

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



Patrocinado por



Inmunología Clínica. Casos Clínicos en Autoinmunidad V

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

Inmunología Clínica. Casos Clínicos en Autoinmunidad V

EDITORES:

Marco Antonio Montes Cano

María Luisa Vargas Pérez

Alvaro José Prada Iñurrategui

Esther Ocaña Pérez

Ricardo Rojo Amigo

M^ª Angeles Martínez Carretero



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

Immunología Clínica.
Casos Clínicos
de Autoinmunidad V

PROLOGO

Es para mi un honor presentaros el quinto volumen de “Inmunología Clínica: Casos Clínicos en Autoinmunidad”, que como viene siendo habitual en los últimos años ha ido experimentando un crecimiento continuo del número de casos enviados y que en esta ocasión, recoge 35 interesantes casos surgidos de la práctica asistencial diaria de los diferentes centros hospitalarios participantes. Me gustaría resaltar el alto nivel alcanzado en cuanto a la calidad de sus contenidos así como la claridad en la forma de presentación de los mismos, lo que es especialmente importante dada la complejidad diagnóstica de alguno de ellos. Todo esto permite que su lectura tenga un enorme interés, promoviendo la formación y el perfeccionamiento en aspectos clínicos que son fundamentales para una formación integral en inmunología. Otro aspecto que me gustaría destacar es el incremento del número de casos relacionados con patología neurológica autoinmune, así como con enfermedades autoinflamatorias. Sin duda ninguna, en los últimos años el auge experimentado en el diagnóstico de la encefalitis límbica autoinmune, así como la identificación de nuevos autoanticuerpos, ha sido todo un reto para la inmunología. Así mismo, el abordaje de estudio de las enfermedades relacionadas con alteraciones en el inflammasoma ha modificado el panorama diagnóstico de estas patologías y supone una nueva área de conocimiento en la que poder desarrollar nuestra actividad como especialistas.

Finalmente quiero agradecer a todos los Residentes y resto de autores el interés mostrado a la hora de colaborar con el envío de los casos clínicos, al igual que a los miembros de la Junta Directiva del Grupo Español de Autoinmunidad (GEAI) por su participación en la edición y corrección, a la Sociedad Española de Inmunología (SEI) y los organizadores del 41 Congreso Nacional de Inmunología que se celebrará en Sevilla.

Dr. Marco A. Montes Cano
Especialista en Inmunología
Sevilla, 2019

Copyright 2019 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 2019.

Depósito legal: SE-876-2019

ISBN: 978-84-09-11305-7

Editado por Marco Antonio Montes Cano, María Luisa Vargas Pérez, Alvaro José Prada Iñurrategui, Esther Ocaña Pérez, Ricardo Rojo Amigo, M^a Angeles Martínez Carretero.

Patrocinado por Menarini Diagnósticos S.A

EDITORES Y AUTORES

EDITORES Y AUTORES

Montes Cano, Marco Antonio.

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Vargas Pérez, María Luisa.

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

Prada Iñurrategui, Alvaro José.

Sección de Inmunología. Hospital Universitario de Donostia.

Ocaña Pérez, Esther.

Unidad de gestión Clínica de Laboratorios. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

Rojo Amigo, Ricardo.

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario da Coruña.

Martínez Carretero, M^a Angeles.

Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

1.- Nº: 0014

MIELITIS DORSAL POR ANTICUERPOS ANTI-ANFIFISINA EN PACIENTE CON CARCINOMA LOBULILLAR DE MAMA

Rita, Claudia Geraldine¹, Nieto Gañan, Israel², Jiménez Escrig, Adriano³, Carrasco Sayalero, Ángela⁴

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

2. Doctor en Biología. Especialista en Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

3. Licenciado en Medicina. Especialista en Neurología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

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

2.- Nº: 0019

ANTICUERPOS ANTI-YO EN PACIENTE CON SÍNDROME CEREBELOSO Y CARCINOMATOSIS DE ORIGEN OVÁRICO

Martínez Molina Laura¹, Rodríguez Bayona Beatriz², Cabra Rodríguez Rocío³

1. *Licenciada en Medicina y Cirugía. Residente 2º año de Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva*
2. *Licenciada en Biología. Facultativo Especialista de Inmunología. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva*
3. *Licenciado en Medicina y Cirugía. Facultativo Especialista de Análisis Clínicos.*

3.- Nº: 0024

ANTICUERPOS ANTI-CENTRÓMERO Y CON PATRÓN MITÓTICO TIPO NUMA EN PACIENTE EN ESTUDIO POR SÍNDROME SECO

Miró Suhil¹, Rodríguez Bayona Beatriz², Sánchez González Magdalena³

1. *Licenciado en Medicina y Cirugía. Residente 3º año de Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva*
2. *Licenciada en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva*
3. *Licenciada en Farmacia. FEA Microbiología y Parasitología. Residente 4º año de Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva*

4.- Nº: 0042

ASTROCITOPATÍA ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-GFAP EN PACIENTE CON ALTERACIONES NEUROLÓGICAS DE LARGA EVOLUCIÓN

López-Gómez, Antonio¹; Molina Fuentes, Águeda²; Estévez Montero, Miguel Ángel³; Calles Hernández, M^a Carmen⁴; Ruíz García, Raquel⁵; Julià Benique, Maria Rosa⁶.

1. *Doctor en Biología. Residente 3º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*
2. *Doctora en Biología. Residente de 4º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca*
3. *Licenciado en Biología. Residente de 2º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*
4. *Doctora en Medicina. FEA Neurología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*
5. *Doctora en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona.*
6. *Doctora en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*

5.- Nº: 0051

PACIENTE CON SOSPECHA DE SÍNDROME RELACIONADO CON IGG4 Y PRESENCIA DE PLASMOBLASTOS CIRCULANTES

Estévez Montero, Miguel Ángel¹, López Gómez, Antonio², Molina Fuentes, Águeda³, Pallarés Ferreres, Lucio⁴, Iglesias Alzueta, Julio⁵, Julià Benique, Maria Rosa⁶.

1. *Licenciado en Biología. Residente de segundo año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*
2. *Doctor en Biología. Residente de tercer año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*
3. *Doctora en Biología. Residente de cuarto año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*
4. *Doctor en Medicina. FEA Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*
5. *Doctor en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*
6. *Doctora en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*

6.- Nº: 0062

COEXISTENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-TOPOISOMERASA I Y ANTI-CENTRÓMERO EN PACIENTE CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

Sobieschi, Oana Irina¹; Álvarez Vega, José Luis²; Alcalá Peña, María Inmaculada³; Vargas Pérez, María Luisa⁴

1. *Licenciada en Medicina. Residente de 3º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz*
2. *Doctor en Medicina. FEA de Reumatología. Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz*
3. *Licenciada en Biología. FEA de Inmunología. Servicio de Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz*
4. *Doctor en Medicina. Jefe de Sección de Inmunología. Servicio de Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz*

7.- Nº: 0091

PACIENTE CON POLIRRADICULONEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA (CIDP) Y ANTICUERPOS ANTI-NEUROFASCINA 155

Alserawan de Lamo, Leticia¹; Franco Leyva, Teresa²; Baucells de la Peña, Andrés³; Juárez, Cándido⁴; Querol, Luis⁵; Martínez Martínez, Laura⁶

1. *Graduada en Farmacia. Residente 2º año de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
2. *Graduada en Medicina. Residente 1er año de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
3. *Licenciado en Medicina. Residente 4º año de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
4. *Licenciado en Química, PhD. Jefe de Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
5. *Licenciado en Medicina, PhD. F.E.A. Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
6. *Licenciada en Biología, PhD. F.E.A. Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*

8.- Nº: 0096

MIOPATÍA INFLAMATORIA Y ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI PM-SCL

Agulló Roca Cristina¹, Aparicio Hernández M^a Belén², Manzano Canabal M^a Guadalupe³, Gómez-Lechón Quirós Luis⁴, Hidalgo Calleja Cristina⁵

1. *Licenciada en Biología. Residente 3 Bioquímica Clínica. Servicio Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.*
2. *Dra. en Medicina y Cirugía. Facultativa Especialista en Bioquímica Clínica. Área Autoinmunidad. Servicio Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.*
3. *Licenciada en Medicina y Cirugía. Facultativa Especialista en Reumatología. Servicio Reumatología Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.*
4. *Licenciado en Medicina y Cirugía. Residente 3 Reumatología. Servicio Reumatología Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.*
5. *Licenciada en Medicina y Cirugía. Facultativa Especialista en Reumatología. Servicio Reumatología Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.*

9.- Nº: 0133

DERMATOSIS AMPOLLAR IGA LINEAL

Villegas-Romero I¹, de la Varga-Martínez Raquel², San José Miriam³, Jiménez-Gallo David⁴, Linares-Barrios Mario⁵, Rodríguez Carmen⁶

1. *Licenciada en Medicina. Residente de 3º año de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
2. *Licenciada en Biología. FEA de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.*
3. *Licenciada en Biología. Residente de 2º año de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.*
4. *Doctor en Medicina. FEA de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. HUPM, Cádiz.*
5. *Doctor en Medicina. FEA de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. HUPM, Cádiz.*
6. *Doctora en Medicina. FEA de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.*

10.- Nº: 0134

USTEKINUMAB COMO TRATAMIENTO EXITOSO EN LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO

Collantes-Rodríguez Cristina¹, de la Varga-Martínez Raquel², Jiménez-Gallo David³, Linares-Barrios Mario⁴

1. *Licenciada en Medicina. Residente de 4º año de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
2. *Licenciada en Biología. FEA de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.*
3. *Doctor en Medicina. FEA de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. HUPM, Cádiz.*
4. *Doctor en Medicina. FEA de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. HUPM, Cádiz.*

11.- Nº: 0144

ANTICUERPOS ANTI-SRP EN UNA PACIENTE CON AFECTACIÓN CARDÍACA Y SIN COMPROMISO MÚSCULO-ESQUELÉTICO

Fernández Velasco, José Ignacio¹, Tejeda Velarde, Amalia², García-Hoz Jiménez, Car-

Iota³, Roy Ariño, Miren Garbiñe⁴.

1. Graduado en Biología. Residente 3er año Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid
2. Licenciada en Bioquímica y Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid
3. Doctora en Biología Molecular. Residente 3er año Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid
4. Doctora en Medicina. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

12.- Nº: 0159

COEXISTENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-MDA5 Y ANTI-PL7 EN UN PACIENTE CON DERMATOMIOSITIS Y ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR DIFUSA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

Navarro Velázquez, Sergio¹; Iriarte Fuster, Adriana²; Sabé Fernández, Núria³; Bas Minguet, Jordi⁴; Morandeira Rego, Francisco⁵.

1. Graduado en Bioquímica. Residente de segundo año de la especialidad de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.
2. Licenciada en Medicina. Facultativa especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.
3. Doctora en Medicina. Facultativa especialista en Medicina Interna. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.
4. Doctor en Biología. Jefe de sección de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.
5. Licenciado en Biología. Facultativo especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

13.- Nº: 0162

ENCEFALITIS AUTOINMUNE MEDIADA POR ANTICUERPOS ANTI-mGluR1

San Bartolomé-Belloch, Clara¹; Egri, Natalia², Martínez-Hernández, Eugenia³; Jiménez-Huete, Adolfo⁴; Graus, Francesc⁵, Ruiz-García, Raquel⁶.

1. Graduada en Farmacia. Residente 3 año. Servicio de Inmunología, Centre Diagnòstic Biomèdic, Hospital

Clínic, Barcelona, España.

2. Licenciada en Medicina. Residente 2 año. Servicio de Inmunología, Centre Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic, Barcelona, España.
3. Doctora en Medicina, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona, España. Neuroimmunology Program, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.
4. Doctor en Medicina, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid, España.
5. Doctor en Medicina, Especialista en Neurología. Neuroimmunology Program, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.
6. Doctora en Biomedicina, Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología, Centre Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic, Barcelona, España.

14.- Nº: 0165

TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS AUTÓLOGAS EN UNA PACIENTE CON SINDROME DE SUSAC

Montánchez Mateo, Judith¹; Calleja Antolín Sara², Rovira Tarrats Montserrat³, García Ruiz de Morales, José M⁴

1. Licenciado en Medicina. Residente en Inmunología de 2º año. Sección de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE). León
2. Licenciada en Medicina. FEA Inmunología. Sección de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE). León
3. Licenciado en Medicina. FEA Hematología. Hospital Clínic de Barcelona.
4. Licenciado en Medicina. FEA Inmunología. Sección de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE). León

15.- Nº: 0174

ANTICUERPOS ANTI-NXP-2 EN PACIENTE CON DERMATOMIOSITIS

García Cuesta Daniel¹, Vilches Moreno Míriam², San José Cascón Míriam³, Rodríguez Hernández Carmen⁴

1. Licenciado en Medicina. Residente de 3er año de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.

2. Doctora en Biología. FEA de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.
3. Licenciada en Biología. Residente de 2º año de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.
4. Doctora en Medicina. FEA de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.

16.- Nº: 0177

GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA ASOCIADA A ANCA POSITIVO (ANTI-MPO Y ANTI-PR3 NEGATIVOS) EN UN VARÓN DE 5 AÑOS

Mejía González, María A1; Di Natale Papa, Marisa2; Martínez López, Ana B.3; Álvarez Blanco, Olalla4; Fernández- Cruz, Eduardo5; Sánchez- Mateos, Paloma6.

1. Licenciada en Medicina. Residente de 2º año de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
2. Licenciada en Medicina. Residente de 3er año de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
3. Licenciada en Medicina. FEA Servicio de Nefrología pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
4. Licenciada en Medicina. FEA Servicio de Nefrología pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
5. Licenciado en Medicina. Jefe de Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
6. Licenciada en Medicina. FEA Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

17.- Nº: 0179

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA SECUNDARIA AL SÍNDROME ANTISINTETASA PL7 POSITIVO

Esteve Cols, Clara¹, Salvador Corres, Iñaki², Portillo Carroz, Karina³, Stojanovic, Zoran⁴, Martínez Cáceres, Eva M⁵, Quirant Sánchez, Bibiana⁶

1. Licenciada en Farmacia. Residente de cuarto año de Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona
2. Licenciado en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona

3. Licenciada en Medicina. FEA Neumología. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona
4. Licenciado en Medicina. FEA Neumología. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona
5. Doctora en Medicina. Jefe Servicio Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona
6. Licenciada en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona

18.- Nº: 0185

ENCEFALITIS AUTOINMUNE MEDIADA POR ANTICUERPOS ANTI-mGluR5

Egri, Natalia¹; Martínez-Hernández, Eugenia²; Munteis, Elvira³; Salar, Antonio⁴; Graus, Francesc⁵; Ruiz-García, Raquel⁶.

1. Licenciada en Medicina. Residente 2 año. Servicio de Inmunología, Centre Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic, Barcelona, España.
2. Doctora en Medicina, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. Neuroimmunology Program, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.
3. Doctora en Medicina, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital del Mar, Barcelona, España.
4. Doctor en Medicina, Especialista en Hematología. Servicio de Hematología, Hospital del Mar, Barcelona, España.
5. Doctor en Medicina, Especialista en Neurología. Neuroimmunology Program, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.
6. Doctora en Biomedicina, Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología, Centre Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic, Barcelona, España.

19.- Nº: 0187

DEFICIENCIA DE C1q EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

Águeda Molina Fuentes¹, Antonio López Gómez², Natalia Martínez Pomar³, María Concepción Mir Perelló⁴, Pilar Nozal Aranda⁵, Joana M. Ferrer Balaguer⁶.

1. Doctora en Biología. Residente de 4º año del Servicio de Inmunología. Hospital Universitario

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

2. *Doctor en Biología. Residente de 3^{er} año del Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa). Palma de Mallorca.*
3. *Doctora en Biología. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa). Palma de Mallorca.*
4. *Especialista en Pediatría. Unidad de Reumatología Infantil. Hospital Universitario Son Espases. Grupo multidisciplinar de Pediatría. Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa). Palma de Mallorca.*
5. *Doctora en Medicina. Especialista en Inmunología. Unidad de Inmunología. Hospital Universitario La Paz- IdiPAZ. Madrid*
6. *Doctora en Medicina. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa). Palma de Mallorca.*

20.- Nº: 0201

DERMATOMIOSITIS CON ANTICUERPOS ANTI-TIF1 GAMMA ASOCIADA A NEOPLASIA PULMONAR

Montagud Ana C¹, Jiménez de las Pozas Yesenia², Téllez Pérez Raquel³, Vegas Sánchez María del Carmen⁴.

1. *Graduada en Farmacia. Residente de 2^o año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*
2. *Licenciada en Farmacia. Residente de 1^o año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*
3. *Licenciada en Farmacia. Facultativo especialista en Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*
4. *Licenciada en Farmacia. Facultativo especialista en Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*

21.- Nº: 0211

LUPUS TUMIDUS CON ENFERMEDAD POR IGG4

Jiménez de las Pozas Yesenia¹, Montagud Ana C², Haro Ramos Rosario³, Villegas Martín Eduardo⁴.

1. *Licenciada en Farmacia, Residente 1^{er} año. Servicio de Inmunología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*
2. *Graduada en Farmacia, Residente 2^o año. Servicio de Inmunología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*

3. *Licenciada en Medicina, Facultativa Especialista. Servicio de Dermatología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*

4. *Doctor en Biología, Facultativo Especialista. Servicio de Inmunología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*

22.- Nº: 0234

IMPLICACIONES DE LOS ANTICUERPOS ANTI RECEPTORES $\alpha 1$ Y $\beta 1/2$ ADRENÉRGICOS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE UNA PACIENTE CON POTS (SÍNDROME DE TAQUICARDIA POSTURAL ORTOSTÁTICA)

Monzon Casado, David¹; Aragon Irusquieta, Larraitz²; Rey Rey, Mercedes²; De Juan Echavarri, M. Dolores²; Roncancio Clavijo, Andres²; Prada Iñurrategui, Alvaro²

1. *Residente de 2 año de Inmunología. Hospital Universitario Donostia*

2. *FEA. Inmunología. Hospital Universitario Donostia.*

23.- Nº: 0236

GM-CSF RECOMBINANTE NEBULIZADO EN EL TRATAMIENTO DE LA PROTEINOSIS ALVEOLAR AUTOINMUNE

Ionescu Daniela-Florentina, Fusi Velarde Cinthya, Cavallo Antonino, Corral Peñafiel Jaime, Rojo Amigo Ricardo, Vergara Prieto Esther

1. *Licenciada en Medicina, Residente de 3^o Inmunología, Unidad de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres*

2. *Licenciada en Medicina, residente de 2^o Inmunología, Unidad de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres*

3. *Licenciado en Medicina, residente de 1^o Inmunología, Unidad de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres*

4. *Licenciado en Medicina, FEA Neumología, Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres*

5. *Licenciado en Biología, FEA Inmunología, Servicio de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña*

6. *Licenciada en Biología, FEA Inmunología, Unidad de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres*

24.- Nº: 0255

URTICARIA ASOCIADA A INFECCIONES RESPIRATORIAS EN UNA PACIENTE CON UNA MUTACIÓN EN *NLR4*

Valdivieso Shephard, Juan Luis¹; Feito Rodríguez, Marta²; Matas Pérez, Elisabet³; Bravo Gallego, Luz Yadira⁴; Colmenero Velázquez, Argentina⁵; Bravo García-Morato, María⁶

1. Licenciado en Medicina. Residente de 2º año de Inmunología, Unidad de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.
2. Doctora en Medicina. FEA de Dermatología, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.
3. Graduada en Bioquímica. Residente de 1º año de Inmunología, Unidad de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.
4. Licenciada en Medicina. Residente de 4º año de Inmunología, Unidad de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.
5. Licenciada en Biología. Residente de 3º año de Inmunología, Unidad de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.
6. Doctora en Bioquímica. FEA de Inmunología, Unidad de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

25.- Nº: 0267

MIOPATÍA INFLAMATORIA INMUNOMEDIADA ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-GLICIL-ARNt-SINTETASA (ANTI-EJ)

Naranjo Rondán, Laura¹ Lozano Morillo, Fernando², Cabrera Marante, Óscar³, Reuerto Guerrero, Miriam⁴, Lavilla Villar, Patricia⁵, Serrano Hernández, Antonio⁶.

1. Licenciado en Biología. Residente de 3º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital 12 de Octubre, Madrid.
2. Licenciado en Medicina. FEA en Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital 12 de Octubre, Madrid.
3. Licenciado en Medicina. FEA en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital 12 de Octubre, Madrid.
4. Licenciado Medicina. FEA en Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital 12 de Octubre, Madrid.
5. Licenciado en Medicina. Residente de 4º año de Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital 12 de Octubre, Madrid.
6. Licenciado en Medicina. FEA en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

26.- Nº: 0271

PATRÓN DE FLUORESCENCIA LKM ATÍPICO EN HEPATITIS CRIPTOGÉNICA

San José Cascón Miriam¹, García Moreno Elena², Soria de La Cruz, M^a Jose³, Rodríguez Carmen⁴

1. Licenciada en Biología y Bioquímica. Residente de 2º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.
2. Licenciada en Bioquímica. F.E.A en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.
3. Doctora en Medicina. F.E.A. en Aparato Digestivo. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.
4. Doctora en Medicina. F.E.A en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

27.- Nº: 0272

COLANGITIS BILIAR PRIMARIA, DÉFICIT DE IGG4 Y TRASPLANTE HEPÁTICO

Héctor Balastegui¹, Mario Romero², Magdalena Salcedo³, Paloma Sánchez-Mateos⁴, Elizabeth Sarmiento⁵, Javier Carbone⁶.

1. Licenciado en Medicina. Residente de 1º año de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
2. Licenciado en Medicina. FEA en Aparato digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
3. Doctora en Medicina. FEA en Aparato digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
4. Doctora en Medicina. FEA en Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
5. Doctora en Medicina. FEA en Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
6. Doctor en Medicina. FEA en Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

28.- Nº: 0273

SINDROME CONSTITUCIONAL COMO CLINICA INICIAL DE ESCLERODERMIA SISTEMICA DIFUSA. ESTUDIO DE LOS ANTICUERPOS ANTINUCLEARES COMO CLAVE DEL DIAGNÓSTICO.

Cavallo Caccamo AL¹, Ionescu, Daniela Florentina², Fusi Velarde, Cinthya M³, Vergara Prieto, Esther⁴, Tovar García, Isabel E⁵, Fernández Pereira, Luis M⁶

1. Licenciado en Medicina. Residente de 1 año de Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.
2. Licenciada en Medicina. Residente de 3 año de Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.
3. Licenciada en Medicina. Residente de 2 año de Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.
4. Licenciado en Biología. FEA Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.
5. Doctor en Medicina. FEA en Inmunología. Coordinador de la Unidad de Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.

29.- Nº: 0275

ANTICUERPOS ANTI TITINA EN PACIENTE CON CANCER EPIDERMÓIDE DE PULMÓN EN TRATAMIENTO CON NIVOLUMAB

Zafra Delgado M^a Angeles ¹, Ocaña Pérez Esther ², Martínez Chamorro Alba ³, Romero García Irene⁴

1. Licenciada en Medicina. Residente de 1º año Análisis Clínicos. UGC Laboratorio-Laboratorio de Inmunología. Hospital Universitario de Jaén.
2. Doctora en Bioquímica. FEA Inmunología. UGC Laboratorio-Laboratorio de Inmunología. Hospital Universitario de Jaén.
3. Doctora en Biología. FEA Inmunología. UGC Laboratorio-Laboratorio de Inmunología. Hospital Universitario de Jaén.
4. Doctora en Biología. FEA Análisis Clínicos. UGC Laboratorio-Laboratorio de Inmunología. Hospital Universitario de Jaén.

30.- Nº: 0276

ENCEFALITIS DE HASHIMOTO EN EDAD PEDIÁTRICA

Aadia Siham ¹, Ocaña Pérez Esther ², Martínez Chamorro Alba ³, Romero García Irene⁴

1. Licenciada en Medicina. MIR 3 Análisis Clínicos. UGC Laboratorio-Laboratorio de Inmunología. Hospital Universitario de Jaén.

2. Doctora en Bioquímica. FEA Inmunología. UGC Laboratorio-Laboratorio de Inmunología. Hospital Universitario de Jaén.
3. Doctora en Biología. FEA Inmunología. UGC Laboratorio-Laboratorio de Inmunología. Hospital Universitario de Jaén.
4. Doctora en Biología. FEA Análisis Clínicos. UGC Laboratorio-Laboratorio de Inmunología. Hospital Universitario de Jaén.

31.- Nº: 0292

INHIBIDORES DE CHECKPOINTS Y SU EFECTO MARIPOSA EN LA REGULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE

Alejandro Segura Tudela¹, Mario Sánchez Tornero², Oscar Cabrera-Marante³, David Andrés Pérez Martínez⁴, Estela Paz-Artal⁵, Antonio Serrano⁶.

1. Residente de Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.
2. FEA en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.
3. FEA en Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.
4. FEA en Neurología y Jefe de Servicio. Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.
5. FEA en Inmunología y Jefe de Servicio. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.
6. FEA en Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

32.- Nº: 0311

DERMATOMIOSITIS ANTI-MDA5 CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL Y AFECTACIÓN MUSCULAR MANIFIESTA. A PROPÓSITO DE UN CASO CON EVOLUCIÓN SATISFACTORIA.

Gordillo Zabaleta, Karina Janeth¹, De la Hera Fernández Francisco Javier¹, Vegas Sánchez, María del Carmen², López López, Juan Alfredo¹, Polo Sabau, Jorge¹, Tellez Perez, Raquel²

1. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (FJD). Madrid.
2. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (FJD). Madrid.

33.- Nº: 0318

AUTOANTICUERPO MDA5 POSITIVO EN MUJERASINTOMÁTICA DURANTE MAS DE TRES AÑOS

Fusi Velarde, Cinthya M.¹, Ionescu Daniela Florentina², Cavallo Caccamo, Antonino L.³, Vergara Prieto, Esther⁴, Tovar García, Isabel⁵, Fernández Pereira, Luis M⁶.

1. *Licenciada en Medicina. Residente de 2º año de Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.*
2. *Licenciada en Medicina. Residente de 3er año de Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.*
3. *Licenciado en Medicina. Residente de MIR 1er año de Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.*
4. *Licenciado en Biología. FEA Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.*
5. *Doctora en Medicina. FEA Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.*
6. *Doctor en Medicina. FEA en Inmunología. Coordinador de la Unidad de Inmunología y Biología Molecular. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.*

34.- Nº: 0329

SINDROME OVERLAP EN PACIENTE CON SOSPECHA DE SINDROME ANTISINTETASA CON COMPONENTE EXCLUSIVAMENTE MIOFASCIAL Y MUTACIÓN DEL GEN IL36RN (SÍNDROME DITRA).

Ortiz Aljaro Pilar¹, Garrido Puñal Noemí², Montes Cano Marco Antonio³

1. *Residente de inmunología de primer año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*
2. *FEA Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*
3. *FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

35.- Nº: 0324

ESTUDIO GENÉTICO EN SÍNDROME DE FIEBRE PERIÓDICA, ESTOMATITIS AFTOSA, FARINGITIS Y ADENITIS CERVICAL (PFAPA)

Iriarte Gahete, Marianela¹, García Cuesta, Daniel², Vilches Moreno Miriam³, Nieto Díaz Antonio⁴

1. *Licenciada en Bioquímica. Residente de 1º año de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
2. *Licenciado en Medicina. Residente de 3º año de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
3. *Doctora en Biología. FEA de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
4. *Doctor en Medicina. FEA de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*

ÍNDICE DE CASOS CLÍNICOS

1.- MIELITIS DORSAL POR ANTICUERPOS ANTI-ANFIFISINA EN PACIENTE CON CARCINOMA LOBULILLAR DE MAMA	Pag. 35
2.- ANTICUERPOS ANTI-YO EN PACIENTE CON SÍNDROME CEREBELOSO Y CARCINOMATOSIS DE ORIGEN OVÁRICO	Pag. 40
3.- ANTICUERPOS ANTI-CENTRÓMERO Y CON PATRÓN MITÓTICO TIPO NUMA EN PACIENTE EN ESTUDIO POR SÍNDROME SECO	Pag. 45
4.- ASTROCITOPATÍA ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-GFAP EN PACIENTE CON ALTERACIONES NEUROLÓGICAS DE LARGA EVOLUCIÓN	Pag. 50
5.- PACIENTE CON SOSPECHA DE SÍNDROME RELACIONADO CON IGG4 Y PRESENCIA DE PLASMOBLASTOS CIRCULANTES.	Pag. 56
6.- COEXISTENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-TOPOISOMERASA I Y ANTI-CENTRÓMERO EN PACIENTE CON ESCLEROSIS SISTÉMICA	Pag. 63
7.- PACIENTE CON POLIRRADICULONEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA (CIDP) Y ANTICUERPOS ANTI-NEUROFASCINA 155	Pag. 70
8.- MIOPATÍA INFLAMATORIA Y ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI PM-SCL	Pag. 75
9.- DERMATOSIS AMPOLLAR IGA LINEAL	Pag. 82
10.- USTEKINUMAB COMO TRATAMIENTO EXITOSO EN LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO.	Pag. 87
11.- ANTICUERPOS ANTI-SRP EN UNA PACIENTE CON AFECTACIÓN CARDÍACA Y SIN COMPROMISO MÚSCULO-ESQUELÉTICO.	Pag. 91
12.- COEXISTENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-MDA5 Y ANTI-PL7 EN UN PACIENTE CON DERMATOMIOSITIS Y ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR DIFUSA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA	Pag. 96
13.- ENCEFALITIS AUTOINMUNE MEDIADA POR ANTICUERPOS ANTI-mGluR1	Pag. 102
14.- TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS AUTÓLOGAS EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE SUSAC.	Pag. 108
15.- ANTICUERPOS ANTI-NXP-2 EN PACIENTE CON DERMATOMIOSITIS	Pag. 113

16.- GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA ASOCIADA A ANCA POSITIVO (ANTI-MPO Y ANTI-PR3 NEGATIVOS) EN UN VARÓN DE 5 AÑOS	Pag. 117
17.- ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA SECUNDARIA AL SÍNDROME ANTISINTETASA PL7 POSITIVO	Pag. 123
18.- ENCEFALITIS AUTOINMUNE MEDIADA POR ANTICUERPOS ANTI-mGluR5	Pag. 128
19.- DEFICIENCIA DE C1q EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.	Pag. 134
20.- DERMATOMIOSITIS CON ANTICUERPOS ANTI-TIF1 GAMMA ASOCIADA A NEOPLASIA PULMONAR.	Pag. 140
21.- LUPUS TUMIDUS CON ENFERMEDAD POR IGG4.	Pag. 144
22.- IMPLICACIONES DE LOS ANTICUERPOS ANTI RECEPTORES $\alpha 1$ Y $\beta 1/2$ ADRNÉRGICOS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE UNA PACIENTE CON POTS (SÍNDROME DE TAQUICARDIA POSTURAL ORTOSTÁTICA).	Pag. 148
23.- GM-CSF RECOMBINANTE NEBULIZADO EN EL TRATAMIENTO DE LA PROTEINOSIS ALVEOLAR AUTOINMUNE	Pag. 153
24.- URTICARIA ASOCIADA A INFECCIONES RESPIRATORIAS EN UNA PACIENTE CON UNA MUTACIÓN EN NLRC4	Pag. 157
25.- MIOPATÍA INFLAMATORIA INMUNOMEDIADA ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-GLICIL-ARNt-SINTETASA (ANTI-EJ)	Pag. 163
26.- PATRÓN DE FLUORESCENCIA LKM ATÍPICO EN HEPATITIS CRIPTOGÉNICA	Pag. 169
27.- COLANGITIS BILIAR PRIMARIA, DÉFICIT DE IGG4 Y TRASPLANTE HEPÁTICO.	Pag. 175
28.- SÍNDROME CONSTITUCIONAL COMO CLÍNICA INICIAL DE ESCLERODERMIA SISTÉMICA DIFUSA. ESTUDIO DE LOS ANTICUERPOS ANTINUCLEARES COMO CLAVE DEL DIAGNÓSTICO.	Pag. 180
29.- ANTICUERPOS ANTI TITINA EN PACIENTE CON CÁNCER EPIDERMÓIDE DE PULMÓN EN TRATAMIENTO CON NIVOLUMAB	Pag. 186
30.- ENCEFALITIS DE HASHIMOTO EN EDAD PEDIÁTRICA	Pag. 190
31.- INHIBIDORES DE CHECKPOINTS Y SU EFECTO MARIPOSA EN LA REGULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE	Pag. 194

32.- DERMATOMIOSITIS ANTI-MDA5 CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL
Y AFECTACIÓN MUSCULAR MANIFIESTA. A PROPÓSITO DE UN CASO
CON EVOLUCIÓN SATISFACTORIA.Pag. 199

33.- AUTOANTICUERPO MDA5 POSITIVO EN MUJER ASINTOMÁTICA DURANTE
MAS DE TRES AÑOSPag. 204

34.- SINDROME OVERLAP EN PACIENTE CON SOSPECHA DE SINDROME
ANTISINTETASA CON COMPONENTE EXCLUSIVAMENTE MIOFASCIAL Y
MUTACIÓN DEL GEN IL36RN (SÍNDROME DITRA).....Pag. 210

35.- ESTUDIO GENÉTICO EN SÍNDROME DE FIEBRE PERIÓDICA, ESTOMATITIS
AFTOSA, FARINGITIS Y ADENITIS CERVICAL (PFAPA).Pag. 215

COMITÉS

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente: Antonio Núñez Roldán

Vicepresidenta: Berta Sánchez Sánchez

Secretaria: Aurora Aparicio Sánchez

Tesorera: Rocío Virlán Bohórquez

Vocales:

María Francisca González Escribano

Marco Antonio Montes Cano

Isabel Aguilera García

Yolanda Pacheco López

José Manuel Lucena Soto

COMITÉ CIENTÍFICO

Antonio Nuñez Roldán

Isabel Aguilera García

María Arantzazu Alfranca González

Carmen Álvarez Domínguez

Francisco Borrego Rabasco

Sara M^a Calleja Antolin

Carmen Cámara Hijón

Jorge Carrillo Molina

Alfredo Corell Almuzara

María Francisca González Escribano

África González Fernández

Manel Juan Otero

José Manuel Lucena Soto

Eva Martínez Cáceres

Marco Antonio Montes Cano

Antonio Núñez Roldán

Yolanda Pacheco

Berta Sánchez Sánchez

David Sancho

JUNTA DIRECTIVA

África González Fernández

Eva Martínez Cáceres

Carmen Cámara Hijón

Manel Juan Otero

María Arantzazu Alfranca González

Francisco Borrego Rabasco

Sara M^a Calleja Antolin

Alfredo Corell Almuzara

Jorge Carrillo Molina

Carmen Álvarez Domínguez

María Francisca González Escribano

COMITÉ DE HONOR

Casa Real

Su Majestad la Reina Doña Letizia

Presidente del Gobierno

Excmo. Sr. D. Pedro Sánchez Pérez-Castejón

Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social.

Excma. Sra. D^a. María Luisa Carcedo

Presidente de la Junta de Andalucía

Excmo. Sr. D. Juan Manuel Moreno Bonilla

Consejería de Salud y Familias

Excmo. Sr. D. Jesús Aguirre Muñoz

Alcalde de Sevilla

Excmo. Sr. D. Juan Espadas Cejas

Diputación de Sevilla

Excmo. Sr. D. Fernando Rodríguez Villalobos

Directora Gerente Hospital Universitario Virgen del Rocío

D^a Nieves Romero Rodríguez

Director Gerente del Servicio Andaluz de Salud

D. Miguel Moreno Verdugo

CASOS CLÍNICOS

1.- Nº: 0014

MIELITIS DORSAL POR ANTICUERPOS ANTI-ANFIFISINA EN PACIENTE CON CARCINOMA LOBULILLAR DE MAMA

Rita, Claudia Geraldine¹, Nieto Gañan, Israel², Jiménez Escrig, Adriano³, Carrasco Sayalero, Ángela⁴

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

2. Doctor en Biología. Especialista en Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

3. Licenciado en Medicina. Especialista en Neurología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

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

Autora de correspondencia: claudiaritag@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 61 años con antecedente de hipertensión arterial, dislipemia y obesidad, sin hábitos tóxicos con cuadro clínico que inicia en Abril de 2018 caracterizado por debilidad progresiva en miembros inferiores el cual empeora paulatinamente asociando dolor tipo punzada intermitente de elevada intensidad en región glútea bilateral irradiado a zona dorsal de ambos miembros inferiores; además desde Marzo del mismo año ha presentado sensación de “acorchamiento” desde el hemiabdomen inferior hasta región distal de ambos miembros inferiores, alternando con periodos de rigidez en ambas piernas. No pérdida de control de esfínteres, no fiebre, no otra sintomatología asociada.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

A la exploración física, la paciente se encuentra alerta con funciones superiores conservadas. Pares craneales normales, no nistagmo. Fuerza en miembros superiores normales, no claudicación con maniobra de Barré. Fuerza en miembros inferiores disminuida 3/5 a la flexión de la cadera y dorso-flexión del pie; Reflejos rotulianos: aquíleos +++/++++ simétricos. Reflejo cutáneo plantar extensor derecho, flexor izquierdo. No se observa clonus, ni otros datos de piramidalismo. Rigidez en ambos miembros inferiores que limita la abducción de piernas, flexo extensión de las rodillas y movimientos del pie. Sensibilidad tactoalgésica disminuida desde nivel T11-T12. Vibratoria y artrocinética

conservadas. Pruebas cerebelosas normales. No mantiene bipedestación sin apoyo.

Se realiza resonancia magnética dorsal donde se objetiva alteración de señal medular dorsal a la altura de T8-T9 que no realza tras la administración de gadolinio intravenoso (Figura 1). Se amplía estudio con TAC toracoabdominopélvico, identificando ganglios patológicos a nivel axilar y retropectoral izquierdo y área pseudonodular de bordes irregulares de mama izquierda. El estudio electromiográfico revela signos de denervación aguda en el territorio radicular L5 bilateral.

Se realiza mamografía con ecografía dirigida en mama izquierda encontrando una imagen pseudonodular irregular de 15x12mm, sospechosa de malignidad y en axila izquierda se evidencia conglomerados adenopáticos de aspecto radiológico patológico.

Se obtiene muestra de tejido mediante biopsia con aguja gruesa (BAG) tanto de lesión mamaria izquierda como de adenopatías axilares izquierdas. Anatomía patológica de mama izquierda: Carcinoma lobulillar infiltrante, grado 3, receptores de estrógenos (RE) 40%, receptores progestágenos (RP) 30%, marcador HER2 negativo, expresión del marcador Ki67 no valorable y adenopatía axilar izquierda: metástasis de carcinoma lobulillar mamario.

Desde el punto de vista inmunológico, se realizó en suero estudio de anticuerpos onconeuronales por inmunofluorescencia indirecta en corte histológico de cerebelo de primate (kit IIFT mosaico 17 Euroimmun), donde se observa fluorescencia positiva en zona molecular y botón sináptico en estrato granuloso (Figura 2A). Se confirma por inmunoblot (kit EUROLINE Síndromes neurológicos paraneoplásicos 12 Ag IgG Euroimmun) siendo el resultado positivo para anticuerpos anti-anfifisina (ratio respecto al control positivo de 1,18). En el estudio de bandas oligoclonales (BOC) destacan bandas IgG positivas en suero y LCR; además se identifican bandas adicionales en LCR, lo cual podría reflejar producción intratecal de inmunoglobulinas (Figura 2B).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas iniciales y la exploración física aportan datos que sugieren mielopatía sin poder diferenciar entre etiología autoinmune, infecciosa, neoplásica o vascular; por lo que se realiza resonancia magnética compatible con mielopatía inflamatoria; tipo mielitis transversa, neurosarcoidosis o mielitis paraneoplásica.

JUICIO CLÍNICO Y EVOLUCIÓN

La presencia de anticuerpos anti-anfifisina positivos sumado a datos clínicos y radiológicos de mieli-

tis en una paciente con carcinoma lobulillar de mama lleva a un diagnóstico definitivo de mielitis dorsal paraneoplásica con anticuerpos anti-anfifisina positivos secundaria a proceso tumoral mamario.

En junio de 2018 se inicia tratamiento con metilprednisolona a dosis de 1mg/kg/día durante 1 semana. Quimioterapia neoadyuvante con paclitaxel semanal 80 mg/m² por 12, seguida de doxorubicina 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m² trisemanal por 4 ciclos. En la RM dorsolumbar de control se observa foco de mielitis con disminución de volumen y normalización de la señal del segmento afecto.

En septiembre del mismo año se realiza resonancia magnética de tórax donde se evidencia persistencia de las adenopatías axilares izquierdas y de la lesión mamaria aunque con menor intensidad de señal de la misma. Por ello se decide realizar tumorectomía y linfadenectomía axilar izquierda. Clasificación TNM (AJCC 8ªED): pT2 pNX M0, con grado histológico G2.

A los 2 meses de la resección quirúrgica se reevalúa clínicamente persistiendo paraparesia de predominio derecho (proximal 3/5, distal 2/5). Clonus aquileo agotable izquierdo e inagotable derecho. Reflejo cutaneoplantar izquierdo indiferente y extensor derecho. Hipoestesia tactoalgésica distal a las muñecas y distal a tercio inferior de ambos miembros inferiores. Con doble apoyo da 2-3 pasos en horizontal. En una nueva determinación semicuantitativa para anticuerpos anti-anfifisina, continúan manteniéndose positivos aunque con disminución del ratio respecto al control positivo (0,8).

En Diciembre del mismo año la paciente recibe adyuvancia con radioterapia 40.05 Gy con un fraccionamiento de 2.67 Gy/día, un total de 15 fracciones sobre mama izquierda y cadenas ganglionares ipsilaterales. Además se inicia tratamiento con letrozol adyuvante.

