup>9</sup> /L	[ 4.00 - 11.00 ]	pH	6.5
Glucosa	80 mg/dL		Hematies	3.11 10 <sup>12</sup> /L	[ 3.90 - 5.50 ]	Albúmina	Trazas
Creatinina	1.26 mg/dL		Hemoglobina	83 g/L	[ 120 - 170 ]	Glucosa	Negativo
Filtrado glomerular	44 ml/min		Hematocrito	0.270 L/L	[ 0.360 - 0.510 ]	Cetona	Negativo
Ácido úrico	6.0 mg/dL		VCM	87.1 fl		Bilirrubina	Negativo
Colesterol total	212 mg/dL		HCM	26.7 pg		Urobilinógeno	Negativo
Triglicéridos	152 mg/dL	[ 50 - 150 ]	Plaquetas	406 10 <sup>9</sup> /L	[ 130 - 400 ]	Leucocitos	+++
ASAT / ALAT	12 / 1 0 U/L		Neutrófilos abs.	9.8 10 <sup>9</sup> /L	[ 2.5 - 7.0 ]	Hemoglobina	+++
GGT / FA	16 / 66 U/L		Linfocitos abs.	1.7 10 <sup>9</sup> /L		Nitritos	Negativo
Bilirrubina total	0.4 mg/dL		Monocitos abs.	0.5 10 <sup>9</sup> /L		SEDIMENTO DE ORINA	
CK	38 U/L		Eosinófilos abs.	0.1 10 <sup>9</sup> /L		Hematies	150-200
Proteínas totales	62 g/L	[ 63 - 80 ]	Basófilos abs.	0.0 10 <sup>9</sup> /L		Leucocitos	5-10
Albúmina	39 g/L		LUC abs.	0.1 10 <sup>9</sup> /L		Células escamosas	moderadas
Sodio / Potasio	141 / 4.8 mEq/L		VSG	129 mm/h	[ 1 - 20 ]	Cilindros hialinos	escasos
Calcio / Potasio	8.9 / 4.0 mEq/L		AUTOINMUNIDAD			Bacterias	moderadas
Hierro	27 µg/dL	[ 50 - 170 ]	Ac anti-Jo1; suero	Negativo		ORINA 24h	
PROTEINOGRAMA			ANCA	Positivo, patrón perinuclear		Creatinina	1.34 mg/dL [ 0.30 - 1.30 ]
Albúmina prot. %	49.5%	[ 55.8 - 66.1 ]	Ac anti-MPO; suero	535,7 CU		Filtrado glomerular	41 ml/min
Alfa 1 glob. prot. %	6.7%	[ 2.9 - 4.9 ]	Ac anti-PR3; suero	<2,3 CU		Diuresis 24h	1650 mL
Alfa 2 glob. prot. %	17.4%	[ 7.1 - 11.8 ]	IgG antinucleares (IFI HEP2)	Positivo intenso, patrón homogéneo		Creatinina orina 24h	47.3 mg/dL
Beta glob. prot. %	13.9%	[ 8.4 - 13.1 ]	IgG anticitoplasmáticos (IFI HEP2)	Positivo moderado, patrón homogéneo difuso		Proteína orina 24h	343 mg/24h [ < 150 ]
Gamma glob. prot. %	12.5%	[ 11.1 - 18.8 ]				Microalbuminuria	215 mg/24h [ < 30 ]
HEMOSTASIA						Clearance creatinina	40 ml/min [ 70 - 135 ]
T. de protrombina	93.6%	[ 80 - 100 ]					
T. tromboplastina P.A.	24.3 seg	[ 25 - 33 ]					
EJE TIROIDEO							
TSH	0.640 m U/L	[ 0.400 - 4.000 ]					
FT4	1.41 ng/dL	[ 0.80 - 2.00 ]					

Tabla 1: Datos analíticos al ingreso.

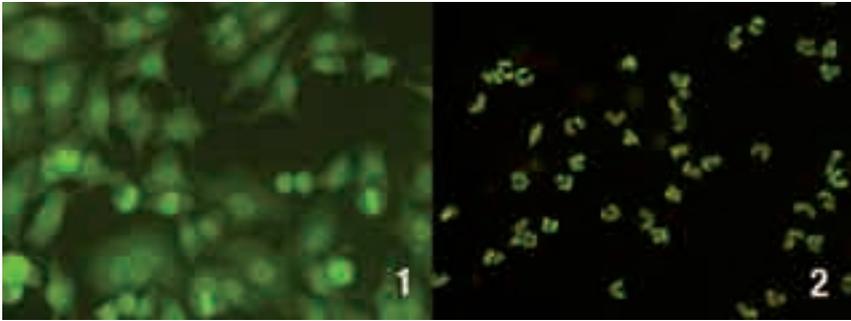
Tabla 2: Definiciones de vasculitis. Consenso Chapel Hill, 2012.

lización, creatinina sérica ligeramente elevada y anemia de características mixtas, ferropénica y de procesos crónicos. En el estudio de la muestra de orina se observó hematuria, leucocituria, así como pérdida de proteínas y afectación de la función renal.

Las pruebas inmunitarias mostraron un patrón nuclear homogéneo intenso y un patrón anticitoplasmático homogéneo difuso de intensidad moderada leve en el estudio de inmunofluorescencia indirecta (IFI) en HEp2 y anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) positivos por IFI con patrón perinuclear (**Figura 1**). Además, anticuerpos anti-mieloperoxidasa (MPO) positivos (535,7 CU, por quimioluminiscencia) y anti-proteinasa 3 (PR3) negativos. Los anticuerpos anti Jo-1 fueron negativos.

Las pruebas microbiológicas para descartar infecciones resultaron negativas. El estudio citológico del lavado broncoalveolar mostró un componente inflamatorio moderado con predominio de polimorfonucleares con componente hemático, sin células atípicas.

En las pruebas de imagen (**Figura 2**), las radiografías torácicas mostraron progresión de la enfermedad, con múltiples cavitaciones del parénquima pulmonar y mayor patrón de fibrosis.



**Figura 1:** (1) IFI sobre células HEp2. (2) IFI sobre neutrófilos fijados en etanol.



**Figura 2:** Radiografías de tórax posteroanteriores. (1) 22/09/2014. (2) 16/04/2015. (3) TAC, corte coronal de pulmón 17/04/2015. (4) TAC corte axial de pulmón 17/04/2015.

El TAC mostró un nódulo hipodenso en lóbulo tiroideo (malignidad descartada), y múltiples nódulos pulmonares bilaterales, algunos cavitados, tanto de paredes finas y regulares como gruesas e irregulares, de disposición predominantemente subpleural, siendo los de mayor tamaño los de predominio superior, además de áreas parcheadas de atrapamiento aéreo. Los riñones presentaban tamaño y morfología normales sin litiasis renales evidentes pero sí un foco de 6 mm hiperdenso a nivel cortical renal izquierdo que sugería un posible quiste hemorrágico. Los estudios fibrobroncoscópicos mostraban tráquea y árbol bronquial bilateral con inflamación difusa de la mucosa, friable, sin lesiones y con permeabilidad de los segmentos explorados. El ecocardiograma no mostró nada destacable a excepción de una Fracción de Eyección estimada del 60%.

La biopsia renal mostró glomérulos con imágenes de esclerosis segmentaria e incluso uno totalmente esclerosado, con presencia de semilunas y necrosis fibrinoide segmentaria. También focos de fibrosis, pequeños focos de infiltrado inflamatorio, hialinosis arteriolar y marcado engrosamiento fibroso intimal en arterias de pequeño calibre. La inmunofluorescencia fue prácticamente negativa, excepto por positividad leve para IgG de distribución mesangial y capilar, y positividad segmentaria y focal para fibrinógeno. Todos estos hallazgos serían compatibles con una glomerulonefritis (GN) focal asociada a ANCA.

La biopsia percutánea de uno de los nódulos pulmonares mostró vasculitis con reacción necrosante y granulomatosa.

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Dada la inmunosupresión de la paciente, habría que descartar que la afectación pulmonar y renal no tuviese una causa infecciosa (de hecho, ciertas bacteriemias se asocian con presencia de anti-PR3) o neoplásica (ambas descartadas).

Los pacientes con anticuerpos anti-membrana basal glomerular (GMB) pueden presentar sintomatología similar a un síndrome renopulmonar, e incluso algunos asocian positividad para ANCA, por lo que también fue descartada.

## **JUICIO CLÍNICO**

Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) en el contexto de una artritis reumatoide tratada con anti-TNF $\alpha$ .

### **Tratamiento y evolución:**

Tratamiento actual: Rituximab, Fordiuran 1mg/8h, Tardyferon 80mg/día, Risedronato 35mg/semana, Ideosunidia, Prednisona 10mg/día, Omeprazol, Inhaladores.

La paciente se mantiene estable con su actual tratamiento, sin progresión de la afectación renal y pulmonar, con discretos edemas de miembros inferiores, dolor de rodillas controlado y sin signos de artritis activa.

## COMENTARIO FINAL

Lo interesante del presente caso radica en que nos hallamos ante una paciente con una patología autoinmunitaria de base como es la artritis reumatoide que, más adelante, desarrolla otra entidad autoinmunitaria como es la GPA. En este caso, además, con la peculiaridad de anti-MPO positivos en lugar de anti-PR3. Esto casaría con los datos demográficos de la paciente (mujer de más de 60 años), pero no así con la presencia de sintomatología pulmonar (más frecuente en los anti-PR3 positivos)

Se podría establecer una relación de esta segunda patología con el tratamiento con un anti-TNF $\alpha$ , puesto que se ha visto que éstos pueden inducir la aparición de autoanticuerpos, incluidos ANCA y anti-dsDNA<sup>3</sup>. También se ha observado in vivo e in vitro que la exposición a TNF $\alpha$  e IL-8 induce a que los neutrófilos expresen el PR3 en superficie, posibilitando su contacto con estos autoanticuerpos. La aparición de ANCAs atípicos ha sido observada en pacientes que desarrollan vasculitis tras el tratamiento, incluso hasta el punto de aparición de glomerulonefritis<sup>4</sup>, aunque en este caso es más frecuente la aparición de vasculitis cutánea que remite tras retirada del tratamiento<sup>5</sup>. La granulomatosis tipo sarcoidosis es más rara en estos pacientes, pero también existen casos, si bien es cierto que no se ha visto distinciones de edad, género o fármaco anti-TNF $\alpha$ 6.

En conclusión, este caso se podría explicar, como sugieren otros similares<sup>1,2,6</sup>, mediante la farmacología del etanercept, y su efecto en la aparición de granulomatosis con poliangeítis en los pacientes tratados con anti-TNF $\alpha$ . Así mismo, queda en evidencia el hecho que aún no conocemos del todo la patofisiología de esta enfermedad, ni los efectos globales que resultan de bloquear el TNF $\alpha$  con estos fármacos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ortiz-Sierra MC, Echeverri AF, Tobón GJ, Cañas CA. Developing of Granulomatosis with Polyangiitis during Etanercept Therapy. Case Rep Rheumatol. 2014;2014:210108.
2. Broshtilova V, Iliev E, Gantcheva M. Etanercept-induced Wegener granulomatosis in a patient with rheumatoid arthritis. DermatolTher. 2013 Jan-Feb;26(1):73-6.
3. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapaa-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. Ann Rheum Dis 2005; 64: 403–407.
- 4: Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 400–406.
5. Gifre L, Ruiz-Esquide V, Xaubet A, Gomez-Puetra J, Hernandez M, Sanmarti R. Lung sarcoidosis induced by TNF antagonists in rheumatoid arthritis: a case presentation and a literature review. Arch Bronconeumol 2011; 47: 208–212.
6. Daien C, Monnier A, Clauderpierre P, et al. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. Rheumatology (Oxford) 2009; 48: 883–886.



19.- Nº: 00573

## LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO EN EL ANCIANO. UN DESAFÍO CLÍNICO.

**Esther Vergara Prieto<sup>1</sup>, José Luis Chicón Páez<sup>2</sup>, María José Zaro Bastanzuri<sup>3</sup>,  
María Luisa Vargas Pérez<sup>1</sup>.**

1) Servicio de Inmunología y Genética. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

2) Servicio de Medicina Interna. Hospital Comarcal Siberia-Serena.

3) Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Comarcal Don Benito-Villanueva.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 93 años ex fumador sin antecedentes personales de interés ni consumo de fármacos salvo Orfidal®, ni ingresos previos hospitalarios, institucionalizado, que acude a Urgencias por presentar disnea de reposo y dolor costal izquierdo de características pleuríticas de 3 días de evolución. Se acompaña de tos sin expectoración y fiebre de 38°C en las últimas 12 horas.

Se ingresa en Medicina Interna y en la evaluación posterior se detectan lesiones purpúricas y pruriginosas (lesiones pápulo-eritematosas que no blanquean a la digitopresión) en tronco y extremidades, excepto en cara, con lesiones de rascado generalizado.

Durante el ingreso presentó periodo de agitación nocturna.

Como antecedentes personales destaca demencia senil, estreñimiento, hernia inguinal derecha y exfumador ½ paquete cig/día desde su juventud y no refiere hábito enólico ni alergias conocidas.

### EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la exploración inicial no refiere síndrome miccional ni alteraciones en las deposiciones, no ha realizado tratamiento antibiótico previo y niega atragantamientos. TA 168/96 mmHg, temperatura 38°C, saturación de oxígeno 80%. Mal estar general, sequedad de mucosa oral, con signo del pliegue negativo. Abdomen blando, molesto en hipogastrio donde se palpa globo vesical, hernia inguinal derecha no complicada, sin masas ni megalias.

Rx tórax: derrame pleural ipsilateral y un infiltrado en lóbulo superior izquierdo.

Inicialmente se solicitan varios estudios analíticos: bioquímica general, hemograma, coagulación y gasometría arterial basal. En los que destaca leucocitosis de  $15,4 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  [4-12] con neutrofilia  $14,6 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  [1,8-7,5] y linfopenia  $0,4 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  [1,5-5]; elevación de la Proteína C Reactiva (PCR) 24,65 mg/dL [ $<0,5$ ], bioquímica sin alteraciones significativas y ligeras alteraciones en el estudio de coagulación; saturación baja de oxígeno.

En planta y por las lesiones dermatológicas se solicitan nuevas analíticas y **estudio inmunológico**: Inmunoglobulinas y proteinograma con ligera elevación policlonal gamma, IgG 1950 mg/

dL [751-1560], IgA 738 mg/dL [82-453] e IgM 67,5 mg/dL [46-304]. Factores del complemento: descenso de C4, 15 mg/dL [16-38], con C3 normal. Anticuerpos antinucleares (ANA): positivo 1/640 patrón homogéneo. Ac anti-DNA 90 UI/mL [positivo > 10]. Ac anti-DNA por IFI (*Crithidia*): positivos; ENA negativos.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En este paciente destaca el hallazgo de ANA positivos a título alto con anti-DNA positivo confirmado por IFI y C4 bajo, criterios inmunológicos de Lupus, con lo que hay que plantear el diagnóstico diferencial de esta enfermedad con otras patologías.

La sospecha diagnóstica inicial por la clínica y presencia de leucocitosis con PCR elevada fue de Neumonía asociada a los cuidados sanitarios con derrame pleural leve. No obstante, no se pudo aislar el germen ante la incapacidad de realizar cultivos de esputos. El dolor pleurítico de 3 días de evolución sin fiebre, podría haber sido debido a una serositis con derrame pleural. La aparición de la fiebre 36 horas después de la aparición del dolor podría indicar sobreinfección posterior.