COMENTARIO FINAL

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos constituyen un grupo de patologías neuroinflamatorias poco reconocidas en la práctica clínica habitual; se estima que afectan al 0.01% de todos los pacientes con cáncer (1). Este proceso se considera una respuesta inmuno-mediada desencadenada por una malignidad oculta (en la mayoría de los casos), pudiendo afectar a cualquier componente del sistema nervioso; por lo que se manifiesta con clínica neurológica muy heterogénea (1,2). Es por ello que constituye un desafío diagnóstico que requiriere apoyo analítico mediante la detección de autoanticuerpos intracelulares paraneoplásicos específicos en suero, realizando un “doble screening” (IFI e Inmunoblot) (1,2).

La asociación entre síndromes neurológicos paraneoplásicos y el cáncer subyacente es conocida, siendo más frecuente en el cáncer de pulmón célula pequeña, ovario y mama (3). En cuanto a las

mielopatías paraneoplásicas se han relacionado principalmente con cáncer de pulmón y mama (1,4) y además se han identificado autoanticuerpos específicos dirigidos contra antígenos intracelulares o extracelulares asociados a diversas neoplasias y síndromes neurológicos entre los cuales destacan los anticuerpos anti-anfifisina, anti-Hu, anti-Ri, Anti-Yo, ANNA-3, PCA-2, Anti-Ma entre otros (1).

La anfifisina I es una proteína de 128 kDa expresada en gran cantidad en las terminaciones nerviosas, donde tiene un papel importante en la endocitosis de vesículas presinápticas. (5) Los anticuerpos anti-anfifisina-IgG se describieron por primera vez en 1993, en una paciente con cáncer de mama y síndrome de persona rígida (6). Sin embargo estudios posteriores han demostrado su asociación con otros tipos de tumores y síndromes neurológicos (7). Actualmente estos anticuerpos se han convertido en un importante biomarcador en patologías neurológicas paraneoplásicas (8) entre ellas las mielopatías paraneoplásicas. (5)

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrasco A. et al. (2014). "Identificación y utilidad clínica de los anticuerpos antineuronales" *Inmunología* vol. 33 issue 4: 128-136
2. Murphy BL, Zalewski NL et al. (2018) "Breast cancer-related paraneoplastic neurologic disease". *Breast Cancer Res Treat* 2018;167(3):771-778
3. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. (2010) "Paraneoplastic Neurologic Syndrome in the PNS Euronetwork Database: A European Study From 20 Centers" *Arch Neurol*. 2010;67(3):330-335.
4. Flanagan, E.P. et al (2011). "Paraneoplastic isolated myelopathy" *Neurology* 2011;76 (24): 2089-2095
5. López M.A, (2012) "Síndromes neurológicos paraneoplásicos" *Med Int Mex* 2012;28(3):269-277
6. Franco Folli (1993) "Autoantibodies to a 128-kd Synaptic Protein in Three Women with the Stiff-Man Syndrome and Breast Cancer" *NEJM* 1993; 328: 546-551
6. Pittock SJ, et al. (2005). "Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments" *Ann Neurol* 2005;58:96-107.
7. Galassi, G. et al. (2016) "Longitudinally extensive transverse myelitis associated with amphiphysin autoimmunity and breast cancer: a paraneoplastic accompaniment" *Acta Neurol Belg* 116: 395-397.



Figura 1: RM dorsal con alteración de señal medular a la altura de T8-T9 en toda la anchura, que no realiza tras la administración de gadolinio intravenoso.

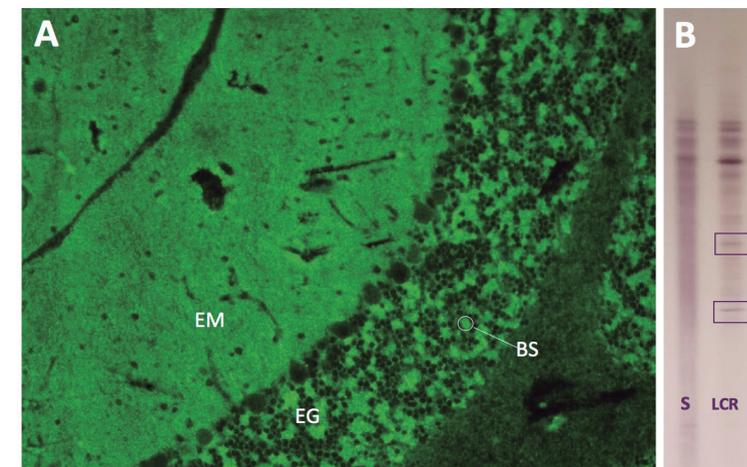


Figura 2 A: IFI en corte histológico de cerebelo de primate, donde se observa fluorescencia positiva en estrato molecular (EM) y botón sináptico (BS) en estrato granuloso (EG). B: Bandas oligoclonales IgG positivas en suero (S) y líquido cefalorraquídeo (LCR).

2.- Nº: 0019

ANTICUERPOS ANTI-YO EN PACIENTE CON SÍNDROME CEREBELOSO Y CARCINOMATOSIS DE ORIGEN OVÁRICO

Martínez Molina Laura¹, Rodríguez Bayona Beatriz², Cabra Rodríguez Rocío³

1. Licenciada en Medicina y Cirugía. Residente 2º año de Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

2. Licenciada en Biología. Facultativo Especialista de Inmunología. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

3. Licenciado en Medicina y Cirugía. Facultativo Especialista de Análisis Clínicos.

Autora de correspondencia: beatriz.rodriguez.bayona.sspa@juntadeandalucia.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una mujer de 65 años con antecedentes personales de hipertensión arterial y diabetes mellitus no tratada que ingresa por cuadro progresivo de inestabilidad en la marcha, mareo, visión doble y disartria. En el estudio inicial se objetivan, mediante tomografía computerizada (TC) craneal y resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, datos compatibles con aneurisma sacular de arteria carótida interna izquierda con posible compresión del IV par craneal que podría justificar la clínica de la paciente. Por tanto, se procede a arteriografía diagnóstica con posterior embolización. Tras la intervención, al no observarse mejoría, vuelve a ingresar para estudio por cuadro pancerebeloso de curso insidioso y progresivo.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En el estudio inicial se solicitó analítica completa con estudio de autoinmunidad sistémica, nueva RMN cerebral y TC de tórax y abdomen-pelvis con los siguientes resultados:

Estudio hematimétrico y de coagulación. No se observaron alteraciones.

Velocidad de sedimentación globular (VSG). *34 mm/h [VR: 0-15 mm/h]

Estudio bioquímico. Ferritina: *199 ng/mL [VR: 13-150 ng/mL]. El resto de parámetros se encontraban dentro del rango de normalidad incluyendo niveles de vitamina B12 y ácido fólico.

Estudio microbiológico. Se realizó serología de VIH y *Treponema pallidum* con resultado negativo.

Marcadores tumorales. CEA: 1.83 ng/mL [VR: 0-3.4 ng/mL]; Ca125:* 342.4 U/mL [VR: 0-35 U/mL]; Ca15.3: *74.3 U/mL [0-27 U/mL]; Ca19.9: 5.99 U/mL [VR: 0-39 U/mL]; alfa-fetoproteína: 8.88 ng/mL [VR: 0-13.6 ng/mL]

Estudio de autoinmunidad. Incluyó los siguientes anticuerpos (Ac): anti-transglutaminasa IgA negativos; Ac anti-cardiolipina IgG e IgM y anti-beta-2-glicoproteína IgG e IgM negativos (técnica FEIA, ELiA Thermofisher); Ac antinucleares (ANA) con patrón moteado fino (AC-4) positivos a título bajo (1/80) [Técnica de inmunofluorescencia indirecta-IFI- sobre Hep-2 de INOVA. VR: título <1/80]. El estudio de especificidades antigénicas mediante inmunoblot (Ana Profile 3 EUROLINE, Euroimmun) mostró fuerte positividad anti-SSA/Ro (52 kDa) siendo el resto de especificidades estudiadas negativas (SSA/Ro60 kDa, SSB/La, CENP-B, Jo-1, Sm, U1-RNP, Scl-70, ribosomal-P, PM-Scl, PCNA, histonas, nucleosomas, dsDNA).

RMN cerebral. Se objetivaron escasas lesiones puntiformes compatibles con microangiopatía isquémica crónica Fazekas 1. No se apreciaban otras alteraciones.

TC tórax-abdomen-pelvis: las pruebas de imagen revelaron la presencia de adenopatías retroperitoneales y pélvicas e implantes peritoneales que sugerían posible tumor de origen ginecológico, mama o intestinal.

A la luz de estos resultados y ante la sospecha de síndrome neurológico paraneoplásico se contactó con los servicios de neurología y oncología y se solicitó ampliación de estudio anatomopatológico para confirmación diagnóstica del tumor y estudio de perfil de anticuerpos onconeuronales paraneoplásicos. El resultado del estudio inmunohistoquímico orientaba hacia un origen ovárico de la neoplasia (Estadio IIIC).

Se practicó una punción lumbar para descartar infiltración leptomenígea y realizar análisis citológico y bioquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR). El LCR mostraba un aspecto claro y transparente, sin presencia de hematíes ni leucocitos, glucosa normal y proteínas totales discretamente elevadas (*67.2 mg/dL; VR: 15- 45 mg/dL).

Para el análisis de Ac onconeuronales en suero se realizó una técnica de cribado mediante IFI sobre cerebelo de primate que mostró un patrón de tinción citoplasmática de células de Purkinje a título alto (título >1/100; VR: título <1/10. **Figura 1A**) sugestivo de la presencia de anticuerpos anti-Yo (PCA-1). Este resultado se confirmó mediante técnica de inmunoblot (**Figura 1B**). El resto de especificidades antigénicas analizadas no mostraron reactividad (recoverina, SOX1, Titina, Amfifisina, CV2, PNMA2-Ma2/Ta-, Ri y Hu).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La aproximación diagnóstica del síndrome cerebeloso paraneoplásico implica la exclusión de otros diagnósticos, la caracterización del síndrome y la identificación de la neoplasia subyacente. Para el diagnóstico diferencial se consideraron algunas entidades clínicas que podrían presentar clínica compatible. La RMN cerebral permitió descartar enfermedad desmielinizante por ausencia lesiones características. El estudio de autoinmunidad no sugería el diagnóstico de enfermedad autoinmune sistémica ni ataxia por gluten. La paciente tampoco refería hábitos tóxicos, ni medicación que pudiera justificar la sintomatología. Por otro lado, no se detectaron déficits de vitaminas ni datos sugestivos de infección meníngea. En las primeras fases del abordaje diagnóstico, las pruebas de imagen orientaron rápidamente hacia la presencia de una neoplasia, que se confirmó mediante estudio inmunohistoquímico. La detección de anticuerpos anti-Yo permitió establecer el diagnóstico definitivo de síndrome cerebeloso paraneoplásico.

JUICIO CLÍNICO

Degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP) secundaria a carcinomatosis peritoneal de origen ovárico. La paciente inició tratamiento con corticoides, gammaglobulinas intravenosas y quimioterapia con escasa respuesta.

COMENTARIO FINAL

Los anticuerpos anti-Yo/PCA-1 (*"Purkinje Cell Antibody type-1"*) reconocen proteínas del citoplasma de las células de Purkinje del cerebelo. La principal diana celular es una proteína de 62kDa (CDR2) con funciones reguladoras de la transcripción que también se sobreexpresa de forma ectópica en tumores de ovario y de mama. Se considera que la pérdida de tolerancia inmunológica frente a estas proteínas desencadena la síntesis de auto-anticuerpos (1).

La prevalencia de los anticuerpos anti-Yo es muy baja y se asocia a síndromes atáxicos que constituyen la variante más común de DCP. La gran mayoría de los casos se ha descrito en mujeres con tumores, siendo excepcionales en hombres. Los tumores que se asocian con este anticuerpo son de ovario y mama (90%), y con menos frecuencia con otros tumores ginecológicos (trompas de Falopio o útero), de pulmón y de vejiga (2). Según un estudio solo el 2.3% de 557 pacientes con cáncer de ovario y el 1.6% de 253 pacientes con cáncer de mama mostraron anti-Yo positivos, de los cuales tan solo el 12% asociaron clínica de DCP (3). Estos anticuerpos casi siempre se presentan solos, no asociados a otros Ac onconeuronales. Por IFI muestran tinción granular gruesa del citoplasma

de células de Purkinje debido a su unión a ribosomas, retículo endoplásmico y de las vesículas del complejo de Golgi. En el caso de nuestra paciente no se encontraron otros Ac onconeuronales pero sí se detectaron ANA positivos con patrón moteado a título bajo que asociaban fuerte positividad para Ac anti-SSA/Ro (52 kDa). En este sentido, el gen que codifica para Ro52 mapea en una región del cromosoma 11 que contiene genes importantes en el desarrollo y progresión tumoral (4). La detección de Ac anti-Ro52 en ausencia de enfermedad autoinmune sistémica y sin otros anti-ENAs asociados podría formar parte de la respuesta autoinmune frente al tumor.

La DCP es una condición clínica difícil de tratar y, en particular, la DCP asociada a la presencia de Ac anti-Yo se relaciona con las peores tasas de respuesta a las terapias convencionales. En el caso expuesto, a pesar de instaurar tratamiento inmunomodulador y quimioterapia frente al tumor no se consiguió mejoría clínica y finalmente se decidió su retirada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Venkatraman A, Opal P. Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibodies- a review. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(8):655-663.
2. Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on paraneoplastic and autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Neurol.* 2010;30:320-31.
3. Monstad SE, Storstein A, Dorum A, et al. Yo antibodies in ovarian and breast cancer patients detected by a sensitive immunoprecipitation technique. *Clin Exp Immunol.* 2006; 144:53-58.
4. Defendenti C, Atzeni F, Spina MF, et al. Clinical and laboratory aspects of Ro/SSA-52 autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2011; 10:150-154.

3.- Nº: 0024

ANTICUERPOS ANTI-CENTRÓMERO Y CON PATRÓN MITÓTICO TIPO NUMA EN PACIENTE EN ESTUDIO POR SÍNDROME SECO

Miró Suhil¹, Rodríguez Bayona Beatriz², Sánchez González Magdalena³

1. Licenciado en Medicina y Cirugía. Residente 3^{er} año de Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

2. Licenciada en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

3. Licenciada en Farmacia. FEA Microbiología y Parasitología. Residente 4^o año de Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva

Autora de correspondencia: beatriz.rodriguez.bayona.sspa@juntadeandalucia.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 56 años con fenómeno de Raynaud desde hace años que es derivada al servicio de Medicina Interna para valoración por empeoramiento clínico. Como antecedentes familiares destacan padre con cáncer de pulmón y madre con artritis reumatoide. La paciente no presenta antecedentes personales de interés ni tratamientos farmacológicos. En los últimos tres meses refiere xeroftalmia y xerostomía muy marcadas y aftas orales ocasionales. No presenta artralgias, artritis, fotosensibilidad, exantemas, pérdida de peso ni de apetito.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la exploración inicial se objetivó fenómeno de Raynaud en ambas manos con cambios de coloración con el frío. No se apreciaron adenopatías ni otros datos de interés en la auscultación cardio-respiratoria, exploración abdominal y de miembros inferiores. Como pruebas complementarias se solicitaron analítica completa con estudio de autoinmunidad sistémica, test de Schirmer, gammagrafía de glándulas salivales y radiografía de tórax.

El estudio gammagráfico de glándulas salivales reveló una severa disminución de la capacidad de concentrar el radiotrazador de forma bilateral, con nula excreción a nivel de glándulas parótidas y submandibulares sin que se observase actividad oral tras el estímulo ácido. El estudio se informó como sugestivo de hipofunción severa. El resultado del test de Schirmer fue patológico con una lec-

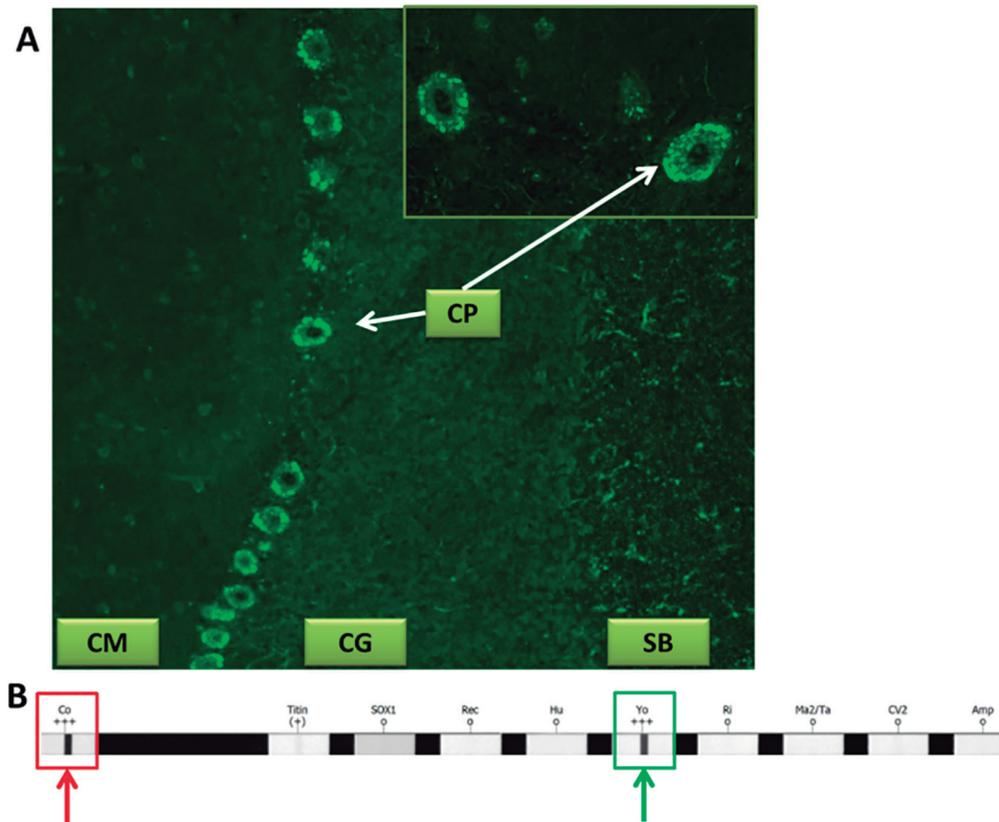


Figura 1. Detección de anticuerpos anti-Yo. A) IFI sobre cerebelo de primate (INOVA; dilución 1/100) mostrando la tinción granular gruesa del citoplasma de las células de Purkinje característica de los Ac anti-Yo. B) Resultado del inmunoblot (Euroimmun) en el que destaca la reactividad del suero frente a Yo (recuadro verde) que muestra una intensidad similar a la de la banda control (recuadro rojo). *CP: célula de Purkinje; *CM: capa molecular; *CG: capa granular; *SB: sustancia blanca

tura de 0 mm en ambos ojos [Valor normal: >10 mm]. La radiografía de tórax no mostró hallazgos de interés.

En el estudio analítico se obtuvieron los siguientes resultados:

Estudio hematimétrico y de coagulación. Sin alteraciones.

Velocidad de sedimentación globular (VSG). *31 mm/h [VR: 0-15 mm/h]

Estudio bioquímico e inmunoquímico. Colesterol: *239 mg/dL [VR: 100-200 mg/dL]; gamma glutamiltransferasa (GGT): *72 U/L [VR: 0-40 U/L]; tirotropina: *5.43 μ UI/mL [VR: 0.4-4.2 μ UI/mL] con tiroxina libre en niveles normales (datos sugestivos de hipotiroidismo subclínico); proteína C reactiva: *12 mg/L [0.15-5.00 mg/dL]. El resto de los parámetros se encontraban dentro del rango de normalidad incluyendo proteinograma, cuantificación de inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM), complemento (C3 y C4), ferritina, enzima convertidora de angiotensina (ECA) y factor reumatoide.

Estudio de orina. No se detectó proteinuria, hematuria ni leucocituria.

Estudio de autoinmunidad sistémica. El análisis de anticuerpos antinucleares (ANA) reveló un patrón mixto compuesto por un patrón nuclear centrómero (AC-3) y un patrón mitótico parecido a NuMA (AC-26) a título alto (>1/640) [Técnica de inmunofluorescencia indirecta-IFI- sobre Hep-2 de INOVA. VR: título <1/80]. Las imágenes de la IFI se muestran en la **figura 1**. Fue necesario realizar diluciones del suero para poder diferenciar la superposición de ambos patrones. A continuación se realizó un cribado de especificidades antigénicas nucleares (U1RNP, SS-A/Ro60, SS-A/Ro52, SS-B/La, centrómero B, Scl-70, fibrilarina, RNA polimerasa III, PM-Scl, PCNA, Mi-2, Sm y DNA nativo) y citoplasmáticas (Jo-1, Ribosomal-P) mediante fluoroenzimoinmunoanálisis (FEIA; ELiA CTD Screen, Thermofisher) con resultado positivo: índice 3.5 [VR: Negativo < 0.8; 0.8-1.0 dudoso; >1: positivo]. Se amplió estudio de especificidades antigénicas mediante inmunoblot (Ana Profile 3 EUROLINE, Euroimmun) que mostró fuerte positividad para anti-CENP-B siendo el resto de especificidades estudiadas negativas (SS-A/Ro52 kDa, SS-A/Ro60 kDa, SS-B/La, Jo-1, Sm, U1-RNP, Scl-70, ribosomal-P, PM-Scl, PCNA, histonas, nucleosomas, dsDNA). Este resultado se confirmó mediante técnica FEIA, CENP-B: 155 U/mL [ELiA, Thermofisher. VR: < 7 U/mL].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La sequedad de mucosas, especialmente de la mucosa oral, puede ser debida al uso de una gran variedad de fármacos. En este sentido, la paciente no seguía ningún tratamiento ni refería hábitos tóxicos. Asimismo, se descartaron causas infecciosas, enfermedad linfoproliferativa, sarcoidosis y

diabetes mellitus. En el momento del estudio no se encontraron evidencias de lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, esclerosis sistémica ni miopatía inflamatoria. La clínica de la paciente y los resultados de las pruebas complementarias orientaban al diagnóstico de síndrome seco de origen autoinmune.

JUICIO CLÍNICO

Para el diagnóstico de Síndrome de Sjögren (SSj) es necesario el cumplimiento de los siguientes 2 criterios (1):

Datos objetivos de sequedad ocular (Test de Schirmer < 5 mm) o de hipofunción de glándulas salivales (gammagrafía parotídea con demostración de retraso en la captación, concentración reducida o retraso en la secreción del marcador)

Positividad para anticuerpos anti-SS-A/Ro y/o anti-SS-B/La, biopsia labial positiva demostrando sialoadenitis linfocítica focal, o diagnóstico de otra enfermedad autoinmune sistémica (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica o miopatía inflamatoria idiopática). De forma alternativa, también se considera criterio la presencia de anticuerpos anti-centrómero (en ausencia de esclerosis sistémica) o la combinación de ANA a título alto con factor reumatoide positivo.

En base a estos criterios se establece el diagnóstico de Síndrome de Sjögren primario.

COMENTARIO FINAL

El Síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta principalmente a las glándulas exocrinas. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por sequedad ocular y xerostomía, aunque también pueden observarse manifestaciones extraglandulares como vasculitis cutánea, fenómeno de Raynaud, artritis, afectación pulmonar, hepática, renal e incluso neuropatía periférica. Es una enfermedad relativamente común, con una prevalencia estimada según las series estudiadas del 0.1-4.8%. Puede ser primario o estar asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas (SSj secundario). Afecta de forma predominante a mujeres (90% de los casos) y la edad media al diagnóstico se sitúa en 50-55 años (2). El SSj se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos entre los que destacan principalmente los anticuerpos anti-SS-A/Ro y/o anti-SS-B/La, actualmente recogidos en los criterios diagnósticos y cuya presencia se asocia a mayor disfunción glandular y mayor prevalencia de manifestaciones extraglandulares (3). Otros anticuerpos con implicaciones clínicas incluyen ANA, factor reumatoide y crioglobulinas. En el caso expuesto, la paciente presentaba ANA

a título alto con patrón mixto (AC-3 y AC-26) con especificidad para CENP-B. En este sentido, se ha establecido que los pacientes con anticuerpos anti-centrómero y SSj se caracterizan por una mayor edad al diagnóstico, mayor frecuencia de fenómeno de Raynaud, queratoconjuntivitis seca, neuropatía periférica y otras enfermedades autoinmunes, como cirrosis biliar primaria. Por otro lado, este grupo de pacientes no suele asociar hipergammaglobulinemia, leucocitopenia, ni positividad para factor reumatoide (4, 5). El SSj con positividad para anticuerpos anti-centrómero podría considerarse un subgrupo clínico distintivo dentro del SSj caracterizado por un curso clínico más leve y, según algunos estudios, con mayor probabilidad de progresión a esclerosis sistémica. Por otro lado, los anticuerpos con patrón mitótico tipo-NuMA (AC-26), antes denominados anti-NuMA-1, son muy poco prevalentes y se detectan en menos del 1% de los sueros con ANA positivos. En dos tercios de los pacientes su presencia se asocia a enfermedades autoinmunes, principalmente LES y SSj, habiéndose postulado como posibles marcadores serológicos de estas enfermedades en caso de negatividad para los marcadores clásicos (6).

Presentamos un caso de Síndrome de Sjögren asociado a marcadores serológicos “no clásicos” en esta patología como son los anticuerpos anti-centrómero y los anticuerpos con patrón tipo NuMA. Por otro lado, se pone de relevancia el interés de la IFI como técnica de cribado en enfermedad autoinmune sistémica ya que nos permite detectar patrones poco frecuentes no detectables por otros métodos y que pueden tener relevancia clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baer AN. Diagnosis and classification of Sjögren’s syndrome. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on February 09, 2019)
2. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjogren’s syndrome. *Autoimmun Rev* 2010;9:A305-10.
3. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos H, Alexander E, Carsons S, et al. Classification criteria for Sjogren’s syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.
4. Bournia VK, Diamanti KD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Anticentromere antibody positive Sjögren’s Syndrome: a retrospective descriptive analysis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:R47.
5. Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *J Autoimmun* 2012;39:15-26.

6. Szalat R, Ghillani-Dalbin P, Jallouli M, et al. Anti-NuMA1 and anti-NuMA2 (anti-HsEg5) antibodies: Clinical and immunological features: A propos of 40 new cases and review of the literature. *Autoimm Rev*. 2010; 9:652-656.

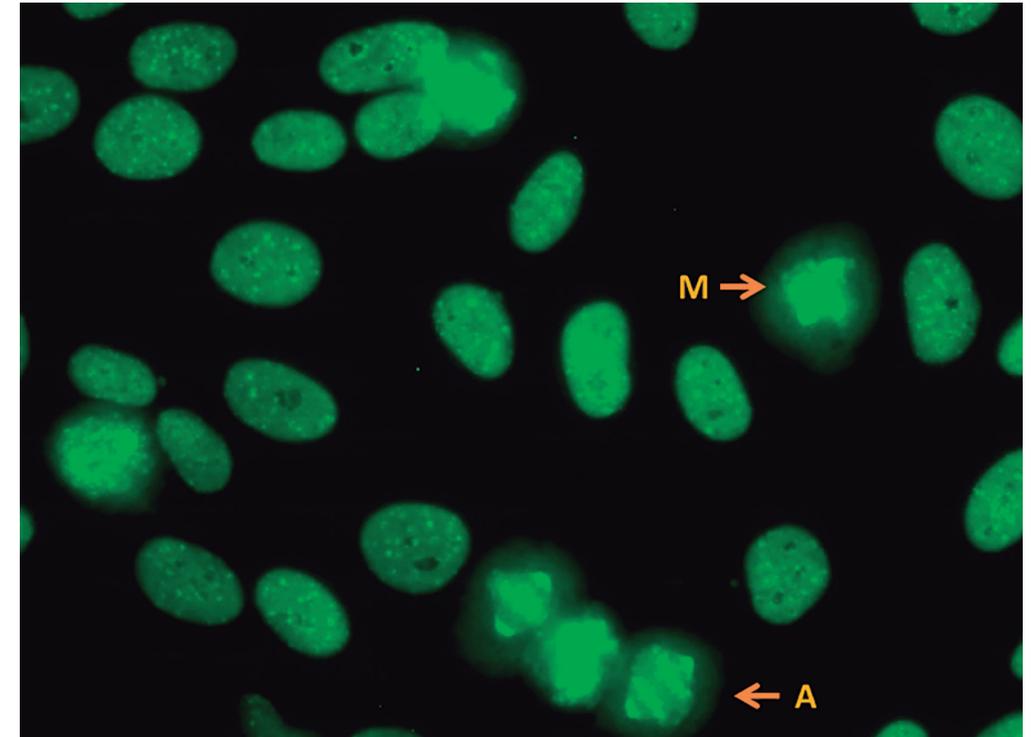


Figura 1. Patrón ANA mixto [AC-3 y AC-26 según nomenclatura ICAP] correspondiente al suero de la paciente (dilución 1/320; células Hep-2, INOVA). Se observa un patrón punteado poco perceptible en interfase sobre un fondo moteado fino. En las células en división se aprecia la tinción correspondiente a los centrómeros y a los polos del huso. Las flechas naranjas señalan células en metafase (M) y en anafase (A).

4.- Nº: 0042**ASTROCITOPATÍA ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-GFAP EN PACIENTE CON ALTERACIONES NEUROLÓGICAS DE LARGA EVOLUCIÓN**

López-Gómez, Antonio¹; Molina Fuentes, Águeda²; Estévez Montero, Miguel Ángel³; Calles Hernández, M^a Carmen⁴; Ruíz García, Raquel⁵; Julià Benique, Maria Rosa⁶.

1. *Doctor en Biología. Residente 3º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*
2. *Doctora en Biología. Residente de 4º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca*
3. *Licenciado en Biología. Residente de 2º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*
4. *Doctora en Medicina. FEA Neurología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*
5. *Doctora en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona.*
6. *Doctora en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*

Autora de correspondencia: rosa.julia@ssib.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 48 años que acude a urgencias en julio de 2018 y está en seguimiento por el servicio de Neurología desde 2010.

En mayo de 2010 la paciente ingresó por tándem inestable y visión borrosa que progresó a diplopía. Las pruebas de resonancia magnética craneal (RMC) mostraron lesiones de la sustancia blanca periventricular inespecíficas sin criterios radiológicos de esclerosis múltiple. No se encontraron alteraciones en el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), incluyendo las bandas oligoclonales (BOC), que fueron negativas. Se instauró una megadosis de corticoides intravenosos (CIV), mejorando los síntomas en 2 semanas.

En febrero de 2012 la paciente inicia un cuadro de malestar general, náuseas, sensación distérmica, visión borrosa binocular y sensación de mareo. La RMC mostró lesiones inespecíficas similares a la de 2010. El estudio de angio-RM no mostró alteraciones significativas. La paciente solicitó el alta voluntaria.

La paciente estuvo asintomática hasta octubre de 2015, cuando ingresa de nuevo por una neuritis óptica en el ojo izquierdo. La RMC no mostró lesiones nuevas ni captaciones patológicas. El estudio de BOC fue negativo. Se pautó CIV con buena respuesta.

En enero de 2017 vuelve a ingresar por síntomas paroxísticos en extremidades derechas. En la valoración neurológica se constató nistagmus e inestabilidad de la marcha. En la RMC se observaron lesiones en el pedúnculo cerebeloso medio derecho que hizo sospechar de una lesión desmielinizante. En el análisis del LCR se detectó pleiocitosis linfocitaria, sin ninguna otra alteración significativa. Dada la sintomatología y las lesiones captantes se instauró tratamiento con metilprednisolona, mejorando los síntomas y disminuyendo las lesiones en la RMC. En septiembre del mismo año la paciente ingresa por episodios de pérdida del tono postural y desconexión del medio. Se repite la RMC donde se objetivó un pequeño angioma venoso frontal izquierdo, orientándose como epilepsia parcial secundaria a dicho hallazgo. Se inició tratamiento con levetiracetam.

En mayo de 2018 volvió a sufrir un episodio de neuritis óptica del ojo derecho. Se detectó presencia de linfocitos en el LCR con BOC negativas. Los anticuerpos anti-NMO y anti-MOG fueron ambos negativos. Por primera vez se realizó el estudio en suero y LCR de anticuerpos neuronales de superficie (IFI en células HEK293 transfectadas con NMDAR, GABAR tipo B, LGI1, CASPR2, AMPA y DPPX) y en suero de anticuerpos onconeuronales (IFI en cerebelo de primate e inmunoblot), siendo, en ambos casos, el resultado negativo. Por RMC se identificaron nuevas lesiones: hiperseñal cortical en el surco precentral derecho con realce cortical/leptomeningeo de características inespecíficas. Se pautó CIV con mejoría de los síntomas.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración al ingreso: la paciente acude a urgencias a raíz de un cuadro de cefalea, fiebre y alteración del comportamiento, con lenguaje incoherente. Refiere dolor a nivel facial/retroauricular derecho. Moviliza las cuatro extremidades de forma simétrica, sin alteraciones de la movilidad facial ni déficits campimétricos.

RMC: Afectación leptomenígea que podría estar relacionada con una meningitis infecciosa. Sin embargo, dada la presencia de las lesiones intraparenquimatosas y su evolución, se sospecha de una patología autoinmune/inflamatoria.

LCR: 99 linfocitos/campo, elevación moderada de proteínas (57 mg/dL) y glucosa normal. En el estudio de BOC se detectó un patrón “más que” (más bandas en LCR que en suero). Estudio microbiológico negativo.

Biopsia de tejido cerebral y leptomenígea: Ligeramente infiltrado linfocitario inespecífico.

PET-TAC: Sin evidencia de tejido tumoral macroscópico hipermetabólico. Hiper- e hipometabolismo parchado. Las zonas de hipermetabolismo cortical pueden sugerir un componente encefalítico asociado a su leptomeningitis.

Estudio inmunológico: Estudio en suero y LCR de anticuerpos neuronales, según las técnicas descritas, siendo, en ambos casos, el resultado negativo. Se enviaron ambas muestras al servicio de Inmunología del Hospital Clínic de Barcelona donde confirman en el LCR, mediante inmunohistoquímica en cerebelo de rata (Figura 1a) y células transfectadas (Figura 2), la presencia de anticuerpos contra la proteína ácida fibrilar gliar (GFAP). En nuestro laboratorio también se observó el patrón compatible con este anticuerpo mediante IFI en cerebelo de primate (Figura 1b). La muestra de suero fue negativa.

La paciente presentó mejoría espontánea de la cefalea, del nivel de consciencia y de la fiebre. Se le cita para una consulta de control en diciembre de 2018: la RMC mostró una reducción de las lesiones, el LCR no presentó alteraciones significativas y los anticuerpos anti-GFAP se negativizaron.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Meningoencefalitis infecciosa: La RMC y el resto de pruebas sugieren una patología inflamatoria, pero se descartó la causa infecciosa al ser el estudio microbiológico y serológico negativo.

Patologías autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren o las tiroiditis autoinmunes pueden asociarse con afectación del SNC, pero también fueron clínicamente descartadas. Podría tratarse de una meningitis aséptica en relación con la poliartritis seronegativa diagnosticada antes del 2010 en otro centro, pero fue descartado por reumatología.

Neoplasia cerebral: El PET-TAC no mostró signos sugestivos de tumoración

JUICIO CLÍNICO

Nuestra paciente presenta neuritis óptica y afectación meníngea. En los brotes clínicos se ha evidenciado pleiocitosis linfocitaria y aumento de proteínas junto a BOC y anticuerpos anti-GFAP, específicamente en LCR. Creemos que su cuadro clínico y serológico es compatible con astrocitopatía autoinmune asociada a anticuerpos anti-GFAP.

COMENTARIO FINAL

La astrocitopatía autoinmune es un trastorno inflamatorio del SNC que se presenta, de forma subaguda, con pérdida de memoria, confusión, y uno o más síntomas meníngeos (cefalea, fotofobia, rigidez del cuello). El examen neurológico también suele revelar disfunción cognitiva, temblores y edema del disco óptico. La presencia en el LCR de niveles altos de leucocitos es un marcador útil de esta entidad, pero pueden aparecer también en las meningoencefalitis infecciosas y neoplásicas.

La detección en el LCR de anticuerpos anti-GFAP es un factor determinante para distinguir estas entidades. La ausencia en el LCR de anticuerpos anti-GFAP es generalizada en individuos sanos o con otros trastornos inflamatorios, sin embargo, se pueden encontrar estos anticuerpos en el suero. Por otro lado, la muestra de LCR es más sensible para la determinación de estos anticuerpos, como ocurre en nuestro caso. Por todo ello es imprescindible testar el LCR por IFI sobre cerebelo de rata o primate en aquellos pacientes con sospecha de meningoencefalitis autoinmune (1).

Se ha descrito solapamiento de otros anticuerpos antineuronales, anti-AQP4 y anti-MOG y anticuerpos no-órgano específicos en estos pacientes. Determinados casos, además de presentar anticuerpos, muestran solapamiento de las distintas enfermedades autoinmunes asociadas. En esta paciente no detectamos otros autoanticuerpos aunque fue diagnosticada de artritis reumatoide (AR) seronegativa hace 20 años, sin presentar actualmente clínica asociada a AR. La inflamación leptomenígea puede asociarse a la AR (meningitis reumatoidea). Por otro lado, se ha descrito la presencia de anticuerpos anti-GFAP en el líquido sinovial de pacientes con AR (2). En nuestro caso, podría haber una relación entre la AR, la presencia de estos anticuerpos y la clínica de la paciente.

En cuanto a la respuesta al tratamiento, la paciente respondió bien a CIV, tal como se ha descrito, en general, en la astrocitopatía anti-GFAP. Es destacable, sin embargo, que en el último brote, evolucionó favorablemente sin tratamiento. Este tipo de evolución positiva espontánea se ha descrito en algunos pacientes con encefalitis NMDAR (3) pero no, hasta el momento, en pacientes anti-GFAP positivos.

En conclusión, es importante el estudio en LCR de los anticuerpos anti-GFAP en pacientes con meningoencefalomielitis probablemente autoinmunes, dadas las implicaciones terapéuticas y diagnósticas de los mismos. La publicación de unos criterios diagnósticos específicos para esta astrocitopatía autoinmune ayudará a la divulgación y conocimiento de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

Eoin P. Flanagan *et al.* (2017). “Glial Fibrillary Acidic Protein Immunoglobulin G as Biomarker of Autoimmune Astrocytopathy: Analysis of 102 patients.” *ANN NEUROL.* 81:298-309.

Sagarika Biswas *et al.* (2013). Identification of Novel Autoantigen in the Synovial Fluid of Rheumatoid Arthritis Patients Using an Immunoproteomics Approach.” *PLOS one.* 8(2): e56246.

Gresa-Arribas *et al.* (2014). “Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study”. *Lancet Neurol.* 13: 167-177.

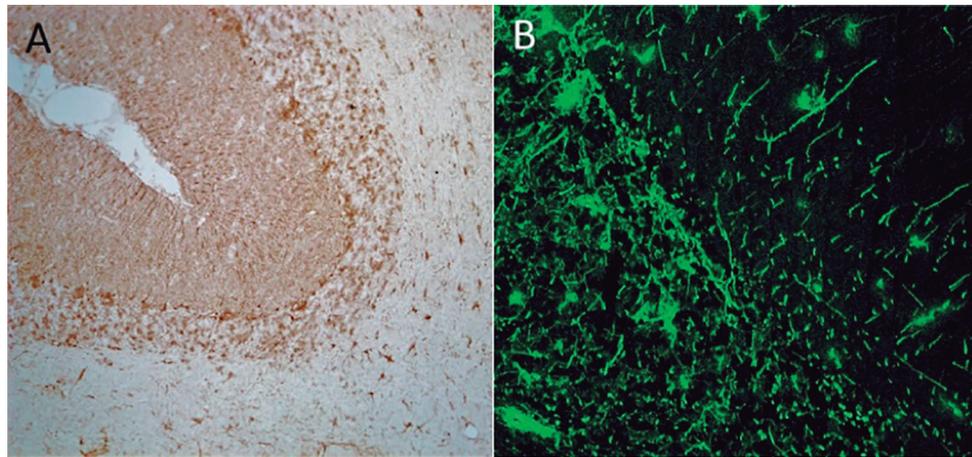


Figura 1. Tinción de astrocitosis en la sustancia blanca y glía radial en la capa molecular de cerebelo. A) Inmunohistoquímica en cerebelo de rata. B) Inmunofluorescencia indirecta en cerebelo de primate.

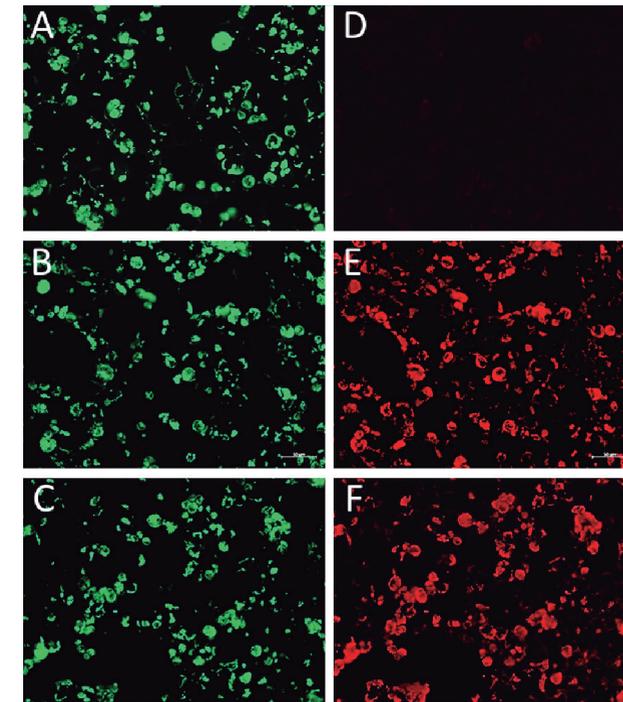


Figura 2. Inmunofluorescencia indirecta en células HEK293 transfectadas con GFAP-GFP. (A-C) Control de transfección. (D) Control negativo. (E) Control positivo. (F) LCR de la paciente.

5.- Nº: 0051

PACIENTE CON SOSPECHA DE SÍNDROME RELACIONADO CON IGG4 Y PRESENCIA DE PLASMOBLASTOS CIRCULANTES

Estévez Montero, Miguel Ángel¹, López Gómez, Antonio², Molina Fuentes, Águeda³, Pallarés Ferreres, Lucio⁴, Iglesias Alzueta, Julio⁵, Julià Benique, Maria Rosa⁶.

1. Licenciado en Biología. Residente de segundo año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.
2. Doctor en Biología. Residente de tercer año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.
3. Doctora en Biología. Residente de cuarto año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.
4. Doctor en Medicina. FEA Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.
5. Doctor en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.
6. Doctora en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

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

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 38 años natural de Rumanía, sin alergias ni hábitos tóxicos, que ingresa en abril de 2018 por ictericia detectándosele coledocolitiasis. Se realiza ecoendoscopia y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con extracción de barro biliar. En mayo se le realiza en Bucarest una colecistectomía laparoscópica.

Semanas después acude a urgencias de nuestro Hospital por 4 episodios de vómitos biliosos. Refiere malestar general, debilidad y náuseas. Afebril en todo momento, sin dolor abdominal ni cuadro miccional. Presenta buena tolerancia oral a líquidos, pero no a los sólidos. Ha perdido 10 kg de peso desde diciembre de 2017.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Por sospecha de colangitis se le somete a un TAC abdominal con contraste endovenoso. Se observa hígado con tamaño y morfología normal y vía biliar extrahepática ectásica, quizás debido a la colecistectomía. El páncreas, los riñones, el bazo y las glándulas suprarrenales no tienen alteraciones significativas. La aorta abdominal presenta calibre normal.

Días después se realiza un TAC abdomino-pélvico, con contraste endovenoso y oral, en el cual se aprecia obstrucción intestinal alta con estómago de retención, pudiendo el cuadro ser sugestivo de un síndrome de la pinza aorta mesentérica (síndrome de Wilkie), como primera posibilidad.

Se le realizan 3 gastroscopias en las que se observan estómago de retención, estenosis en la tercera porción duodenal, imposible de franquear con el endoscopio, y mucosa de aspecto normal.

A principios de junio se sometió a la paciente a una resonancia magnética sin contraste. Se encontró una lesión infiltrativa extensa retroperitoneal derecha, para-periduodenal, periampular y periureteral, sugestiva en primer lugar de fibrosis retroperitoneal en localización atípica o de pseudotumor inflamatorio, y menos probable de tumor desmoide (fibromatosis) o neoplasia. No tiene características de linfangioma o linfangiectasia. Inicialmente se descartó la biopsia debido a la dificultad de acceso y se solicitó estudio inmunológico debido a la compatibilidad de la lesión con las descritas en la enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4RD).

La analítica mostró en suero unos niveles normales de IgG, 1310 mg/dL [500-1400 mg/dL] y ligeramente aumentados de IgA, 343 mg/dL [50-260 mg/dL] e IgM, 246 mg/dL [50-200 mg/dL]. Los niveles de IgG4 también se situaron en el rango de referencia, 85 mg/dL [8-140 mg/dL]. Las pruebas de detección de autoanticuerpos por inmunofluorescencia indirecta (ANA, ANCA, anti-mitocondriales, anti-fibra lisa, anti-LKM, y anti-célula parietal gástrica) resultaron negativas, únicamente se detectaron anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea, 58 UI/mL [<5.5 UI/mL], por ensayo de inmunoenzimático.

El hemograma mostró unos recuentos de leucocitos en el límite de referencia, $11.2 \cdot 10^3$ células/ μ L [$4-11 \cdot 10^3$ células/ μ L] y de linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, monocitos y basófilos dentro de la normalidad.

Se procedió al recuento, por citometría de flujo, del número de plasmoblastos en sangre periférica. Se visualizó una población de fenotipo compatible con plasmoblastos (CD19+ baja intensidad, CD38+ alta intensidad, CD27+, CD20-) que representaba un 0.24% de los linfocitos. En cifras absolutas correspondieron a 7000 células/ml (**Figuras 1 y 2**).

La elevada cifra de plasmoblastos aumenta la sospecha de IgG4RD por lo que se comienza el tratamiento. Se indican bolus de metilprednisolona 250 mg cada 24 horas por 3 días, seguido de dosis en-

dovenosas de 20 mg de corticoides. Posteriormente rituximab 1gr endovenoso a repetir a los 14 días y en cuanto inició la tolerancia oral se asoció azatioprina 100 mg cada 24 horas. La respuesta clínica fue satisfactoria con mejoría del estado general y con leve mejoría de la tolerancia a la dieta oral.

Finalmente, por dificultad para obtención de muestra para anatomía patológica y por no alcanzar una tolerancia completa a la alimentación por vía oral, se decide realizar una gastroenteroanastomosis quirúrgica. Se halla una lesión dura y retraída en ángulo hepático del colon que atrapa duodeno y también, en parte, la cara inferior del antro-píloro. Se tomó una muestra para análisis histológico y se realizó una gastroenteroanastomosis retrogástrica con yeyuno.

El resultado de la biopsia concluyó que la lesión procedía de una infiltración por carcinoma difuso, compatible con origen intestinal. La inmunohistoquímica encontró positividad para marcadores asociados a carcinoma como CK mixta, CK7 y CDX-2. Por el contrario, CK20, CD138, CD20 e IgG4 fueron negativos.

Con los nuevos datos se sustituye el tratamiento inmunosupresor por la quimioterapia y la paciente pasa a seguimiento por el equipo de oncología.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Colangitis
- Síndrome de Wilkie
- IgG4RD
- Neoplasia

JUICIO CLÍNICO

Carcinoma difuso de origen intestinal que condicionaba estenosis de la tercera porción duodenal.

COMENTARIO FINAL

La IgG4RD es una entidad de reciente clasificación que engloba una serie de síndromes que inicialmente se clasificaban como patologías independientes. Se caracteriza por la infiltración de células plasmáticas IgG4+, fibrosis, buena respuesta a corticoides y, en algunos casos, niveles aumentados de IgG4¹.

En los casos de sospecha, la presencia de un infiltrado de células plasmáticas productoras de IgG4 puede confirmar el diagnóstico, pero en ocasiones la realización de la biopsia presenta dificultades y el resultado de la misma puede variar según la fase de la enfermedad. El nivel de IgG4 sérica se encuentra en valores de normalidad en un porcentaje de un 10% a un 30% de los pacientes y no es decisivo a la hora del diagnóstico². Tampoco existen autoanticuerpos marcadores de esta entidad, aunque en ciertos casos, como en la pancreatitis autoinmune, se han asociado algunos, como los anticuerpos anti-anhidrasa carbónica, que no presentan alta especificidad ni sensibilidad.

Se han descrito otros marcadores biológicos en la IgG4RD, como el aumento de los niveles de plasmoblastos en sangre periférica, que pueden tener utilidad diagnóstica^{2,3}. En individuos sanos se han detectado plasmoblastos en un rango de 1-653 células/ml, mientras que en pacientes con IgG4RD los niveles de plasmoblastos oscilaron entre 610 y 79.542 células/ml. Además, el número de plasmoblastos circulantes se ha correlacionado con los brotes clínicos de la enfermedad y la respuesta al tratamiento inmunosupresor².

En el caso de nuestra paciente, tanto el tipo de lesión como el elevado número de plasmoblastos encontrados y la buena respuesta inicial al tratamiento con corticoides, nos llevó a un diagnóstico inicial de IgG4RD. Finalmente, la biopsia descartó esta posibilidad. La respuesta inicial al tratamiento con corticoides se pudo deber a la reducción del componente inflamatorio asociado al proceso tumoral.

La detección de plasmoblastos por sí sola no ha mostrado una alta especificidad en este caso. Se han descrito aumentos de estas células en enfermedades autoinmunes², ausentes en la paciente, y en la respuesta inicial a infecciones⁴ pero no en neoplasias como la finalmente diagnosticada.

En conclusión, la presencia de plasmoblastos circulantes debe interpretarse con precaución. Se han propuesto, recientemente, otras determinaciones adicionales para el diagnóstico de IgG4RD, como el cálculo de un índice que incluye el número de plasmoblastos positivos para IgG4 junto al número de linfocitos Th2 y T reguladores⁵. También se ha descrito aumento de los linfocitos T helper foliculares⁶. Estos nuevos parámetros deberán confirmarse por otros grupos como válidos para el diagnóstico diferencial. En todo caso, el estudio histológico siempre será la prueba confirmatoria, en aquellos casos en que pueda realizarse la biopsia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. "IgG4-related disease" (2014). *Lancet*. 385: 1460–71.
2. Zachary *et al.* "Plasmablasts As A Biomarker For IgG4-Related Disease, Independent Of Serum IgG4 Concentrations" (2015). *Ann Rheum Dis*. 74(1): 190–195.
3. Mattoo *et al.* "De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts inactive and relapsing IgG4-related disease" (2014). *J Allergy Clin Immunol*. 134(3): 679–687.
4. Band *et al.* "Induction of human plasmablasts during infection with antibiotic-resistant nosocomial bacteria" (2014). *J Antimicrob Chemother*. 69(7):1830-3.
4. Heeringa *et al.* "Expansion of blood IgG₄⁺ B, T_H2, and regulatory T cells in patients with IgG₄-related disease" (2018). *J Allergy Clin Immunol*. 141(5):1831-1843.
6. Kamekura *et al.* "Cutting Edge: A Critical Role of Lesional T Follicular Helper Cells in the Pathogenesis of IgG4-Related Disease" (2017). *J Immunol*. 199(8):2624-2629.

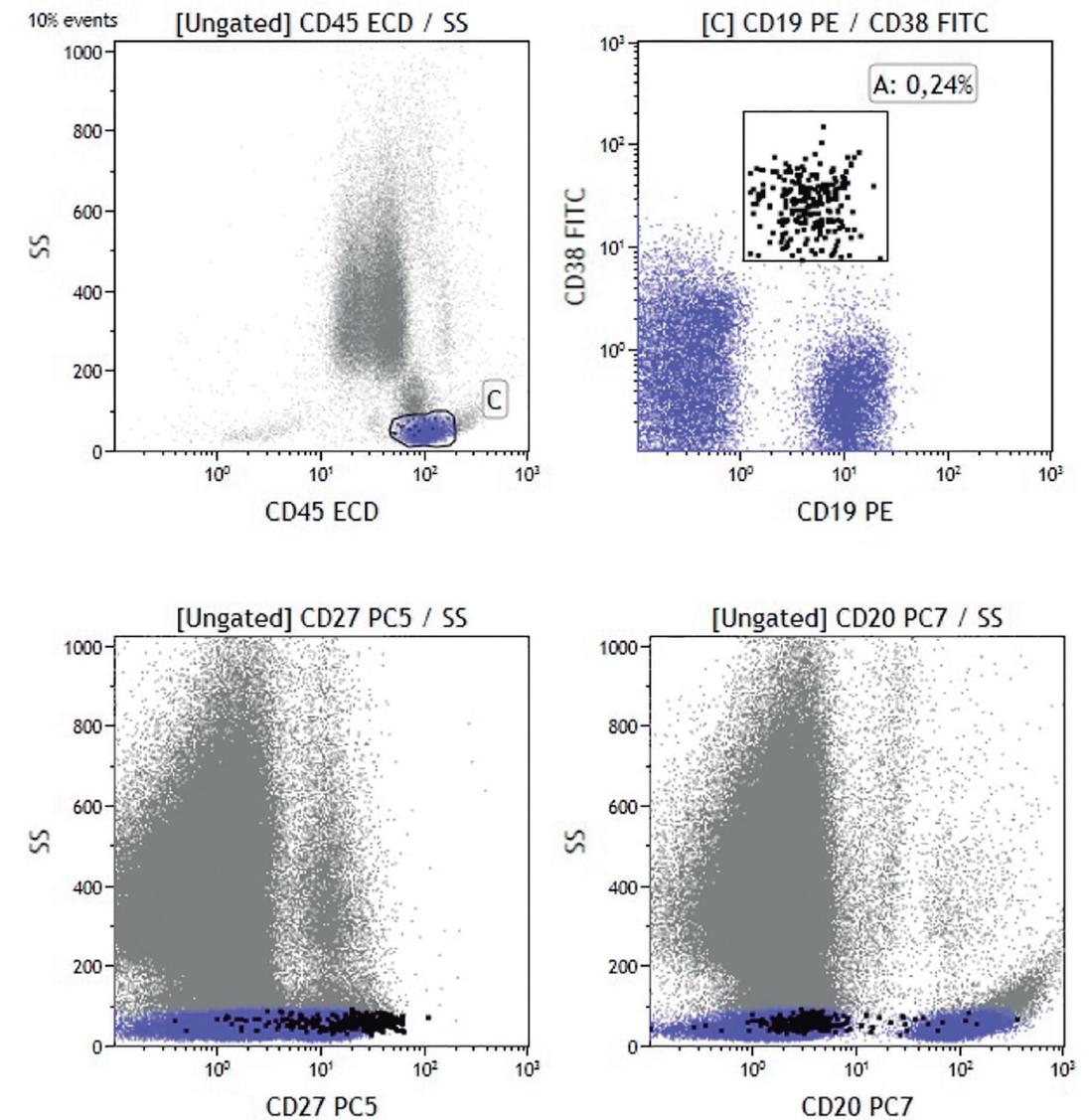


Figura 1. Detección de plasmoblastos (A) (CD19+ baja intensidad, CD38+ alta intensidad, CD27+, CD20-) por técnica de citometría de flujo en sangre periférica de la paciente.

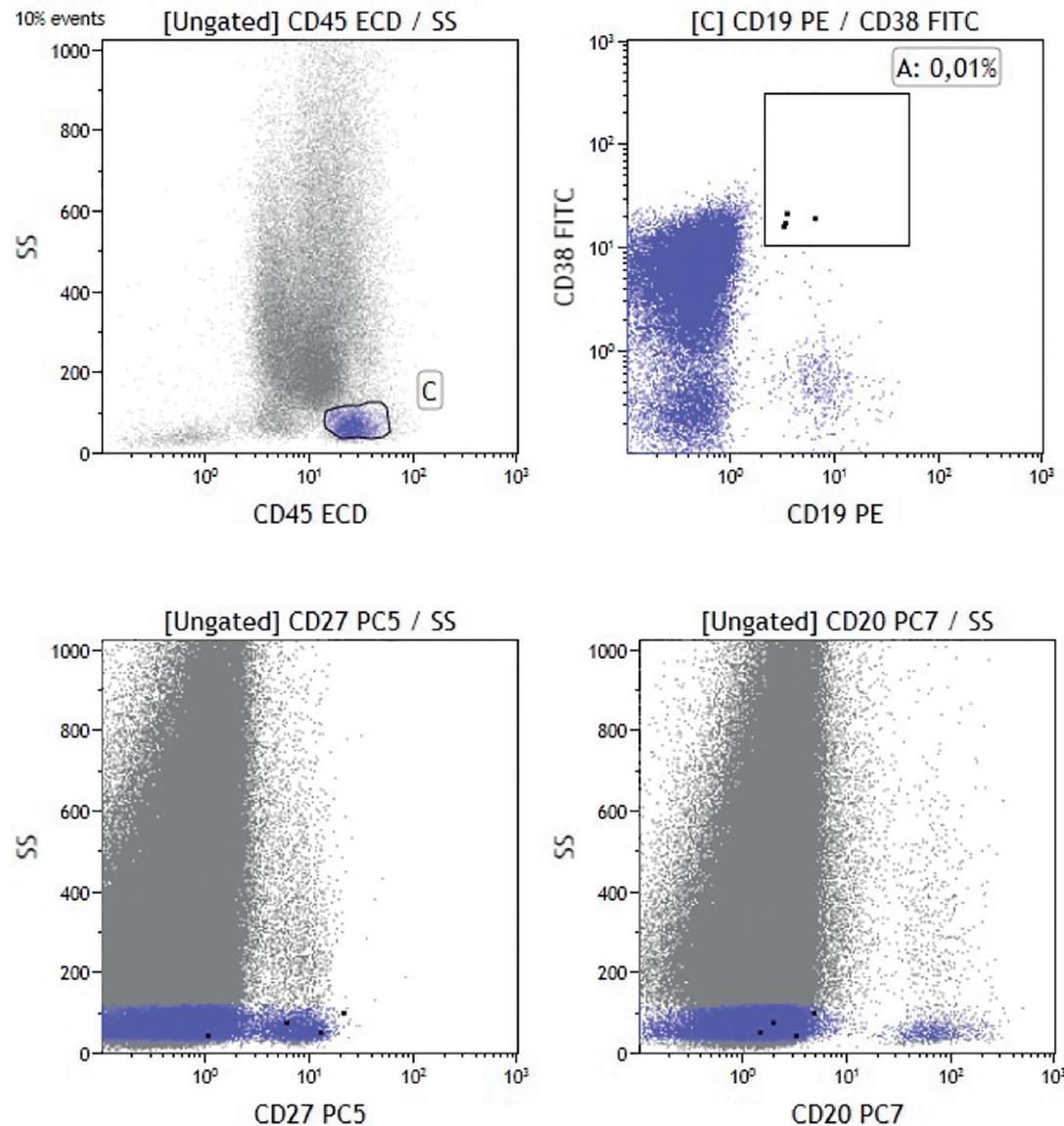


Figura 2. Detección de plasmoblastos (A) (CD19+ baja intensidad, CD38+ alta intensidad, CD27+, CD20-) por técnica de citometría de flujo en sangre periférica de un control sano.

6.- Nº: 0062

COEXISTENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-TOPOISOMERASA I Y ANTI-CENTRÓMERO EN PACIENTE CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

Sobieschi, Oana Irina¹; Álvarez Vega, José Luis²; Alcalá Peña, María Inmaculada³; Vargas Pérez, María Luisa⁴

1. Licenciada en Medicina. Residente de 3º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz
2. Doctor en Medicina. FEA de Reumatología. Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz
3. Licenciada en Biología. FEA de Inmunología. Servicio de Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz
4. Doctor en Medicina. Jefe de Sección de Inmunología. Servicio de Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

Autora de correspondencia: oana.sobieschi@salud-juntaex.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 45 años de edad, trabajador en un taller de mármoles y granitos, fumador de un paquete diario, sin otros antecedentes personales de interés. En seguimiento por Reumatología desde el año 2013 (40 años de edad) por fenómeno de Raynaud trifásico, tumefacción difusa recurrente en ambas manos y úlceras digitales. No fiebre ni afectación de otros órganos coincidentes con el comienzo de su patología. El paciente fue diagnosticado de esclerosis sistémica en base a la clínica compatible y a los resultados de las pruebas complementarias. Inició tratamiento con metotrexato (MTX) a dosis de 10 mg semanales, corticosteroides orales en pauta descendente, nifedipino, pentoxifilina y ácido fólico. Durante los primeros dos años de seguimiento presentó recaídas esporádicas de tumefacción en manos que mejoraban con ciclos de corticosteroides orales y la dosis de MTX se elevó a 15 mg/semana.

En 2014 comenzó con síntomas de pirosis y en el año 2016 (43 años) sufrió un empeoramiento progresivo de la afectación articular, con aumento de la inflamación en manos y extensión de las artalgias a nivel de rodillas y caderas. Adicionalmente, se objetivó un engrosamiento cutáneo gradual difuso en dorso de muñecas y dedos de ambas manos. La sintomatología mejoró tras nuevo ajuste de la dosis semanal de MTX (20 mg). No hubo otros cambios destacables en la evolución del paciente.

En la actualidad, continúa sin manifestaciones viscerales reseñables y sin presentar progresión de la enfermedad.

En las pruebas analíticas solicitadas detectamos un patrón inmunológico inusual, con implicaciones clínicas y pronósticas controvertidas.

EXPLORACIÓN FÍSICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la exploración inicial destaca la tumefacción difusa en manos y las lesiones ulceradas digitales, sin deformidades. En las revisiones sucesivas se aprecia esclerodactilia sin esclerodermia proximal, tumefacción en las muñecas y dolor en la cadera izquierda ante arcos extremos de movilidad, siendo el resto de exploración física normal.

Pruebas analíticas: No se registraron cambios significativos en los hallazgos analíticos durante el transcurso de la enfermedad. Los resultados del hemograma y del perfil bioquímico hepático y renal se mantuvieron en rangos normales, así como la coagulación y los niveles de las inmunoproteínas séricas, incluyendo los factores del complemento (C3 y C4) y las inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM). La velocidad de sedimentación (VSG) permaneció normal y los valores de la proteína C reactiva (PCR) fluctuaron de 0.3 mg/dl (2013) a 8.2 mg/dl (2016), con normalización posterior [<0.5 mg/dl].

Pruebas serológicas de autoinmunidad:

Detectamos anticuerpos antinucleares (ANA) positivos mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre sustrato HEp-2000 con patrones, títulos y especificidades similares, en dos determinaciones distintas, realizadas en 2013 y 2018. En la dilución inicial de 1/80 se objetiva un patrón nucleolar similar a ADN topoisomerasa I [AC-29, según la clasificación del Consenso Internacional sobre Patrones de ANA (ICAP) (8)], caracterizado por una tinción nuclear moteada fina de las células en interfase, fluorescencia nucleolar variable, tinción intensa de la cromatina condensada en las células en metafase y una fluorescencia débil del citoplasma (**Figura 1**). Se realizan diluciones seriadas para determinar el título final de ANA y en la dilución de 1/320, debido a la disminución de la intensidad de fluorescencia nucleolar, se descubre la presencia de gránulos gruesos fluorescentes distribuidos de forma irregular en los núcleos de las células en interfase y alineados en la masa de la cromatina en las células mitóticas, equivalente a un patrón centromérico (AC-3) (**Figura 2**). El patrón nucleolar AC-29 se aprecia hasta una dilución máxima de 1/1280. La reducción de la intensidad de su tinción característica facilita la detección del segundo patrón AC-3, que alcanza un título final de 1/2560.

La positividad de los autoanticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo con especificidad anti-topoisomerasa I (Scl-70) y anti-centrómero (CENP-A y CENP-B) se confirma mediante Line Dot.

Adicionalmente, la determinación del factor reumatoide y de los anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico es negativa para ambos parámetros.

Otras pruebas complementarias:

Al inicio de su patología se realizó capilaroscopia del lecho ungueal, destacando el ensanchamiento y el dismorfismo de las asas capilares, con tortuosidades en forma de glomérulo, así como hemorragias distales.

En la exploración por tomografía computarizada (TC) toracoabdominal efectuada en 2013, se apreció un sutil patrón micronodular pulmonar con localización centroacinar, de distribución difusa, predominantemente en campos medios y superiores, y múltiples adenopatías a nivel mediastínico y abdominal de pequeño tamaño. En los TC de control bianuales se informaron resultados similares a los estudios anteriores.

En el esofagograma solicitado en 2014 se visualizó un discreto trastorno de la motilidad esofágica con disminución leve de la actividad peristáltica, sin otros hallazgos.

La evaluación cardiológica y ecocardiográfica del año 2018 fue normal, sin cardiopatía orgánica ni datos de hipertensión pulmonar.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Los hallazgos clínicos son altamente sugestivos de una Esclerosis Sistémica (ES). El diagnóstico diferencial que se plantea en este caso se debe a la positividad concomitante de anti-topoisomerasa I (ATA, por sus siglas en inglés, antes conocidos como anti-Scl-70) y anti-centrómero (ACA) en las pruebas serológicas de autoinmunidad, que hace dudar si es una ES con afectación cutánea difusa de inicio o una ES con afectación cutánea limitada ya que ATA y ACA son marcadores de dos formas de ES de presentación distintas (difusa *versus* limitada), con diferente evolución y pronóstico.

JUICIO CLÍNICO

Esclerosis sistémica con afectación cutánea limitada, con rasgos radiológicos e inmunológicos de afectación difusa.

COMENTARIO FINAL

La ES es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo, multisistémica y progresiva, caracterizada por fibrosis tisular, alteraciones vasculares y presencia de autoanticuerpos. Los ANA constituyen el hallazgo inmunológico de mayor interés, siendo positivos en el 90-95% de los pacientes con ES (1). Debido a su valor diagnóstico y pronóstico, los ATA, ACA y anti-RNA polimerasa III están incluidos en los criterios de clasificación de la ES establecidos por el Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo (ACR-EULAR), actualizados en 2013 (2).

Los ATA son detectables en el 15-42% de pacientes con ES y los ACA en el 20-38%. (3) La especificidad de ATA en relación con la ES es muy alta (varía de 90% a 100%) mientras que ACA se consideran relativamente específicos, en un rango de 83-99.9% (4). La presencia de ATA se relaciona con la ES cutánea difusa, el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial severa y un peor pronóstico, mientras que los ACA se asocian clásicamente con la ES cutánea limitada, la aparición de hipertensión arterial pulmonar aislada y menor compromiso sistémico (3). La coexistencia de ambos autoanticuerpos en la ES es muy infrecuente: 0.52% en una muestra de 5432 pacientes con ES (5) y clásicamente se consideraban mutuamente excluyentes (6,7).

La simultaneidad de ATA y ACA dificulta la detección de los patrones de ANA específicos por IFI, especialmente si los ATA presentan un título elevado, ya que pueden enmascarar la presencia de ACA. Hay situaciones en las que no se consigue confirmar la coexistencia de ATA y ACA en las determinaciones posteriores debido a que los títulos de ATA pueden cambiar con el tiempo hasta volverse indetectables (9).

El aspecto más importante de la coexistencia de ATA y ACA reside en su implicación clínica. Las conclusiones de un amplio estudio multicéntrico de cohorte, al igual que estudios previos (10), establecen que las afectaciones musculoesqueléticas y a nivel de parénquima pulmonar tienden a ser más severas en los pacientes con ambos autoanticuerpos positivos, el resto de manifestaciones siendo estadísticamente similares a los que presentan positividad únicamente para ATA y de mayor gravedad a nivel cutáneo, cardiopulmonar y articular que los pacientes con ACA positivos y ATA negativos (11). La particularidad del caso clínico presentado reside en que la coexistencia de ATA y ACA no se ha asociado a un curso clínico más severo en los 5 años de seguimiento, únicamente una leve afectación pulmonar que ha permanecido estable. A pesar de su valor predictivo importante, los autoanticuerpos característicos de la ES no son biomarcadores precisos para establecer el pronóstico individual en un paciente concreto. No obstante, la evolución no ha sido larga y se requiere un seguimiento estrecho del paciente por la presencia de ATA y su posible repercusión clínica desfavorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2019)
2. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J and all. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov; 72(11):1747-55
3. Kayser C, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis: unanswered questions. *Front Immunol* 2015; 6: 167.
4. Khanh TH, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2003; 5(2): 80–93.
5. Dick T, Mierau R, Bartz-Bazzanella P, Alavi M, Stoyanova-Scholz M, Kindler J, Genth E. Coexistence of antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2002 Feb; 61(2):121-7.
6. Vázquez-Abad D, Rothfield NF. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Int Rev Immunol.* 1995;12(2-4):145-57.
7. Pollard KM, Reimer G, Tan EM. Autoantibodies in scleroderma. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7 (suppl 3): S57–62.
8. ICAP International Consensus on ANA patterns, <https://www.anapatterns.org>; 2019 [consultada el 04 de febrero de 2019].
9. Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T et al.: Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1074-84.
10. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L et al.: Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754-63.
11. Heijnen IA, Foocharoen C, Bannert B and all. Clinical significance of coexisting antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis: a EUSTAR group-based study. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31(2 Suppl 76):96-102

Figura 1. Patrón de ANA similar a ADN topoisomerasa I (AC-29), dilución 1/80

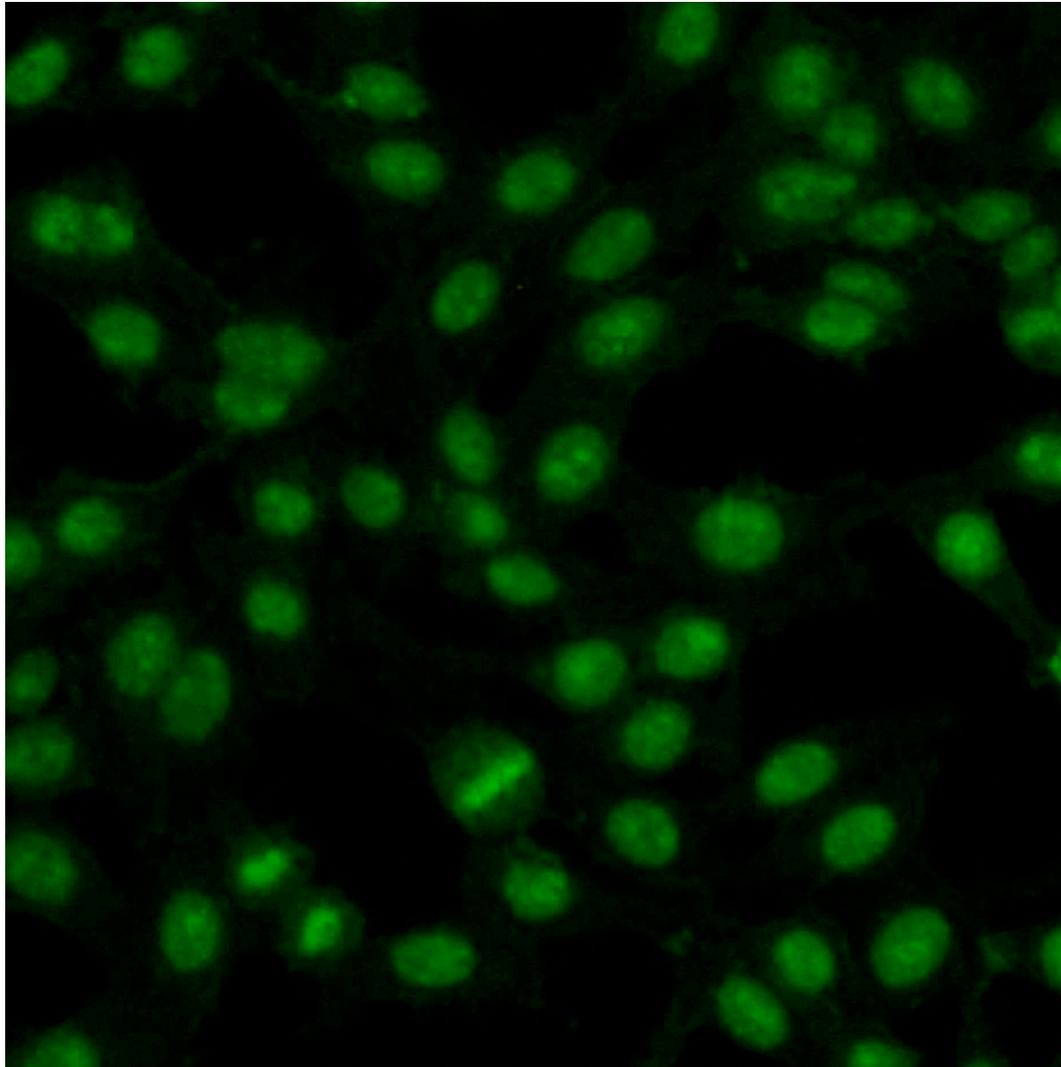
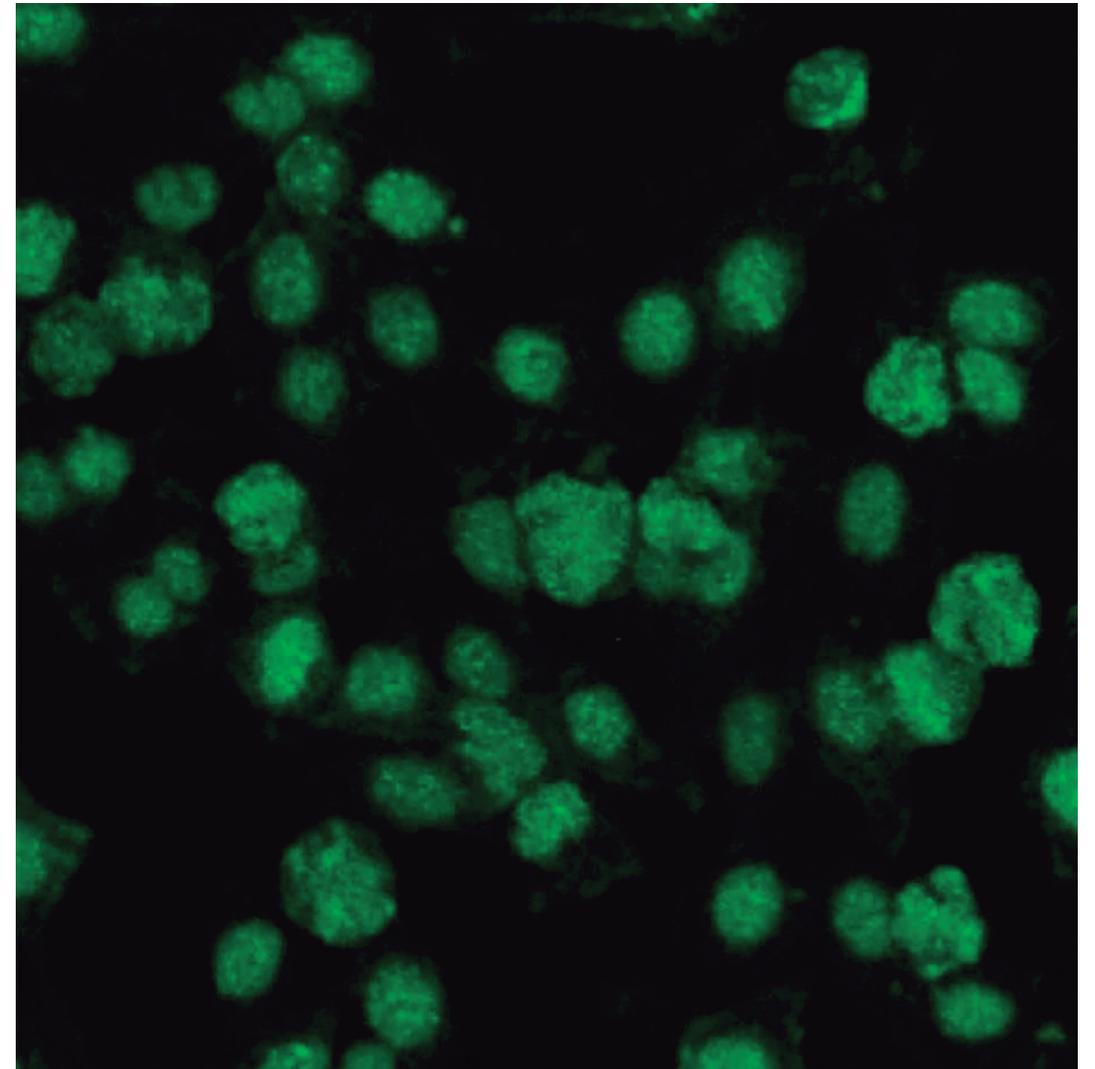


Figura 2. Patrón mixto similar a ADN topoisomerasa I (AC-29) y centromérico (AC-3), dilución 1/320



7.- Nº: 0091

PACIENTE CON POLIRRADICULONEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA (CIDP) Y ANTICUERPOS ANTI-NEUROFASCINA 155

Alserawan de Lamo, Leticia¹; Franco Leyva, Teresa²; Baucells de la Peña, Andrés³; Juárez, Cándido⁴; Querol, Luis⁵; Martínez Martínez, Laura⁶

1. Graduada en Farmacia. Residente 2º año de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
2. Graduada en Medicina. Residente 1er año de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
3. Licenciado en Medicina. Residente 4º año de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
4. Licenciado en Química, PhD. Jefe de Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
5. Licenciado en Medicina, PhD. F.E.A. Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
6. Licenciada en Biología, PhD. F.E.A. Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Autora de correspondencia: lmartinezma@santpau.cat

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 58 años que comenzó en agosto de 2007 con parestesias en ambas manos. A partir de entonces sufrió otros dos episodios caracterizados por debilidad y temblor en las extremidades distales, provocándole una inestabilidad marcada que le impedía caminar. A estos síntomas se le suman una atrofia en las manos progresiva, debilidad facial bilateral e incluso afectación en la sensibilidad de la cara y la lengua. El paciente cumplía criterios clínicos y electrofisiológicos de Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica y fue tratado con diversas terapias como Metotrexato, Azatioprina, Corticoides a dosis altas e inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) sin conseguir mejoría clínica notable con ninguna de ellas. A partir del último brote se encontraba relativamente estable hasta que en el último año empeoró bruscamente y recibió diversos tratamientos sin conseguir mejoría alguna, de manera que el paciente fue derivado a nuestro hospital en febrero de 2018 para realizar una valoración neurológica ampliada, un estudio inmunológico, establecer un diagnóstico definitivo y explorar otras opciones terapéuticas.

En el estudio inmunológico se detectaron anticuerpos frente a la proteína Neurofascina-155 del paranodo de Ranvier mediante inmunocitoquímica sobre células HEK transfectadas, y se realizó el tipaje del HLA-DRB1 para establecer su posible asociación. Además se halló un patrón caracterís-

tico por inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre cerebelo de mono que marcaba el citoplasma de las células de Purkinje.

Ante estos resultados el diagnóstico de CIDP quedó establecido. Siguiendo la experiencia de nuestro centro, se prescribieron ciclos de plasmaféresis y Rituximab y el paciente inició una notable mejoría clínica hasta la fecha.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración neurológica:

El paciente presentaba debilidad distal en manos (4/5) con atrofia marcada, y debilidad distal en pies (flexión dorsal de 0/5 y plantar de 3/5) con la función proximal tanto de extremidades superiores como inferiores normal. También presentaba apalestesia en tobillos y manos, y temblor de acción bilateral a 5-6 Hz.

En el electromiograma se observaron latencias distales muy alargadas y velocidades de conducción bajas, con caídas de amplitud significativas y cierta denervación sobre todo distal.

Estudio inmunológico:

Los niveles de inmunoglobulinas en suero del paciente se encontraban dentro de los rangos normales y los niveles de complemento ligeramente bajos (C3: 69.30 mg/dl). Al tratarse de una neuropatía periférica se realizó un proteinograma y una inmunofijación en suero sin ningún hallazgo significativo.

Se realizó un *screening* en el suero del paciente para la detección de anticuerpos IgM anti antígeno glicoproteico asociado a mielina (MAG) y anticuerpos de clase IgG e IgM anti-gangliósidos (GM1, asialo-GM1, GD1b, GM2, GT1b, GQ1b, GM3, GD3 y sulfátido) resultando negativo para todas las especificidades. Se analizó también la presencia de anticuerpos contra antígenos paraneoplásicos mediante IFI e inmunoblot. El inmunoblot no mostró ninguna especificidad, sin embargo la IFI sobre cerebro y cerebelo de mono mostró un patrón característico sobre el citoplasma de las células de Purkinje (**Figura 1**).

Para determinar la presencia de anticuerpos contra proteínas del nodo de Ranvier, se realizó una inmunocitoquímica sobre células HEK transfectadas en nuestro centro con las proteínas Contactina-1 (CNTN1), Neurofascina-140 (NF140), Neurofascina-155 (NF155) y Neurofascina-186 (NF186), hallándose reactividad frente la NF155 (**Figura 2**).

Como estudio complementario realizamos el tipaje del HLA-DRB1 ya que recientemente hemos descrito una fuerte asociación entre HLA-DRB1*15 y CIDP NF155 positiva (1). El paciente presentaba el alelo HLA-DRB1*15:01.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Síndrome de Guillain Barré.

Polirradiculoneuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP).

Neuropatía asociada a Gammopatía Monoclonal de Significado Incierto (MGUS).

Neuropatía desmielinizante genética (Charcot-Marie-Tooth).

JUICIO CLÍNICO

CIDP causada por anticuerpos anti-NF155.

COMENTARIO FINAL

Dentro de las Neuropatías Inflamatorias Crónicas se encuentra la CIDP, una enfermedad autoinmunitaria muy heterogénea, que afecta a los nervios periféricos y que se diagnostica principalmente por criterios clínicos y electrofisiológicos (2).

Diferentes anticuerpos dirigidos contra proteínas del nodo de Ranvier han sido identificados en CIDP (CNTN1, CASPR1, NF140, NF155 y NF186) y definen subgrupos de pacientes con características clínicas comunes. La NF155 es una proteína de adhesión axoglial con una función importante en la conducción nerviosa ya que interviene en la compartimentalización de los canales de sodio y potasio dependientes de voltaje (2). Los pacientes con anticuerpos frente NF155 muestran predominio de debilidad distal, ataxia y temblor de baja frecuencia (2 y 3). Además, en su gran mayoría se trata de anticuerpos de la subclase IgG4, lo que explicaría su menor respuesta a las IGIV e inmunosupresores convencionales (4), y sin embargo, su mejor respuesta a las terapias deplectoras de células B como el Rituximab, según aporta la experiencia de nuestro centro.

La presencia de estos anticuerpos en nuestro paciente explicaba perfectamente la clínica y la resistencia a los tratamientos administrados, así como la mejoría notable que experimentó tras ciclos de plasmaféresis y la administración de Rituximab. Así pues, es importante destacar la importancia del hallazgo de anticuerpos específicos en CIDP por sus implicaciones tanto diagnósticas como terapéuticas.