El paciente durante el ingreso presentó una Linfopenia <1000 cel/ $\mu$ L, que se repitió en varios controles analíticos (que sería un criterio de LES), no obstante, un proceso infeccioso podría justificar dichos hallazgos.

También presentó trombopenia, pero nunca inferior a 100.000 plaquetas/ $\mu$ L; anemia normocítica normocrómica no debida a causa carencial. No se realizó test de Coombs ni haptoglobina para orientar a una causa hemolítica, sin embargo valores normales de LDH y bilirrubina hacen más improbable dicho origen, y hacen pensar más en que sea secundaria a trastorno crónico.

Revisando analíticas previas, el paciente presentó una VSG elevada >80 mm/1ª hora, mantenida desde 2012, siendo en Septiembre de 2015 incluso de 120 mm/1ª hora, sin otros reactantes de fase aguda en la analítica. Esto hace sospechar una enfermedad inflamatoria crónica, como sería un proceso autoinmune. Está descrito, en el caso de LES en el anciano, que el intervalo entre el inicio de los síntomas/signos y el diagnóstico puede ser hasta de 5 años.

La presencia de lesiones purpúricas generalizadas (aunque respetan rostro) hace sospechar una vasculitis cutánea de tipo autoinmune y motivan la petición de autoanticuerpos. Estas lesiones también podrían ser compatibles con LES.

La agitación nocturna que sufrió el paciente podría ser considerada como una manifestación neurológica de LES, sin embargo estos trastornos son muy frecuentes en personas ancianas (con probable deterioro cognitivo basal) hospitalizadas con procesos agudos descompensados.

Para diagnóstico de LES se deben cumplir al menos 4 de los 17 criterios diagnósticos de LES elaborados por la SLICC en 2012, incluyendo al menos 1 de los 11 criterios clínicos y 1 de los 6 inmunológicos. De los criterios clínicos, nuestro paciente presenta: serositis con derrame pleural y lesiones dérmicas purpúricas. Entre los criterios inmunológicos cumpliría: ANA positivo, anti-dsDNA mayor de 2 veces el valor de referencia y C4 bajo. Hay otros dos síntomas clínicos como la linfopenia o la psicosis que podrían estar asociados a otros cuadros concomitantes, por lo que no podemos considerarlos.

Se descarta la presencia de Lupus inducido por fármacos, ya que el paciente no toma ningún fármaco que lo induzca. La remisión completa de los síntomas tras el tratamiento con corticoides

también apoyaría el diagnóstico de un proceso autoinmune. El paciente respondió adecuadamente al tratamiento antibiótico y corticoideo prescrito durante el ingreso mejorando tanto su cuadro respiratorio como las lesiones purpúricas. Al alta estaba asintomático con buena saturación de oxígeno.

## JUICIO CLÍNICO

- Neumonía asociada a cuidados sanitarios o serositis por Lupus.
- Insuficiencia respiratoria parcial.
- Lesiones purpúricas asociadas a LES.

## COMENTARIO FINAL

El LES afecta fundamentalmente a pacientes jóvenes con predominio del sexo femenino. Sin embargo, también puede comenzar después de los 65 años, pero con una expresión clínica distinta y con suficiente entidad para tener una denominación propia: LES de inicio tardío o LES del anciano.

El diagnóstico de este cuadro es realmente un desafío clínico, acrecentado en nuestro caso por la elevada edad del paciente, 93 años. El curso de la enfermedad en estos pacientes suele ser más benigno ya que, en general, tienen menor compromiso orgánico y sistémico con menor grado de actividad de la enfermedad y de recaídas.

Diversos estudios demuestran que este grupo de pacientes presentan, de forma significativa, una mayor prevalencia de serositis, afectación pulmonar y positividad para factor reumatoide, y una menor ocurrencia de eritema malar, fotosensibilidad, vasculitis cutánea, alopecia, fenómeno de Raynaud, manifestaciones neuropsiquiátricas, linfadenopatía, síndrome nefrótico y glomerulonefritis.

En cuanto al perfil inmunológico, también se encuentran diferencias en el LES del anciano. Este grupo presenta unas tasas más bajas de títulos de anti-DNA, anti-RNP y menor hipocomplementemia, con una elevada prevalencia de anti-Ro y anti-La.

La incidencia de LES en ancianos se da predominantemente en hombres. Se ha propuesto la predisposición hormonal dependiente de estrógenos como factor de riesgo para LES, lo que explicaría la menor prevalencia de casos de mujeres adultas mayores con LES.

La presencia de comorbilidades y terapias concomitantes en el anciano, limita las opciones terapéuticas del LES. El tratamiento de elección de la serositis son los antiinflamatorios no esteroideos o dosis bajas de corticoides durante un corto periodo de tiempo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pu SJ, Luo SF, Wu YJ, Cheng HS, Ho HH. The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. *Lupus*. 2000; 9:96-100.

2. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009; 23:469-80.
3. Lazaro D. Elderly-onset systemic lupus erythematosus prevalence, clinical course and treatment. *Drugs Aging*. 2007; 24:701-15.
4. Hashimoto H, Tsuda H, Hirano T, Takasaki Y. Differences in clinical and immunological findings of systemic lupus erythematosus related to age. *J Rheumatol*. 1987; 14:497-501.
5. Mak SK, Lam EKM, Wong AKM. Clinical profile of patients with late-onset SLE: not a benign subgroup. *Lupus*. 1998; 7:23-8.
6. Tomic-Lucic A, Petrovic R, Radak-Perovic M, Milovanovic D, Milovanovic J, Zivanovic S, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol*. 2013; 32:1053-8.
7. Hernán Darío Aguirre, Andrés Felipe Posada López, Jorge Enrique Aponte Monsalve, María Fernanda Estupiñan. Lupus eritematoso sistémico en el anciano: una presentación atípica de una enfermedad común. *Rev Colomb Reumatol*. 2014; 21(2):104-108.

20.- Nº: 00575

## NEUMONÍA ORGANIZADA CRIPTOGENÉTICA CON PRESENCIA DE AUTOANTICUERPOS ANTI Mi2.

**Idania De Los Santos<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Belén Aparicio Hernández<sup>2</sup>, Fernando Marqués García<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> Dolores Ludeña De La Cruz<sup>3</sup>, Andrés Framiñán De Miguel<sup>4</sup>, Jose María González Ruiz<sup>1</sup>.**

1) Servicio de Neumología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

2) Servicio de Bioquímica Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

3) Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

4) Servicio de Radiodiagnóstico. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 46 años de edad, sin antecedentes de interés, acude al servicio de urgencias de nuestro hospital en Enero de 2014 por disnea progresiva de una semana de evolución hasta hacerse de mínimos esfuerzos acompañada de tos con expectoración hemoptoica. No presenta dolor torácico ni pleurítico. El año pasado presentó un episodio similar, por el que le recetaron broncodilatadores con mejoría clínica.

No lesiones cutáneas. Artralgias y dolores musculares ocasionales. Coincidiendo con el episodio anterior, episodio de hiperemia conjuntival que se achacó al cuadro respiratorio.

Ingresa en el servicio de Neumología para estudio. Exfumadora desde hace 14 años. Dislipémica.

Tratamiento habitual: Oxígeno domiciliario 24 horas a 2,5 lpm (sólo lo usa para cuando se mueve). Calcio biomasticable. Acido alendrónico. Sufonil ureas. Corticoides. Rehabilitación pulmonar. Prednisona 16 mg: (1-0-0). Ácido alendrónico (semanal, los domingos).