Finalmente, conviene señalar que la IFI sobre cerebelo de mono mostró un patrón de tinción citoplasmático sobre las células de Purkinje por lo que la proponemos como una gran herramienta de *screening* de estos anticuerpos al ser una técnica ampliamente utilizada por los laboratorios de

Inmunología. En todo caso esta reactividad debe de ser siempre confirmada por inmunocitoquímica en células HEK transfectadas con NF155.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Martínez et al. Anti-NF155 chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy strongly associates to HLA-DRB15. *Journal of Neuroinflammation* (2017) 14:224.
2. Querol et al. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications. *Nature Reviews* (2017) 13:533-546.
3. Mathey EK et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2015) 86:973-985.
4. Querol et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIG. *Neurology* (2014) 82:879-886.

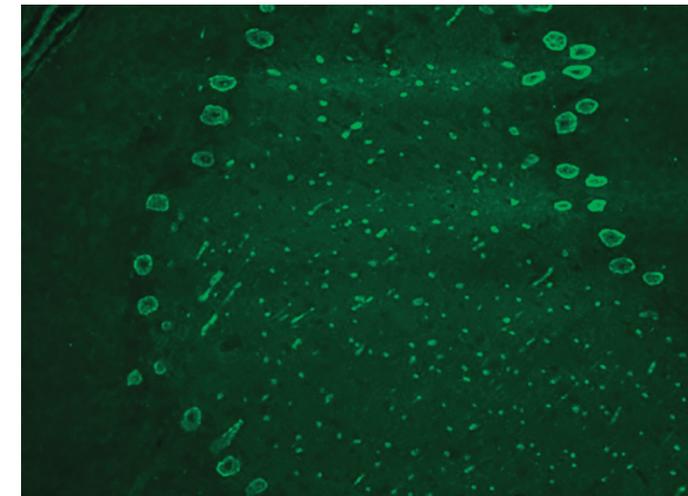


Figura 1: IFI sobre cerebro y cerebelo de mono (INOVA Dx). Se observa un patrón positivo para el citoplasma de las células de Purkinje.

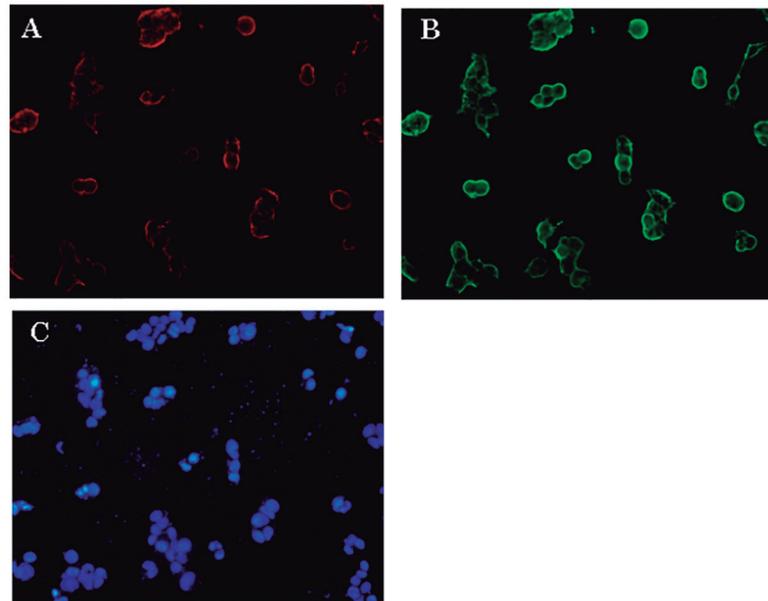


Figura 2: Inmunocitoquímica positiva del suero del paciente sobre células HEK transfectadas con NF155 (A, fluorescencia roja), con co-localización con un anticuerpo comercial anti-NF155 (B, fluorescencia verde), y nucleos celulares (C, DAPI). Transfectantes obtenidas en el laboratorio del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

8.- Nº: 0096

MIOPATÍA INFLAMATORIA Y ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI PM-SCL

Agulló Roca Cristina¹, Aparicio Hernández M^a Belén², Manzano Canabal M^a Guadalupe³, Gómez-Lechón Quirós Luis⁴, Hidalgo Calleja Cristina⁵

1. Licenciada en Biología. Residente 3 Bioquímica Clínica. Servicio Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.
2. Dra. en Medicina y Cirugía. Facultativa Especialista en Bioquímica Clínica. Área Autoinmunidad. Servicio Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.
3. Licenciada en Medicina y Cirugía. Facultativa Especialista en Reumatología. Servicio Reumatología Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.
4. Licenciado en Medicina y Cirugía. Residente 3 Reumatología. Servicio Reumatología Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.
5. Licenciada en Medicina y Cirugía. Facultativa Especialista en Reumatología. Servicio Reumatología Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.

Autora de correspondencia: cagullo@saludcastillayleon.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 83 años de edad, que acude a la Unidad de Atención Inmediata (UCAI) de nuestro hospital en Julio de 2014 por presentar un dolor espontáneo en fosa lumbar derecha de poca duración, punzante sin irradiación, acompañado de sensación de “pesadez” en zona lumbar baja, mantenido en el tiempo y refiriendo una sensación de distensión en el abdomen. No describe debilidad en extremidades ni claudicación.

No presenta patología cardiopulmonar conocida, ni hipertensión, ni Diabetes Mellitus, dislipemia. Síndrome de túnel carpiano bilateral pendiente de intervención quirúrgica en seguimiento por reumatología, flebitis en pierna izquierda. Sin alergias conocidas.

Desde hace un año nota parestesias en los pulpejos de los dedos de ambas manos, (valorada por el servicio de reumatología que solicitó un estudio electromiográfico (EMG) siendo diagnosticada de síndrome de túnel carpiano bilateral de moderada-grave intensidad). Presenta un fenómeno de Raynaud. No tiene artralgias ni artritis, debilidad para elevar brazo izquierdo. No refiere dolor mecánico ni inflamatorio de columna. No ojo seco, ni boca seca. Refiere expectoración pulmonar blanquecina. No disnea.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

EXPLORACIÓN FÍSICA: tensión arterial (TA): 139/80 mmHg; frecuencia cardíaca (FC): 77 por minuto; T^o: 35.7°C; Saturación de O₂: 97 %; peso: 57 kg; talla: 1.60 m. Buen estado general. Normocoloración de piel y mucosas. Eupneica. No lesiones en piel. Tórax: auscultación cardíaca: tonos cardiacos regulares, sin soplos; auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado. Abdomen: globuloso, blando, no doloroso. Sin masas ni visceromegalias. Extremidades: sin edema ni signos de trombosis venosa profunda. Dactilitis con hiperqueratosis palmar de predominio en regiones laterales de los dedos, “manos de mecánico”.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA: tono, sensibilidad y reflejos osteotendinosos normales. Discreta pérdida de fuerza en extremidades superiores. No fasciculaciones.

ESTUDIO NEUROMUSCULAR (ENM): estudio compatible con miopatía axial. Afectación sobre todo de musculatura paravertebral dorsal y deltoides.

BIOPSIA MUSCULAR: miopatía inflamatoria leve endo y perimisial.

ANALÍTICA: Hb 13g/dL, leucocitos 83301/μL, plaquetas 248.00010/μL. Vsg 23mm. Coagulación normal. Glucosa (no preprandial): 110mg/dL, función renal, iones, perfil hepático normal. LDH 450U/L. CK 478 U/L. Sistemático de orina normal.

AUTOINMUNIDAD: Ac. Antinucleares (ANAs): positivos. El estudio de inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células HEp-2: Patrón nucleolar homogéneo (título1/160) (**Figura 1**), Ac. Anti-nDNA: negativo, ENAs individuales (quimioluminiscencia) negativos. Inmunoblot cribado de miopatías Ac. Anti PM-Scl75: negativo y Ac. Anti PM-Scl100: positivo (**Figura 2**).

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX: Opacidades mal definidas en llingula; aumento densidad con broncograma aéreo en región retrocardíaca que sugiere atelectasia.

TAC TORÁCICO-ABDOMINAL: Parénquima pulmonar a nivel de lóbulo medio (LM), llingula y más discreta en ambos lóbulos inferiores se visualizan opacidades reticulares de predominio periférico con bronquiolectasias asociadas y discretas áreas de aumento densidad en vidrio deslustrado, que sugieren Enfermedad Pulmonar Intersticial difusa (EPID) (**Figura 3**).

PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS: Estudio de la transferencia de CO compatible con descenso leve.

ECOCARDIOGRAMA: normal

SEROLOGÍAS: negativa (Hepatitis B, Toxoplasma, VIH, y Hepatitis C negativos).

TRÁNSITO ESÓFAGO GÁSTRICO: Hernia hiatal y reflujo gastroesofágico.

CAPILAROSCOPIA. Elevada presencia de dilataciones y megacapilares con imágenes cerebriformes y arboriformes con aisladas hemorragias sin ausencias, tortuosidades ni otros datos sobreañadidos. Patrón capilaroscópico activo de Cutolo, lento de Maricq (**Figura 4**).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los ANAs positivos con patrón nucleolar mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) en HEp-2, junto con las manifestaciones clínicas, pueden sugerir una pre-esclerodermia.

Los resultados de la biopsia muscular, la ENM y las manifestaciones clínicas de debilidad muscular o astenia, sugieren una miopatía inflamatoria, se sospecha un cuadro clínico de Dermatomiositis y Polimiositis (PM/DM).

Los Autoanticuerpos anti-PM/Scl, sugieren el diagnóstico de PM/DM, síndrome de Overlap y/o Esclerosis Sistémica (ES).

La radiografía y el TAC torácico sugieren una EPID.

Las lesiones hiperqueratósicas de las manos, el síndrome de Raynaud, la EPID y la presencia de megacapilares y dilataciones en la capilaroscopia orientarían a un síndrome Antisintetasa.

JUICIO CLÍNICO

Miopatía inflamatoria con neumopatía intersticial difusa (EPID).

COMENTARIO FINAL

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) o miositis son un conjunto heterogéneo de enfermedades autoinmunes. Los autoanticuerpos específicos de miositis (MSA) son: Anti-SRP, anti-MDA-5, Anti-Mi2, anti-aminoacil-tRNA sintetasa. Los autoanticuerpos asociados a miositis (MAA) son: ANA, Anti-Ro/SSA, Anti-PM-Scl, Anti-KU, Anti-U2 snRNP.

Los síndromes antisintetasas (anti-ARSS) son un tipo de miositis autoinmune. Los anticuerpos presentes en el síndrome antisintetasa son Anti-Jo1, Anti-PL7, Anti-PL12, Anti-OJ, Anti-EJ, Anti-KS, Anti-Zo, Anti-SC, Anti-JS y Anti-YR van dirigidos contra las enzimas anti-aminoacil-tRNA sintetasa.

Las manifestaciones clínicas que presentan estos pacientes son:

- Miopatía autoinmune
- Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)
- Artritis
- Fenómeno de Raynaud
- Fiebre
- “Manos de mecánico” (lesiones hiperqueratósicas localizadas predominantemente en la región lateral y palmar de los dedos afectados).

Los criterios diagnósticos propuestos por Solomon para el diagnóstico de los síndromes antisintetasas requiere la presencia de un criterio mayor y 2 criterios menores:

Criterios mayores:

- Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)
- Polimiositis o Dermatomiositis

Criterios menores:

- Artritis
- Fenómeno de Raynaud
- Manos de mecánico

En este caso no encontramos la presencia de anticuerpos antisintetasa (AcAs) positivos asociados, pero el cumplimiento de 2 criterios mayores y 4 menores podrían sugerir el diagnóstico clínico de un síndrome antisintetasa en la paciente.

Por otra parte, la presencia de anticuerpos anti-PM-Scl (anticuerpos contra el PM-Scl75 y PM-Scl100) presentes en nuestra paciente, están asociados con un mayor riesgo de fibrosis pulmonar y ulceración digital. Estos anticuerpos se encuentran en aproximadamente el 8% de los pacientes que tienen el fenotipo de superposición de PM/ES, que típicamente consiste en manifestaciones cutáneas de Esclerosis Sistémica, junto con características clínicas similares a las observadas en pacientes con anticuerpos antisintetasa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robert W. Hallowell, Dana P. Ascherman, Sonye K. Danoff. Pulmonary Manifestations of Poly-myositis/Dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014 Apr; 35(2):239-48
2. Andrew L. Mammen. Autoimmune Myopathies. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22(6):1852–1870.
3. Joshua Solomon, Jeffrey J. Swigris, Kevin K. Brown. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol*. 2011 February ; 37(1): 100–109.
4. Markus Gutsche, MD*, Glenn D. Rosen, MD*, and Jeffrey J. Swigris, DO, MS. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease. *Curr Respir Care Rep*. ; 1: 224–232.
5. I. E. Lundberg, F. W. Miller, A. Tjärnlund y M. Bottai. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med* 2016; 280: 39–51.
6. Leah J. Witt, James J. Curran, Mary E. Streck. The Diagnosis and treatment of Antisynthetase Syndrome. *Clin Pulm Med* 2016; 23:218-226.

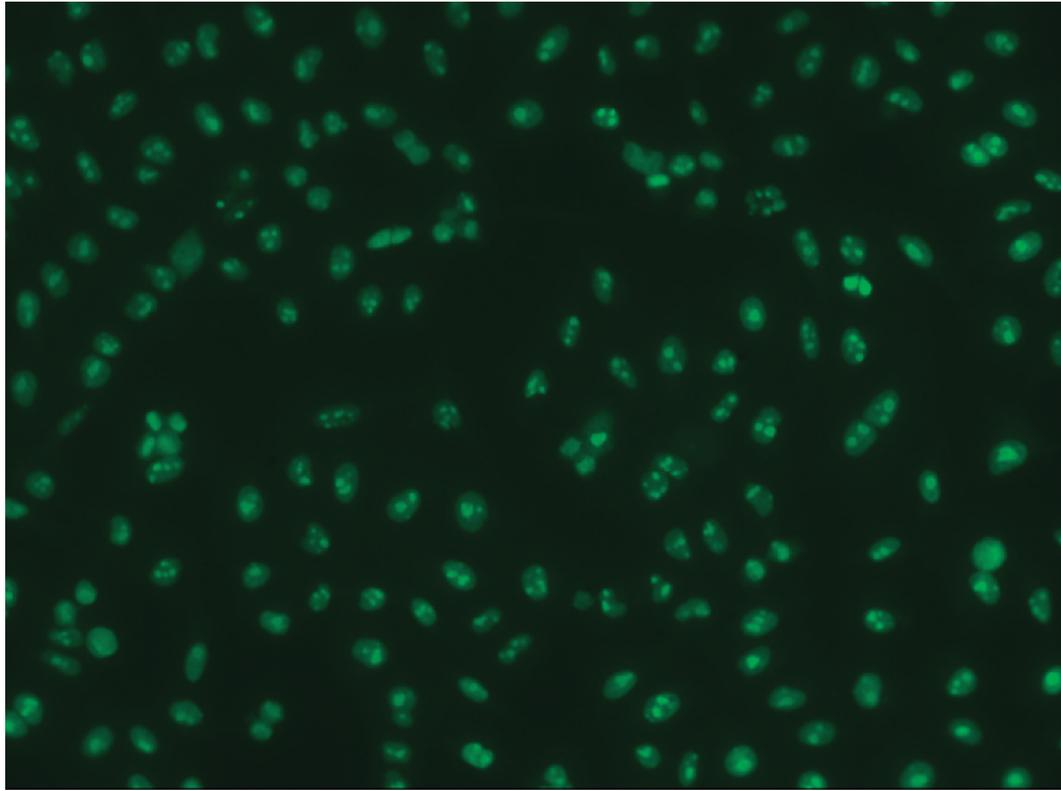


Figura 1: IFI (Inmunofluorescencia Indirecta) células HEp-2. patrón nucleolar homogéneo.

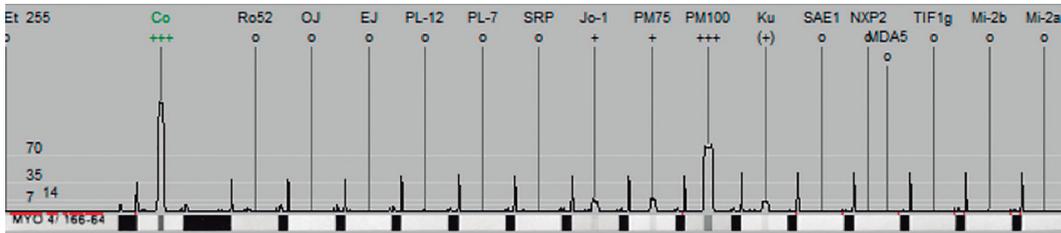


Figura 2: Inmunoblot. Cribado de miositis. Banda positiva en Ac Anti PM-Scl100.

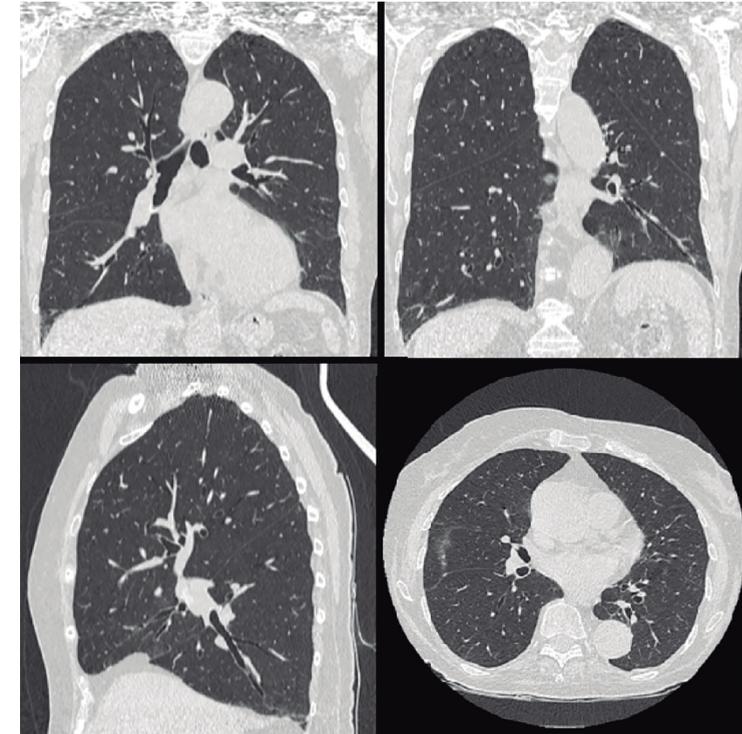


Figura 3. TAC torácico-abdominal: bronquiectasias bilaterales, de predominio en LM y ambos lóbulos inferiores, mínima reticulación y discretas áreas con aumento de densidad en “vidrio deslustrado” a nivel bibasal con bronquiolectasias.



Figura 4. Dilataciones y megacapilares observados en la capilaroscopia.

9.- Nº: 0133

DERMATOSIS AMPOLLAR IGA LINEAL

Villegas-Romero I¹, de la Varga-Martínez Raquel², San José Miriam³, Jiménez-Gallo David⁴, Linares-Barrios Mario⁵, Rodríguez Carmen⁶

1. Licenciada en Medicina. Residente de 3º año de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.

2. Licenciada en Biología. FEA de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.

3. Licenciada en Biología. Residente de 2º año de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.

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

5. Doctor en Medicina. FEA de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. HUPM, Cádiz.

6. Doctora en Medicina. FEA de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.

Autora de correspondencia: raqueldelavarga@hotmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una niña de 3 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, acudió a urgencias por aparición de vesículas pruriginosas desde hace dos semanas de evolución que se habían iniciado en la región perioral con generalización progresiva y afectación genital. En la anamnesis por aparatos y sistemas no destacó ninguna otra sintomatología asociada, ni relación con agente causal infeccioso o farmacológico, presentando en todo momento buen estado general sin fiebre.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la exploración física mostró vesículas y ampollas de contenido claro agrupadas, algunas de ellas, con erosiones y costras serohemáticas, localizadas en tronco, raíces de extremidades, zona periocular, perioral y genital (**Figura 1A, C**). El signo de Nikolsky, caracterizado por el levantamiento o desprendimiento de la epidermis, fue negativo.

En el estudio de autoinmunidad, destacó la presencia de un patrón de membrana basal epidérmica

sobre esófago de mono (AESKU) a título 1/80 de isotipo IgA mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) (**Figura 2A**). La IFI sobre células transfectadas que expresan las proteínas Desmogleina 1 y 3 de los desmosomas y las proteínas BP180 y BP230 de los hemidesmosomas (Euroimmun) fue negativa. Los anticuerpos (Ac) anti-endomisio (IgA e IgG) (AESKU), anti-transglutaminasa (IgA e IgG), y anti-gliadina deamidada (IgA) (INOVA, Werfen) fueron negativos. La paciente presentaba el alelo HLA-B*08.

El estudio analítico en sangre incluyendo el hemograma, la bioquímica y la coagulación fueron normales. La serología de VHB, VHC, VIH, CMV y VEB fue negativa. Y respecto al VVZ ya estaba inmunizada.

La biopsia de piel en la tinción de hematoxilina y eosina, mostró una ampolla subepidérmica y un infiltrado inflamatorio mixto de neutrófilos y eosinófilos. El estudio de inmunofluorescencia directa en la biopsia de piel perilesional demostró la presencia de depósitos lineales de IgA en la membrana basal epidérmica (**Figura 2B**).

La paciente fue tratada con dapsona 0,5-2mg/kg/día, corticoides tópicos y fomentos con permanganato potásico 1:20000, consiguiendo una respuesta mantenida con dosis plenas de dapsona (**Figura 1B, D**). Un año después del diagnóstico, las lesiones habían remitido y los Ac anti-epidérmicos se habían negativizado.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial para las enfermedades ampollas adquiridas de la infancia incluye:

Infecciosa: bacterianas (impétigo), virales (varicela, enterovirus, herpes).

Inflamatoria: prurigo, miliaria, dermatitis de contacto, erupción medicamentosa, eritema multiforme, necrolisis epidérmica tóxica, mastocitosis, dermatosis fotosensibles, psoriasis pustulosa y acropustulosis de la infancia.

Agentes físicos: fricción, quemaduras, radiación o irritantes químicos.

Autoinmune: dermatosis IgA lineal, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, penfigoide ampollar, pénfigo foliáceo, lupus eritematoso ampollar y epidermolisis ampollar adquirida.

La paciente fue diagnóstica de dermatosis ampollar por depósitos de IgA lineal tras correlacionar la historia clínica, exploración física (ampollas tensas agrupadas en forma de “corona de joyas” o “collar de perlas”), estudio histopatológico (ampolla subepidérmica y depósitos lineales de IgA en la membrana basal) y de autoinmunidad (presencia de Ac IgA con patrón de membrana basal epidérmica).

mica y ausencia de Ac específicos de enfermedad celiaca).

JUICIO CLÍNICO

Dermatitis ampollar por depósitos de IgA lineal.

COMENTARIO FINAL

La dermatitis ampollar IgA lineal (DAL), también conocida como dermatitis IgA lineal, es una enfermedad autoinmune vesículo-ampollar subepidérmica relativamente rara que puede ocurrir tanto en niños de entre 6 meses y 6 años, como en adultos de entre 40 a 60 años, con un leve predominio en las mujeres. En los niños, la enfermedad se conoce como enfermedad ampollar crónica de la infancia y tiende a tener un aspecto clínico distinto pero la patogénesis subyacente de la enfermedad sigue siendo la misma. En la forma adulta de la enfermedad es muy frecuente que tenga una etiología inducida por fármacos como vancomicina, diclofenac, piroxicam, naproxeno, captopril, penicilina y sus derivados, aunque también puede ser idiopática o desencadenada por enfermedades inflamatorias intestinales (1, 2).

La DAL se caracteriza por presentar en la circulación anticuerpos IgA contra la zona basal de la membrana basal dirigidos frente a múltiples blancos antigénicos, entre ellos: las proteínas de 97 kDa (LABD97) y 120 kDa (LAD1) que son producto de la proteólisis del antígeno transmembrana BP180 específico de los penfigoides, su porción extracelular compuesta por un dominio no colágeno (NC16A), el BP230 y el colágeno VII (2-4).

La DAL en niños tiene una presentación clínica clásica que incluye lesiones eritematosas anulares con un anillo de vesículas, comúnmente conocida como “corona de joyas” o “collar de perlas”. Las lesiones ocurren con más frecuencia en el abdomen, la parte baja de la espalda, los muslos, el área de la ingle y alrededor de los ojos y la boca. La “corona de joyas” o “collar de perlas” se observa con menos frecuencia en la forma adulta. La presencia del alelo HLA-B*08 se ha relacionado con un inicio más temprano de la enfermedad (1, 2).

En adultos puede tener una presentación variada y pueden presentar ampollas tensas y dispersas sobre un fondo de piel no inflamada, mientras que otros pueden desarrollar un aspecto más herpetiforme con eritema prominente debajo de las vesículas o ampollas. Las lesiones suelen tener una distribución generalizada y suelen afectar el tronco y las extremidades, pero también pueden afectar el cuero cabelludo, el área genital o la cara (1, 2).

La enfermedad responde al tratamiento con dapsona y puede observarse una mejoría dentro de los 2 a 3 días posteriores al inicio del tratamiento. Por lo general, tiene buen pronóstico y es una entidad benigna y autolimitada que autoinvoluciona en 4 años (1-10 años), no más allá de la pubertad (1).

En conclusión, presentamos un caso de una niña de 3 años con dermatitis ampollar IgA lineal o dermatitis IgA lineal que en niños se conoce como enfermedad ampollar crónica de la infancia con respuesta exitosa a la dapsona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernett CN, Rosario-Collazo JA. (2018). “Linear IGA Dermatitis”. StatPearls [Internet].
2. Venning V. (2011). “Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis”. *Dermatol Clin.* **29**: 453-458.
3. Zone JJ, Taylor TB, Meyer LJ, *et al.* (1998). “The 97 KDa Linear IgA Bullous Disease Antigen Is Identical to a Portion of the Extracellular Domain of the 180 kDa Bullous Pemphigoid Antigen, BPAg2”. *The Journal of Investigative Dermatology.* **110**: 207-210.
4. Ishiko A, Shimizu H, Masunaga T, *et al.* (1996). “97-kDa Linear IgA Bullous Dermatitis (LAD) Antigen Localizes to the Lamina Lucida of the Epidermal Basement Membrane”. *The Journal of Investigative Dermatology.* **106**: 739-743.

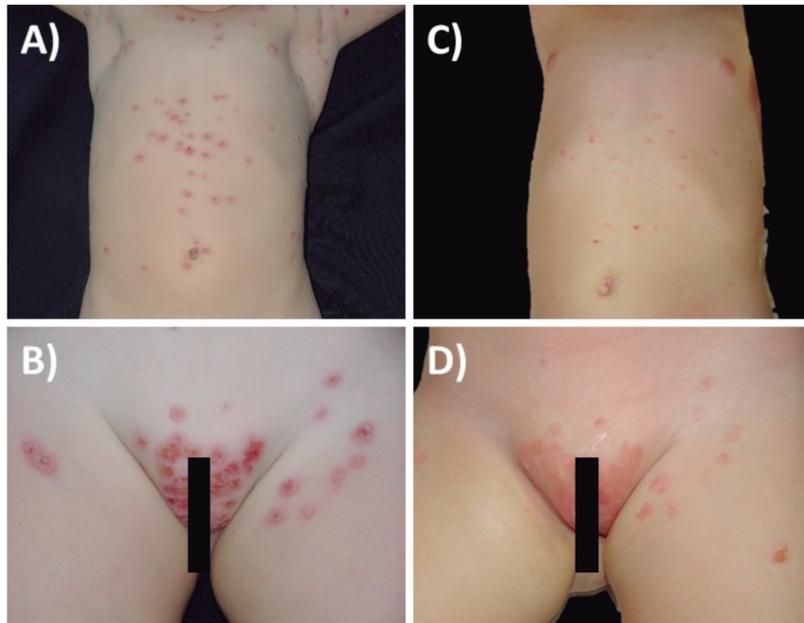


Figura 1. Imágenes clínicas. A y B) Ampollas tensas agrupadas en forma de “corona de joyas” o “collar de perlas” en (A) pecho y (B) zona genital. C y D) Tras el tratamiento con dapsona, corticoides tópicos y curas locales con permanganato potásico, se observa una mejoría clínica en las ampollas del pecho (C) y zona genital (D).

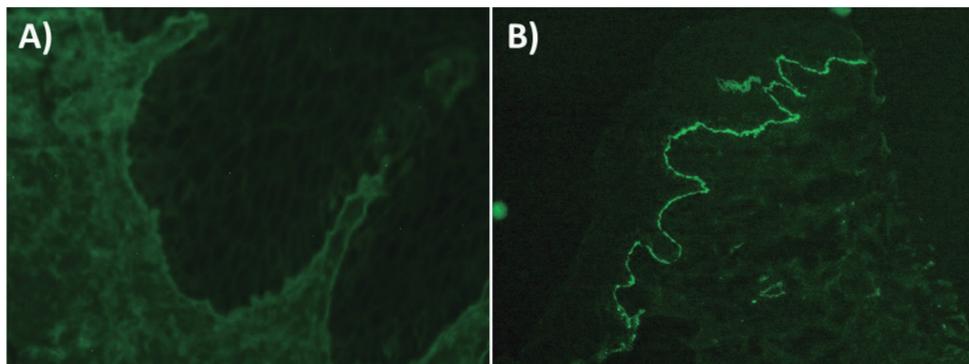


Figura 2. A) IFI sobre esófago de mono observándose un patrón de membrana basal epidérmica a título 1/80 de isotipo IgA. B) Inmunofluorescencia directa en la biopsia de piel perilesional con depósitos lineales de IgA en la membrana basal epidérmica.

10.- Nº: 0134

USTEKINUMAB COMO TRATAMIENTO EXITOSO EN LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO

Collantes-Rodríguez Cristina¹, de la Varga-Martínez Raquel², Jiménez-Gallo David³, Linares-Barrios Mario⁴

1. Licenciada en Medicina. Residente de 4º año de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.

2. Licenciada en Biología. FEA de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.

3. Doctor en Medicina. FEA de Dermatología, UGC de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología. HUPM, Cádiz.

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

Autora de correspondencia: raqueldelavarga@hotmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO.

Se trata de un varón de 70 años que refiere una historia de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) durante los últimos 30 años. No cumple criterios diagnósticos para lupus eritematoso sistémico (LES) según la clasificación SLICC 2012 “*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*”.

El paciente fue tratado previamente con hidroxicloroquina, metotrexato, rituximab, micofenolato mofetilo, ciclosporina, metilprednisolona intravenosa y ciclofosfamida intravenosa. Todas estas terapias fueron discontinuadas debido a nuevos inicios de lesiones. Finalmente, se inició tratamiento con ustekinumab subcutáneo a una dosis de 90 mg cada 8 semanas, sin infusión intravenosa previa.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En el examen físico se observaron múltiples lesiones anulares eritematosas psoriasiformes y placas infiltradas en la espalda, el pecho, la cara y las extremidades (**Figura 1 A y B**). La mucosa oral, de plantas de los pies y palmas de las manos no estaban afectadas. Todas las biopsias de piel fueron compatibles con LECS.

En el estudio de autoinmunidad, destacó la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) positivos

a título 1/320 con patrón granular AC-4. Mediante técnicas de dot-blot con antígenos recombinantes se detectaron en el suero del paciente anticuerpos (Ac) anti-Ro/SSA de 52 y 60 kDa. El resto del estudio analítico fue normal.

Las lesiones cutáneas comenzaron a mejorar un mes después de la primera inyección de ustekinumab. En el último seguimiento, el paciente recibió tratamiento durante 16 meses con una dosis bimestral de 90 mg de ustekinumab, consiguiendo remisión de las lesiones en el 90% del área afectada. Desde entonces, no se han producido brotes graves, aunque continúan apareciendo placas dispersas en áreas fotoexpuestas (**Figura 1 C y D**). No se han producido efectos secundarios o eventos adversos del tratamiento con ustekinumab.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

El diagnóstico diferencial para el LECS incluye la dermatomiositis, linfoma cutáneo de células T, tiña corporal, eritema anular centrífugo, eritema *gyratum repens*, erupción medicamentosa fotoliquenoide, granuloma anular y pénfigo foliáceo. Muchas de estas lesiones tienen un aspecto similar y a menudo se requiere examen histológico para discriminarlas.

El lupus eritematoso cutáneo (LEC) se clasifica, en función de las características clínicas, de su evolución y del tipo de cambios histológicos, como: agudo, subagudo y crónico. En el paciente descrito, se realizó un diagnóstico de LEC subagudo tras correlacionar la historia clínica, estudio dermatopatológico (biopsia cutánea compatible) y de autoinmunidad (presencia de ANA con especificidad anti-Ro/SSA) (1).

JUICIO CLÍNICO.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo tratado con éxito con ustekinumab.

COMENTARIO FINAL.

LEC subagudo (LECS) es una enfermedad heterogénea en la que intervienen factores inmunológicos, factores genéticos, radiación ultravioleta (UV), autoAc anti-Ro/SSA (más del 80% de los pacientes con SCLÉ tienen positividad anti-Ro/SSA) y fotosensibilidad. Sin embargo, su fisiopatología no está completamente aclarada (2).

La apoptosis de los queratinocitos y la eliminación deficiente de las células apoptóticas parecen

ser importantes en el desarrollo del LECS. Además, los queratinocitos en el LECS sobreexpresan proteínas pro-apoptóticas como Fas (CD95) y TRAIL-1, entre otros, haciéndose más susceptibles a la apoptosis. La radiación UV induce a los queratinocitos a liberar IL-1, TNF- α y otras citoquinas pro-inflamatorias, las cuales provocan el reclutamiento y la activación de distintos miembros del sistema inmunitario innato y adaptativo tales como células dendríticas, neutrófilos y linfocitos Th1, Th17 y T citotóxicos, que a su vez liberan IFN- γ y que, globalmente, promueven la inflamación y la apoptosis de los queratinocitos (2).

Estudios recientes han apuntado al eje IL-23/IL-17 en la patogenia del LECS. Se ha sugerido que el ambiente inflamatorio en el LES es propenso a estimular células Th1 y Th17 (2, 3, 4). De hecho, se ha observado un aumento sérico de IL-12, IL-6 e IL-23 en pacientes con LES (3). La IL-23 activa y promueve el mantenimiento de las células Th17 y éstas producen IL-17A que retroalimenta el ciclo pro-inflamatorio.

Ustekinumab es un anticuerpo humano que se une a la subunidad p40 común en la IL-12 e IL-23 y está aprobado para el tratamiento de la psoriasis en placas, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn. También, un estudio reciente basado en un ensayo clínico en fase 2, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado ha informado sobre la eficacia y seguridad de ustekinumab en el LES en pacientes adultos (4). Sin embargo, escasamente se ha reportado el uso de inhibidores de la IL-12 y la IL-23 para el tratamiento del LECS grave; De Souza *et al.* (5) informaron un caso de LEC tratado con éxito con ustekinumab subcutáneo a una dosis de 45 mg. También, Varada *et al.* (6) comunicaron un total de 96 pacientes con coexistencia de psoriasis y LEC, que fueron tratados con agentes anti-TNF α , ustekinumab o abatacept, y concluyeron que ustekinumab podía ser un agente prometedor para los casos con psoriasis y LEC.

En conclusión, presentamos un caso de LECS grave refractario que responde a ustekinumab a una dosis de 90 mg cada 8 semanas, según la posología aprobada para la enfermedad de Crohn. Por lo tanto, sugerimos que ustekinumab podría ser una opción de tratamiento para pacientes con LECS que son refractarios a la terapia de primera línea (antimaláricos) y la terapia de segunda línea (metotrexato). Otra de las ventajas es que ustekinumab presenta un mejor perfil de seguridad que otros tratamientos utilizados en el LECS grave, tales como la talidomida.

BIBLIOGRAFÍA.

Szczęch J, Rutka M, Samotij D, *et al.* (2016). "Clinical characteristics of cutaneous lupus erythematosus". *Postepy Dermatol. Alergol.* **33**: 13-17.

Achtman JC, Werth VP. (2015). "Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus". *Arthritis Res Ther.* **17**: 182.

Tanasescu C, Balanescu E, Balanescu P, *et al.* (2010). "IL-17 in cutaneous lupus erythematosus". *Eur J Intern Med.* **21**: 202-207.

Van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, *et al.* (2018). "Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multi-centre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study". *Lancet.* **392**: 1330-1339.

De Souza A, Ali-Shaw T, Strober BE, *et al.* (2011). "Successful treatment of subacute lupus erythematosus with ustekinumab". *Arch Dermatol.* **147**: 896-898.

Varada S, Gottlieb AB, Merola JF, *et al.* (2015). "Treatment of coexistent psoriasis and lupus erythematosus". *J Am Acad Dermatol.* **72**: 253-260.

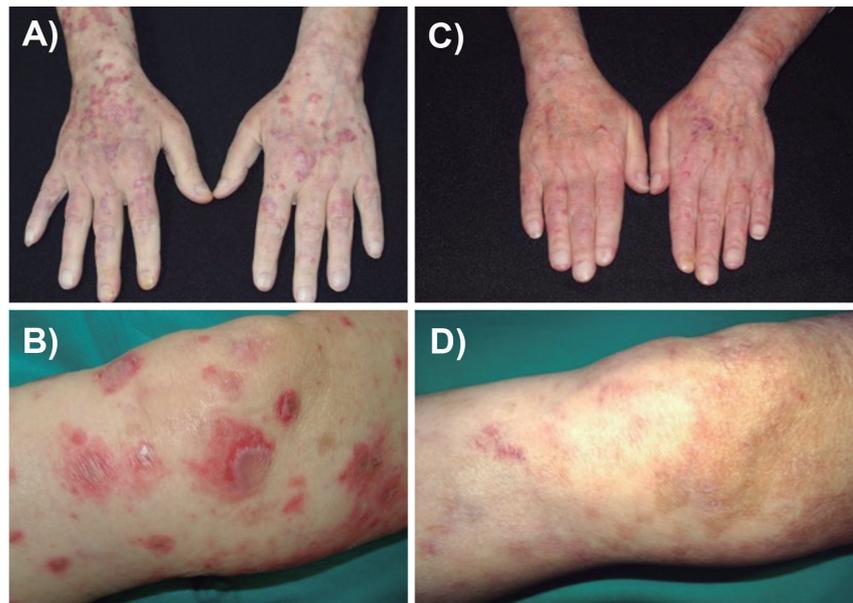


Figura 1. Imágenes clínicas. A y B) Placas de color rojo intenso en (A) dorso de manos y (B) extremidad inferior antes del tratamiento. C y D) Tras el tratamiento con ustekinumab, las placas están casi despejadas, persistiendo lesiones residuales hiperpigmentadas en extremidad inferior (D) y algunas placas activas en áreas fotoexpuestas en dorso de manos (C).

11.- Nº: 0144

ANTICUERPOS ANTI-SRP EN UNA PACIENTE CON AFECTACIÓN CARDÍACA Y SIN COMPROMISO MÚSCULO-ESQUELÉTICO

Fernández Velasco, José Ignacio¹, Tejada Velarde, Amalia², García-Hoz Jiménez, Carlota³, Roy Ariño, Miren Garbiñe⁴.

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

2. Licenciada en Bioquímica y Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

3. Doctora en Biología Molecular. Residente 3er año Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

4. Doctora en Medicina. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Autor de correspondencia: jfvelasco@salud.madrid.org

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 61 años no hipertensa, sin dislipemia ni diabetes, con antecedentes de crioglobulinemia y cirrosis hepática por virus C genotipo 1 (actualmente con carga viral negativa) en tratamiento recientemente suspendido con Interferón pegilado y Ribavirina. La paciente acude al Servicio de Urgencias hasta en tres ocasiones en el último mes por presentar secuencialmente: edema facial y acrocianosis, palpitations y disnea y, por último, disnea y dolor torácico, por lo que se decide su ingreso en el Servicio de Medicina Interna.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Durante la exploración física la paciente se muestra orientada, consciente y sin signos de focalidad neurológica, bien hidratada, sin fiebre, normotensa y con frecuencia cardíaca normal. Presenta leve hipoxemia, corazón rítmico y sin soplos, con detección de crepitantes bibasales. Destacan el fenómeno de Raynaud en el segundo y el tercer dedo de la mano izquierda y un leve aumento del perímetro abdominal sin ascitis. El abdomen se muestra blando, depresible y discretamente doloroso a la palpación en hipocondrio derecho, con leve hepatomegalia, pero sin signos de irritación peritoneal.

En el análisis bioquímico se obtuvieron los siguientes resultados: Glucosa 98 mg/dL [70-110], Creatinina 0,63 mg/dL [0,30-1,10], Sodio 130 mM/L [135-148], Potasio 3,2 mM/L [3,5-5,5], Cloro 101 mM/L [98-110], Calcio 7.0 mg/dL [8,7-10,3], Magnesio 2,49 mg/dL [1,40-2,40], Proteínas totales 5,5 g/dL [6,4-8,3], Bilirrubina total 0,87 mg/dL [0,20-1,20], AST/GOT 65 U/L [4-50], ALT/GPT 49 U/L [5-40], Creatinquinasa (CK) 85 U/L [26-140], Troponina I 2,7 ng/mL [0,0-0,5], Péptido Natriurético (BNP) 2553 pg/mL [100-500].

El estudio hematológico reveló las siguientes alteraciones: Hematíes $3,22 \times 10^6/\mu\text{L}$ [4,0-5,5], Hemoglobina 10,7 g/dL [12-16], Hematocrito 32,6% [36-47], VCM 101 fL [82-98], HCM 33,2 pg [27-31], Linfocitos $0,63 \times 10^3/\mu\text{L}$ [1,0-3,5] 7,42% [16-45], Neutrófilos 85,5% [42-74], Eosinófilos 0,34% [1-4]. No se evidenciaron alteraciones de la coagulación.

Las serologías fueron negativas para Brucella, Borrelia, VHB, Parvovirus B19, Chlamydia, Coxiella, Legionella, Treponema, Rickettsia y Toxoplasma. La viremia fue indetectable para VHC, CMV, VIH, virus respiratorios y virus neurotropos. Tanto los hemocultivos como el estudio microbiológico del líquido pericárdico fueron negativos.

El estudio inmunológico fue el siguiente: IgG 964 mg/dL [700-1600], IgA 98,3 mg/dL [70-400], IgM 55,6 mg/dL [40-230], Factor Reumatoide <20 UI/mL [0-40]. Crioglobulinas negativas. C3 78,5 mg/dL [90-180], C4 25,7 mg/dL [10-45], CH50 141 U/mL [100-250], Proteína C-Reactiva 1,2 mg/L [0,0-5,0]. La inmunofluorescencia indirecta sobre células HEp-2 (Euroimmun) evidenció un patrón punteado citoplasmático (**Figura 1A**). El estudio mediante *immunoblot* del perfil de miositis (Myositis Antigen Profile 3 IgG (Euroimmun)) destacó la positividad de los anticuerpos frente a la Partícula de Reconocimiento de Señal (SRP, del inglés *Signal Recognition Particle*) (**figura 1B**). El estudio de otros autoanticuerpos fue negativo.

Adicionalmente, se realizó un electromiograma que mostró un patrón miopático inespecífico de intensidad leve, una radiografía de tórax con observación de índice cardiotorácico aumentado, silueta cardíaca sugestiva de derrame pericárdico y evidencia de derrame pleural bilateral. El ecocardiograma transtorácico reveló que las funciones sistólicas biventriculares estaban en el límite bajo de la normalidad y también detectó un leve derrame pleural.

A las 24 horas del ingreso la paciente presentó hipotensión y signos de compromiso hemodinámico. Además, mostraba disnea de reposo, taquipnea y anasarca. Por todo ello, se repitió el ecocardiograma transtorácico que evidenció esta vez unas funciones sistólicas ventriculares izquierda y derecha reducidas, con detección de un importante derrame pleural, por lo que la paciente fue ingresada en la Unidad Coronaria.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Miocarditis severa de etiología autoinmune (asociada a miositis necrosante inmunomediada por anticuerpos anti-SRP).

Insuficiencia cardíaca aguda con disfunción sistólica biventricular.

Derrame pericárdico con datos de compromiso hemodinámico.

JUICIO CLÍNICO

Con el juicio clínico de miocarditis de etiología autoinmune y evidencia de derrame pericárdico con datos de compromiso hemodinámico, se realiza una pericardiocentesis que transcurre sin complicaciones, precisando durante los primeros días de ingreso soporte inotrópico con dobutamina y tratamiento diurético intravenoso. Además, se deciden realizar cinco sesiones de inmunoadsorción y se pauta tratamiento antiinflamatorio con corticoides a dosis altas (Prednisona 10mg por la mañana más 5mg a las 8 horas) e inmunoglobulina intravenosa (IVIG) a dosis inmunomoduladoras. La paciente presenta evolución lentamente favorable, por lo que se retira el soporte inotrópico y se objetiva un descenso progresivo de Troponina I y BNP, con mejoría clínica, recuperación de la función sistólica biventricular y sin síntomas, por lo que se decide alta médica pasado un mes desde su ingreso.

COMENTARIO FINAL

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (IIM) son un grupo heterogéneo de enfermedades inmunomediadas basadas en la destrucción del tejido muscular por distintos mecanismos fisiopatológicos [1]. A día de hoy, en función de las manifestaciones musculares y extramusculares y la presencia de anticuerpos miositis-específicos y asociados a miositis, es posible describir cuatro grupos principales de IIM: DM, síndrome antisintetasa y relacionados, miositis por cuerpos de inclusión y miopatía necrotizante inmunomediada (IMNM) [1]. Los anticuerpos anti-SRP, junto con los anticuerpos anti-3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (anti-HMGCR) se asocian con miopatía inflamatoria necrotizante inmunomediada y a día de hoy son considerados criterio diagnóstico. Se caracterizan clínicamente por necrosis muscular con regeneración de fibras musculares, ausencia de infiltrado inflamatorio, rápida progresión de la debilidad del músculo esquelético, elevación persistente de los niveles séricos de CK, mala respuesta al tratamiento con glucocorticoides y afectación cardíaca y/o pulmonar [2].

Los anticuerpos anti-SRP aparecen en un 4% de las miopatías autoinmunes; sin embargo, puede que no sean tan específicos como se describió inicialmente, ya que se han detectado en pacientes con diversas patologías del tejido conectivo con escasa afectación muscular [3], enfermedades reumáticas y hepatitis autoinmune [1, 4]. La prevalencia de alteraciones cardíacas asociadas a anticuerpos anti-SRP es muy variable tanto en rango (2-40%), como en gravedad clínica (desde formas subclínicas hasta disfunción ventricular) [5].

En este caso describimos la historia natural de los anticuerpos anti-SRP en una paciente que presentó exclusivamente afectación miocárdica, sin compromiso músculo-esquelético y una buena respuesta al tratamiento inmunomodulador e inmunosupresor. Como se muestra en la **Figura 2**, los niveles de CK permanecieron prácticamente dentro del rango normal durante todo el evolutivo, con evidencia de afectación miocárdica inicial y elevación de la Troponina I cardíaca. Los niveles de anticuerpos anti-SRP estaban elevados en el debut, alcanzaron un pico máximo tras el comienzo del tratamiento y se fueron negativizando, permaneciendo indetectables en la actualidad. Durante el período analizado no se ha evidenciado de nuevo afectación cardíaca alguna, ni compromiso músculo-esquelético. Este caso demuestra una vez más la heterogeneidad clínica e histopatológica asociada a las miositis por anticuerpos anti-SRP [6].

BIBLIOGRAFÍA

1. McHugh N.J. y Tansley S.L. (2018). "Autoantibodies in myositis." *Nat. Rev. Rheumatol*; **14**: 290–302.
2. Kao A.H. *et al.* (2004). "Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy." *Arthritis. Rheum.* **50**: 209-215.
3. Mammen A.L. (2011). "Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis." *Nat. Rev. Neurol.* **7**: 343-354.
4. Rodríguez-Muguruza S. *et al.* (2017). "Anti-SRP auto-antibodies are not specific for myositis: Report of 8 cases." *Joint. Bone. Spine.* **84**: 103-105.
5. Anquetil C. *et al.* (2019). "Review: Myositis-specific autoantibodies, a cornerstone in immune-mediated necrotizing myopathy." *Autoimmun. Rev.* *Article in press.*
6. Picard C. *et al.* (2016). "Heterogeneous clinical spectrum of anti-SRP miositis and importance of the methods of detection of anti-SRP autoantibodies: a multicentric study." *Immunol. Res.* **64**: 677-686.

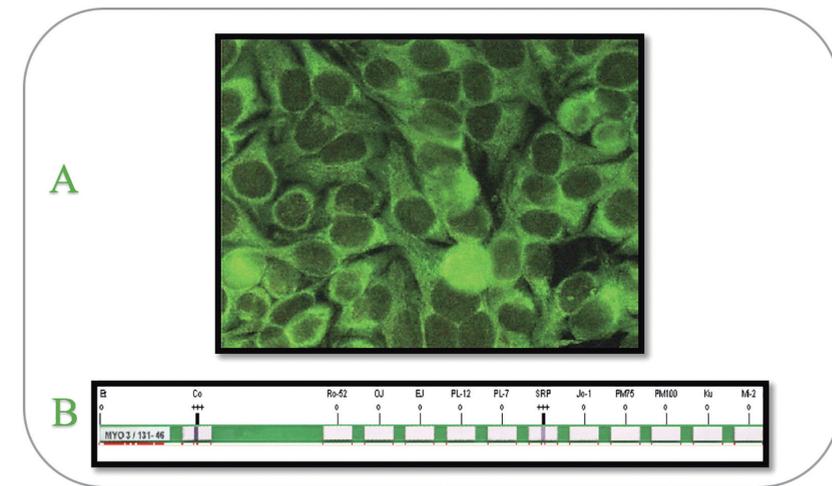


Figura 1: A) Inmunofluorescencia indirecta sobre células HEp-2 que muestra patrón granular fino citoplasmático. B) Imagen de Inmunoblot (Myositis Antigen Profile 3 IgG (Euroimmun)) en la que destaca la positividad para anticuerpos anti-SRP de 96,5 unidades arbitrarias (UA). Las UA se calcularon como unidades relativas de absorbancia referidas al control positivo.

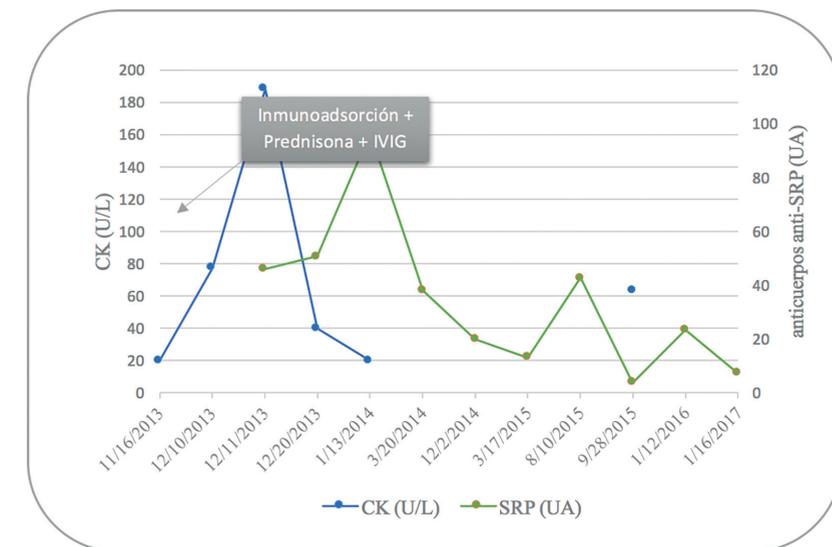


Figura 2: evolución de los niveles séricos de la enzima CK y de los anticuerpos anti-SRP.

12.- Nº: 0159

COEXISTENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-MDA5 Y ANTI-PL7 EN UN PACIENTE CON DERMATOMIOSITIS Y ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR DIFUSA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

Navarro Velázquez, Sergio¹; Iriarte Fuster, Adriana²; Sabé Fernández, Núria³; Bas Minguet, Jordi⁴; Morandeira Rego, Francisco⁵.

1. Graduado en Bioquímica. Residente de segundo año de la especialidad de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.
2. Licenciada en Medicina. Facultativa especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.
3. Doctora en Medicina. Facultativa especialista en Medicina Interna. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.
4. Doctor en Biología. Jefe de sección de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.
5. Licenciado en Biología. Facultativo especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

Autor para correspondencia: snavarrov@bellvitgehospital.cat

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de un varón de 38 años que ingresa en la UCI de nuestro hospital con un cuadro de insuficiencia respiratoria muy grave y ventilación mecánica. Es natural de Gambia y reside en España desde hace 16 años. Ha viajado a su país de origen en el último año y no tiene cardiopneumopatías previas conocidas ni hábitos tóxicos.

El paciente fue derivado a nuestro centro por criterios de sectorización desde otro hospital de la comarca, donde estaba ingresado en la UCI por un cuadro de insuficiencia respiratoria grave asociada a fiebre sin foco, previo episodio de blefarconjuntivitis seguido de un cuadro de sensación disneica, artromialgias en muñecas, rodillas, tobillos y región cervical, importante componente asténico y pérdida de peso asociada.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la analítica realizada en el hospital de procedencia destacaba elevación de reactantes de fase aguda y de enzimas marcadores de citolisis hepática y colestasis con bilirrubina normal, elevación de la creatina quinasa y proteinuria con función renal normal. Se le realizó la prueba de quantiferon, Strep Test, prueba de Paul-Bunnell, antígeno de *Plasmodium* y serologías de virus de *Epstein-Bar*, *Borrelia*, *Rickettsia*, virus hepatotropos y VIH siendo todas estas pruebas negativas. Se le realizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de micobacterias en esputo con resultado negativo y tinción Ziehl-Neelsen (ZN) (microscopia) en esputo sin observarse bacilos ácido-alcohol resistentes.

Las imágenes de varias radiografías de tórax realizadas en diferentes días mostraban infiltrados intersticiales bilaterales que iban en aumento (**Figura 1**). La ecografía abdominal mostraba probable hemangioma hepático con resto dentro de la normalidad.

A su llegada a nuestro centro se le realizan múltiples pruebas microbiológicas. Serologías para VIH, VLHT-II, *Strongiloides*, *Leptospira*, *Parvovirus*, *Leishmania* y látex *Cryptococcus* negativas. IgG VEB positiva, IgG anticore Hepatitis B positiva, Gota gruesa negativa y PCR para *Toxoplasma* en sangre negativa, galactomanano en sangre negativo y VDRL negativa con TPHA positiva a títulos bajos. Broncoaspirado: cultivo negativo, ZN i PCR para micobacterias negativa. Lavado broncoalveolar: cultivo negativo, galactomanano negativo, cultivo de hongos negativo, ZN negativo, inmunofluorescencia directa para *Pneumocystis* negativa; PCR virus influenza, Virus Respiratoria Sincitial, herpes simple, Herpes Zoster y Herpes 6, negativas. Aspirado de médula ósea: tinción ZN y cultivo para *Leishmania* negativos; PCR para VEB, Herpes Simple, Herpes 6, Enterovirus, y Citomegalovirus negativas.

Se realiza TAC torácico con el siguiente resultado: abundante enfisema subcutáneo que se extiende caudalmente hacia mediastino anterior, hasta nivel diafragmático. No se observa neumotórax. Abundantes nodulillos centrolobulillares difusos y bilaterales, algunos de ellos dispuestos en patrón en “tree-in-bud”, asociado a extensas áreas en vidrio deslustrado con tendencia a la consolidación a nivel peribroncovascular de las regiones declive (**Figura 1**). Hallazgos inespecíficos que plantean como diagnóstico más probable proceso inflamatorio-infeccioso.

Se realiza radiografía de tórax, que muestra un patrón intersticial más opaco que en días previos (**Figura 1**).

A la exploración física, destaca la presencia de hepatomegalia sin esplenomegalia. Lesiones papulares de difícil tipificación en palmas y plantas de los pies (especialmente estas últimas) con hiperqueratosis en la cara interna de los dedos de las manos. Presenta edema periocular y labial.

En el estudio bioquímico destaca: creatina quinasa de 7.6 ukat/L [< 0.50], lactato deshidrogenasa de 9.7 ukat/L [< 3.4], aldolasa de 19.7 [< 7.6], AST de 3.58 ukat/L [< 0.5], ALT de 1.57 ukat/L [< 0.93], GGT de 29.12 ukat/L [< 1.16], fosfatasa alcalina de 9.90 ukat/L [< 2.15], ferritina de 2911.0 ug/L [$30.0-400.0$], PCR de 41.9 mg/L [< 5.0] y proteinuria de 1 gr con sedimento negativo.

Estudio inmunológico: se realiza proteinograma (electroforesis capilar), inmunoglobulinas séricas, factores del complemento C3 y C4 (nefelometría), cribado de autoanticuerpos por inmunofluorescencia sobre triple tejido de rata, anticuerpos antinucleares sobre HEp-2, ENAs, ANCA (especificidades MPO y PR3) (CLIA), estudio de anticuerpos asociados a miositis/dermatomiositis por inmunoblot y estudio de subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo.

Se detectó ANA positivo con patrón moteado grueso (título 1:80) con la especificidad anti-U1RNP débilmente positiva (**Figura 2B**). En el inmunoblot se detectó positividad para anticuerpos anti-MDA5 (positivo moderado), anti-PL7 (positivo débil) y anti-Ro52 (positivo débil) (**Figura 2A**). Sin embargo, el estudio de ENAs por CLIA dio negativo para anti-Ro52.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- El diagnóstico diferencial en el paciente incluyó las siguientes entidades:
- Insuficiencia respiratoria de origen infeccioso
- Enfermedad pulmonar intersticial difusa
- Miopatía inflamatoria idiopática
- Dermatomiositis clínicamente amiopática

JUICIO CLÍNICO

Dermatomiositis clínicamente amiopática con enfermedad intersticial pulmonar difusa rápidamente progresiva y coexistencia de anticuerpos anti-MDA5 y anti-PL7.

COMENTARIO FINAL

La dermatomiositis amiopática (DMA) asociada a anticuerpos anti-MDA5 es una entidad poco común que se caracteriza por ausencia de daño muscular (de ahí su nombre de amiopática) y un cuadro clínico en forma de síndrome dermato-pulmonar, consistente en lesiones cutáneas características

(especialmente úlceras y vasculopatía) y enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) rápidamente progresiva.

La miopatía asociada a anticuerpos anti-PL-7 se suele manifestar en forma de síndrome antisintetasa, que consiste en una asociación clínica de inflamación muscular y EPID. En nuestro caso, a pesar de que a nivel clínico no se evidencia claramente debilidad muscular, la elevación de las enzimas creatina quinasa y aldolasa está indicando un proceso inflamatorio a nivel del músculo.

El paciente presentaba síntomas de DMA tales como EPID rápidamente progresiva, eritema en heliotropo y lesiones papulares en las palmas de las manos y en las plantas de los pies, así como marcadores serológicos como los anticuerpos anti-MDA5. Sin embargo también presentaba síntomas de miopatía inflamatoria idiopática en forma de síndrome antisintetasa, con las enzimas musculares elevadas y manos hiperqueratósicas sugestivas de manos de mecánico, además de presentar el marcador específico anti-PL7. Por tanto podemos hablar de un solapamiento entre una DMA y un síndrome antisintetasa que da lugar a una forma hipomiopática. Cabe mencionar que la coexistencia de estos dos anticuerpos específicos de miositis (anti-MDA5 y anti-PL7) solo ha sido descrita hasta la fecha en una ocasión en una paciente japonesa en la que la presentación clínica era muy similar a la de nuestro paciente. En nuestro caso, después de varios días ingresado en la UCI y a pesar de haber instaurado un tratamiento inmunosupresor basado en corticoides, tacrólimus e inmunoglobulinas intravenosas asociado a recambio plasmático, el paciente sufrió un colapso pulmonar que acabó con su fallecimiento. Esto remarca la importancia de la detección rápida de los anticuerpos anti-MDA5 ya que, tal como está descrito, la presencia de anti-MDA5 en los pacientes con dermatomiositis está asociada a un incremento de la mortalidad en comparación con los pacientes anti-MDA5 negativos, siendo la causa de la muerte en la mayoría de casos una EPID rápidamente progresiva refractaria al tratamiento inmunosupresor. Según los datos publicados, aproximadamente el 40% de los pacientes positivos para anti-MDA5 fallecieron, la mayoría de ellos durante el primer año, un pronóstico muy diferente a los pacientes sin presencia de anti-MDA5, en los que la mortalidad en un período de un año fue del 0 % y la mortalidad global de menos de un 10%

BIBLIOGRAFÍA

Chaisson NF et ál. (2012). "A Novel Dermato-Pulmonary Syndrome Associated With MDA-5 Antibodies" *Medicine (Baltimore)* **91**: 220-228.

Florentino D et ál. (2011). "The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140) a retrospective study" *J. Am. Acad. Dermatol.* **65(1)**: 25-34.

Gerami P et ál. (2006). "A systematic review of adult onset clinically amyopathic dermatomyositis

(dermatomyositis siné myositis): A missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies” *J. Am. Acad. Dermatol.* **54(4)**: 597-613.

Hall JC et ál. (2013). “Anti-MDA5-asociated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum” *Arthritis Care Res. (Hoboken)* **65(8)**: 1307-1315.

Labrador Horillo M et ál. (2014). “Anti-MDA5 antibodies in a large Mediterranean population of adults with dermatomyositis” *J. Immunol. Res.* **2014**: 290797

Naniwa T et ál. (2017). “Coexistence of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 and anti-aminoacyl-transfer RNA synthetase antibodies in a patient with dermatomyositis and rapidly progressive and relapsing interstitial lung disease” *Modern Rheumatology Case Reports* **1(1)**: 3-8.

Sato S. et ál. (2011). “Amyopathic dermatomyositis developing rapidly progressive interstitial lung disease with elevation of anti-CADM-140/MDA5 autoantibodies” *Mod. Rheumatol.* **22(4)**: 625-629.

TABLAS, FIGURAS Y FOTOS

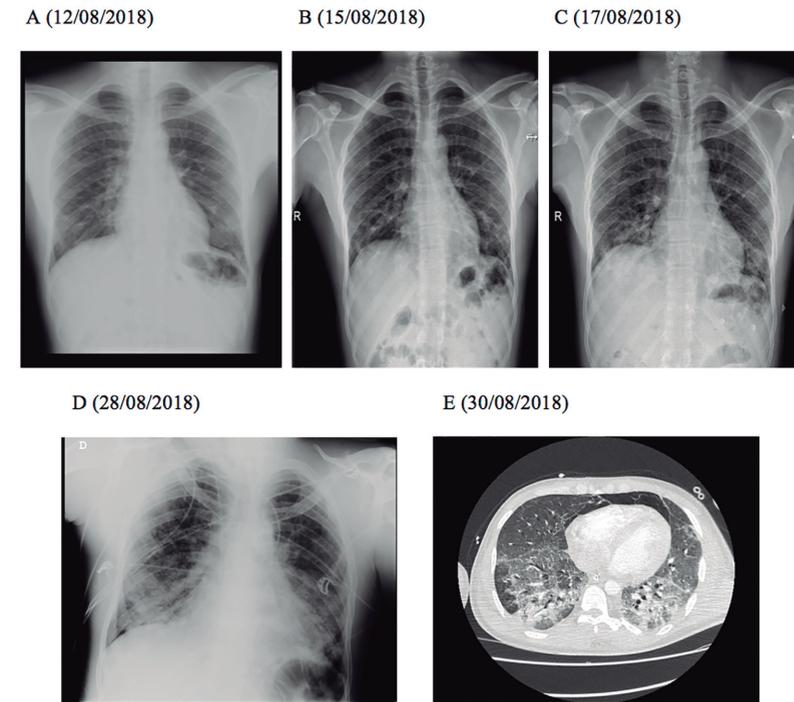


Figura 1. Imágenes de las sucesivas radiografías pulmonares y del TAC torácico realizadas durante las exploraciones progresivas del paciente.

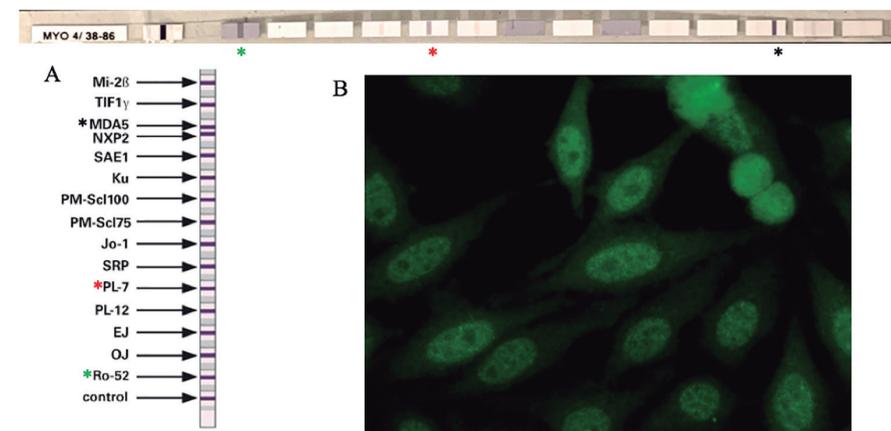


Figura 2. Inmunoblot de especificidades de miositis/dermatomiositis con su respectiva plantilla e imagen del patrón moteado grueso en HEp-2 a la dilución 1:80

13.- Nº: 0162**ENCEFALITIS AUTOINMUNE MEDIADA POR ANTICUERPOS ANTI-mGluR1**

San Bartolomé-Belloch, Clara¹; Egri, Natalia², Martínez-Hernández, Eugenia³; Jiménez-Huete, Adolfo⁴; Graus, Francesc⁵, Ruiz-García, Raquel⁶.

1. *Graduada en Farmacia. Residente 3 año. Servicio de Inmunología, Centre Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic, Barcelona, España.*
2. *Licenciada en Medicina. Residente 2 año. Servicio de Inmunología, Centre Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic, Barcelona, España.*
3. *Doctora en Medicina, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona, España. Neuroimmunology Program, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.*
4. *Doctor en Medicina, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid, España.*
5. *Doctor en Medicina, Especialista en Neurología. Neuroimmunology Program, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.*
6. *Doctora en Biomedicina, Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología, Centre Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic, Barcelona, España.*

Autora de correspondencia: Raquel Ruiz García: rruizg@clinic.cat

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Varón de 58 años, sin antecedentes personales psiquiátricos ni enolismo, que en el año 2013 comenzó con un cuadro progresivo de alteración conductual (irritabilidad, impulsividad, fallos de memoria), acompañado de vértigo seguido de inestabilidad de la marcha con caídas recurrentes de 6 meses de evolución.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

Exploración neurológica: nistagmo horizontal bidireccional, paresia 4+/5 para la flexión de cadera derecha, disinergia leve en miembros inferiores e inestabilidad de la marcha con marcada dificultad para caminar en tándem.

Exploración neuropsicológica: funcionamiento cognitivo global preservado, aunque se observa dificultad para la recuperación espontánea en tareas de aprendizaje y memoria de nueva formación

y cambios conductuales (apatía, irritabilidad, agresividad, indiferencia emocional, inatención); el perfil sugiere disfunción ejecutiva.

Análisis de sangre: destaca VSG: 14 mm/hresto normal incluyendo Vitamina B12 y Ácido fólico, función tiroidea, estudio de autoinmunidad (ANA, ENA, FR, anticardiolipina IgG y anticoagulante lúpico) y Marcadores tumorales (CEA, Alfa-fetoproteína, CA19.9, PSA) negativos.

Análisis de LCR: 9.3 células/mm³ [<5], proteínas 66 mg/dl [15 - 50]. Bandas oligoclonales negativas. Citología y estudio microbiológico negativo. VDRL negativo.

Resonancia magnética (RMN) cerebral: Normal. Electroencefalograma (EEG): lentificación temporal izquierda, sin actividad epileptiforme.

Estudio de anticuerpos anti-neuronales en suero y LCR: estudio de anticuerpos intracelulares mediante inmunohistoquímica (IHQ) sobre cerebelo perfundido de rata negativos. Anticuerpos de superficie neuronal positivos (detección mediante IHQ indirecta sobre cerebro de rata) (**Figura 1A**), con especificidad frente al antígeno mGluR1 (confirmada mediante inmunofluorescencia sobre células HEK293 transfectadas, **Figura 1B**).

Tomografía por emisión de positrones–tomografía computada (PET-TC corporal y cerebral): sin captaciones sugestivas de patología tumoral de alto grado; hipometabolismo temporal medial anterior izquierdo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Encefalitis autoinmunes: pueden cursar con déficit de memoria, alteración del estado mental y síntomas psiquiátricos y son un importante diagnóstico a considerar fundamentalmente en ausencia de una causa microbiológica, que justifique el cuadro clínico del paciente.

Cerebelitis bacteriana: ocurre en asociación con meningitis y encefalitis. Los estudios microbiológicos de nuestro paciente para bacterias fueron negativos.

Causas metabólicas, carenciales y tóxicas: si bien pueden cursar con ataxia, nuestro paciente no tenía antecedentes de enolismo y la analítica descartó dichas etiologías.

Neoplasias cerebrales/cerebelosas: pueden causar crisis epilépticas, ataxia y síntomas psiquiátricos como presentó nuestro paciente, pero las pruebas de imagen y los marcadores tumorales negativos descartaron dicha etiología.

Vascular: los accidentes cerebrovasculares (isquémicos o hemorrágicos) fundamentalmente de tron-

co encefálico y cerebelosos y las vasculitis cerebrales tienen una presentación más aguda, los síntomas psiquiátricos infrecuentes y en nuestro caso las pruebas de imágenes no detectaron dichas entidades.

Patologías autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, etc, pueden asociarse con afectación del sistema nervioso central, pero fueron descartadas con las pruebas serológicas correspondientes y negatividad para bandas oligoclonales.

JUICIO CLÍNICO: Encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-mGluR1

COMENTARIO FINAL:

Los receptores de glutamato (GluRs) son los principales mediadores de la transmisión sináptica excitatoria en el Sistema Nervioso Central (SNC) y se clasifican en: ionotrópicos (forman canales iónicos y participan en la transmisión sináptica excitatoria rápida) y metabotrópicos (acoplados a proteínas G y con un papel importante en la regulación de las sinapsis excitatorias). Se ha estudiado su importancia en el desarrollo cerebral, aprendizaje y neuro-protección y su alteración se relaciona con trastornos neurológicos y psiquiátricos como epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, dolor, ansiedad, esquizofrenia, entre otros¹.

En el año 2000, se describieron los anticuerpos anti-mGluR1 en dos pacientes con ataxia cerebelosa y linfoma de Hodgkin en remisión completa desde hacía 2 y 9 años respectivamente². Estos hallazgos sugirieron un mecanismo de degeneración cerebelosa de origen paraneoplásico asociado a anticuerpos anti-neuronales. Una década después, se describió otro caso similar de una paciente con síndrome cerebeloso asociado a anticuerpos anti-mGluR1 en la que se descartó la posible presencia de tumores, lo que sugería un posible mecanismo autoinmune idiopático³.

La encefalitis asociada a anticuerpos anti-mGluR1 junto con la degeneración cerebelosa descrita es un trastorno poco común del que tan sólo hay 16 casos descritos en la literatura⁴. En general, se da tanto en varones como mujeres en la misma proporción, la edad de presentación es muy variada (19-81 años) y no hay ningún caso descrito en población pediátrica. Clínicamente pueden presentar cuadros neurológicos de alteración cognitiva

y conductual, alucinaciones y paranoia junto con síntomas cerebelosos (ataxia, disartria, diplopía, nistagmos, oscilopsia, vértigo) y extracerebelosos (ageusia y disgeusia).

En el caso del paciente presentado, ante la sospecha de Encefalitis autoinmune y detección de anticuerpos anti-mGluR1, se inició corticoterapia intravenosa a dosis de 500 mg/día durante 3 días seguida de prednisona oral en dosis decrecientes hasta llegar a 15 mg/día. Un PET-TC descartó origen paraneoplásico. Con dicho tratamiento presentó mejoría en la estabilidad y alteración de la conducta, pero persistían dificultades motoras por lo que se añadió micofenolato (1000 mg/12h).

En Setiembre de 2015, presentó empeoramiento clínico tras la aparición de crisis parciales complejas refractarias al tratamiento con esteroides y antiepilépticos. Desde entonces hasta Mayo de 2017 continuó con epilepsia, deterioro cognitivo (con afectación de la atención, concentración, memoria reciente y toma de decisiones) y alteraciones motoras con ataxia e hipertonia de miembros inferiores limitando su capacidad para la marcha.

En los últimos 2 años continúa presentando deterioro de la marcha además de nistagmo horizontal, observándose en la RMN atrofia cerebelosa progresiva (**Figura 2**).

En Enero de 2019, el estudio de anticuerpos anti-mGluR1 en suero mediante inmunofluorescencia sobre células HEK293 transfectadas demostraba persistencia de la positividad a títulos similares a los del año 2013. En este contexto, se aumentó el tratamiento esteroideo (30 mg/día), se suspendió micofenolato y se añadió Rituximab.

Presentamos el caso de una Encefalitis mediada por anticuerpos anti-mGluR1, con síntomas cognitivos/conductuales y cerebelosos, desarrollo de crisis epilépticas y atrofia cerebelosa progresiva, y persistencia de los anticuerpos, sin evidencia de neoplasia.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Benarroch, E. E. Metabotropic glutamate receptors: Synaptic modulators and therapeutic targets for neurologic disease. *Neurology* **70**, 964–968 (2008).
2. Smitt, P. S. *et al.* Paraneoplastic Cerebellar Ataxia Due to Autoantibodies against a Glutamate Receptor. *N. Engl. J. Med.* **342**, 21–27 (2000).
3. Marignier, R. *et al.* Metabotropic glutamate receptor type 1 autoantibody-associated cerebellitis: A primary autoimmune disease? *Arch. Neurol.* **67**, 627–630 (2010).
4. Lopez-Chiriboga, A. S. *et al.* Metabotropic glutamate receptor type 1 autoimmunity: Clinical features and treatment outcomes. *Neurology* **86**, 1009–1013 (2016).

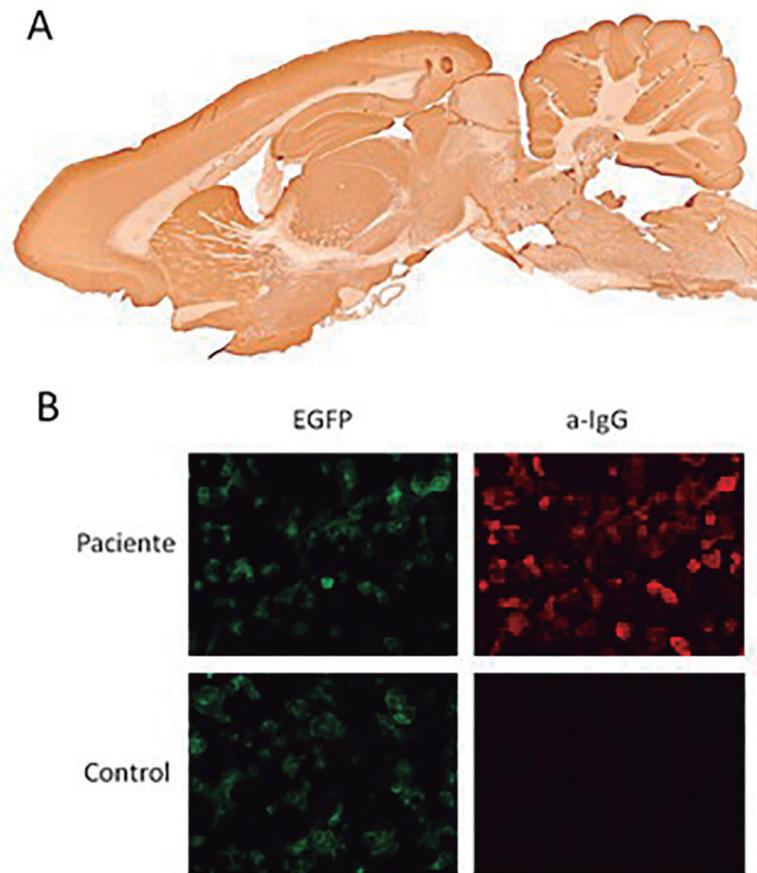


Figura 1. Caracterización de los anticuerpos anti-mGluR1. (A) Inmunohistoquímica en secciones sagitales de cerebro de rata. El suero del paciente muestra inmunoreactividad en el hipocampo, patrón compatible con anticuerpos anti-neurópilo. (B). Inmunofluorescencia indirecta sobre células HEK293 transfectadas con GRM1 (mGluR1). El suero del paciente reacciona con células que expresan mGluR1, sin embargo no se observa reactividad con el suero de un control sano.

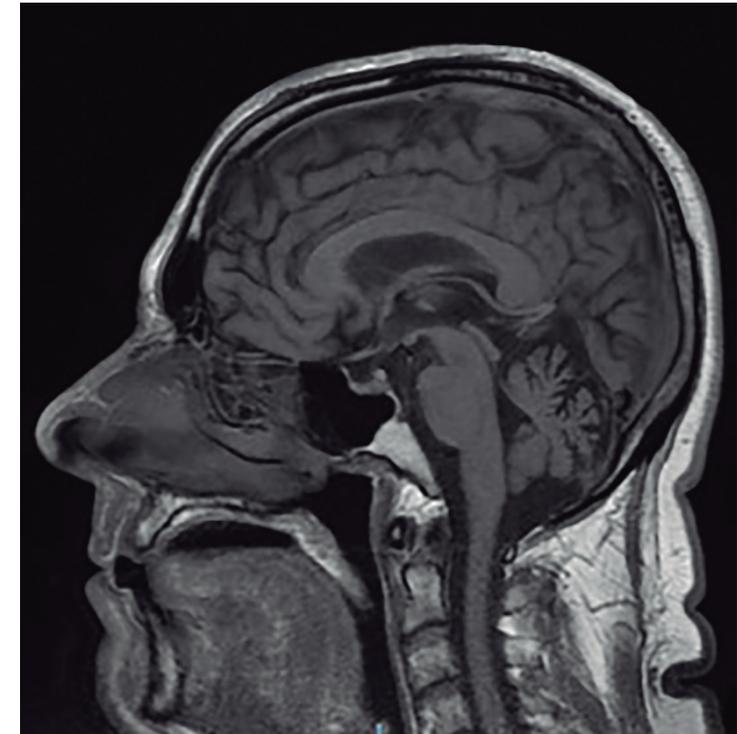


Figura 2. RMN cerebral. Corte sagital del paciente en el que se observa una marcada atrofia del cerebelo.

14.- N°: 0165

TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS AUTÓLOGAS EN UNA PACIENTE CON SINDROME DE SUSAC**Montánchez Mateo, Judith¹; Calleja Antolín Sara², Rovira Tarrats Montserrat³, García Ruiz de Morales, José M⁴**

1. Licenciado en Medicina. Residente en Inmunología de 2º año. Sección de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE). León
2. Licenciada en Medicina. FEA Inmunología. Sección de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE). León
3. Licenciado en Medicina. FEA Hematología. Hospital Clínic de Barcelona.
4. Licenciado en Medicina. FEA Inmunología. Sección de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE). León

Autora de Correspondencia: jmontanchez@saludcastillayleon.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 21 años, con brotes de repetición de oclusión de rama de la arteria retiniana bilateral asociado a hipoacusia bilateral y encefalopatía.

Antecedentes Personales: Epilepsia desde los 9 meses, tratada con carbamazepina hasta los 10 años. Migraña con aura tratada con paracetamol, amitriptilina y topiramato. Ovarios poliquísticos. En el 2008, encefalomiелitis sin déficit neurológico con múltiples lesiones hiperintensas en la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral menores a 1cm en sustancia blanca, alguna afectando al cuerpo caloso y tronco encefálico. El líquido cefalorraquídeo (LCR) fue inflamatorio sin bandas oligoclonales. Tratada con bolos de corticoides con buena respuesta. Un año después, en la RMN cerebral control, las lesiones desaparecieron, exceptuando una única lesión milimétrica en hipocampo derecho. En 2010, presenta el primer brote de oclusión de rama de la arteria retiniana derecha con severa e irreversible disminución de la agudeza visual, tratada con bolos de corticoides y permanece con micofenolato 2 gr/día.

Antecedentes familiares: No enfermedades de hipercoagulabilidad y/o autoinmunidad.

Evolución: A pesar del tratamiento inmunosupresor, 6 meses más tarde, presenta brotes de hipoacusia bilateral, por lo que se incrementó el micofenolato a 3 gr/día. Sin embargo, se agregó un brote de oclusión de rama de la arteria retiniana izquierda que no afectó a mácula. Se trató con bolos de corticoides, 5 infusiones de 100 mg en días consecutivos de Gammaglobulina intravenosa (GGIV). Posteriormente, se inicia ciclofosfamida hasta completar 7 ciclos. Debido a un nuevo brote de oclusión de rama de la arteria retiniana izquierda se administra tres dosis de 300 mg de Infliximab manteniendo de base micofenolato a 3 gr/día y GGIV mensual. No obstante, 6 meses más tarde vuelve a presentar nuevos brotes auditivo y de oclusión de rama de la arteria retiniana derecha.

Con serología negativa para virus JC en LCR, se pautaron cuatro dosis de Rituximab. En Agosto del 2013, nuevo brote de oclusión de rama de la arteria retiniana izquierda y posteriormente derecha asociada a cefalea severa, incremento de parestesias en brazo izquierdo e hipoacusia bilateral. En éste brote, el LCR también fue inflamatorio y la RMN craneal con gadolinio evidenció lesiones milimétricas diseminadas con realce, en cuerpo caloso, ganglios basales, tronco encefálico y ambos hemisferios cerebelosos. Ante la progresión de la enfermedad, se decide realizar 6 sesiones de plasmaféresis, más una dosis de 1 gr de Rituximab, manteniendo el tratamiento de base. A pesar de ello, vuelve a presentar otro episodio de oclusión de rama de la arteria retiniana derecha.

Ante ésta evolución, de larga duración, severa y refractaria al tratamiento, con ceguera en el ojo derecho pero aún con agudeza visual preservada en el ojo izquierdo y capacidad auditiva, se decide conjuntamente con el Comité de ética la opción terapéutica del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas autólogas. Éste tratamiento no ha sido descrito en la literatura en pacientes con Síndrome de Susac. Se infundieron 8.86×10^6 CD34+ tras el acondicionamiento con BCNU, ciclofosfamida y globulina antitumoral.

A los 5 años del tratamiento, la paciente no ha presentado nuevos brotes oftalmológicos, auditivos ni neurológicos y desde hace 4 años, se encuentra sin medicación.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

En la exploración física: Discreta frialdad distal en dedos de manos, sin úlceras ni datos sugerentes de fenómeno de Raynaud.

Hemograma, Perfil glucémico y renal normal. CK 121 U/L, Proteína C reactiva <5 mg/L.