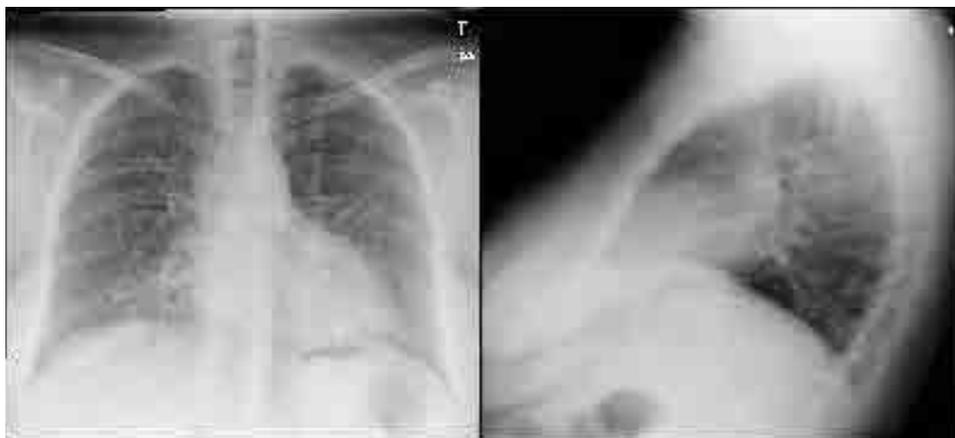
Actualmente en lista de espera para trasplante pulmonar.

### EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

**Exploración física:** Obesa, consciente, orientada. Hidratada y perfundida. Coloración cutánea normal y de mucosas. Taquipneica. Sin Fiebre. Sin soplos. Murmullo vesicular en ambos campos pulmonares. TA14/97. Abdomen: sin masas ni visceromegalias. Extremidades: edemas en extremidades inferiores (EEII) relacionados con el aumento de la diuresis. Sin signos de trombosis venosa profunda. Pulsos pedios positivos.

#### **Pruebas complementarias:**

*Radiografía de Torax (RxT):* Infiltrados Intersticiales bilaterales. **(Figura 1 a y b).**



**Figura 1.**

**Broncoscopia:** El árbol bronquial no presenta alteraciones significativas.

**Lavado Bronco-alveolar (LBA):** 326 células/ $\mu$ L con predominio de segmentados 50.1%, macrófagos 47%, monocitos 3.59% y Linfocitos T 1.5%. Negativo para células malignas y con presencia de hiperplasia de células bronquiales.

**Biopsia Pulmonar (Lóbulo Inferior Derecho):** dos fragmentos que corresponden a parénquima pulmonar distal. Presentan abundantes macrófagos intraalveolares y algún neutrófilo aislado y los neumocitos hiperplasia e hipertrofia focal. A nivel intersticial se observa engrosamiento con discreto aumento de la trama reticulínica focal, donde hay incorporación de focos de fibroblastos jóvenes (organización). El infiltrado inflamatorio intersticial es escaso, difuso y de predominio linfocitoide. Abundantes macrófagos intraalveolares. No se observan bronquiolos. Se mezclan patrones lesionales. Diagnóstico anatomo-patológico: Neumopatía intersticial con afectación difusa, fibrosis leve (focal) con focos de fibroblastos jóvenes (organización). **(Figura 2)**.

**Serología Microbiológica:** Negativa.

**Estudio Laboratorio:** Glucosa, función renal, iones, enzimas musculares, sistemático y sedimento de orina normales. Hemograma: Hb 13.2 g/dL, Leucocitos  $9.33 \times 10^3/\mu$ L, 71.8% Neutrófilos, 3% Linfocitos 20.9%, Monocitos 5.7% y Eosinófilos 1.4%. Estudio de coagulación normal. Velocidad de Sedimentación Globular (VSG): 43 mm [1-25].

**Estudio inmunológico:** Ig E Total: 123 U/mL [0-114]. Proteína C Reactiva (PCR): 2.48 mg/dL [0-0.5]. Factor reumatoide (FR): <10 UI/mL [0.1-14]. Proteínas Totales: 5.6 g/dL [6.4-8.3]. Cuantificación de Inmunoglobulinas (IgG, A, M) y Complemento (C3 y C4): normales. Proteiograma: albúmina ligeramente disminuida con aumento de alfa 2 globulinas.

Marcadores Tumorales: sin alteraciones.

**Estudio Autoinmunidad:** Anticuerpos Antinucleares (ANA): negativo. ANCAS: negativos.

Anticuerpos en Enfermedad Miopática Inflamatoria: se determinó la presencia de anticuerpos anti-miositis por inmunotransferencia (Myositis Profile Euroline® IgG, EuroImmun, Lubeck, Germany). Ac anti Mi-2: positivos. **(Figura 3)**.

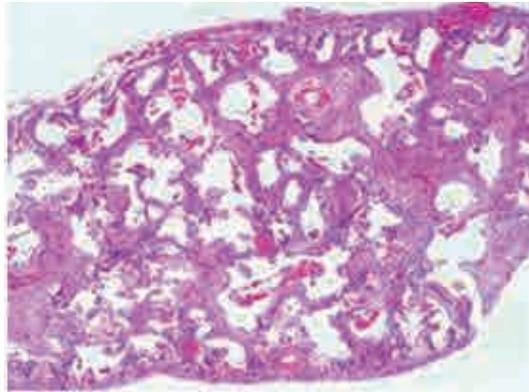


Figura 2.

Blot Miositis	
Mi-2α	
Mi-2β	
TIF1γ	
MDA5	
NXP2	
SAE1	
Ku	
PM-Scl100	
PM-Scl75	
Jo-1	
SRP	
PL-7	
PL-12	
EJ	
OJ	
Ro52	
Control	

Figura 3.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Neumonía atípica.

Neoplasia pulmonar.

Vasculitis.

Síndrome Antisintetasa.

## JUICIO CLÍNICO

Neumonía organizada criptogénica (EPID) con presencia de autoanticuerpos anti Mi 2.

## COMENTARIO FINAL

La Enfermedad Intersticial Pulmonar Idiopática (EPI) es un grupo heterogéneo de trastornos del parénquima pulmonar de diferente etiología, pero con unos criterios clínicos, radiológicos y patológicos bien definidos (Consenso Internacional, Am J Respir Crit Care Med, 2013). La EPI puede representar una entidad clínica bien definida o podría formar parte con el paso del tiempo de una enfermedad autoinmune sistémica, en esta paciente la positividad de los autoanticuerpos anti Mi2 no se acompañan hasta el momento de ninguna manifestación clínica llamativa, si bien a lo largo de la enfermedad podrían tener un valor predictivo, pronóstico y terapéutico de los mismos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Solomon J, Swiigris J, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol*. 2011; 37(1):100-109.
2. Hirakata M. Autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetases. *Intern Med*. 2005; 44(6):527-8.
3. Watanabe K, Handa T, Tanizawa K, Hosono Y, Taguchi Y, Noma S, et al. Prevalence of autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetases (ARS) among patients who were diagnosed with idiopathic interstitial pneumonias (IIPs). *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181:A2354.
4. Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, Takahashi M, Kaji K, Fujimoto M, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Intern Med*. 2010; 49(5):361-9.
5. Hirakata M, Suwa A, Takada T, et al. Clinical and immunogenetical features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transferRNA synthetase. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1295-303.
6. Hirakata M, Nakamura Y, Okano Y, Suwa A, Inada S, Akizuki M, et al. Anti-alanyl tRNA synthetase (PL-12) antibodies are associated with interstitial lung disease in Japanese patients. *Arthritis Rheum* 1995; 38:S321.
7. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum*. 1996; 26(1):459-67.

21.- Nº: 00581

## **MUJER CON MUERTE FETAL ASOCIADA A RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y CORIOAMNIONITIS EN EL CONTEXTO DE SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO OBSTÉTRICO.**

**Alejandra Comins Boo<sup>1</sup>, María Nuñez Beltrán<sup>1</sup>, Miguel Fernández Arqueró<sup>1</sup>, Pluvio Coronado Martín<sup>1</sup>, Miguel Ángel Herraiz Martínez<sup>1</sup>, Silvia Sánchez Ramón<sup>1</sup>**

*1) Servicio de Inmunología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

Mujer de 36 años que acude para evaluación inmunológica por historia obstétrica de dos abortos, una muerte fetal a las 33 semanas con rotura prematura de membranas (RPM) y retraso del crecimiento intrauterino (CIR). Como antecedentes de interés, la paciente fue diagnosticada de síndrome de ovario poliquístico, en tratamiento con ACO desde los 16 años. Y como antecedentes familiares, madre con abortos recurrentes y angor pectoris a los 40 años, tía materna Lupus Eritematoso Sistémico y un aborto.