Autoinmunidad: ANA+ 1/80, DNA 1 UI IgG/ml, [0 - 20], ENAs, ANCAs, MPO y PR3 y Ac. Antiretinianos negativos. C3 80 mlgrs/100 [75-140], C4 12 mlgrs/100 [10-34] Ac. antiendoteliales: Positivo 1/10. (Ver Figura 1). Después de los ciclos de plasmaféresis Ac. Antiendoteliales: Negativo, ANA 1/40, DNA 0 UI IgG/ml [0 - 20]

Estudio de coagulación: Ac. lúpico, Ac. Anticardiolipina, Ac. B2-glicoproteína negativos. Factor V Leiden. Mutación FII 20210 negativos y heterocigota para la mutación MTHFR con niveles de homocisteína normales (5.7 mcmol/L. VN. 5-12)

Audiometría: Hipoacusia neurosensorial bilateral.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Vasculitis no filiada.

JUICIO CLÍNICO

Síndrome de Susac.

COMENTARIO FINAL

La microangiopatía afectando al cerebro y retina fue descrita por primera vez en 1979 por Susac¹, no obstante el espectro clínico conocido como Síndrome de Susac fue descrito en 1994². En biopsias cerebrales de pacientes afectados se ha descrito una microangiopatía paucinflamatoria afectando a capilares y arteriolas caracterizadas por necrosis endotelial y depósitos de fibrina, similares a los cambios vasculares observados en dermatomiositis³. Aunque la patogénesis del Síndrome de Susac es desconocida, por la apariencia de las imágenes histológicas y la presencia de anticuerpos anti-endoteliales nos sugiere una enfermedad autoinmune^{3,4}. Sin embargo, aún no se ha identificado el antígeno implicado.

El síndrome de Susac es una endotelopatía inmune-mediada que se manifiesta como una vasculopatía isquémica y suele afectar a las mujeres jóvenes^{4,5}. El espectro clínico se carac-

teriza por encefalopatía, oclusión de la arteria retiniana e hipoacusia neurosensorial (afectación de cóclea y canales semicirculares) aunque es poco frecuente la presencia conjunta de ésta tríada al debut clínico por lo que es un desafío el diagnóstico, aparte de ser una enfermedad rara⁵.

Sin embargo, hay dos características particulares que puede facilitar el diagnóstico precoz, evitando el retraso al tratamiento y las potenciales secuelas: lesiones en “Snowball” en el cuerpo calloso en la RMN cerebral y “Gass plaques” en la angiografía con fluoresceína de la retina, las cuales son depósitos blanco-amarillentos usualmente proximales a lugar de la oclusión arterial, sugiriendo una disfunción endotelial.^{6,7,8} En ésta paciente, ambas lesiones se presentaron simultáneamente a partir del 2º brote. De hecho, las lesiones de RMN en cuerpo calloso iniciales desaparecieron tras el tratamiento corticoideo del brote de encefalopatía y reaparecieron en los brotes siguientes.

En términos de severidad y tiempo de evolución, el síndrome de Susac es impredecible. Debido al desconocimiento de la patogénesis y la falta de algún biomarcador de actividad de enfermedad, no hay consenso en el tratamiento. La propuesta de tratamiento incluyen diferentes combinaciones de corticoides, GGIV y drogas inmunosupresoras, ameritando un tratamiento individualizado según el caso⁸.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas autólogas, el cual ha demostrado ser útil en casos seleccionados de enfermedades inmunomediadas refractarias al tratamiento, no se había descrito hasta la fecha en la literatura en el Síndrome de Susac. Por lo tanto, éste es el primer caso descrito de este síndrome en el que tras el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas autólogas, y después de 5 años de seguimiento, la enfermedad ha remitido completamente. La paciente puede ver, oír y tiene 2 hijos sanos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- John O. Susac, John M. Hardman, John B. Selhorst. Microangiopathy of the brain and retina. *Neurology* 1979. March 01, 1979; 29 (3)
- 2.- John O Susac. Susac's syndrome: the triad of microangiopathy of the brain and retina with hearing loss in young women. *Neurology*. April 01, 1994; 44 (4)
- 3.- Magro CM1, Poe JC, Lubow M, Susac JO. Susac syndrome: an organ-specific autoimmune en-

dotheliopathy syndrome associated with anti-endothelial cell antibodies. Am J Clin Pathol. 2011 Dec;136(6):903-12.

- 4.- Susac JO, Egan RA, Rennebohm RM, Lubow M. Susac's syndrome: 1975-2005 microangiopathy/autoimmune endotheliopathy. J Neurol Sci. 2007 Jun 15;257(1-2):270-2.
- 5.- Rennebohm R1, Susac JO, Egan RA, Daroff RB. Susac's Syndrome—update. J Neurol Sci. 2010 Dec 15;299(1-2):86-91.
- 6.- Kleffner I, Dorr J, Ringelstein M, et al. Diagnostic criteria for Susac syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016; 87: 1287–1295.
- 7.- Seamone ME1, Fielden M.J A case of isolated Susac occlusive retinal vasculitis. Neuroophthalmol. 2013 Sep;33(3):260-2.
- 8.- Robert M Rennebohm, Negar Asdaghi, Sunil Srivastava and Elie Gertner. Guidelines for treatment of Susac syndrome – An update. International Journal of Stroke. 2018 0(0) 1–11.

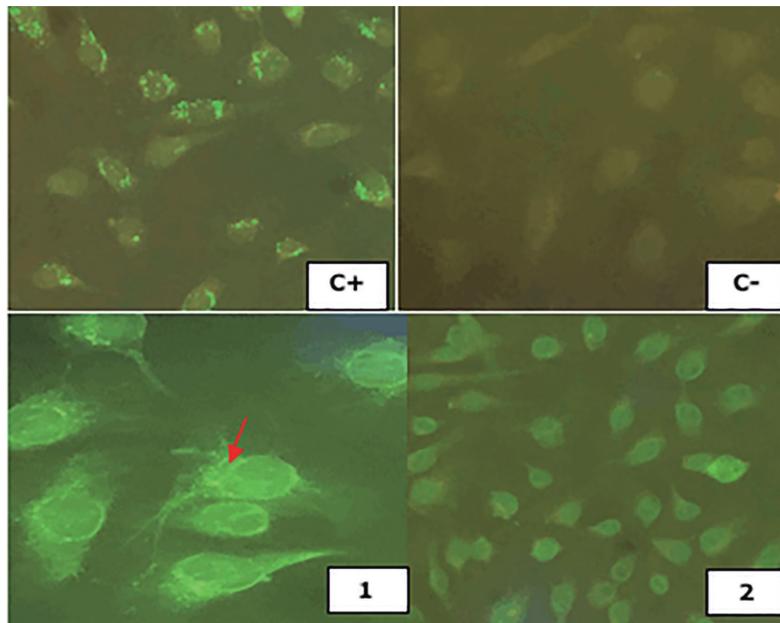


Figura 1. Anticuerpo antiendoteliales: C+ (control positivo) y C- (control negativo).

1 Antes y 2 después de la plasmaféresis.

15.- N°: 0174

ANTICUERPOS ANTI-NXP-2 EN PACIENTE CON DERMATOMIOSITIS

García Cuesta Daniel¹, Vilches Moreno Míriam², San José Cascón Míriam³, Rodríguez Hernández Carmen⁴

1. *Licenciado en Medicina. Residente de 3er año de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
2. *Doctora en Biología. FEA de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.*
3. *Licenciada en Biología. Residente de 2º año de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.*
4. *Doctora en Medicina. FEA de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.*

Autor de correspondencia: danigarciacuesta@hotmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 45 años, sin enfermedades ni antecedentes familiares de interés y usuaria habitual de anticoncepción oral, que hace un año y medio consultó al Servicio de Dermatología por presentar una erupción cutánea asintomática iniciada en verano a nivel de zonas fotoexpuestas. No se habían iniciado fármacos nuevos ni tenía relación con el uso de cosméticos. La paciente presentaba también artralgias sin artritis. Sin otra sintomatología relevante.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La paciente presentaba un eritema violáceo en ambos párpados de forma simétrica (**Figura 1A**), así como pápulas de Gottron. Además, se observó afectación cutánea en dorso de brazos (**Figura 1B**) y muslos con placas eritemato-descamativas confluentes. También mostraba un eritema violáceo macular en V de escote en tercio superior de tórax y cuello (**Figura 1C**). Destacaba la presencia de necrosis en muslos asociado a placas esclerodermiformes-like (**Figura 1D**). Adicionalmente, se constató cierto grado de debilidad de musculatura proximal de los miembros superiores (MMSS) y del miembro inferior derecho (MID).

En relación a las pruebas analíticas, el hemograma y coagulación resultaron dentro de la normalidad.

Se observaron cifras normales de aldolasa [9.5 U/L, normal<12] y elevadas de CPK [4112 U/L, normal<180]. La serología para VHB, VHC y VIH fue negativa. La biopsia cutánea mostró una dermatitis interfásica de tipo degeneración vacuolar, acompañada de un infiltrado perivascular de predominio linfocitario y sin presencia de depósitos en la inmunofluorescencia. También se observó mucinosis. El electromiograma mostró signos de miopatía en musculatura proximal de MMSS y de MID. El Mantoux fue negativo. La espirometría mostró una leve disminución de las vías pequeñas, resto sin alteraciones.

Respecto a pruebas para despistaje de neoplasia, la radiografía de tórax no presentaba alteraciones. En el TC toraco-abdomino-pélvico se observaron unos nódulos pulmonares milimétricos inespecíficos. La RM de cadera y muslo mostró signos radiológicos indicativos de dermatomiositis metabólicamente activa. La colonoscopia fue normal, así como el test de sangre oculta en heces negativo. La valoración ginecológica también se encontró dentro de la normalidad, incluyendo mamografía (BIRADS 1). El estudio oftalmológico no reveló alteraciones. Los marcadores tumorales CEA, CA 19.9, CA 12.5 y CA 15.3 fueron negativos.

En cuanto a los estudios para valoración inmunológica de la paciente, se realizó cuantificación sérica de inmunoglobulinas y de complemento, ofreciendo resultados dentro de la normalidad. En el estudio de autoinmunidad se observaron anticuerpos (Ac) antinucleares sobre células HEp-2 a título 1/80 con patrón granular. Los Ac anti-DNAse, anti-ENA y ANCA fueron negativos. Mediante técnicas de dot-blot con antígenos recombinantes se detectó en el suero de la paciente Ac anti-NXP-2 fuertemente positivos. Otros Ac asociados o específicos de polimiositis/dermatomiositis fueron negativos (Jo1, Pm-Scl, Ku, Mi-2, PL7, PL12, EJ, OJ, SAE1, SRP, TIF-1-gamma, MDA5, Sm, U1RNP, U3RNP, anti-centrómero, SSA/Ro, SSB/La, Scl-70) (**Figura 2**).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial en la paciente incluyó las siguientes entidades:

Miopatías inflamatorias idiopáticas (MII)

Lupus eritematoso sistémico (LES)

JUICIO CLÍNICO

Dermatomiositis con anticuerpos anti-NXP-2.

COMENTARIO FINAL

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son enfermedades autoinmunes y sistémicas que se caracterizan por presentar inflamación y debilidad muscular progresiva a nivel de músculo estriado, produciendo sobre todo debilidad muscular simétrica proximal (1). En ocasiones, también se pueden encontrar lesiones en piel y afectación de distintos órganos (2). Se conocen cuatro tipos principales de MII: polimiositis (PM), dermatomiositis (DM), miositis necrotizante autoinmune y miositis esporádica con cuerpos de inclusión, de acuerdo con las características clínicas e inmunopatológicas. Estas entidades se pueden encontrar de manera aislada o asociadas a otras enfermedades autoinmunes y/o cáncer.

Los criterios clásicos definidos por Bohan y Peter en 1975 (3) para el diagnóstico de MII incluyen: debilidad muscular proximal y simétrica, elevación sérica de enzimas musculares (CPK, LDH, transaminasas y aldolasa), cambios electromiográficos compatibles, biopsia muscular compatible y lesiones cutáneas características. El diagnóstico de DM definida requiere la presencia de manifestaciones cutáneas y al menos de dos criterios más.

En el caso de la paciente, la presencia de lesiones cutáneas características (eritema heliotropo y pápulas de Gottron), la afectación muscular clínica y analítica, así como biopsia y alteraciones electromiográficas compatibles permitieron realizar el diagnóstico de DM, descartando otras MII y LES. Existe una asociación entre la DM y el cáncer, de modo que algunos autoAc son marcadores de DM paraneoplásica (4).

En este caso, se detectó la presencia de anticuerpos frente a NXP-2, una proteína de la matriz nuclear de 140 kDa que regula la activación y localización del gen supresor de tumores p53. Los anticuerpos anti-NXP-2 aparecen en torno al 23-25% de las DM juveniles y en el 10-20% de las DM del adulto. Estos anticuerpos tienen valor diagnóstico y pronóstico, pues se asocian a fenómenos de calcinosis, mayor gravedad (DM juvenil) y posible aparición de neoplasias en DM en adulto (4, 5). Hasta el momento, el estudio de extensión de la paciente ha sido negativo, pero dada la presencia de anticuerpos anti-NXP2 continúa bajo seguimiento y control periódico, en tratamiento actual con rituximab, hidroxicloroquina, metotrexate y prednisona, con buena respuesta a las lesiones cutáneas. Para la afectación muscular, también se utilizó inmunoglobulinas intravenosas.

En conclusión, es importante llevar a cabo una exploración y seguimiento exhaustivos en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Selva-O'Callaghan A, *et ál.* (2015). "Inflammatory myopathy: diagnosis and clinical course, specific clinical scenarios and new complementary tools". *Expert. Rev. Clin. Immunol.* **11** (6): 737-747.
2. Allenbach Y y Benveniste O. (2015). "Diagnostic Utility of Auto-Antibodies in Inflammatory Muscle Diseases". *J. Neuromuscul. Dis.* **2**: 13-25.
3. Bohan A y Peter JB. (1975). "Polymyositis and dermatomyositis". *N. Engl. J. Med.* **292**: 344-347.
4. Fiorentino DF, *et ál.* (2013). "Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor1 γ ". *Arthritis Rheum.* **65** (11): 2954-2962.
5. Casciola-Rosen L y Mammen AL. (2012). "Myositis autoantibodies". *Curr. Opin. Rheumatol.* **24** (6): 602-608.

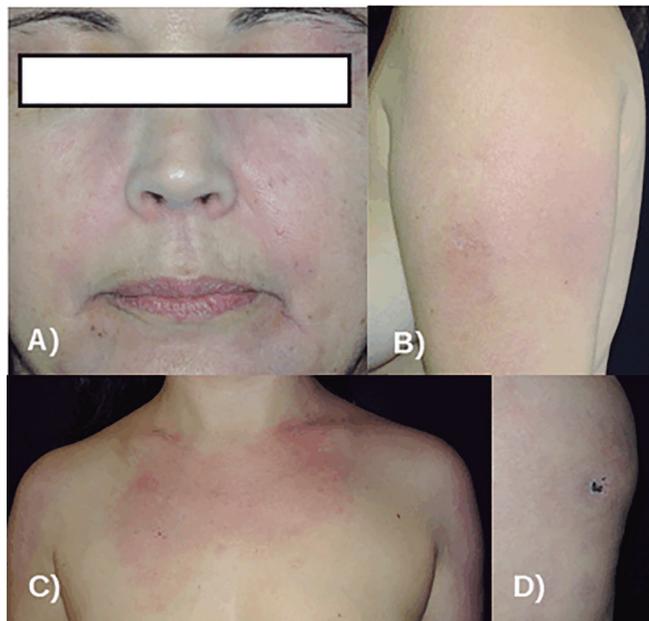
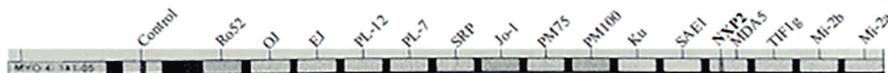


Figura 1. A) Eritema heliotropo. B) Afectación cutánea en dorso de brazos. C) Eritema macular violáceo en forma de V en escote. D) Necrosis y placas esclerodermiformes-like en muslo derecho.



16.- Nº: 0177

GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA ASOCIADA A ANCA POSITIVO (ANTI-MPO Y ANTI-PR3 NEGATIVOS) EN UN VARÓN DE 5 AÑOS

Mejía González, María A1; Di Natale Papa, Marisa2; Martínez López, Ana B.3; Álvarez Blanco, Olalla4; Fernández- Cruz, Eduardo5; Sánchez- Mateos, Paloma6.

1. Licenciada en Medicina. Residente de 2º año de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
2. Licenciada en Medicina. Residente de 3er año de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
3. Licenciada en Medicina. FEA Servicio de Nefrología pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
4. Licenciada en Medicina. FEA Servicio de Nefrología pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
5. Licenciado en Medicina. Jefe de Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
6. Licenciada en Medicina. FEA Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Niño de 5 años de edad, derivado a nuestro centro por mala evolución de síndrome nefrítico de probable etiología post-infecciosa.

Presentaba antecedentes de síntomas catarrales con tos y mucosidad de 48 horas de evolución, con micciones cada vez más oscuras, hasta presentar orinas hematóricas, así como un pico febril de hasta 39.2°C. Posteriormente se asocia a la clínica disminución del volumen miccional hasta oligoanuria.

No antecedentes de relevancia en su período neonatal e infancia temprana. No uso de medicación de forma habitual.

A su llegada presentaba hematuria, proteinuria, oligoanuria y fallo renal agudo que progresó rápidamente hasta requerir depuración extrarrenal.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

A la exploración física en el momento del ingreso presentaba buenas condiciones generales, con leve palidez cutánea. Cifras tensionales de 102/48 mmHg (dentro de los percentiles normales para la edad). No lesiones cutáneas. No alteraciones en la exploración abdominal o neurológica.

Pruebas complementarias al ingreso:

-Hemograma: Anemia normocítica normocrómica (Hb 10.6 g/dL [11.5-13.5g/dL], Hto 31.7% [34-40%]). Leucocitosis con neutrofilia, no eosinofilia. (Leucocitos 16.800 cél/μL, Neut 13.200 cél/μL, Linfocitos 2.500 cél/μL. Eosinófilos: 200 cél/μL).

-Bioquímica: Glucosa 107 mg/dL, Creatinina 2.27 mg/dL (TFGe Schwartz 2009: 20.7 ml/min/1.73m²). Urea 147 mg/dL, Albúmina 3.4 g/dL, PCR 1.2 mg/dL.

- Uroanálisis: Proteinuria (Proteínas ≥500 mg/dL) y hematuria intensa. (Aproximadamente 200 eritrocitos/μL).

Inmunoquímica: Destaca hipocomplementemia C3 (11.0 mg/dL [81.0 - 169.0]). Complemento C4 24.7 mg/dL [14.0 - 44.0]. IgG 869.0 mg/dL [600.0-1470.0]. IgA 226.0 mg/dL [48.0 - 266.0]. IgM 283.0 mg/dL [37.0 - 226.0].

Anticuerpos anti- Streptococcus pyogenes

Antistreptolisina O negativo (101.0 UI/mL [0.0 - 116.0]) y anti- DNAsa B positivo (400).

Autoinmunidad

Anticuerpos anti-nucleares (ANA): Positivo 1/80. Patrón Moteado.

Se realizó inmunofluorescencia indirecta (IFI) para la detección de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). Se observó patrón perinuclear (pANCA) en células fijadas en etanol y patrón citoplasmático (cANCA) en células fijadas en formol, es decir un patrón pANCA positivo, a título mayor a 1/640.

Los anticuerpos anti-mieloperoxidasa (anti-MPO) y anti- proteinasa 3 (anti-PR3) determinados por ELISA fueron negativos. Ac. Anti-MPO 0.10 UI/mL [0-3.5UI/L],

Ac. Anti- PR3 0.10 UI/mL [0-3.5UI/L].

Posteriormente se amplió estudio de autoinmunidad mediante ELISA de panel de anticuerpos atípicos asociados a vasculitis; incluyendo anti-proteína incrementadora de la permeabilidad y de la actividad bactericida, lactoferrina, catepsina G, elastasa y lisozima resultando todos negativos.

Biopsia renal:

Se observa de manera global y difusa, una expansión leve de la matriz mesangial sin incremento de la celularidad, con extensa proliferación extracapilar en estadio esencialmente celular y que afecta a 11 glomérulos (73%) con formación de semilunas, con focal necrosis fibrinoide.

Las técnicas de inmunofluorescencia directa resultan positivas C3 débil en patrón granular grueso de localización mesangial y en las paredes de los capilares glomerulares, así como para fibrinógeno en relación a las semilunas. El resto de antisueros marcados con fluoresceína son negativos (IgA, IgG, IgM, C1q, Kappa y Lambda).

Conclusión: Parénquima renal con glomerulonefritis difusa con proliferación endocapilar y extracapilar, con débil depósito de C3 (pauciinmune) y formación de semilunas en 73% de los glomérulos

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El paciente fue trasladado a nuestro hospital con la sospecha de glomerulonefritis aguda post-infecciosa con mala evolución. Podemos considerar este diagnóstico por el grupo etario en el que se encuentra el paciente, el antecedente de episodio infeccioso de vías respiratorias altas previo al debut del síndrome nefrítico agudo, la positividad de uno de los anticuerpos frente a Streptococcus pyogenes y la hipocomplementemia C3.

Sin embargo, la positividad del ANCA, reorientó el diagnóstico hacia una vasculitis asociada a ANCA y, con los hallazgos de la biopsia (semilunas y débil depósito de C3), se confirmó que se trataba de una glomerulonefritis aguda rápidamente progresiva pauciinmune asociada a ANCA positivo.

El mecanismo fisiopatológico de la vasculitis asociada a ANCA es el siguiente: citocinas proinflamatorias como el TNF y la IL-1β se generan durante un proceso infeccioso y producen la activación de los neutrófilos con la consiguiente expresión de las moléculas contenidas en sus gránulos (por ejemplo, MPO y PR3) en la superficie celular. Los ANCA se unen a estos antígenos. Al mismo tiempo, la región Fc de los ANCA se une a los receptores Fc de los neutrófilos, lo cual lleva a una activación excesiva de estas células y a la liberación de especies reactivas de oxígeno y enzimas líticas que conllevan a injuria vascular. La activación excesiva de los neutrófilos por los ANCA también induce la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). La formación excesiva de NET y la exposición de sus componentes (histonas y metaloproteinasas de la matriz celular) perpetúa el daño endotelial.

El papel de los ANCA y la reacción inflamatoria que se desarrolla en las vasculitis de pequeño vaso, hace que sea prioritario el uso de tratamiento inmunosupresor lo más pronto posible para intentar frenar la cascada inflamatoria que se pone en marcha.

En el caso de nuestro paciente, tras la identificación del patrón pANCA en la inmunofluorescencia indirecta asociado a la rapidez del fallo renal y a los hallazgos de la biopsia, se decidió iniciar terapia inmunosupresora con metilprednisolona, rituximab y plasmaféresis, con lo que hubo una excelente respuesta clínica y paraclínica (descenso de los niveles de creatinina a 0.4 mg/dL con TFG_e >75 ml/min/1.73m² y disminución notable de la hematuria a 5-10 eritrocitos por campo).

Otros posibles diagnósticos diferenciales serían el síndrome hemolítico urémico, la nefropatía IgA y otras glomerulonefritis secundarias a enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso y la nefritis de la púrpura de Schönlein-Henoch.

JUICIO CLÍNICO

Glomerulonefritis aguda rápidamente progresiva pauciinmune asociada a ANCA.

COMENTARIO FINAL

Las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) comprenden un grupo de enfermedades multisistémicas que afectan a los vasos de pequeño a mediano calibre y se caracterizan por la presencia de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo. Las vasculitis asociadas a ANCA incluyen la poliangeitis microscópica (MPA), que suele ser positiva para anti-MPO y la granulomatosis con poliangeitis (GPA) que se asocia a anti-PR3.

Las vasculitis de pequeño vaso pueden afectar al glomérulo renal y debutar como glomerulonefritis. El escaso o ausente depósito de inmunocomplejos en las paredes de los vasos es característico, de allí el nombre de glomerulonefritis pauciinmune.

La glomerulonefritis pauciinmune necrotizante rápidamente progresiva se asocia tanto a MPA como a GPA, pero en este paciente tanto anti-MPO como anti-PR3 fueron negativos. En este caso la positividad del ANCA podría estar relacionada con un antígeno diferente, todavía pendiente de identificación. Se ha descrito la asociación de glomerulonefritis ANCA positiva MPO y PR3 negativas, con la presencia de anticuerpos contra la proteína de membrana asociada a Lisosoma-2 (anti-LAMP-2).

En el 2.017 hubo una revisión del consenso internacional de la medición de ANCA en las GPA y las MPA, en la que se debatía las recomendaciones hechas en 1.999 para el diagnóstico de dichas pato-

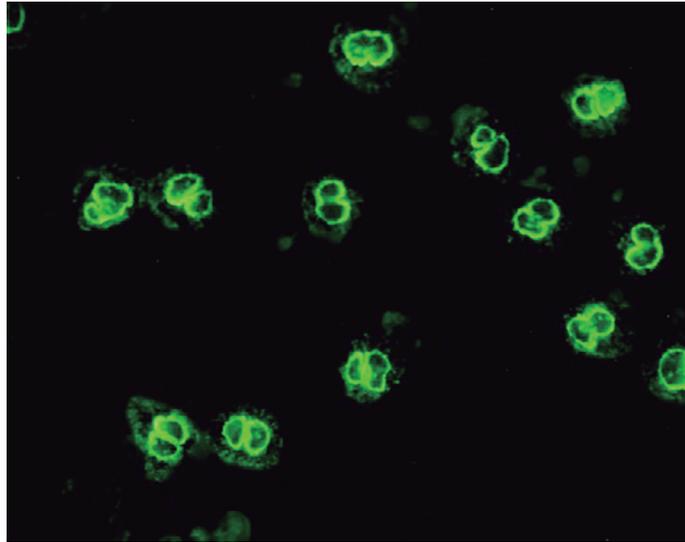
logías. Este nuevo consenso propone comenzar el estudio del paciente con sospecha diagnóstica de VAA con las determinaciones por ELISA de MPO y PR3, dejando la técnica de inmunofluorescencia indirecta sólo para casos de alta sospecha diagnóstica con ELISA negativo.

A pesar de que la sospecha diagnóstica inicial en nuestro paciente no era una VAA, conviene resaltar la importancia de haber realizado la técnica de inmunofluorescencia indirecta como técnica de screening. El resultado positivo del ANCA orientó el diagnóstico de VAA, que se confirmó con la biopsia renal compatible. De esta manera, se pudo realizar un abordaje terapéutico muy temprano que permitió una evolución satisfactoria del paciente con una recuperación completa de la función renal.

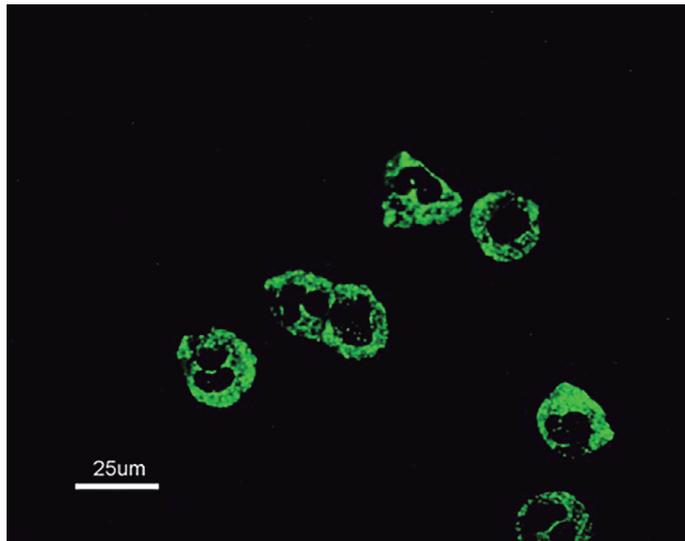
Basándonos en este caso clínico creemos que es importante realizar la técnica de IFI para la evaluación inicial del ANCA y que incluso se podría reevaluar el consenso internacional de 2.017 sobre la medición de ANCA mediante ELISA, para no perder el diagnóstico de las VAA con otras especificidades antigénicas diferentes a MPO y PR3.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaldas et al. (2.013). "ANCA Associated Glomerulonephritis- An In-Depth Review". J Nephrol Ther. 4:1. DOI: 10.4172/2161-0959.1000147.
2. Moroni G. y Ponticelli C. (2.014). "Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must." Autoimmun Rev. Jul;13(7):723-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.02.007.
3. Bossuyt X et ál. (2.017). "Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis." Nat Rev Rheumatol. Nov;13(11):683-692. doi: 10.1038/nrrheum.2017.140.
4. Nakazawa D. et al (2.019). "Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis". Nat Rev Rheumatol. Feb;15(2):91-101. doi: 10.1038/s41584-018-0145-y.
5. Fernández M.A. y Romero F.J. (2.014) "Glomerulonefritis aguda postinfecciosa". Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:303-14.



Fotografía 1. Inmunofluorescencia indirecta en neutrófilos fijados con etanol, patrón perinuclear (pANCA). Dilución 1/40.



Fotografía 2. Inmunofluorescencia indirecta en neutrófilos fijados con formol, patrón citoplasmático (cANCA). Dilución 1/40.

17.- Nº: 0179

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA SECUNDARIA AL SÍNDROME ANTISINTETASA PL7 POSITIVO

Esteve Cols, Clara¹, Salvador Corres, Iñaki², Portillo Carroz, Karina³, Stojanovic, Zoran⁴, Martínez Cáceres, Eva M⁵, Quirant Sánchez, Bibiana⁶

1. Licenciada en Farmacia. Residente de cuarto año de Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona
2. Licenciado en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona
3. Licenciada en Medicina. FEA Neumología. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona
4. Licenciado en Medicina. FEA Neumología. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona
5. Doctora en Medicina. Jefe Servicio Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona
6. Licenciada en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona

Autora de correspondencia: bquirant.germanstrias@gencat.cat

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 66 años que consulta en urgencias por clínica de astenia de dos meses de evolución. Durante el ingreso evoluciona clínicamente con disnea de esfuerzo progresiva y tos seca persistente, y se decide su ingreso en UCI. Refiere antecedentes de hipotiroidismo no autoinmune y episodio de pleuro-pericarditis hace 9 años, que se atribuyó a causa vírica en contexto de faringitis, ya que se descartó etiología tumoral y autoinmune.

EXPLORACIÓN FÍSICA Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

En la exploración pulmonar se evidenciaron crepitantes en ambas bases pulmonares y las pruebas funcionales respiratorias (PFR) evidenciaban disminución de FVC (40%) y de FEV1 (41%), con un

índice mantenido de 77%. Presentaba un hemograma normal, con una discreta elevación de reactantes de fase aguda: PCR 20.2 mg/L [0-5 mg/L] y Fibrinógeno 604mg/dL [150-450 mg/dL].

Se realizó una radiografía de tórax, en la cual se observaron infiltrados alveolares bilaterales de predominio periférico. El ecocardiograma (ECG) fue normal y la fibrobroncoscopia mostró engrosamiento de la mucosa en bronquios de lóbulo superior derecho. Se realizó un lavado broncoalveolar (BAL) donde se observó: 64% de macrófagos, 16% de linfocitos, 14% de neutrófilos y 6% de eosinófilos. El cultivo bacteriológico, micológico y de micobacterias fue negativo. Sin embargo, se orientó como neumonía atípica y se empezó tratamiento con Ceftriaxona.

Debido a la ausencia de mejoría clínica, y al patrón radiológico, se completó el estudio con TC de Tórax (**Figura 1**) que evidenció múltiples pequeños focos de consolidación bilaterales, de predominio subpleural que afectaban principalmente a campos inferiores, asociado a reticulación subpleural y bronquiectasias, compatible con neumopatía intersticial.

Se realizó el estudio de Ac anti-nucleares, el cual evidenció un patrón citoplasmático granular fino (**Figura 2**), sugestivo de Ac anti-tRNAsintetasas. En la ampliación del estudio por inmunoblot, se confirmó la presencia de Ac anti-PL7. Debido a la positividad de estos Ac se reinterroga a la paciente en búsqueda de síntomas de conectivopatía. La paciente no había presentado previamente fenómeno de Raynaud ni artritis. Únicamente refería síntomas de debilidad muscular leve con CK negativas (34 U/L, [0-145 U/L]) y eritema en codos.

Con estos resultados, se diagnosticó a la paciente de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) rápidamente progresiva secundaria a síndrome antisintetasa (Ac anti-PL7 positivo). Se inició tratamiento con prednisona, 60mg/ día.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La exploración pulmonar y los hallazgos en la radiografía de tórax plantearon el diagnóstico inicial de neumonía atípica en tratamiento con ceftriaxona. Dado el empeoramiento clínico de la paciente y la no respuesta al tratamiento antibiótico, se completó el estudio con un TC de tórax, en el cual los hallazgos encontrados eran compatibles con el diagnóstico de EPID.

Para completar el estudio etiológico del diagnóstico de EPID, se descartó la insuficiencia cardíaca como posible causa, ya que el estudio del ECG fue normal. Para descartar hemorragia pleural difusa, pese a la ausencia de anemia y hemoptisis, se realizó el estudio de Ac anti-citoplasma de neutrófilo y Ac anti-membrana basal glomerular que fueron negativos.

Finalmente la positividad de los Ac anti-PL7 tanto en el BAL como en el suero, confirmaron el diagnóstico de una EPID secundaria al síndrome antisintetasa.

JUICIO CLÍNICO

Síndrome antisintetasa anti-PL7 positivo

EPID secundaria al síndrome antisintetasa

DISCUSIÓN

El síndrome antisintetasa se asocia a la presencia de Ac anti-tRNA sintetasas, y se manifiesta con miositis, EPID, artritis, fiebre y fenómeno de Raynaud. Se han descrito ocho especificidades diferentes de tRNAsintetasas, dentro de las cuales se encuentran los Ac anti-PL7, que han sido poco descritos en la literatura debido a su baja prevalencia (1,2).

La afectación pulmonar es la principal manifestación asociada al síndrome antisintetasa PL7 positivo, seguida de la miositis. También se ha descrito la pericarditis como una manifestación en este síndrome (1). En nuestro caso, la paciente había presentado un cuadro de pleuro-pericarditis en 2008.

Los síntomas más frecuentes de la EPID son la disnea de esfuerzo y la tos que evoluciona de forma progresiva. Además, suele asociarse con alteraciones en la radiografía de tórax, tal y como presentaba nuestra paciente (3).

Las manifestaciones pulmonares pueden preceder a las cutáneas en los pacientes con sospecha de síndrome antisintetasa (4). Por este motivo, es de especial importancia el estudio de los Ac relacionados con miositis/dermatomiositis en el diagnóstico diferencial de la EPID, pese a la ausencia de manifestaciones cutáneas (5). Un correcto diagnóstico permitirá el inicio del tratamiento inmunosupresor adecuado.

Actualmente, la paciente continúa en control ambulatorio. Clínicamente, presenta mejoría de la disnea y la tos; sin embargo, persiste fatigabilidad y han aparecido lesiones eritematosas en cuello y escote. Se ha realizado una biopsia cutánea que confirma el diagnóstico de dermatomiositis, iniciándose tratamiento con ciclofosfamida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Labirua-Iturburu.A, et al. (2012). “Anti-PL-7 (Anti-Threonyl-tRNA Synthetase) Antisynthetase Syndrome” *Medicine* **91**: 206-211.
2. Yamasaki.Y, et al. (2006). “Unusually high frequency of autoantibodies to PL-7 associated with milder muscle disease in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis” *Arthritis Rheum* **54**: 2004-2009.
3. Hallowell y Danoff. (2014). “Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies and the antisynthetase síndrome: recent advances” *Rheumatology* **26**: 684-689.
4. Langhe.E, et al. (2015). “Mechanic’s hands in a woman with undifferentiated connective tissue disease and interstitial lung disease-anti-PL7 positive antisynthetase syndrome: a case report” *J. Med. Case Rep.* **9**:82.
5. Betteridge.Z y McHugh.N. (2015). “Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis” *J. Intern. Med* **280**: 8-23.

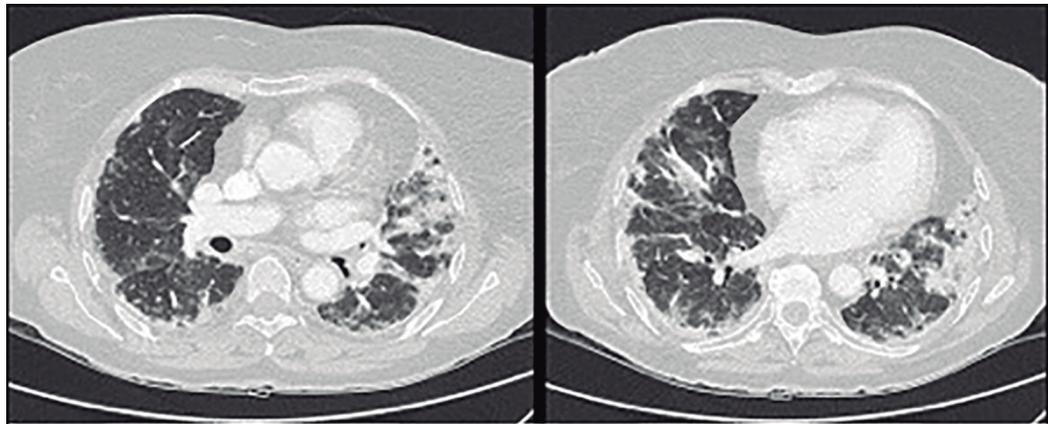


Figura 1. TC de tórax donde se observan múltiples focos de consolidación bilaterales, de predominio subpleural, que afectan sobre todo a llingula y regiones basales de ambos lóbulos inferiores. Se asocia a reticulación subpleural y bronquiectasias bilaterales.

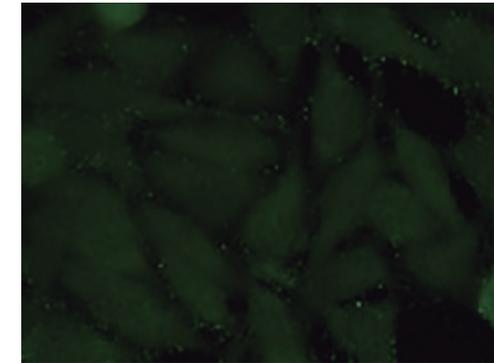


Figura 2. Patrón citoplasmático granular fino por Inmunofluorescencia indirecta sobre células Hep-2

18.- N°: 0185

ENCEFALITIS AUTOINMUNE MEDIADA POR ANTICUERPOS ANTI-mGluR5**Egri, Natalia¹; Martínez-Hernández, Eugenia²; Munteis, Elvira³; Salar, Antonio⁴; Graus, Francesc⁵; Ruiz-García, Raquel⁶.**

1. Licenciada en Medicina. Residente 2 año. Servicio de Inmunología, Centre Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic, Barcelona, España.
2. Doctora en Medicina, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona, Spain. Neuroimmunology Program, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.
3. Doctora en Medicina, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital del Mar, Barcelona, España.
4. Doctor en Medicina, Especialista en Hematología. Servicio de Hematología, Hospital del Mar, Barcelona, España.
5. Doctor en Medicina, Especialista en Neurología. Neuroimmunology Program, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.
6. Doctora en Biomedicina, Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología, Centre Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic, Barcelona, España.

Autora de correspondencia: rruizg@clinic.cat

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 49 años, sin antecedentes psiquiátricos de interés, que comenzó en febrero de 2017 con cuadro agudo de alteración de la conducta de tipo mixto psicótico-maniaco, con pensamientos delirantes y megalomaniacos e insomnio. Ingresó en el servicio de psiquiatría con orientación de trastorno bipolar. Posteriormente, presentó síndrome febril sin foco claro pasando a cargo de los servicios de Medicina Interna y Neurología e inició tratamiento antibiótico empírico con amoxicilina-clavulánico. Por presentar fluctuación en el nivel de conciencia con episodios de agitación psicomotriz y una crisis epiléptica generalizada, permaneció unos días en unidad de cuidados intensivos (UCI). Ante la sospecha de meningoencefalitis se agregó tratamiento con aciclovir.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**Exploración física:**

Normotenso, afebril. Nivel de conciencia fluctuante con discurso incoherente. Labilidad emocional con agitación psicomotriz puntual y vociferaciones sin congruencia con el entorno. Resto del examen físico normal.

Pruebas complementarias:

Análítica: destaca leucocitosis con desviación a la izquierda, resto sin alteraciones. Serologías para VHB, VHC y VIH negativos. Determinación de inmunoglobulinas y complemento normales.

LCR: bioquímica pleocitosis de 75 células/ μ l [normal <5] de predominio linfocitario, glucorraquia y proteinorraquia normales. Bandas oligoclonales positivas. Lúes en LCR negativo. Gram y cultivo de LCR negativos. Biología molecular: PCR para TBC, enterovirus, HVS tipo 1 y 2 negativas.

Radiografía de tórax: sin alteraciones

Electroencefalograma (EEG): normal

Examen neuropsicológico: déficit cognitivo múltiple con afectación de la orientación, la memoria y función ejecutiva.

Resonancia magnética (RMN) cerebral con gadolinio: dos hiperintensidades puntiformes en T2 a en el hemisferio cerebeloso derecho de aspecto inespecífico.

Tomografía computada (TC) de tórax: tromboembolismo pulmonar bilateral

Tomografía computada (TC) de abdomen: normal

PET-TC FDG: no imágenes hipermetabólicas sugestivas de neoplasia oculta. Hipometabolismo temporoparietal posterior bilateral de predominio derecho.

Laboratorio de autoinmunidad: ANA, Ro 60, Ro 52, La, anti-centrómero, antimitocondriales, ANCA, anti-MPO, anticardiolipina Ig M e Ig G, anticoagulante lúpico negativos.