### **EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

Tras muerte fetal de 33 semanas de gestación con RPM y CIR, hemograma normal, coagulación básica normal. Factor VIII elevado (149%). Estudio de trombofilia congénita normal (proteína C y S, antitrombina III, resistencia a la proteína C). Homocisteína: 8,8. Anticoagulante Lúpico negativo.

TSH y T4L normal. Glucemia e insulinemia normales. Resto de parámetros de bioquímica sanguínea sin alteraciones. Vitamina 25(OH)D3 disminuida (21 ng/mL).

Estudio inmunológico: anticuerpos anti-cardiolipina IgG resultado indeterminado (7,81 U/mL, indet [7-10]) e IgM positivo bajo (10,1 U/mL). Anticuerpos anti-beta2glicoproteína I IgA positivo bajo (12,8 U/mL). Realizados por Bioplex (BioRad) se consideran Positivos a partir de 10 U/ml. Resto de pruebas (anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-TPO, anti-TG, anticuerpos anti-transglutaminasa tisular IgA, anti-péptido deamidado de gliadina IgG, C3 y C4 del complemento) negativas. Cultivos negativos, no infección, fiebre ni otra clínica asociada a corioamnionitis.

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Si bien es cierto que el antecedente de corioamnionitis entra en el diagnóstico diferencial de ruptura prematura de membrana y el antecedente de aborto de la paciente, el diagnóstico de corioamnio-

nitis requiere unos criterios tanto clínicos (fiebre materna mayor de 38°C, sin foco, taquicardia materna, taquicardia fetal, leucocitosis materna (>15.000/mm) ó hidrorrea de líquido purulento), como de laboratorio (cultivos positivos), no siendo así en nuestro caso.

## JUICIO CLÍNICO

Síndrome antifosfolípídico obstétrico, con antecedente de muerte fetal y un aborto. Rotura prematura de membranas y crecimiento intrauterino retardado.

## COMENTARIO FINAL

El valor de anticuerpos anti-fosfolípidos positivos a título bajo o indeterminado en el contexto de un estado protrombótico como es el embarazo, debe tenerse en cuenta a la hora de valorar otras manifestaciones clínicas como es el caso del CIR o de la corioamnionitis, por lo que se propone incluir estas patologías dentro de los criterios clínicos del síndrome antifosfolípídico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Obstetric antiphospholipid syndrome. Rev Clin Esp. Oct 23. 2015
2. Current management and long-term outcomes following chorioamnionitis. Obstet Gynecol Clin North Am. 2014 December; 41(4): 649–669.
3. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. Am J Obstet Gynecol. 2011 Apr; 204(4):288-300.

22.- Nº: 00593

## **PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA QUE DESARROLLA DERMATOMIOSITIS ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-SRP**

**Beatriz Padilla Merlano<sup>1</sup>, Alejandro Rubio De La Rosa<sup>1</sup>, Cristina Gomez Fernandez<sup>1</sup>, Rita Alvarez Doforno<sup>1</sup>**

*1) Servicio de Inmunología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

Mujer de 39 años, ex fumadora, con antecedentes de endometriosis, quistectomía ovárica y tumor phyllodes en mama izquierda (2005).

En el 2011 le diagnostican Carcinoma ductal infiltrante de mama derecha con metástasis a ganglios axilares. Se le realiza mastectomía simple y tratamiento con quimioterapia adyuvante consistente en Carboplatino-Docetaxel-Trastuzumab (Ac. monoclonal anti-HER 2) mediante 6 ciclos y Trastuzumab de mantenimiento 6 meses.

Durante su evolución presenta múltiples recaídas (locales y cerebrales), por lo que recibe diferentes pautas de tratamiento quimioterápico.

En Julio de 2014, dos meses después de la última recaída cerebral, la paciente presenta lesiones eritematosas en cara, escote y extremidades, no pruriginosas acompañadas de ligera debilidad muscular en extremidades superiores e inferiores. Es remitida a la consulta de Dermatología, donde, después de una evaluación inicial, se sospecha erupción polimorfa lumínica, pautándole tratamiento tópico. Estudio inmunológico: Anticuerpos antinucleares positivos a título 1/160 con patrón homogéneo. Ac. anti Ro/SS-A, Ac. anti La/SS-B, Ac. anti RNP, Ac anti Sm: negativos.

A las 3 semanas la paciente vuelve a consulta con un cuadro de eritema periorbicular compatible con eritema en heliotropo, pápulas en interfalángicas proximales de manos bilateral (pápulas de Gottron) (**Figura 1**), persistiendo el eritema en brazos y piernas junto con aumento de la debilidad en las extremidades. El resto de su examen físico era normal. Los hallazgos de laboratorio mostraron niveles elevados en suero de creatinfosfoquinasa (CPK) 349 UI/L [0-150 UI/L]. Sus enzimas hepáticas se mantuvieron en rango normal. El informe de la biopsia de piel fue compatible con dermatitis linfocitaria. El electromiograma (EMG) mostró una miopatía compatible con polimiositis de grado medio no activo.

Por todo lo anterior se le diagnostica dermatomiositis paraneoplásica y se le inicia tratamiento con prednisona a 30 mg/día en pauta descendente además de su tratamiento de base. La paciente presenta una mejoría parcial de las lesiones cutáneas y normalización de los niveles de CPK.

A los 5 meses la paciente vuelve a presentar recaída mamaria loco-regional, realizándole al mes resección quirúrgica de la misma. Se retira la prednisona de mantenimiento, iniciando dexametasona 12 mg/día. Se decide incluirla en el ensayo clínico T-DM1 (Trastuzumab-emtansine), por el beneficio mostrado en supervivencia global en esta situación.

En marzo 2015 coincidiendo con nuevas LOE cerebral vuelve a presentar lesiones cutáneas y debilidad muscular en MMSS (4/5) y MMII (4/5). Se trata con dexametasona 12 mg/día. A partir de entonces la debilidad muscular se hace progresiva acompañada de disfagia a sólidos con ligera afectación cutánea. Se le inicia tratamiento con T-DM1 en julio/15, el cual se suspende al tercer ciclo por aumento de transaminasas.

En agosto de 2015 la paciente es ingresada por debilidad muscular en MMSS (4/5) y MMII (3/5), disfagia, con elevación de CPK (5712 UI/L) y transaminasas. Se inicia tratamiento con Urbason a 1 mg/Kg/día. Durante su ingreso se le realiza estudio inmunológico, donde se observa un ANA positivo a título de 1/160, con patrón citoplasmático. Se le realiza además, estudio de especificidad de anticuerpos para miositis en el que se observan anticuerpos anti-partícula de reconocimiento de la señal (Ac. anti-SRP) positivos (**Figura 2 A**) y EMG compatible con polimiositis de grado severo.

A pesar de la progresión de la miopatía en MMSS (2/5) y en MMII (2/5), disfagia a sólidos y elevación CPK (3426 UI/L) (**Figura 2 B**), la paciente es dada de alta a los 15 días con Urbason 60 mg/día y Trastuzumab de mantenimiento, en espera de reintroducir el T-DM1 una vez que disminuyan los niveles de transaminasas.



Figura 1.

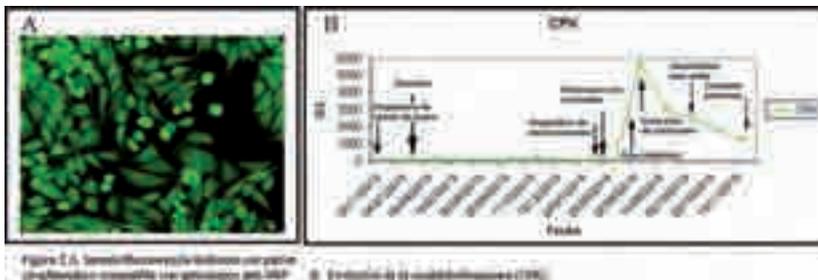


Figura 2.

## EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

**Hemograma y Bioquímica:** Hb: 12,9 g/dL; Hto: 39,1 %; Neutrófilos: 7480/ $\mu$ L; Linfocitos: 490/ $\mu$ L; Plaquetas: 327000/ $\mu$ L, Urea: 18 mg/dL, Crea: 0,34 mg/dL; GOT: 519 UI/L; GPT: 217 UI/L; CPK: 5700 UI/L.

**Estudio inmunológico:** Inmunoglobulinas y complemento IgG: 1100 mg/dL; IgA: 143 mg/dL; IgM: 102mg/dL. C3:143 mg/dL; C4:36,70 mg/dL Autoinmunidad: FR: < 10,70 UI/mL. ANA: Positivo al 1/160 con Patrón citoplasmático. Ac. anti Ro/SS-A: Negativo. Ac. anti La/SS-B: Negativo. Ac. anti Mi-2: Negativo. Ac. anti Jo-1: Negativo. Ac. anti SRP: Positivo. Ac anti PL-7: Negativo. Ac anti PL-12: Negativo.

**Gastroduodenoscopia:** Hipotonía del tránsito a nivel de la hipofaringe. Hipotonía del tránsito esofágico con fallo de la onda primaria y anti peristaltismo. No se observa reflujo gastroduodenal.

**Electromiograma (EMG):** Miopatía difusa de grado medio. Polimiositis de grado medio-severo.

Durante los siguientes 3 meses la paciente evoluciona desfavorablemente con una miopatía rápidamente progresiva de cintura escapular y pelviana, la fuerza muscular es de 1/5, se observa hipotrofia de músculos deltoides y cuádriceps. Progresa la disfagia y es dependiente para todas las actividades básicas de la vida diaria (ABVD). Los niveles de CPK disminuyen ligeramente aunque persisten elevados (2979 UI/L). Las transaminasas permanecen elevadas por lo que sigue suspendido el T-DM 1.

Ante el deterioro progresivo de la miopatía a pesar del tratamiento con corticoides a dosis altas, se valora la posibilidad de iniciar otras terapias para el manejo de la miopatía (Inmunoglobulinas o Rituximab), pero se descartó por la posibilidad de interferir con T-DM1 y su salida del ensayo clínico, continuando en tratamiento con Urbason 1mg/Kg/día y Trastuzumab.

En Noviembre, la paciente presenta pérdida de conciencia con aparición de nuevas metástasis cerebrales. Ante el deterioro general se decide tratamiento paliativo. La paciente fallece a los 15 días a causa de las complicaciones de su enfermedad de base.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dermatitis polimorfa lumínica  
Miopatía esteroidea  
Miopatía necrotizante autoinmune

## JUICIO CLÍNICO

Carcinoma ductal infiltrante de mama  
Dermatomiositis paraneoplásica con anticuerpos anti-SRP positivo

## COMENTARIO FINAL

En los últimos años se ha visto una clara asociación entre algunos tipos de neoplasias (pulmón, mama, colon y ovario) y el desarrollo de ciertas miopatías inflamatorias, como la dermatomiositis<sup>1</sup>.

La presencia de esta miopatía inflamatoria en pacientes con distintos tipos de cáncer apoya la hipótesis de que los procesos neoplásicos pueden favorecer el desarrollo de enfermedades autoinmunes. El proceso neoplásico puede detectarse antes, durante o después del diagnóstico de la miopatía inflamatoria<sup>2</sup>.

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades que incluyen la Polimiositis, Dermatomiositis, Miositis por cuerpos de inclusión y Miopatía necrotizante autoinmune. Estas miopatías se caracterizan por debilidad muscular e infiltrados inflamatorios en la biopsia muscular, aunque hay un subgrupo que se caracteriza por presentar degeneración de las fibras musculares y necrosis, en ausencia de infiltrados inflamatorios<sup>3</sup>. A este subgrupo se le ha denominado miopatías necrotizantes autoinmunes, que se suele asociar a la presencia de anticuerpos anti-partícula de reconocimiento de la señal (SRP). Estos Ac. anti-SRP caracterizan a un fenotipo clínico llamado “síndrome anti-SRP”, que cursa con una miopatía severa y progresiva. Estos anticuerpos tienen una alta especificidad diagnóstica y son muy útiles como marcadores pronóstico<sup>4</sup>.

En pacientes oncológicos con miopatías inflamatorias y con perspectivas de incluirse en un ensayo clínico con tratamientos biológicos, debe realizarse antes un estudio inmunológico específico de miopatías con el fin de valorar las estrategias de tratamiento que mejor se adapten a este tipo de pacientes complejos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis and polymyositis. A population based study. *N Engl J Med*. 1992;326:363–7
2. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: A population based study. *Lancet*. 2001;357:96–100
3. Selva O'Callaghan A, Trallero Araguás E. *Reumatol Clin*. 2008;4(5):197- 206.
4. Suzuki S, Nishikawa A, Duwana M, Nishimura H, Watanabe Y, Nakahara J, Hayashi YK, Suzuki N, Nishino I. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:61.

23.- Nº: 00594

## **PACIENTE CON HEPATITIS C Y HEPATITIS AUTOINMUNITARIA SUBYACENTE**

**Marta Español-Rego<sup>1</sup>, Anna Mensa-Vilaró<sup>1</sup>, Arturo Llobell<sup>1</sup>, Milagros García Ormaechea<sup>2</sup>, Odette Viñas<sup>1</sup>**

*1) Servicio de Inmunología, Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic de Barcelona*

*2) Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona*

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

Mujer de 38 años de origen español, diagnosticada desde hace 20 años de hepatitis por virus C (VHC, genotipo 1b).

Tras el diagnóstico, comienza tratamiento con interferón, pero debido al aumento de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa (ASAT) y alanino aminotransferasa (ALAT) se suspende dicho tratamiento y comienza a recibir prednisona (se le van aumentando y reduciendo las dosis entre 10 y 20 mg en función de los niveles de ALAT).

En 2010 se le añade azatioprina para mantener las dosis de prednisona bajas: la pauta es de 15 mg prednisona + 50 mg azatioprina desde diciembre de 2010 hasta junio de 2015, cuando se baja prednisona a 10 mg y se mantiene con esta pauta hasta la actualidad.

Además, entre junio y septiembre de 2015 realiza tratamiento con nuevos antivirales para erradicar VHC: *Viekirax*® 2-0-0 (12,5 mg de ombitasvir + 75 mg de paritaprevir + 50 mg de ritonavir) y *Exviera*® 1-0-1 (dasabuvir 250 mg), con el que se consigue un RNA viral indetectable desde la semana 8.

En diciembre de 2015 se decide parar la azatioprina por el deseo de la paciente de quedarse embarazada, con lo que se aumenta la dosis de prednisona a 15 mg.

### **EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

La paciente se encuentra asintomática, hace vida normal. Padece una anemia secundaria a pérdidas ginecológicas, siempre tratada con hierro oral, pero debido al agravamiento de la anemia es tratada con 3 dosis de hierro endovenoso entre agosto y septiembre de 2015.

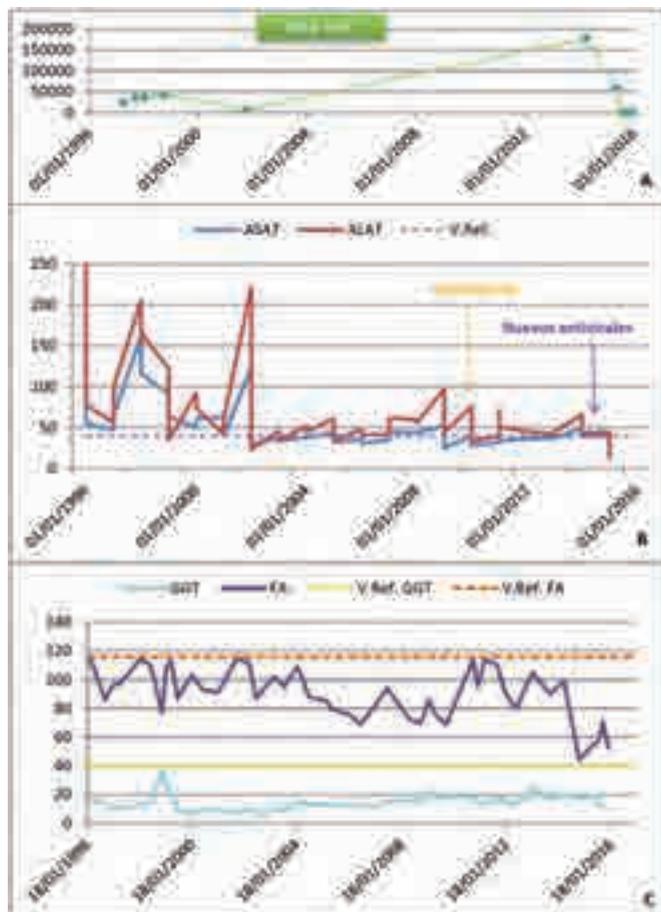
**Estudio inmunológico:** Crioglobulinas: Negativo. Inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre triple tejido de rata: ANA: Positivo 1/40 con patrón moteado y nucleolar, Ac Antimitocondriales: Negativo, Ac Anti-LKM: Positivo 1/80 patrón LKM1 (**Figura 1**), Ac antimúsculo liso: Positivo 1/40, Ac anticélula parietal gástrica: Positivo 1/40.

Anticuerpos por DotBlot: Ac anti-LKM1: Positivo intenso, Ac anti-SLA: Negativo, Ac anti-LC1:

Positivo débil, Ac anti-gp210: Negativo, Ac anti-sp100: Negativo, Ac anti-PML: Negativo, Ac anti-Ro52: Negativo, Ac anti-3E (BPO): Negativo, Ac anti-M2: Positivo débil



**Figura 1:** Presencia de anticuerpos anti-LKM1. IFI sobre triple tejido de rata



**Figura 2:** Valores de RNA del VHC AST, ALT, FA, GGT y entre 1996 y 2016

**Microbiología:** Cuantificación de RNA VHC. La carga viral alcanza su pico máximo en 2013, hasta su negativización en 2015 (**Figura 2A**). Resto sin alteraciones.

**Bioquímica:** ASAT y ALAT: Niveles que oscilan en función de la respuesta al tratamiento (**Figura 2B**) (5-40 U/L). Triglicéridos: siempre bajos entre 30-40 mg/dL [50-150 mg/dL]. Hierro: siempre bajos, en torno a 20 µg/dL [50-170 µg/dL]. Fostatasas alcalina (FA) y gamma glutamil transferasa (GGT): oscilan a lo largo del tiempo pero se mantienen siempre dentro de los valores de referencia (**Figura 2C**) [46-116 U/L y 5-40 U/L respectivamente]. Ferritina: siempre muy baja entre 4 y 8 ng/ml, en 2015 baja hasta 3 ng/ml y tras el tratamiento con hierro endovenoso se recupera a 20 ng/ml en diciembre [15-200 ng/ml]. Resto sin alteraciones.

Hemograma: Hemoglobina: niveles que oscilan en torno a 80-100 mg/dL desde 2013 [120-170 mg/dL]. Hematocrito: bajo (<36%) desde 2013, se normaliza en diciembre de 2015. HCM: baja, <26 pg desde 2013 [26-33 pg]. Hematíes hipocromos: siempre ligeramente aumentados (3-8%), en 2013 sufren un aumento mayor (20-50%) [0.1-2.8%].

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hepatitis por virus C.

Hepatitis Autoinmune (HAI), ya que el patrón LKM1 por IFI es uno de los criterios diagnósticos para la HAI<sup>1,2,3</sup>.

Cirrosis Biliar Primaria (CBP), debido a su asociación con la presencia de Ac anti-M2<sup>4</sup>.

## JUICIO CLÍNICO

Hepatitis C crónica acompañada de HAI subyacente.

## COMENTARIO FINAL

Más allá del evidente diagnóstico de hepatitis por virus C, el aumento de las enzimas hepáticas asociadas al tratamiento con interferón, junto con la serología compatible, sugieren la posibilidad de una HAI concomitante.

La buena respuesta al tratamiento con prednisona (al contrario de lo que sucedía con el interferón), sugiere la presencia de un componente autoinmunitario. Por este motivo, habría sido de interés realizar una biopsia hepática para confirmarlo.

Sin embargo, quizás debido a la presencia de virus C, a la serología AMA-M2 positiva y a la ausencia de biopsia, la paciente no alcanza el score mínimo para diagnóstico de HAI de los criterios simplificados de *Hennes et al, 2008* (**Tabla 1**)<sup>2</sup>, ni tampoco los criterios adaptados del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (**Tabla 2**)<sup>1</sup>, que son más extensos y que además aplican un score pre y post tratamiento.

Por otro lado, el hecho de haber detectado anticuerpos AMA-M2, que sólo se han puesto de

manifiesto mediante Dotblot con IFI AMA-M2 negativo, junto con la normalidad en los valores de FA y GGT (**Figura 2C**) y la ausencia de clínica, apoya la hipótesis de que no hay evidencia de CBP y refuerza la recomendación de interpretar con cautela este tipo de resultados discordantes entre dos métodos de detección<sup>5</sup>.

En este caso, aunque no se ha podido confirmar la presencia de HAI, más allá de la serología LKM1 positiva que acompaña en este caso a la hepatitis C, que no implica forzosamente HAI, sí que se ha puesto de manifiesto que existía una patología subyacente autoinmunitaria hepática que se agravó con el tratamiento de interferón y necesitó inmunosupresores para poder estabilizar la situación de la paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Manns, M. P., Czaja, A. J., Gorham, J. D., Krawitt, E. L., Mieli-Vergani, G., Vergani, D., & Vierling, J. M. (2010). Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 51(6), 2193-2213.
2. Hennes, E. M., Zeniya, M., Czaja, A., Parés, A., Dalekos, G. N., Krawitt, E. L., ... & Bianchi, F. B. (2008). Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 48(1), 169-176.
3. Alvarez, F., Berg, P. A., Bianchi, F. B., Bianchi, L., Burroughs, A. K., Cancado, E. L., ... & Donaldson, P. T. (1999). International Autoimmune Hepatitis Group Report: Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*, 31(5), 929-938.
4. Lohse, A. W., zum Büschenfelde, K. H. M., Franz, B., Kanzler, S., Gerken, G., & Dienes, H. P. (1999). Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology*, 29(4), 1078-1084.
5. Montano-Loza, A. J., Carpenter, H. A., & Czaja, A. J. (2008). Frequency, behavior, and prognostic implications of antimitochondrial antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *Journal of clinical gastroenterology*, 42(9), 1047-1053.

Variable	Cuanto	Puntos
ANA o ASMA	≥1/80	1
ANA o ASMA o LKM	≥1/80	2*
o SLA	Positivo	1
IgG	>Límite normal superior >10 veces límite normal superior	1 2
Biopsia hepática (evidencia de hepatitis es una condición necesaria)	Compatible con HAI HAI típica	1 2
Ausencia de hepatitis viral	Sí	1

\* Si HAI probable  
2 Si HAI definitiva

Podría puntuarse para más puntos.