Estudio de trombofilias: negativo

Estudio de anticuerpos antineuronales en suero y LCR: la inmunohistoquímica indirecta sobre cerebro de rata detectó inmunoreactividad en el hipocampo, patrón compatible con anticuerpos anti-neurópilo en LCR (**Figura 1A**). La inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células HEK293 transfectadas fue negativa para anti-receptor de NMDA, GABA_A, GABA_B, AMPA, mGluR1, anti-LGI1, CASPR2, DPPX y positiva para anti-mGluR5 tanto en suero como LCR (**figura 1B**).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Encefalitis vírica: el virus más frecuente es Herpes virus tipo 1. Si bien el paciente presentó fiebre y pleocitosis linfocitaria, la PCR para virus herpes fue negativa y la RM fue normal.

Encefalitis autoinmunes: pueden cursar con déficit de memoria, alteración del estado mental y síntomas psiquiátricos y son un importante diagnóstico a considerar fundamentalmente en ausencia de una causa microbiológica que justifique el cuadro clínico del paciente¹.

Neoplasias cerebrales: pueden causar crisis epilépticas y síntomas psiquiátricos, pero en nuestro paciente no se objetivaron signos de focalidad neurológica y las pruebas de imagen descartaron dicha etiología.

Vascular: los accidentes cerebrovasculares (isquémicos o hemorrágicos) y las vasculitis cerebrales tienen una presentación más aguda, siendo los síntomas psiquiátricos infrecuentes y en nuestro caso las pruebas de imágenes no detectaron signos correspondientes a dichas entidades.

Patologías autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico pueden asociarse con afectación del sistema nervioso central, pero también fueron descartadas mediante las analíticas.

JUICIO CLÍNICO

Encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-mGluR5.

COMENTARIO FINAL

Los receptores de glutamato son los principales mediadores de la transmisión sináptica excitatoria en el cerebro y pueden ser clasificados en ionotrópicos, formando canales iónicos activados por glutamato o metabotrópicos que están acoplados a proteínas G y activan la señalización celular². La disfunción de estos receptores se relaciona con trastornos psiquiátricos severos o neurodegenerativos como esquizofrenia, autismo, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.

En el año 2011, se describieron los anticuerpos anti-mGluR5 en 2 pacientes con Síndrome de Ofelia (Encefalitis límbica y Linfoma de Hodgkin)³ y en el año 2018 se demostró que estos anticuerpos disminuyen los niveles de mGluR5 en la superficie celular y que este efecto revierte mediante la eliminación de los anticuerpos⁴ inmunoglobulina G (IgG).

La encefalitis asociada a anticuerpos anti-mGluR5 es un trastorno raro y hasta la fecha se han reportado solo 11 casos⁴ inmunoglobulina G (IgG). En general se presenta en adultos jóvenes pero puede

ocurrir en niños y ancianos. Clínicamente puede cursar con una fase prodrómica vírica seguido por síntomas psiquiátricos prominentes desde labilidad emocional, ansiedad, depresión hasta psicosis con alucinaciones, cambios de personalidad, de comportamiento y disfunción cognitiva. Además más de la mitad de los pacientes pueden presentar convulsiones, trastornos del movimiento, alteración del nivel de conciencia y trastornos del sueño. Si bien la encefalitis anti-mGluR5 se ha considerado una forma de encefalitis límbica, estas características clínicas sugieren una participación más amplia de las estructuras cerebrales fuera del sistema límbico, según se confirma por los hallazgos anormales en la RMN que no están restringidas a los lóbulos mesiotemporales, sino que también afectan a la corteza parieto-occipital, tálamo, protuberancia y cerebelo.

Este tipo de encefalitis puede asociarse o no al momento del diagnóstico con la presencia de cáncer, no solo se ha visto relacionada con Linfoma de Hodgkin sino que en algunos casos es idiopática. Un dato relevante es que la ausencia de cáncer al momento del diagnóstico no descarta la posibilidad de que aparezca en el transcurso del tiempo. Asimismo se debe tener presente que pueden ocurrir recaídas neurológicas. Si bien son cuadros que pueden ser graves, incluso con requerimiento de UCI, en general responden adecuadamente a la inmunoterapia y al tratamiento del cáncer.

En el caso del paciente presentado, ante la sospecha diagnóstica de Encefalitis autoinmune se inició corticoterapia a dosis de 1 mg/kg/día y para descartar origen paraneoplásico se realizó TC de tórax que evidenció tromboembolismo pulmonar bilateral, iniciándose anticoagulación y TC de abdomen que fue normal. Evolucionó con mejoría de la sintomatología siendo dado de alta en marzo de 2017 con corticoterapia y levetiracetam.

En setiembre de 2018 estando el paciente sin síntomas neurológicos comenzó con astenia y prurito, sin síntomas B, por lo que se realizó TC de abdomen que detectó adenopatías retroperitoneales sugestivas de proceso linfoproliferativo sin afectación extraganglionar o extraabdominal. Posteriormente, fue valorado por hematología y se realizó un PET-TC que confirmó dicho diagnóstico. El estudio inmunofenotípico de sangre periférica no mostró evidencia de población linfoide anómala, inversión de la ratio CD4/CD8. La biopsia ganglionar mostró evidencias de Linfoma de Hodgkin, tipo histológico Esclerosis nodular. El paciente inició tratamiento quimioterápico y radioterapia sin complicaciones, y no ha presentado recidiva de los síntomas neurológicos. Dos muestras de suero analizadas antes de empezar el tratamiento y tras 2 ciclos de quimioterapia han resultado positivas para anti-mGluR5.

Presentamos el caso de una Encefalitis mediada por anticuerpos anti-mGluR5, con desarrollo de Linfoma de Hodgkin 17 meses después del inicio de la encefalitis. El reconocimiento de estos anticuerpos es clínicamente relevante ya que nos alertará sobre la necesidad de búsqueda exhaustiva de

neoplasias, y en caso de ausencia de cáncer al diagnóstico, la realización de un seguimiento estrecho posterior por la posible aparición tardía de neoplasias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Graus, F et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*. **15**,391-404 (2016)
2. Kew, J. N. C. & Kemp, J. A. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology* **179**, 4–29 (2005).
3. Lancaster, E. *et al.* Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology* **77**, 1698–1701 (2011).
4. Spatola, M. *et al.* Encephalitis with mGluR5 antibodies: Symptoms and antibody effects. *Neurology* **90**, e1964–e1972 (2018).

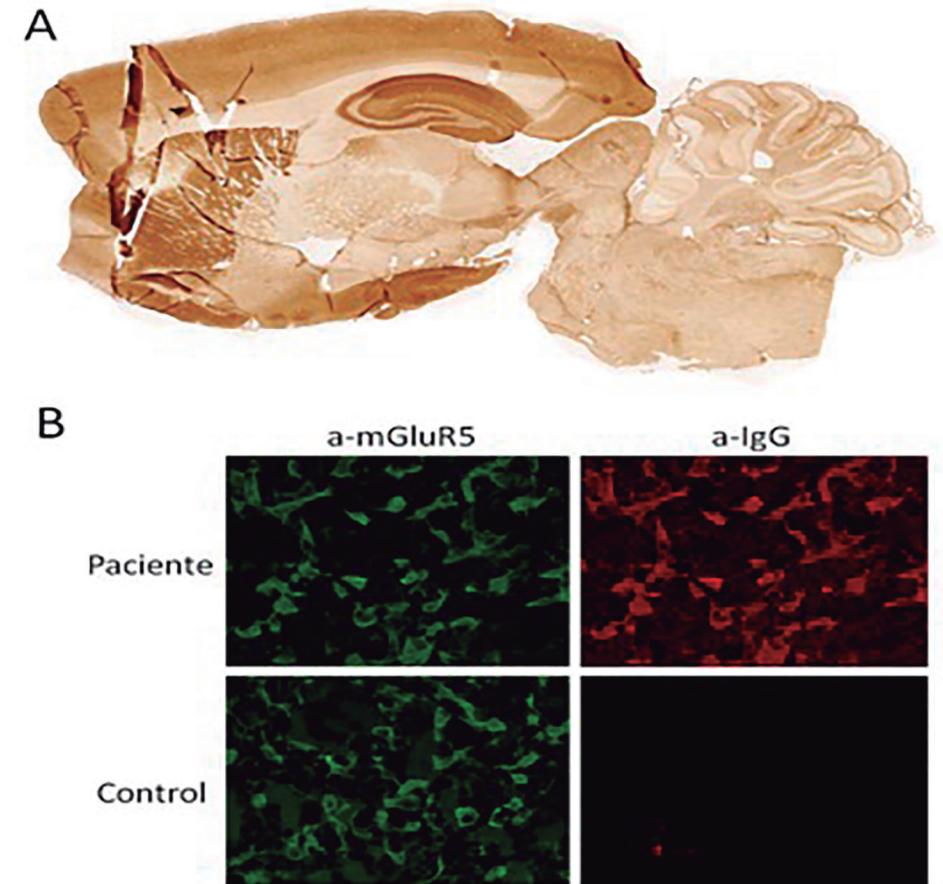


Figura 1. Caracterización de los anticuerpos anti-mGluR5. (A) Inmunohistoquímica sobre sección sagital de cerebro de rata. El LCR del paciente muestra inmunoreactividad en el tejido de rata, especialmente en el hipocampo. (B). Inmunofluorescencia indirecta sobre células HEK293 transfectadas con GRM5 (mGluR5). El LCR del paciente reacciona con células que expresan mGluR5, sin embargo no se observa reactividad con el LCR de un control sano.

19.- Nº: 0174

DEFICIENCIA DE C1q EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.**Águeda Molina Fuentes¹, Antonio López Gómez², Natalia Martínez Pomar³, María Concepción Mir Perelló⁴, Pilar Nozal Aranda⁵, Joana M. Ferrer Balaguer⁶.**

1. Doctora en Biología. Residente de 4^{er} año del Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa). Palma de Mallorca.
2. Doctora en Biología. Residente de 3^{er} año del Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa). Palma de Mallorca.
3. Doctora en Biología. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa). Palma de Mallorca.
4. Especialista en Pediatría. Unidad de Reumatología Infantil. Hospital Universitario Son Espases. Grupo multidisciplinar de Pediatría. Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa). Palma de Mallorca.
5. Doctora en Medicina. Especialista en Inmunología. Unidad de Inmunología. Hospital Universitario La Paz- IdiPAZ. Madrid
6. Doctora en Medicina. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa). Palma de Mallorca.

Autora de Correspondencia: juanam.ferrer@ssib.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Niño de 9 años de origen senegalés remitido al hospital por presentar poliartralgias (codo, muñeca y tobillo derechos) y fiebre de varios días de evolución. La familia refiere que en su país natal se encontraba asintomático y que desde hace un mes presenta poliartralgias, cervicalgia ocasional, dolor en la planta de los pies y cansancio ante pequeños esfuerzos (subir escaleras, correr un poco...). Durante el transcurso de la enfermedad presentó odinofagia con fiebre de un mes de evolución (máxima de 38.6°C) tratada con amoxicilina oral. No asocia síntomas como aftas bucales, molestias oculares o a nivel genitourinario, manos frías, Raynaud, dolor abdominal, ni otros episodios de fiebre sin foco. Como antecedentes personales refiere la presencia durante 5 años de una lesión cutánea a nivel del abdomen, infraumbilical, que actualmente no se detecta.

El paciente presenta antecedentes familiares de consanguinidad: los padres son primos hermanos ya que el abuelo paterno y la abuela materna son hermanos (Figura 1). El padre y los abuelos pater-

nos presentan Diabetes Mellitus tipo II. La madre está sana, sin embargo, dos hermanos maternos fallecieron por causa desconocida. Como otros antecedentes familiares patológicos de interés, el abuelo paterno y dos hermanos del paciente (hermana de 20 años y hermano de 17 años) presentan Lupus Eritematoso Sistémico (LES) controlado en otro hospital. Otra hermana de 14 años y hermano de 3 están sanos.

Ante la clínica y los antecedentes familiares se decidió ampliar estudio inmunológico de LES.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Estudio inmunológico: Hipergammaglobulinemia marcada (IgG 3130 [500-1400 mg/dL], IgA 768 [50-230 mg/dL] e IgM 351 [50-200 mg/dL]). Valores normales de C3 y C4 del complemento, C1q bajo (4 mg/dL) [10-25 mg/dL] y ausencia de actividad hemolítica CH50 (12 U/mL) [42-95 U/mL]. La actividad hemolítica se reconstituía al añadir C1 del complemento purificado de suero humano normal. Anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a título alto (>1/160) con patrón citoplásmico/punteado. Anticuerpos anti-DNA negativos (IFI sobre *Crithidia lucidiae*). Anticuerpos anti-SSA/Ro (52 y 60 KDa), anti-Sm (banda D y B) y anti-RNP (banda A, C y de 70 KDa) positivos (Immunoblotting y Quimioluminiscencia).

Ante la sospecha de que pudiera tratarse de un LES asociado a deficiencia de componentes iniciales de la vía clásica del complemento, se amplió el estudio de autoanticuerpos y complemento a los otros miembros de la familia.

En el hermano de 17 años, afecto de LES, se detectaron anticuerpos anti-SSA/Ro (52 y 60 kDa) y anti SSB/La. Los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP fueron negativos. La hermana de 20 años con LES presentó anticuerpos anti-SSA/Ro (52 y 60 KDa), anti-Sm y anti-RNP. Ambos presentaron valores normales de C3 y C4 del complemento, CH50 bajo (<14 U/mL) y C1q indetectable (<1 mg/dL).

Los padres presentaron valores normales de C3, C4 y C1q del complemento y actividad CH50 normal. Sin embargo, el hermano pequeño, actualmente asintomático, presentó actividad CH50 baja (<14 U/mL), C3 y C4 del complemento normales y un déficit de C1q (<1 mg/dL). No disponemos de estudio de autoanticuerpos.

Estudio genético: Ante la sospecha de LES asociado a deficiencia de C1q de la vía clásica del complemento, se procedió al estudio genético de las regiones codificantes de las tres cadenas A, B y C, que forman parte del complejo C1q, mediante secuenciación Sanger. En el gen **C1QB** (ENSG00000173369) se detectó en homocigosis la delección (**c.653delA; p.Q218fs**), no descrita previamente, que origina una proteína aberrante (Figura 2). La mutación bialélica se asocia con el

déficit de C1q detectado en la familia (IV.1, IV.2, IV.4 y IV.5) y segrega con la enfermedad (IV.1, IV.2 y IV. 4), excepto en el individuo IV.5 más joven (3 años) con déficit de C1q, actualmente sano. Los progenitores (III.1 y III.2) son portadores de la mutación.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- LES esporádico
- LES por déficit de complemento
- Artritis idiopática juvenil
- Infección

JUICIO CLÍNICO

El paciente presenta LES pediátrico asociado a deficiencia de C1q de la vía clásica del complemento, con afectación principalmente articular. El cansancio que refiere es debido a la astenia secundaria al proceso inflamatorio de la enfermedad.

COMENTARIO FINAL

El sistema del complemento participa en la defensa del huésped frente a patógenos por lo que las deficiencias de componentes del complemento suelen asociarse a la presencia de infecciones. Paradójicamente, la deficiencia de componentes iniciales de la vía clásica del complemento se ha asociado fuertemente a un mayor riesgo de padecer LES o “síndrome lupus-like” de inicio temprano. Se ha propuesto que un fallo en los mecanismos de aclaramiento de inmunocomplejos o células apoptóticas explicarían la implicación de las deficiencias de estos componentes en la patogenia del LES. Otra hipótesis resalta la participación del complemento en los mecanismos de tolerancia (1).

El LES pediátrico supone entre un 10-20 % de todos los casos de LES. La edad de inicio se sitúa entre los 10-12 años y el curso suele ser más agresivo, con mayor número de complicaciones y peor pronóstico que en los adultos. Aunque se desconoce la causa del LES, en los casos de inicio infantil y con historia familiar es más frecuente la presencia de mutaciones monogénicas (1).

La deficiencia de C1q es rara, con menos de 100 casos descritos, generalmente en familias con antecedentes de consanguinidad. La edad media de debut de la enfermedad es de 6 años y la clínica

variable. Las infecciones bacterianas recurrentes se observan en un 40% de los pacientes. En los pacientes con déficit de C1q con LES o síndrome lupus-like (88% de los casos), las manifestaciones cutáneas (rash discoide) y la úlceras orales son más frecuentes que en el LES esporádico, mientras que la afectación articular es menos frecuente. La frecuencia de alteraciones renales y neurológicas es similar en ambos casos. Desde el punto de vista del laboratorio de Inmunología, los pacientes con LES asociado a déficit de C1q suelen presentar anticuerpos anti-Sm positivos y anti-DNA negativos (2, 3).

El paciente refiere una lesión cutánea, que actualmente no se detecta, artralgias y fiebre. Los anticuerpos anti-Sm, anti-SSA/Ro y anti-RNP son positivos y los anti-DNA negativos. Se trata de una clínica de LES leve, ya que no ha presentado hasta el momento otras complicaciones, aunque no podemos descartar la aparición de nuevos síntomas en el futuro.

Los pacientes con LES esporádico presentan comúnmente activación del complemento con disminución de C3 y C4, cuyos niveles son rutinariamente utilizados para diagnóstico y monitorización de la actividad de la enfermedad. Sin embargo, los pacientes con LES asociado a deficiencia del componente C1 del complemento (C1q, C1r o C1s), cursan con valores normales de C3 y C4 (1). Por tanto, es importante realizar el estudio de la actividad hemolítica de la vía clásica (CH50) a los pacientes pediátricos con sospecha de LES.

En los hermanos del paciente, previamente diagnosticados, no se detectó la deficiencia de C1q al haberse realizado únicamente la determinación de C3 y C4. El estudio de CH50 en el paciente, hizo que se sospechara la deficiencia de complemento y se realizara el estudio familiar completo. La detección de la mutación en homocigosis en un hermano actualmente sano con deficiencia de C1q y CH50 bajo nos recomienda hacer seguimiento en previsión de desarrollo posterior de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Lintner KE, Wu YL, Yang Y, Spencer CH, Hauptmann G, Hebert LA, Atkinson JP, Yu CY. Early Components of the Complement Classical Activation Pathway in Human Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2016 Feb 15;7:36.
2. Stegert M, Bock M, Trendelenburg M. *Mol Immunol.* Clinical presentation of human C1q deficiency: How much of a lupus? 2015 Sep;67(1):3-11.
3. Afzali P, Isaiean A, Sadeghi P, Moazzami B, Parvaneh N, Robotjazi M, Ziaee V. Complement deficiency in pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *J Lab Physicians.* 2018 Apr-Jun;10(2):232-236.

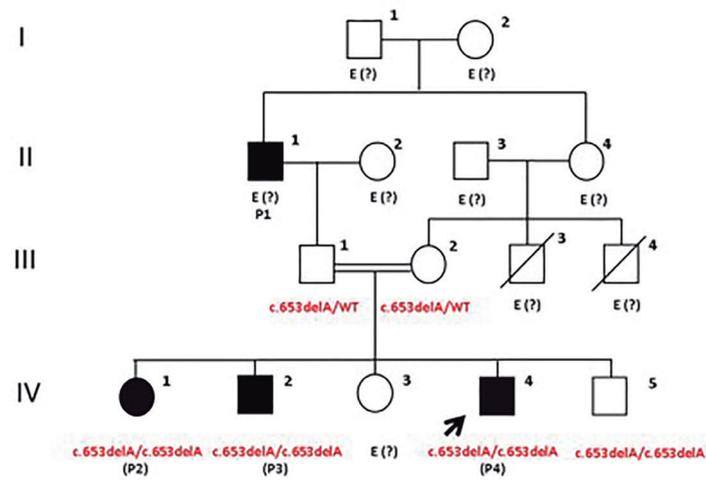


Figura 1. Pedigree de la familia. Cada generación es designada con números romanos (I-IV); cada individuo con numeración arábica (de izquierda a derecha). Los individuos diagnosticados de LES están representados con los símbolos en negro (P1, P2, P3 y P4). La flecha indica al caso índice de este trabajo. Debajo de cada símbolo figura el genotipo en rojo; “E(?)” indica los individuos a los que no se ha podido realizar el estudio genético.

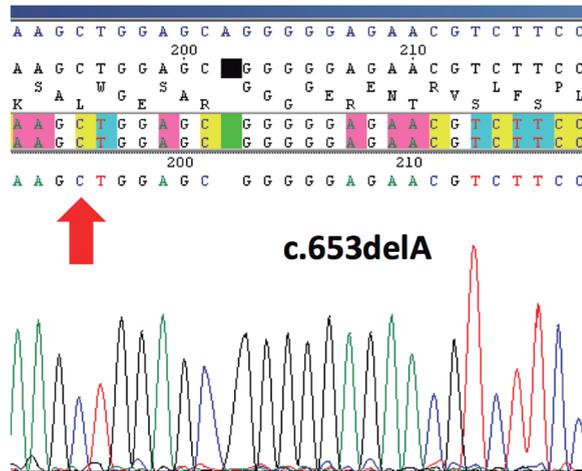


Figura 2. Cromatograma de Secuenciación Sanger. Se representa parte del exón 3 del gen *C1QB* (ENSG00000173369), que codifica la cadena B del componente C1q en el que se detecta la presencia de la delección en homocigosis (c.653delA p.Q218fs).

	CH50 [42-95] U/mL	C3 [80-120] mg/dL	C4 [20-40] mg/dL	C1q [10-25] mg/dL	ANA	αDNA	ENA			
							αSSA/Ro	αSSB/La	αSM	αUIRNP
III.1	76	121	27	19	ND	ND	ND	ND	ND	
III.2	69	109	36	20	ND	ND	ND	ND	ND	
IV.1 (P2)	<14	122	46	<1	+	-	+	+	+	
IV.2 (P3)	<14	137	38	<1	+	-	+	-	-	
IV.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
IV.4 (P4)	12	186	48	4	+	-	+	+	+	
IV.5	<14	165	43	<1	ND	ND	ND	ND	ND	

Tabla1. Resumen del estudio inmunológico de complemento y auto-anticuerpos realizado en los miembros de la familia. En rojo, resultados fuera de los rangos de referencia. ND (No Determinado)

20.- Nº: 0201

DERMATOMIOSITIS CON ANTICUERPOS ANTI-TIF1 GAMMA ASOCIADA A NEOPLASIA PULMONAR**Montagud Ana C¹, Jiménez de las Pozas Yesenia², Téllez Pérez Raquel³, Vegas Sánchez María del Carmen⁴.**

1. *Graduada en Farmacia. Residente de 2º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*
2. *Licenciada en Farmacia. Residente de 1º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*
3. *Licenciada en Farmacia. Facultativo especialista en Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*
4. *Licenciada en Farmacia. Facultativo especialista en Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*

Autora de correspondencia: anacerda@quironsalud.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 57 años de edad sin antecedentes familiares de interés, y con los siguientes antecedentes personales: fumadora de 10 cigarrillos/día desde los 20 años, hipertiroidismo primario controlado, cirugía por estenosis de canal lumbar (2008) y dislipemia. Tratamiento habitual con bromazepam, gabapentina y simvastatina.

Es derivada a dermatología por su centro de salud para valoración de lesiones cutáneas. Presenta un brote persistente de lesiones inflamatorias en áreas fotoexpuestas (cara, escote, raíz de extremidades y espalda) de aproximadamente tres meses de evolución que no asocia a exposición solar. Clínicamente asintomática a excepción de astenia generalizada sin debilidad muscular que asocia a situación de estrés.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La exploración dermatológica refiere presencia de placas eritemato-edematosas de distribución simétrica y bilateral en párpados, mejillas y región frontal; y difusa en forma "V" en escote y tercio superior de la espalda. Además, se observa eritema periungueal en todos los dedos de ambas manos.

Ante los hallazgos se sospechó de dermatomiositis (DM) y se realizó biopsia cutánea de la cara externa del brazo izquierdo. La biopsia mostró una lesión dérmica atrófica con focos de inflamación linfocitaria, con distribución focal de interfase y áreas de predominio perivascular superficial, destacando la existencia de vasos dilatados en dermis superficial. El patrón fue compatible con poiquilodermia atrófica en contexto de dermatomiositis.

En el análisis bioquímico se observaron niveles de aldolasa 3.80 U/l (VN:1.2 - 8.8); CK ligeramente elevados (Creatina Quinasa) 207 UI/l (VN:1 - 155) y VSG 17 UI (<25). Resto sin alteraciones significativas.

Respecto al estudio inmunológico, la paciente presentó ANA positivos por Inmunofluorescencia Indirecta a título 1/160 con patrón nuclear moteado fino (AC-4) y resultado negativo por una técnica multiparamétrica (Bioplex-Biorad®) que incluye: dsDNA, SSA/Ro, SSB/La, Scl70, Sm, RNP, U1RNP, CenpB, Jo1, Cromatina y RibP. Además se realizó estudio de anticuerpos específicos y/o asociados a miositis inflamatorias mediante la técnica line-blot de Euroimmun® (Ro52, OJ, EJ, PL-12, PL-7, SRP, Jo-1, PMScl-75/100, Ku, SAE, NXP-2, MDA-5, TIF1γ y Mi-2) resultando débil positivo para anticuerpos anti-p155/p140 (TIF-1γ). La intensidad de esta señal, se objetivó por ajuste colorimétrico con un control positivo obteniendo un valor de 30/181, respectivamente (resultado confirmado). Figura 1.

La conocida asociación entre los anticuerpos anti-TIF1 y DM paraneoplásica motivaron la necesidad de descartar un proceso neoplásico subyacente.

Se realizó un TAC torácico-abdominal en el que se objetivó una masa adenopática hilar izquierda con adenopatía perivascular sospechosa de malignidad, tres lesiones focales hepáticas hipodensas (<1cm) y asimetría en mama derecha con posible correspondencia con tejido glandular.

Se realizaron pruebas complementarias de las posibles lesiones. El resultado de la Mamografía fue normal/benigno, RMN hepática identificó mismas lesiones análogas con diferentes captaciones sin correlación con PET-TAC. Se concluyó que eran posibles hemangiomas de llenado lento y/o quistes.

Se realizó una determinación de Marcadores tumorales (CEA, CA125, CA153, CA199, SCC) con resultado negativo y una Fibrobroncoscopia que mostró abundantes secreciones, mucosa de aspecto inflamatorio crónico en ambos pulmones, engrosamiento del aritenoides izquierdo con mucosa de aspecto normal e infiltración neoplásica en el bronquio superior izquierdo. Se recogió Biopsia pulmonar en dicha zona. Los resultados de la biopsia concluyeron lesiones histopatológicas sugestivas de carcinoma microcítico bronquiopulmonar de estadio III.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las lesiones cutáneas observadas presentan una alta correlación con el fenotipo clínico asociado a DM: exantema heliotropo (eritema bilateral y simétrico en párpados de coloración violácea junto con edema) y extensión de eritema al resto de la cara, y clásico eritema en capelina (eritema en tercio superior de espalda, escote en “V” y extremidades). Por tanto, la exploración dermatológica apuntaba a un diagnóstico claro de DM confirmado por los hallazgos de la biopsia. No fue necesario un diagnóstico diferencial con otro tipo de patologías. Asimismo, la presencia de anticuerpos anti-TIF1 γ sugirió la necesidad de realizar un despistaje de neoplasias.

JUICIO CLÍNICO

Dermatomiositis Paraneoplásica asociado a Cáncer Microcítico de Pulmón.

COMENTARIO FINAL

Aproximadamente el 70% de los pacientes con DM presentan un anticuerpo específico a dicha entidad inflamatoria que permite definir grupos dentro de las miopatías inflamatorias idiopáticas con hallazgos clínicos, epidemiológicos y pronósticos relativamente homogéneos. Así, los pacientes con anticuerpos anti-TIF-1 γ (factor transcripcional intermediario 1 γ) muestran una afectación cutánea severa, escasa debilidad muscular y riesgo elevado de neoplasias¹. La frecuencia de tumores en estos pacientes se ha descrito en torno al 75% en individuos >40 años².

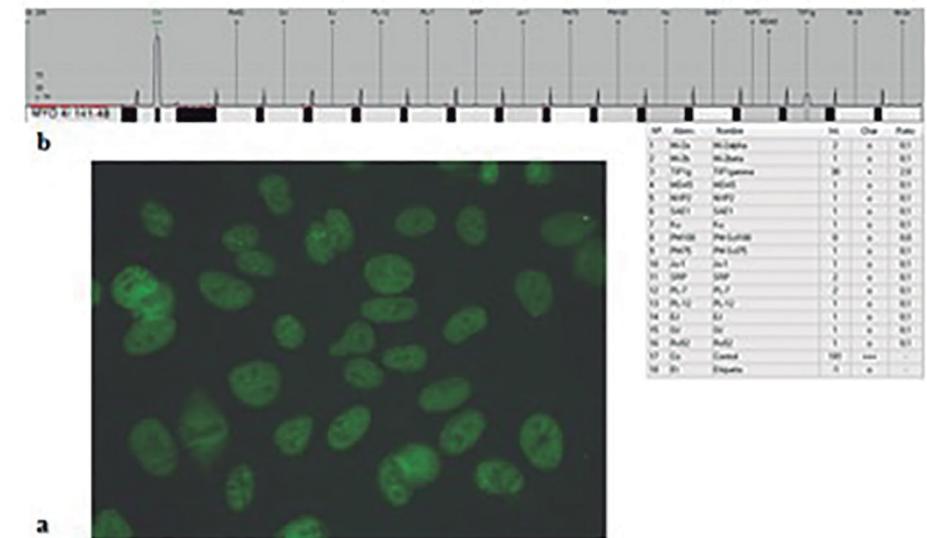
Por lo tanto, dada la significativa asociación con neoplasias de los anticuerpos anti-TIF-1 γ su presencia debe orientar a la búsqueda activa de un tumor^{3,4}.

La DM puede ser el primer síntoma de un proceso maligno sin diagnosticar. En el caso descrito, la identificación de los anticuerpos anti-TIF-1 γ permitió no sólo confirmar el diagnóstico de DM sino también, realizar una evaluación clínica rigurosa en la paciente detectándose una neoplasia de pulmón oculta. Actualmente, se encuentra en tratamiento quimioterápico (cisplatino/etopósido) concomitante con radioterapia y evoluciona favorablemente.

Es importante remarcar que para la correcta evaluación de estos pacientes es indispensable que el laboratorio cuente con la información clínica necesaria que dirija el estudio de marcadores inmunológicos rigurosamente en colaboración multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Selva-O'Callaghan A, et al. (2018) “Classification and management of adult inflammatory myopathies” *Lancet Neurol* 17:816-828
2. Fujimoto M1, et al. (2012) “Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins”. *Arthritis Rheum.* 64(2):513-22.
3. Trallero-Aragúas E, et al. (2012). “Usefulness of Anti-p155 Autoantibody for Diagnosing Cancer-associated Dermatomyositis ” *Arthritis Rheum* 64(2):523-532
4. Trallero-Aragúas E, et al. (2010). “Cancer-associated Myositis and Anti-p155 Autoantibody in a series of 85 Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathy” *Medicine* 89(1):47-52



21.- N°: 0211

LUPUS TUMIDUS CON ENFERMEDAD POR IGG4**Jiménez de las Pozas Yesenia¹, Montagud Ana C², Haro Ramos Rosario³, Villegas Martín Eduardo⁴.***1. Licenciada en Farmacia, Residente 1º año. Servicio de Inmunología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.**2. Graduada en Farmacia, Residente 2º año. Servicio de Inmunología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.**3. Licenciada en Medicina, Facultativa Especialista. Servicio de Dermatología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.**4. Doctor en Biología, Facultativo Especialista. Servicio de Inmunología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*

Autora de correspondencia: yesenia.jimenez@quironsalud.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 44 años de origen ecuatoriano que acude a consulta de oftalmología en julio de 2017 por episodios recurrentes de edema palpebral con dolor y prurito. Aporta una biopsia de noviembre de 2013 con resultado compatible con lupus eritematoso, razón por la que se encuentra en tratamiento con hidroxycloquina. Es derivada posteriormente al servicio de dermatología por presentar placas eritematosas, bien delimitadas, infiltradas al tacto y sin afectación epidérmica en ambas mejillas sugestivas de lupus eritematoso tumidus (LET). **(Foto 1.)** Comienza tratamiento con prednisona y desloratadina, presentando mejoría del edema quince días después, pero con empeoramiento del cuadro dermatológico con afectación en extremidades, espalda y pecho.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

En enero de 2018 se le realiza un estudio de autoinmunidad, presentando anticuerpos antinucleares (ANA) positivos por inmunofluorescencia indirecta (IFI) a título 1/80 con patrón nuclear moteado fino. Se descartan autoanticuerpos específicos asociados a otras variantes de lupus.

Entre el resto de resultados de laboratorio destacan los valores elevados de IgG₄: 302.40 mg/dL [4-86], factor reumatoide (FR): 29 UI/mL [10-14] y eosinofilia: 13.7% [1-5], así como anemia microcítica. En cuanto al estudio de complemento, presenta resultados normales para C3, C4 y C1 inhibidor.

La biopsia de la mejilla muestra un infiltrado inflamatorio mononuclear en dermis y tejido celular

subcutáneo, de disposición nodular y predominio linfocitario con algunas células plasmáticas y eosinófilos, datos concordantes con afectación cutánea por lupus eritematoso tumidus. Se amplía el estudio inmunohistoquímico revelando la presencia de abundantes células plasmáticas (CD138) con amplia expresión de IgG₄ (superior a 100 células en un campo de gran aumento), sugerente de Enfermedad Relacionada con IgG₄.

En febrero se realiza un TC craneal tras una visita a urgencias por cefalea en el que se visualiza un marcado engrosamiento de la glándula lacrimal derecha. Debido a esto, en marzo se le realiza una biopsia del lacrimal en la que se aprecia un llamativo infiltrado linfoplasmocitario.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Lupus eritematoso cutáneo subagudo

Lupus eritematoso cutáneo discoide

Lupus eritematoso tumidus

Enfermedad relacionada con IgG₄

Angioedema crónico

JUICIO CLÍNICO Y TRATAMIENTO

La exploración de las lesiones cutáneas en las que se aprecian lesiones eritematosas infiltradas y sin afectación epidérmica, así como el resultado de la biopsia realizada, apoyan el diagnóstico de lupus eritematoso tumidus. De igual manera, los elevados niveles séricos de IgG₄ (>300 mg/dL), la biopsia positiva con elevada expresión de IgG₄ (superior a 100 células de campo de gran aumento) y la dacrioadenitis son sugestivos de Enfermedad Relacionada con IgG₄.

Por todo ello, se opta por añadir corticoides al tratamiento habitual con hidroxycloquina. Debido a la mala tolerancia que presenta la paciente a los corticoides se decide comenzar tratamiento con azatioprina con mejoría clínica a nivel dermatológico, disminución de la eosinofilia, de los valores séricos de IgG₄ y de factor reumatoide.

Ante los episodios de inflamación recurrente que no mejoran con el tratamiento establecido, la paciente es derivada al servicio de alergología, donde se le diagnostica angioedema crónico y se le pauta cetirizina y montelukast. **(Foto 2.)**

COMENTARIO FINAL

El LET es un tipo de lupus eritematoso cutáneo que en la mayoría de los casos no presenta la típica asociación con ANA de otras variantes de lupus y que además tiene escasa repercusión a nivel sistémico. Las lesiones cutáneas presentan un aspecto particular por la ausencia, en la mayoría de los casos, de alteraciones a nivel epidérmico como la descamación o la atrofia. Es una forma extremadamente fotosensible, por lo que en general las lesiones aparecen en zonas fotoexpuestas como cara, cuello o escote.^{1,2} Desde el punto de vista histopatológico, es común encontrar infiltrado linfocitario a nivel dérmico.

En cuanto a la Enfermedad relacionada con IgG₄, existe una tendencia a formar lesiones tumefactas y es común el aumento de los niveles séricos de IgG₄, con aumento o no de los niveles totales de IgG³. A nivel histopatológico destacan infiltrados linfoplasmocíticos con un alto porcentaje de células plasmáticas IgG₄ positivas, un patrón característico de fibrosis “estoriforme”, flebitis obliterante y eosinofilia hística con intensidad de leve a moderada.^{4,5}

En nuestro caso clínico se cumplen gran parte de los criterios diagnósticos de ambas entidades, tales como las lesiones infiltradas sin afectación epidérmica, los elevados niveles séricos de IgG₄ y la eosinofilia, así como los resultados de la biopsia en la que se aprecia infiltrado linfoplasmocítico con un elevado porcentaje de células plasmáticas que expresan IgG4 (superior a 100 células por campo de gran aumento). El estudio de autoinmunidad presentó un resultado positivo de ANA por IFI a título 1/80 con patrón nuclear moteado fino, pero sin anticuerpos asociados a otras variantes de lupus.

BIBLIOGRAFÍA

1. C. Rodríguez-Caruncho e I. Bielsa. (2011). “Lupus Erythematosus Tumidus: A Clinical Entity Still Being Defined” *Actas Dermosifiliogr.* **102**: 668-674
2. L.G. Okon, V.P. Werth (2013). “Cutaneous lupus erythematosus: Diagnosis and treatment” *Best Pract Res Clin Rheumatol.* **27**: 391-404.
3. Denis Kasper *et al.* (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th Edition. McGraw-Hill.
4. Oscar Ardila-Suarez, Andy Abril y José A. Gómez-Puertac (2017). “IgG4- related disease: A concise review of the current literatura” *Reumatol Clin.* **13**: 160-166.
5. Hisanori Umehara *et al.* (2012). “A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details” *Mod. Rheumatol.* **22**: 1-14.

Foto 1: Lesiones cutáneas en las mejillas. (Fotografía cedida por Dra. Haro Ramos)



Foto 2: Edema palpebral. (Foto cedida por la Dra. Haro Ramos)



22.- Nº: 0234

IMPLICACIONES DE LOS ANTICUERPOS ANTI RECEPTORES $\alpha 1$ Y $\beta 1/2$ ADRENÉRGICOS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE UNA PACIENTE CON POTS (SÍNDROME DE TAQUICARDIA POSTURAL ORTOSTÁTICA)

Monzon Casado, David¹; Aragon Irusquieta, Larraitz²; Rey Rey, Mercedes²; De Juan Echavarri, M. Dolores²; Roncancio Clavijo, Andres²; Prada Iñurrategui, Alvaro²

1. Residente de 2 año de Inmunología. Hospital Universitario Donostia

2. FEA. Inmunología. Hospital Universitario Donostia.

Autor de correspondencia: david.monzoncasado@osakidetza.eus

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 29 años con antecedentes de neumonía por *Mycoplasma* siete años atrás, dos intervenciones quirúrgicas por fibroadenoma mamario, síndrome de ansiedad generalizada y astenia. No se le conocen alergias medicamentosas, broncopatías, cardiopatías o gastropatías. Practica deporte con regularidad, mantiene buena alimentación y no presenta hábitos tóxicos ni antecedentes familiares.

Posteriormente acudió a urgencias en varias ocasiones por dolor torácico, episodios de taquicardia y palpitaciones, sudoración, parestesias, cuadro urticariforme ocasional, disnea, malestar abdominal, diarrea, náuseas con vómitos e intolerancia oral, acompañado de pérdida de peso y exacerbamiento del estado ansioso y de la astenia, en el contexto de los cuadros agudos de su enfermedad.

En un principio se asoció la sintomatología a una pericarditis recidivante, secundaria a la neumonía por *Mycoplasma*, pero se descartó posteriormente. La paciente siguió un tratamiento basado en analgésicos, antiinflamatorios, ansiolíticos y, por último, antidepresivos, con los cuales conseguía periodos intermitentes de mejoría clínica, tanto física como psicológica. Sin embargo, siguió refiriendo episodios, sobre todo matutinos, de dolor localizado en hemitórax izquierdo, cervicalgia, mareos de causa no filiada, alteraciones de la visión, angustia, inestabilidad y cansancio. Los mareos inespecíficos se hicieron cada vez más persistentes al estar de pie o caminando, hasta imposibilitarle la actividad física normal. Asimismo, se hizo patente la taquicardia progresiva tras los cambios posturales hacia la posición erguida. Los síntomas remitían o no progresaban en decúbito.

Ante la sospecha de una disfunción del sistema nervioso autónomo, se inició estudio neurológico,

sin obtenerse datos de afectación neuropática. Paralelamente, los tratamientos con fludrocortisona, ivabradina, midodrina, propanolol y β -bloqueantes no objetivaron mejoría significativa. Se planteó entonces como principal hipótesis un mecanismo autoinmune, llegando a la conclusión, tras varias pruebas funcionales y analíticas que se describirán a continuación, de un probable síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS) con origen en la producción de anticuerpos (Ac) frente a receptores adrenérgicos y que debuta tras un proceso infeccioso.

La paciente fue tratada con dosis de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) de 400 mg/kg/5días en dos tandas espaciadas tres meses (enero-abril de 2018). Desde el final de la primera tanda de IGIV la paciente refirió mejoría de sus síntomas, estado que se ha mantenido hasta el día de hoy.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica, ecografía abdominal, espirometría, Holter y ECG normales. Valoración oftalmológica: normal. Test de Romberg negativo. TAC cardiaco: normal (descarta secuelas de pericarditis).

Prueba de la mesa basculante: Se registran las variaciones de la frecuencia cardiaca (FC) y la tensión arterial (TA) al ir incorporando la camilla:

En decúbito supino: TA 145/80; FC 45.

Al minuto de incorporarse: TA 90/60; FC 70.

A los tres minutos: TA 100/60; FC 100.

A los veinte minutos: TA 80/40; FC 120. Hipotensión y presíncope.

Estudio de autoinmunidad: **(Tabla 1)**.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Descartar otras causas relacionadas con taquicardia postural:

Síncope vasovagal.

Taquicardia sinusal paroxística.