**Tabla 1:** Criterios diagnósticos simplificados para HAI (adaptado de Hennes et al, 2008)

<b>Sexo</b>	Mujer	+2
<b>ASAT (o ALAT) ratio</b>	>3	+2
	<1.5	+2
<b>γ-globulina o IgG por encima de lo normal</b>	>2.0	+3
	1.5-2.0	+2
	1.0-1.5	+1
	<1.0	0
<b>ANA, ASMA o LKM1</b>	>1/80	+3
	1/80	+2
	1/40	+1
	<1/40	0
<b>AMA</b>	Positivo	+1
<b>Marcadores virales</b>	Positivo	-3
	Negativo	+3
<b>Drogas</b>	Si	-1
	No	+1
<b>Alcohol</b>	<25 g/día	+3
	>60 g/día	+2
<b>HLA</b>	DR3 o DR4	+1
<b>Enfermedad Inmune</b>	Tiroiditis, colitis, otros	+2
<b>Otros marcadores</b>	Anti SLA, anti actina, anti LCI, pANCA	+2
<b>Características histológicas</b>	Entorno de hepatitis	+3
	Plasmacítico	+1
	Rosettes	+1
	Ninguno de los anteriores	-5
	Cambios biliares	+3
<b>Respuesta al tratamiento</b>	Otras características	+3
	Completa	+2
	Recida	+3
<b>Puntuación pre-tratamiento</b>		
diagnóstico definitivo: >15		
diagnóstico probable: 10-15		
<b>Puntuación post-tratamiento</b>		
diagnóstico definitivo: >17		
diagnóstico probable: 12-17		

**Tabla 2:** Sistema de puntuación revisado del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (adaptado de Manns et al, 2010)



24.- Nº:00596

## SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO A CRIOPIRINA (CAPS) EN UN ADULTO

**Carmen Luz Avendaño Monje<sup>1</sup>, Ana María Núñez Garnés<sup>1</sup>, Paula Fernández Canga<sup>1</sup>, Juan I. Aróstegui Gorospe<sup>2</sup>, Sara Calleja Antolín<sup>1</sup>, José María García Ruiz De Morales<sup>1</sup>**

1) *Unidad de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León.*

2) *Servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona.*

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 64 años sin antecedentes clínicos de interés que debutó en 2010 con brotes diarios de lesiones urticariformes de predominio vespertino, de localización en ambos miembros inferiores que fueron tratados con antihistamínicos y Prednisona oral 30mg/día sin remisión completa. En el año 2012 se añadieron episodios de síndrome general intermitente consistentes en febrícula de hasta 38°C, astenia, desorientación temporo-espacial y cambios en el carácter en el contexto de una hidrocefalia normotensiva, con reactantes de fase aguda elevados, adenopatías reactivas y anemia microcítica hipocrómica. El estudio reglado de fiebre de origen desconocido fue negativo excepto ANA positivo 1/80 siendo etiquetado de probable enfermedad autoinmune. Estaba a tratamiento con Paracetamol, esteroides orales y había recibido Colchicina y Micofenolato mofetilo con respuesta incompleta. En el año 2013 se realizó biopsia de lesiones cutáneas y, tras el hallazgo de dermatitis neutrofilica, fue derivado a consulta de Inmunología.

### EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

**Examen físico:** destacaba palidez cutáneo-mucosa, lesiones tipo habones no confluentes de distribución en tórax, abdomen, extremidades superiores e inferiores.

**Bioquímica** elemental normal. En orina se observaba discreta proteinuria (1.5 gr/24 horas) con Bence-Jones negativo y con aclaramiento de creatinina normal.

**Hemograma:** Hemoglobina: 11 gr/dL (13.2 - 16.8), Hematocrito: 33.3 % [39.1 - 49.7), Hematíes: 4.15 10<sup>6</sup>/μL [4.20 - 5.60), VCM: 82.2 fL [82.3 - 97.9), HCM: 26.5 pg [27.3 - 33.4), Leucocitos: 16.5 10<sup>3</sup>/μL [4.5 - 11.4), con Neutrófilos 12.0 10<sup>3</sup>/μL [2.20 - 7.50). Plaquetas: 500 10<sup>3</sup> μL, VSG: 92 mm [0.00 - 15.00).

**Inmunología:** Reactantes de fase aguda: PCR: 134 mg/L [0 - 5], orosomucoide: 339 mg/dL

[50-130], Sustancia Amiloide A 376 mg/L [0-7], C3: 149 mg/dL [75-140], C4: 30 mg/dL [10-34], CH50: 57 U/ml [35-90]. Proteínograma: hipergammaglobulinemia policlonal con pequeño componente monoclonal IgG Kappa. Inmunoglobulinas séricas: IgG: 1477 mg/dL [700-1600], IgA: 419 mg/dL [70-400], IgM: 123 mg/dL [40-230]. Autoinmunidad: Ac.antinucleares positivo a título 1/80, Ac. anti-DNA: negativo, screening ENAs negativo. ANCA, Ac. antitiroglobulina, Ac. antimicrosomales, Ac. antimitocondriales, Ac. anti LKM, Ac. anticardiolipina G y M, Ac. anti-β2glicoproteína IgG e IgM: todos negativos. Crioglobulinas negativo. Inmunofenotipo en sangre periférica: Linfocitos T, B y NK normales sin monoclonalidad B ni poblaciones aberrantes.

**TAC craneal:** dilatación del sistema ventricular; áreas parcheadas hipodensas en sustancia blanca periventricular y subcortical que podían corresponder a lesiones isquémicas crónicas de pequeño vaso. **TAC toraco-abdominal:** adenopatías axilares e inguinales bilaterales.

**Anatomía Patológica:** Biopsia adenopatía axilar: linfadenitis reactiva. Biopsia cutánea: patrón de dermatitis neutrofílica sugestivo de urticaria neutrofílica. Biopsia grasa subcutánea: tinción Rojo Congo positiva.

**Estudio genético** del gen NLRP3: se ha detectado la variante p.(Tyr563Cys) (exón 3) como mutación somática, con una frecuencia alélica del 6.4% en sangre periférica.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedad autoinmune sistémica no filiada.

Enfermedad infecciosa con curso crónico (Enfermedad de Lyme, ...).

Síndrome Linfoproliferativo neoplásico.

Síndromes Autoinflamatorios (FMF, TRAPS, Síndrome de Schnitzler,...).

## JUICIO CLÍNICO

Síndrome periódico asociado a criopirina por mutación somática en gen NLRP3.

## COMENTARIO FINAL

Los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS) o criopirinopatías son un grupo de trastornos autoinflamatorios monogénicos autosómicos dominantes que incluyen: Urticaria familiar por frío (FCAS), síndrome de Muckle-Wells (MWS) y el Síndrome NOMID/CINCA (Síndrome infantil crónico neurológico, cutáneo y articular). Se trata de mutaciones con ganancia de función en el gen NLRP3 (CIAS1), que codifica la proteína NALP3 del inflammasoma NLRP3, que conducen a sobreproducción de interleucina-1b (IL-1β).<sup>1</sup> Habitualmente se diagnostican en niños. No existe correlación genotipo-fenotipo.

De forma sorprendente la clínica comenzó a los 59 años lo que, en el contexto de una mutación somática como la encontrada en nuestro paciente, sugiere mutación de novo. Actualmente estamos estudiando a sus familiares y estudiando distintas líneas celulares para valorar cómo se distribuye el mosaicismo. La respuesta al tratamiento con un monoclonal anti-IL1 $\beta$  está siendo favorable.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grateau G. (2004). "Clinical and genetic aspects of the hereditary periodic fever síndromes". *Rheumatology*. 43: 410-5.
2. Tanaka N, et ál. (2011). "High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome patients: The results of an international multicenter collaborative study". *Arthritis. Rheum.* 63: 3625-3632.
3. Nakagawa K, et ál. (2015). "Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle-Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes". *Ann. Rheum. Dis.* 74: 603-610.
4. Goldbach-Mansky R. (2011). "Current status of understanding the pathogenesis and management of patients with NOMID/CINCA. *Curr. Rheumatol. Rep.* 13(2): 123-13.

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