Deshidratación.

Disautonomías neurológicas.

Síndrome de fatiga crónica.

Medicación.

JUICIO CLÍNICO

Taquicardia postural ortostática (POTS).

COMENTARIO FINAL

El síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS) es una disautonomía cardiovascular que se caracteriza por un aumento de ritmo cardíaco e intolerancia al ortostatismo acompañada ocasionalmente de síncope. La prevalencia varía entre el 0.2 - 1% en USA.

La forma clásica corresponde a una mujer joven de 25 años (15 – 50 años) con antecedentes de infección vírica de vías respiratorias superiores o gastrointestinal (20 – 30%), vacunación, traumatismo, embarazo, intervención quirúrgica o estrés. A veces refiere un incremento “crónico” sin ninguna causa desencadenante.

Las manifestaciones principales son:

Cardiovasculares: intolerancia ortostática, taquicardia ortostática, palpitaciones, mareo, inestabilidad, presíncope e intolerancia al ejercicio.

Síntomas generales: malestar, fatiga crónica, fiebre.

Neurológicos: migraña, alteraciones cognitivas y del sueño, falta de concentración, ansiedad, visión borrosa.

Gastrointestinal: náuseas, diarrea, dolores abdominales, pérdida de peso.

Respiratorio: hiperventilación, asma bronquial.

Urogenital: disfunción urinaria.

Piel: petequias, eritema, *rash*, telangiectasias.

Otras patologías relacionadas: síndrome de fatiga crónica, síndrome de Ehlers Danlos, diabetes mellitus tipo I, sarcoidosis y amiloidosis^{1,2}.

Criterios diagnósticos:

- 1.- Incremento de 30 lpm (latidos por minuto) o taquicardia > 120 lpm a los 10 min de adquirir la postura erguida activa. En menores de 19 años el incremento debe ser de 40 lpm.
- 2.- Ausencia de hipotensión ortostática.
- 3.- Reproducción de la sintomatología como palpitaciones, temblor, debilidad generalizada y fatiga.

4.- Intolerancia ortostática crónica superior a seis meses.

5.- Ausencia de otras causas que puedan relacionarse con la taquicardia sinusal como ansiedad, hiperventilación, fiebre, dolor, infecciones, deshidratación, hipertiroidismo, feocromocitoma y drogas cardioactivas como simpaticomiméticos y anticolinérgicos.

La prueba diagnóstica *gold standard* es la cama basculante con monitorización hemodinámica seguido de otros test para explorar el perfil hemodinámico del paciente³.

En cuanto a la etiología del POTS se especula con una teoría autoinmune dado que es frecuente que se desarrolle con posterioridad a una infección vírica como fenómeno desencadenante. Se observa una frecuencia aumentada de ANAs y Ac del síndrome antifosfolípido y del síndrome de Sjögren. Publicaciones recientes relacionan la patogénesis con la presencia de Ac anti-receptores alfa y beta adrenérgicos⁴.

El tratamiento se basa en terapia no farmacológica (educación del paciente, ejercicio, incremento de sal y fluidos y medias compresivas que favorezcan la circulación de retorno) y farmacológica, que incluye:

1. Control de la frecuencia cardíaca: beta bloqueantes, Ivabradine, Verapamil
2. Vasoactivos y expansores del volumen sanguíneo: Clonidine, Midodrine, Droxidopa, Piridostigmina, Fludrocortisona y Desmopresina.

En el caso clínico que presentamos se produjo un retraso en el diagnóstico de varios años que llevó a la paciente a una situación de encamamiento permanente. En el diagnóstico fueron claves los resultados de la prueba de cama basculante y la determinación de los Ac anti receptores alfa1 adrenérgicos (positivos) y los Ac anti-receptores beta1 adrenérgicos (débilmente positivos). La paciente no respondió al tratamiento farmacológico pero sí lo hizo al tratamiento inmunomodulador de IGIV. El análisis de los Ac anti-receptores alfa1 y beta1/2 adrenérgicos fueron claves en el diagnóstico y en la toma de decisiones terapéuticas. La paciente ha presentado inicialmente una buena respuesta al tratamiento con IGIV y ha comenzado a realizar ejercicio físico.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Fedorowski, A. postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation aetiology and management. 1-15 (2018).
2. Anjum, I., Sohail, W., Hatipoglu, B. & Wilson, R. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome and Its Unusual Presenting Complaints in Women : A Literature Minireview. **10**, 4–9 (2018).
3. Arnold, A. C., Ng, J. & Raj, S. R. Autonomic Neuroscience : Basic and Clinical Postural tachycardia syndrome – Diagnosis , physiology , and prognosis. *Auton. Neurosci. Basic Clin.* **215**, 3–11 (2018).
4. Fedorowski, A. *et al.* Antiadrenergic autoimmunity in postural tachycardia syndrome. *Europace* (2016). doi:10.1093/europace/euw154

Anticuerpos anti-receptor	Cut-Off	Unidades/mL
Alfa-1 adrenérgico	>7 U/mL: POS	13.7 POS
Alfa-2 adrenérgico	>15 U/mL: POS	7.6 NEG
Beta-1 adrenérgico	>15 U/mL: POS	8 NEG
Beta-2 adrenérgico	<8U/mL: NEG 8 – 14 U/mL: Dudoso >14 U/mL: POS	10.6 Dudoso
Colinérgico muscarínico 1	>9 U/mL: POS	4.6 NEG
Colinérgico muscarínico 2	>9 U/mL: POS	5.1 NEG
Colinérgico muscarínico 3	<6U/mL: NEG 6 – 10 U/mL: Dudoso >10 U/mL: POS	6.1 Dudoso
Colinérgico muscarínico 4	<5U/mL: Neg 5 – 7 U/mL: Dudoso >7 U/mL: POS	5.6 NEG
Colinérgico muscarínico 5	>14.2 U/mL: POS	3.1 NEG

Tabla 1. Resultado del análisis de los Ac anti-receptores adrenérgicos y colinérgicos.

23.- N°: 0236

GM-CSF RECOMBINANTE NEBULIZADO EN EL TRATAMIENTO DE LA PROTEINOSIS ALVEOLAR AUTOINMUNE

Ionescu Daniela-Florentina, Fusi Velarde Cinthya, Cavallo Antonino, Corral Peñafiel Jaime, Rojo Amigo Ricardo, Vergara Prieto Esther

1. *Licenciada en Medicina, Residente de 3º Inmunología, Unidad de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres*
2. *Licenciada en Medicina, residente de 2º Inmunología, Unidad de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres*
3. *Licenciado en Medicina, residente de 1º Inmunología, Unidad de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres*
4. *Licenciado en Medicina, FEA Neumología, Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres*
5. *Licenciado en Biología, FEA Inmunología, Servicio de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña*
6. *Licenciada en Biología, FEA Inmunología, Unidad de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres*

Autora de correspondencia: daniela.ionescu08@hotmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos un paciente, varón de 47 años de edad, exfumador de 19 paquetes-año hasta hace 2 años. No hay inhalantes tóxicos es su ámbito laboral. Cuida 2 agapornis (ave tropical) desde hace 8 años. Obesidad tipo I y dislipemia. Alergia a gramíneas, olivo y ácaros. Asma bronquial alérgico con inmunoterapia a los 15 años de edad. Actualmente en tratamiento durante la primavera con corticoides inhalados y nasales.

El paciente fue hospitalizado por tos no productiva y disnea progresiva grado II de MRC de 12 meses de evolución. En la radiografía de tórax se observó un patrón intersticial bilateral de predominio en campos superiores y medios. Se amplió el estudio con tomografía computerizada de alta resolución (TACAR) donde se describió extenso patrón en vidrio deslustrado bilateral con algunas áreas de patrón "crazy-paving" (Imagen 1). En el contexto de la anamnesis del paciente, convive con 2 agapornis, el primer enfoque diagnóstico fue de neumonitis por hipersensibilidad (pulmón

del cuidador de aves) sin poder descartar sarcoidosis y menos probable origen infeccioso, NINE o tumoral. Dada la estabilidad del paciente se continuó el estudio en consultas de Neumología realizándose broncoscopia con biopsia transbronquial. El resultado anatomopatológico fue compatible con proteinosis alveolar. Se solicitó los anticuerpos anti GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos) en suero, resultando positivos. El paciente fue diagnosticado de proteinosis alveolar autoinmune. Se inició tratamiento con GM-CSF inhalado con una muy buena evolución clínica, tras 2 años de tratamiento el paciente esta asintomático. Las pruebas funcionales se han normalizado y las imágenes de TACAR han mejorado pero persisten lesiones residuales dispersas y pequeñas. (Imagen 2)

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Examen físico: normal excepto la auscultación pulmonar, crepitantes secos en campos pulmonares superiores y medios, bilateral.

Análisis de laboratorio: hemograma y bioquímica de rutina normales

Inmunoglobulinas: IgG 999 mg/dL [600-1700], IgM 65.5 mg/dL [40-230], IgA 263 mg/dL [70-400].

Autoinmunidad: ANA, ANCA negativos.

Anticuerpos anti GM-CSF en suero 15.6 mg/mL (normal <5mg/mL)

Espirometría: FEV1 92% (3010), FVC 84% (3350), DLCO 56%

Radiografía de tórax: patrón intersticial bilateral de predominio en campos superiores y medios

Tomografía computerizada de alta resolución (TACAR): extenso patrón en vidrio deslustrado de forma bilateral y de localización tanto central como subpleural con algunas áreas de patrón "crazy-paving". (Imagen 1)

Broncoscopia y biopsia transbronquial: abundante material proteináceo PAS +, tinción de Grocott descarta pneumocystis. Ausencia de malignidad.

Microbiología BAL (aerobios, anaerobios, micobacterias, aspergillus) negativos.

Estudio fenotipo BAL sin alteraciones.

Precipitinas en suero plumas de canario, gallinas, periquitos y precipitinas aspergillus negativos

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial en base a los síntomas del paciente es amplio por lo que hay que tener en cuenta junto a la anamnesis, los hallazgos analíticos y radiológicos. En este caso hay que descartar causas como: hemorragia alveolar difusa, proteinosis alveolar, neumonías atípicas, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía eosinofílica, neumonía linfoidea, sarcoidosis entre otros.

JUICIO CLÍNICO

Proteinosis alveolar autoinmune

COMENTARIO FINAL

La proteinosis alveolar autoinmune (PAP) es una enfermedad pulmonar rara caracterizada por acúmulo de proteínas de surfactante y fosfolípidos en los alvéolos que se tiñe con ácido periódico de Schiff (PAS-positivo). La presencia de anticuerpos anti-GM-CSF es sugestivo de patogénesis autoinmune aunque la etiología de los anticuerpos es todavía desconocida. Los estudios científicos son escasos con respecto a la monitorización de los anticuerpos anti-GM-CSF en suero, como respuesta al tratamiento.

Las opciones terapéuticas consisten en lavado bronquial total y/o el tratamiento con GM-CSF vía subcutánea o vía inhalada. Hasta el momento el lavado bronquial total ha sido considerado el tratamiento de elección, ampliamente aceptado y efectivo de la proteinosis alveolar. En la literatura encontramos evidencias sobre la efectividad de la terapia con GM-CSF como tratamiento alternativo, obteniendo mejores resultados la administración por vía inhalatoria que por la vía subcutánea.

En el caso de nuestro paciente se optó por tratamiento con GM-CSF inhalado con buena adherencia terapéutica y sin efectos secundarios. Tras 2 años de tratamiento se objetiva clara mejoría sintomática, sin tos y ni disnea de esfuerzo, hace ejercicio diario, corre hasta 7 km. La función respiratoria se ha normalizado y desde el punto de vista radiológico, también se ha registrado mejoría, aunque persisten infiltrados residuales en vidrio deslustrado que son pequeñas y dispersas. En cuanto a la evolución de los niveles de anticuerpos anti GM-CSF partimos de 15.6 mcg/ml (normal < 5 mcg/ml) al diagnóstico, en controles posteriores 9.6 mcg/ml y 10.8 mcg/ml. Dada la mejoría clínica espectacular, se mantiene tratamiento vigilando la evolución lenta desde punto de vista radiológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keishi Sugino, Masahiro Ando, Kiyoshi Mori, Eiyasu Tsuboi “Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis presenting peripheral ground-glass opacities” *Respirol Case Rep.* 2019 Jan; 7(1)
2. Gaohong Sheng , Peng Chen , Yanqiu Wei , Jiaojiao Chu , Xiaolei Cao, Hui-Lan Zhang “ *Better approach for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis treatment: inhaled or subcutaneous granulocytemacrophage colony-stimulating factor: a meta-analyses*” *Respiratory Research* 2018; 19:163
3. Khan A, Agarwal R, Aggarwal AN. “*Effectiveness of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a meta-analysis of observational studies*”. *Chest.* 2012;141:1273-83
4. Ana Villar , Ricardo Rojo “*Proteinosis alveolar: rol de los anticuerpos anti-GM-CSF*” *Arch Bronconeumol* 2018; 54(12): 601-602
4. Ahmed Ehab, Radu I.Braga “*The Clinical Significance of a 'Carazy-paving' on Chest Radiology*”. *EJCRIM* 2018; 5.



Imagen 1

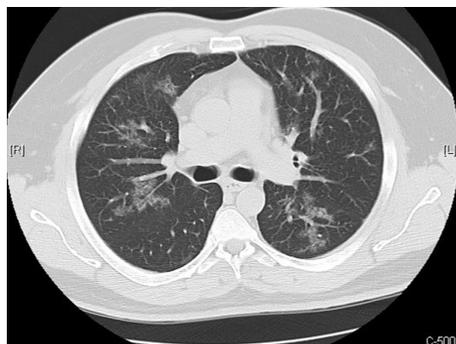


Imagen 2

24.- N°: 0255

URTICARIA ASOCIADA A INFECCIONES RESPIRATORIAS EN UNA PACIENTE CON UNA MUTACIÓN EN *NLRC4*

Valdivieso Shephard, Juan Luis¹; Feito Rodríguez, Marta²; Matas Pérez, Elisabet³; Bravo Gallego, Luz Yadira⁴; Colmenero Velázquez, Argentina⁵; Bravo García-Morato, María⁶

1. Licenciado en Medicina. Residente de 2º año de Inmunología, Unidad de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.
2. Doctora en Medicina. FEA de Dermatología, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.
3. Graduada en Bioquímica. Residente de 1º año de Inmunología, Unidad de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.
4. Licenciada en Medicina. Residente de 4º año de Inmunología, Unidad de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.
5. Licenciada en Biología. Residente de 3º año de Inmunología, Unidad de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.
6. Doctora en Bioquímica. FEA de Inmunología, Unidad de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Autor de correspondencia: juanluis.valdivieso@salud.madrid.org

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Describimos el caso de una mujer de 27 años, que presenta desde la infancia cuadros de exantema en cara, tronco y extremidades, siempre en relación a procesos infecciosos respiratorios.

Entre sus antecedentes familiares, es hija de padres sanos, no consanguíneos. Tiene una hermana melliza sana y un hermano de 22 años con atopía y aftas recidivantes.

La clínica de la paciente comenzó a los 6 meses de edad, inicialmente en forma de exantemas que ocurrían con una frecuencia aproximada de diez veces al año. A los 2 años de vida fue valorada por el servicio de Alergia, donde tras descartar que se tratase de un proceso alérgico fue diagnosticada de urticaria crónica, para lo cual se le pautó tratamiento con antihistamínicos. Los episodios continuaron de manera regular a lo largo de su infancia. A los 13 años, durante un cuadro respiratorio, presentó lesiones dermatológicas más acusadas que

las anteriores, acompañadas de artralgias y artritis interfalángica en las manos. Esta clínica remitió con tratamiento antiinflamatorio, antihistamínico y féculas. Fue valorada por el servicio de Reumatología Infantil, descartándose enfermedad autoinmune.

La paciente ha continuado con brotes asociados a sus procesos respiratorios durante la edad adulta, que empeoran cuando se encuentra fatigada o en un ambiente cálido. Las lesiones dermatológicas son pruriginosas y suelen durar entre 48 y 72 horas. El cuadro se acompaña de dolor y tumefacción articular generalmente de manos y pies, afectando en ocasiones a otras articulaciones (**Imagen 1**).

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

Perfil Básico

Hemograma: Neutrofilias puntuales en brotes.

Bioquímica: Elevación de las transaminasas a los dos años durante un brote, que se normalizó posteriormente. Elevación de reactantes de fase aguda (fosfatasa alcalina 131 UI/L [35-104] y proteína C reactiva 33,58 mg/L [0,00-5,00]) durante los episodios agudos.

Estudio Inmunológico

Niveles de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA, IgD e IgE) y complemento (C4, C3, CH50, C1Inhibidor y C1Q) en valores normales. Dentro de los repetidos despistajes de autoanticuerpos realizados, sólo se detectó en una ocasión en la infancia anticuerpos anti-músculo liso a 1/80 y anticuerpos antinucleares a 1/80 con patrón moteado.

Biopsia Cutánea

Infiltrado inflamatorio perivascular e intersticial con predominio de neutrófilos, compatible con dermatitis neutrofílica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedades autoinflamatorias más frecuentes que cursan con urticaria:

Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS) por cambios en el gen *NLRP3*.

Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS) por cambios en el gen *NLR4*.

Fiebre mediterránea familiar (FMF).

Síndrome periódico asociado a factor de necrosis tumoral alfa (TRAPS).

Síndromes PLAID/APLAID.

Síndrome autoinflamatorio con linfedema, debido a mutaciones en el gen *MDFIC*.

Enfermedades autoinmunes: Lupus cutáneo, vasculitis o la dermatomiositis.

Otras patologías dermatológicas: urticaria crónica, eritema multiforme, prurigo, dermatitis herpetiforme, eritema anular y toxicodermias.

Estudio Genético

A la vista de la historia clínica de la paciente así como de la poca respuesta a los tratamientos utilizados, se realizó un estudio molecular mediante un panel de secuenciación masiva que contenía todos los genes descritos como causales de síndromes autoinflamatorios hasta la fecha. Se detectó la variante c.1328A>C, p.H443P, en heterocigosis, en el gen *NLR4* (NM_001199139), que fue clasificada como patogénica siguiendo los criterios de clasificación de variantes del ACMG [1] (American College of Medical Genetics) (**Imagen 2**). Esta variante solo había sido descrita previamente en 5 individuos de una familia japonesa que presentaban episodios de fiebre alta, urticaria y artralgia, desde los 2-3 meses de edad, inducidos por la exposición al frío [2].

JUICIO CLÍNICO

La paciente fue diagnosticada de síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío tipo 4 (FCAS4), por una variante patogénica en el gen *NLR4* (OMIM: 606831).

COMENTARIO FINAL

El síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío o FCAS es el síndrome de menor agresividad de todas las criopirinopatías y suele asociarse a cambios en el gen *NLRP3* que codifica para la proteína NALP constitutiva del inflammasoma. Esta enfermedad se produce por mutaciones hiperfuncionantes del inflammasoma NLRP3 de forma constitutiva, aumentando la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β y IL-18. Las manifestaciones clínicas se inician en el primer año de vida y a menudo son perceptibles desde el periodo neonatal, siendo característica la existencia de un lapso de entre 2 y 7 horas desde la exposición al frío y la aparición de la clínica, la cual suele desaparecer tras aproximadamente 12 horas. Los pacientes suelen presentar pápulas y placas eritematoe-

dematosas, similares a una urticaria aguda común, pero con mayor simetría de las lesiones. Además, puede asociar brotes de fiebre, escalofríos, inyección conjuntival, sudoración, mareos, artromialgias, fatiga y cefalea [3]. Esta presentación clínica también fue descrita en los pocos casos reportados de FCAS por cambios en el gen *NLRC4* [2-4]. Las inflamasomopatías *NLRC4*, a pesar de los escasos casos descritos (menos de 40 afectados en literatura), presentan una gran variabilidad en su forma de presentación clínica como son: la urticaria inducida por frío (FCAS4), la enfermedad inflamatoria multisistémica neonatal (NOMID) y la enfermedad autoinflamatoria con enterocolitis infantil (AI-FEC). Las mutaciones en el gen *NLRC4* promueven la formación de inflamasomas *NLRC4*, los cuales activan la procaspasa-1 y aumentan la producción de IL-1 β y sobre todo IL-18, siendo la etiopatogenia de la enfermedad similar a la de la forma más clásica, asociada a mutaciones en *NLRP3*.

El establecimiento del diagnóstico en este caso posibilitó que la paciente recibiera un tratamiento específico para su enfermedad, el antagonista de la interleuquina-1 anakinra a dosis de 100 mg/48horas. Desde la instauración del mismo, hace 6 meses, la paciente no ha presentado nuevos brotes ni efectos secundarios relevantes.

Es interesante señalar que en los casos conocidos con esta y otras mutaciones en el gen *NLRC4*, así como los casos asociados a mutaciones en *NLRP3* que cursan con urticaria, la aparición de los brotes se da en respuesta al frío. Sin embargo, en el caso de esta paciente, los desencadenantes son procesos infecciosos, agravándose paradójicamente con el calor. El conocimiento de nuevos pacientes permitirá en un futuro expandir el fenotipo de esta y otras patologías y ayudar a su mejor entendimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Richards *et al.* (2015). Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* May; 17(5): 405–424.
2. Kitamura A *et al.* (2014). An inherited mutation in *NLRC4* causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med.* Nov 17;211(12):2385-96.
3. Hernández-Ostiz, S *et al.* (2017). “Enfermedades autoinflamatorias en dermatología pediátrica. Parte 1: síndromes urticariformes, síndromes pustulosos y síndromes con ulceraciones cutáneo-mucosas.” *Actas Dermo-Sifiliográficas* 108.7: 609-619.
4. Volker-Touw *et al.* (2017). Erythematous nodes, urticarial rash and arthralgias in a large pedigree with *NLRC4*-related autoinflammatory disease, expansion of the phenotype. *Br J Dermatol.* Jan;176(1):244-248.

A

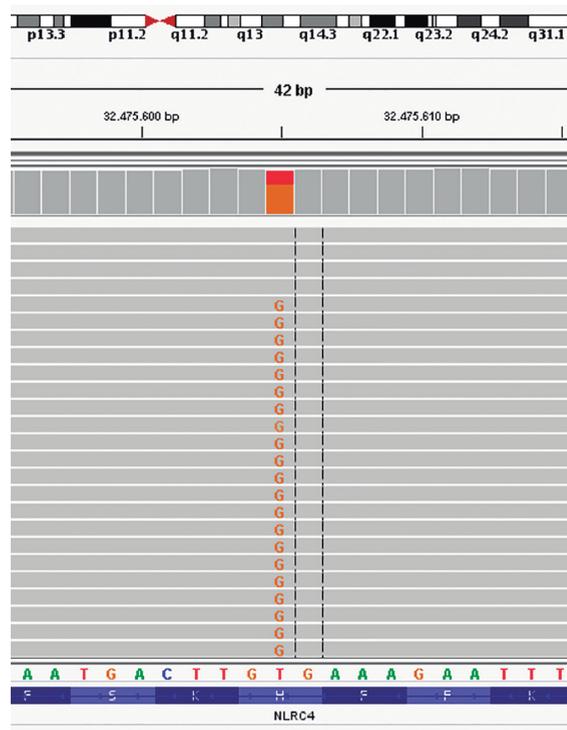


B



Imagen 1. Lesiones dermatológicas. (A). Lesiones eritematosas delimitadas en miembros superiores e inferiores a temprana edad. (B). Lesiones eritematosas extensas en miembros inferiores.

A



B

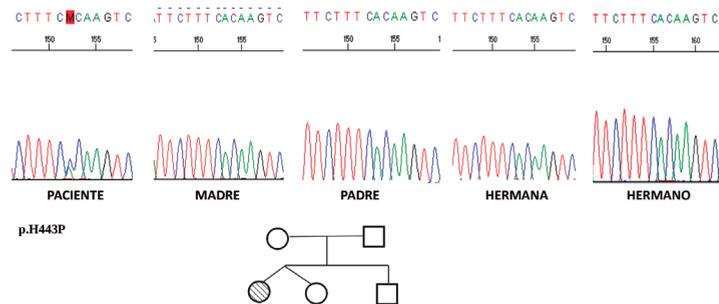


Figura 1. Estudio genético. (A). Se detectó la variante c.1328A>C, p.H443P, en heterocigosis, en el gen NLRC4, observada en la paciente mediante un panel de secuenciación masiva. (B) Comprobación de la mutación mediante secuenciación Sanger en la paciente y estudio de segregación familiar. Se trata de una mutación de novo ya que no fue hallada en ninguno de sus progenitores.

25.- N°: 0267

MIOPATÍA INFLAMATORIA INMUNOMEDIADA ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTI-GLICIL-ARNt-SINTETASA (ANTI-EJ)

Naranjo Rondán, Laura¹ Lozano Morillo, Fernando², Cabrera Marante, Óscar³, Reuerto Guerrero, Miriam⁴, Lavilla Villar, Patricia⁵, Serrano Hernández, Antonio⁶.

1. Licenciado en Biología. Residente de 3 año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital 12 de Octubre, Madrid.
2. Licenciado en Medicina. FEA en Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital 12 de Octubre, Madrid.
3. Licenciado en Medicina. FEA en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital 12 de Octubre, Madrid.
4. Licenciado Medicina. FEA en Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital 12 de Octubre, Madrid.
5. Licenciado en Medicina. Residente de 4 año de Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital 12 de Octubre, Madrid.
6. Licenciado en Medicina. FEA en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Autora de correspondencia: lauranaranjo92@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 84 años con hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e isquemia arterial crónica de miembros inferiores como principales antecedentes, sin hábitos tóxicos excepto tabaquismo suspendido unos 30 años antes. El paciente consultó al Servicio de Urgencias en septiembre de 2017 por un cuadro subagudo de 5 meses de duración de síndrome constitucional con astenia, hipoxemia y pérdida de peso de 17kg, debilidad muscular progresiva de predominio en cinturas escapular y pélvica, disfagia especialmente para líquidos, y disnea con tos y expectoración blanquecina. No refería fiebre ni clínica abdominal, genitourinaria, articular, cutánea, neurológica ni a ningún otro nivel a la anamnesis por órganos y aparatos.

Como dato de interés destacaba inicio de tratamiento hipolipemiante con atorvastatina por parte de su Cardiólogo aproximadamente un mes antes del inicio del cuadro. Un mes antes de consultar en nuestro centro, había sido valorado allí con un control analítico donde presentaba hiperCKemia de 2500 U/L, por lo que ante la sospecha de una posible toxicidad muscular inducida por estatinas, se suspendió dicho fármaco y se realizó ecocardiograma que no mostró alteraciones.

En la analítica realizada a su llegada a Urgencias, destaca así mismo hiperCKemia de 2300 U/L,

además de elevación de LDH de 1000 U/L, aumento de reactantes de fase aguda con PCR 1.6 mg/dL y VSG 105 mm/h. El electrocardiograma fue normal y la radiografía de tórax presentaba infiltrado intersticial de predominio en bases. Ante la sospecha de miopatía inflamatoria con posible afectación pulmonar, se decidió ingreso a cargo de Reumatología para continuar estudio.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El paciente se encontraba normotenso, afebril, eupneico en reposo. Destacaba afectación del estado general con palidez cutaneomucosa, aspecto caquéctico y atrofia muscular generalizada. La auscultación cardiaca era normal, en la auscultación pulmonar presentaba crepitantes finos en ambas bases pulmonares de predominio en la izquierda. La exploración abdominal, cutaneomucosa y articular fue normal. No presentaba edemas. A la exploración de la fuerza por grupos musculares presentaba debilidad 3/5 en las cuatro extremidades a nivel proximal, 4/5 a nivel distal, con reflejos conservados y sin otras alteraciones.

Durante su ingreso se realizó estudio analítico completo donde destacaban además de las alteraciones ya descritas, hipovitaminosis D con 9.7 ng/mL e hipotiroidismo subclínico con TSH 5.42 µU/ml. El resto del hemograma y la bioquímica, con analítica de orina de 24h, frotis de sangre periférica, gammaglobulinemia y complementemia fue normal, así como la determinación de factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-péptidos citrulinados (ACPA), anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA), anti-membrana basal glomerular y antifosfolípidos. La determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) fue negativa en la inmunofluorescencia pero presentó positividad para el anti-SSA/Ro52 en el Multiplex. Un estudio con marcadores tumorales e inmunoelectroforesis de proteínas séricas no mostró alteraciones. Las serologías frente a virus hepatotropos y VIH fueron negativas, así como un test de liberación de interferón gamma (IGRA) para detectar infección tuberculosa latente.

Se amplió el estudio de autoinmunidad con un blot de anticuerpos específicos y asociados a miopatías inflamatorias (incluyendo anti-Mi-2, anti-Ku, anti-PM/Scl, anti-SRP, anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ y anti-OJ), siendo todos negativos excepto el anti-glicil-ARNt-sintetasa (anti-EJ) que resultó positivo. Además se realizó determinación de anticuerpos anti-HMGCoAR ante la sospecha de una posible miopatía inmunomediada asociada a estatinas, siendo negativa.

Para completar el estudio de la afectación pulmonar así como para buscar una potencial neoplasia oculta asociada a la miopatía inflamatoria, se realizó una TC toracoabdominopélvica con hallazgos en el parénquima pulmonar de afectación bilateral de predominio subpleural en campos medios e inferiores en forma de vidrio deslustrado con algún área de consolidación periférica asociada y

bronquiectasias bibasales, sin datos de panalización, compatible con neumopatía intersticial con patrón radiológico NINE, además de pequeño derrame pleural bilateral y mínima lámina de derrame pericárdico (**Imagen1**). El estudio abdominopélvico no mostró evidencia de neoplasia a ningún nivel. Así mismo se realizaron una colonoscopia y una gammagrafía ósea con Tc-99m en la que no presentó alteraciones de interés.

Por último, se realizó estudio con PET-TAC de cuerpo completo que no mostró evidencia de depósitos focales patológicos del radiotrazador 18F-FDG sugestivos de malignidad, sólo un moderado incremento difuso de la captación muscular generalizada en cuello, cintura escapular, ambos músculos psoas y tercio proximal de miembros inferiores en probable relación con la miopatía inflamatoria.

Para completar el estudio muscular, se realizaron un electromiograma (EMG) y una biopsia muscular del bíceps braquial. El EMG mostró un patrón miopático en miembros superiores, con datos de desmielinización distal y proximal. En la biopsia muscular se apreciaban numerosas fibras necróticas, así como frecuentes fibras regenerativas, sin infiltrados inflamatorios, fibras atróficas dispersas (tanto de tipo I como de tipo II), sin atrofia perifascicular, ni vacuolas ribeteadas ni inclusiones sarcoplásmicas. El estudio inmunohistoquímico para HLA (MHC I) presentaba positividad difusa en membranas de las fibras musculares, y el complejo de ataque de membrana del complemento (C5b9) se expresaba en membranas de frecuentes fibras musculares no necróticas ni regenerativas. Con todo ello, el diagnóstico anatomopatológico fue compatible con miopatía necrotizante inmunomediada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El cuadro clínico que presentaba el paciente con debilidad muscular progresiva, de inicio subagudo, de predominio en cinturas, bilateral y simétrica, asociada a debilidad cervical, disfagia y elevación de enzimas de daño muscular (CK de hasta 2500 U/L) era sugestivo de una miopatía inflamatoria inmunomediada. Dicho diagnóstico se confirmó por el EMG con patrón miopático y fundamentalmente por la biopsia muscular compatible con miopatía necrotizante inmunomediada. El diagnóstico diferencial incluía en este caso fundamentalmente una miopatía inmunomediada inducida por estatinas (dado el antecedente de exposición a dicho fármaco poco antes del inicio del cuadro, por lo que se determinaron los anticuerpos anti-HMGCoAR que fueron negativos), siendo menos probable una miopatía tóxica por estatinas teniendo en cuenta la cronología del cuadro y la marcada elevación de CK. También cabe considerar en este caso la posibilidad de una miopatía inmunomediada asociada a neoplasia, teniendo en cuenta sobre todo la edad avanzada del paciente, por lo que se realizó un estudio completo dirigido a descartar esta posibilidad. La posibilidad de una miopatía tóxica por otros fármacos o por agentes infecciosos resultaba menos probable en este caso teniendo en cuenta

la historia del paciente y las pruebas complementarias. El diagnóstico de miopatía inmunomediada asociada a otra conectivopatía no parecía probable teniendo en cuenta la ausencia de clínica compatible y de otros autoanticuerpos en el estudio de autoinmunidad.

El estudio de anticuerpos específicos y asociados a miopatías fue positivo para anticuerpos anti-EJ y anti-Ro52, siendo otros anticuerpos asociados a miopatía necrotizante inmunomediada (anti-SRP, anti-HMGCoAR) negativos. Como afectación extramuscular asociada el paciente no presentaba clínica cutánea, ni miocárdica, ni digestiva, ni fenómeno de Raynaud, ni clínica articular, únicamente afectación pulmonar en forma de neumonía intersticial no específica (NINE) evidenciada en la TC torácica.

JUICIO CLÍNICO

El diagnóstico final fue de miopatía inflamatoria inmunomediada asociada a anticuerpos anti-EJ con afectación pulmonar, por lo que recibió tratamiento con glucocorticoides a dosis altas y azatioprina, con buena respuesta desde el punto de vista clínico (mejoría de la debilidad muscular, la disfagia y la clínica respiratoria) y analítico (descenso de la CK hasta cifras normales al alta). El paciente ha continuado revisiones en consultas de Reumatología y 15 meses tras el alta permanece estable, incluso tras suspender los glucocorticoides por completo, sin debilidad muscular ni elevación de los parámetros analíticos de actividad de la enfermedad, tampoco existe evidencia de aparición de neoplasia.

COMENTARIO FINAL

La clasificación de las miopatías inflamatorias es compleja y ha cambiado en los últimos años, siendo lo más habitual actualmente definir cada enfermedad en base a sus características clínicas, serológicas y anatomopatológicas. Las miopatías inflamatorias asociadas a anticuerpos antisintetasa constituyen aproximadamente el 15-30% de todas las miositis, y constituyen un síndrome que habitualmente asocia manifestaciones extramusculares como afectación pulmonar intersticial, lesiones cutáneas características, fenómeno de Raynaud, artralgias o artritis y fiebre. De las ocho especificidades de anticuerpos antisintetasa descritas, los autoanticuerpos más frecuentes son los anti-Jo-1 (hasta en el 60-80% según las series).

Las miopatías asociadas a anticuerpos anti-EJ constituyen un subgrupo más infrecuente dentro del síndrome antisintetasa (menos del 5% de casos). A pesar de las limitaciones en relación con la escasa prevalencia de esta entidad, se han descrito ciertas correlaciones clínicas diferenciales con los demás anticuerpos antisintetasa, como una menor frecuencia de lesiones cutáneas clásicas de der-

matomiositis y de afectación articular, y una alta prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial. Esta última en general tiene un patrón de NINE como en el caso que describimos (aunque también se han descrito otros como neumonía intersticial no específica o neumonía intersticial usual), siendo los hallazgos radiológicos más frecuentes en la TC la presencia de patrón reticular y áreas de vidrio deslustrado en lóbulos medios e inferiores, con bronquiectasias asociadas y menor frecuencia de panalización, tal como se describe en nuestro caso. La afectación pulmonar en la miopatía anti-EJ a veces es rápidamente progresiva y puede ser la manifestación inicial (o única, sin afectación muscular asociada). Hasta un 50% de miopatías asociadas a anti-EJ asocian positividad del anticuerpo anti-Ro52, siendo más frecuente en estos casos la concurrencia de enfermedad intersticial como ocurre en nuestro paciente. Por otra parte, se ha descrito una frecuencia relativamente alta (hasta en un 50% de los casos) de recurrencias tras el descenso de tratamiento con glucocorticoides en esta entidad, recomendándose en estos casos la asociación de otros inmunosupresores como cortico-ahorradores.

La asociación con neoplasias subyacentes, aunque menos frecuente en el síndrome antisintetasa que en otras formas de miopatía inflamatoria, se ha descrito en algunos casos de pacientes con miositis anti-EJ+, por lo que se recomienda realizar sistemáticamente un despistaje clínico y mediante las pruebas complementarias pertinentes de un proceso tumoral, especialmente en pacientes de edad avanzada al diagnóstico como en el caso que presentamos.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Souza FHC, Gran Pina-Cruellas M, et al. (2013). "Anti-synthetase syndrome: anti-PL-7, anti-PL-12 and anti-EJ". *Rev Bras Reumatol*. **53**: 352-357.
2. Giannini M, Notarnicola A, et al. (2016). "Heterogeneous clinical spectrum of interstitial lung disease in patients with anti-EJ anti-synthetase syndrome: a case series". *Clin Rheumatol*. **35**: 2363-2367.
3. Hamaguchi Y, Fujimoto M, et al. (2013). "Common and Distinct Clinical Features in Adult Patients with Anti-Aminoacyl-tRNA Synthetase Antibodies: Heterogeneity within the Syndrome". *PLoS ONE*. **8**: e60442. doi: 10.1371/journal.pone.0060442.
4. Johnson C, Connors GR, et al. (2014). "Clinical and pathologic differences in interstitial lung disease based on antisynthetase antibody type". *Resp Med*. **108**: 1542-1548.
5. Kashif M, Arya D, Niazi M, et al. (2017). "A Rare Case of Necrotizing Myopathy and Fibrinous and Organizing Pneumonia with Anti-EJ Antisynthetase Syndrome and Sjögren's Syndrome (SSA) Antibodies". *Am J Case Rep*. **18**: 448-453.

6. Kwon PM, Zhou L, et al. (2017). "Immune myopathy with perimysial pathology associated with interstitial lung disease and anti-EJ antibodies". *J Clin Neuromuscul Dis.* 18: 223- 227.
7. Sasano H, Hagiwara E, et al. (2016). "Long-term clinical course of anti-glycyl tRNA synthetase (anti-EJ) antibody-related interstitial lung disease pathologically proven by surgical lung biopsy". *BMC Pulm Med.* 16: 168-179.
8. Schneider F, Yousem SA, Bi D, et al. (2014). "Pulmonary pathologic manifestations of anti-glycyl-tRNA synthetase (anti-EJ)-related inflammatory myopathy". *J Clin Pathol.* 67: 678-683.
9. Shi J, Li S, Yang H, et al. (2017). "Clinical profiles and prognosis of patients with distinct anti-synthetase autoantibodies". *J Rheumatol.* doi: 10.3899/jrheum.161480.

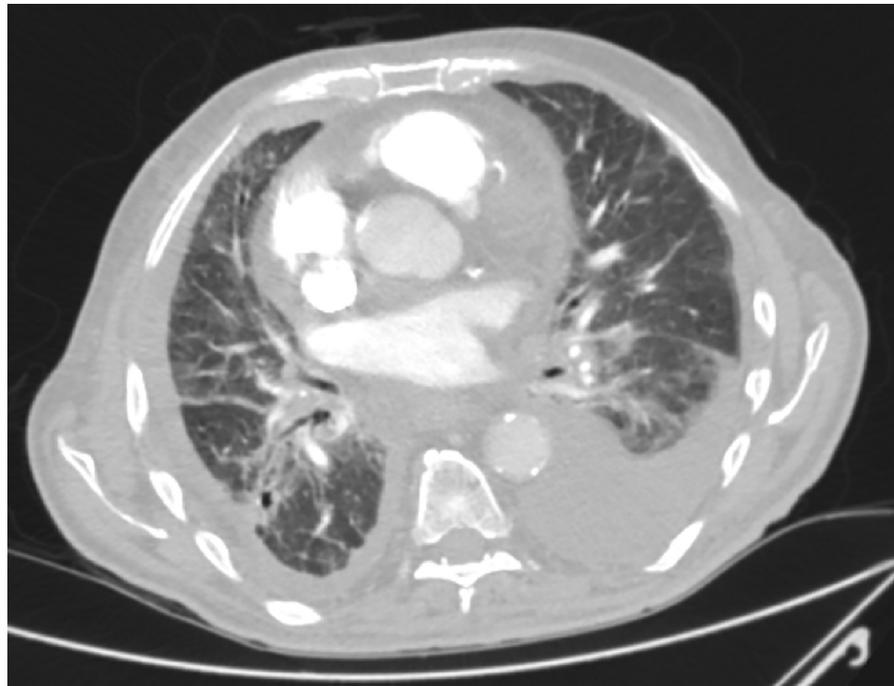


Imagen 1. TC torácica compatible con neumonía intersticial no específica con áreas de vidrio deslustrado de predominio bibasal y subpleural

26.- N°: 0271

PATRÓN DE FLUORESCENCIA LKM ATÍPICO EN HEPATITIS CRIPTOGÉNICA

San José Cascón Miriam¹, García Moreno Elena², Soria de La Cruz, M^a Jose³, Rodríguez Carmen⁴

1. Licenciada en Biología y Bioquímica. Residente de 2º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.
2. Licenciada en Bioquímica. F.E.A en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.
3. Doctora en Medicina. F.E.A. en Aparato Digestivo. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.
4. Doctora en Medicina. F.E.A en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Autora de correspondencia: miriamsjc8717@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 34 años que acudió a urgencias del Hospital U. Puerta del Mar por un cuadro de malestar general con artralgias, hipertermia, vómitos, cefalea y fotosonofobia de varios días de evolución. La paciente no refería ingesta de fármacos ni drogas. A la exploración, la paciente estaba consciente, orientada, hidratada, afebril, con ictericia mucocutánea y eupneica en reposo. ACP normal, abdomen blando, depresible, con molestias en hemiabdomen superior, sin masas ni megalias. Miembros inferiores sin edemas ni signos de trombosis. No presenta encefalopatía, pérdida de sensibilidad o fuerza en ninguna extremidad ni otras alteraciones neurológicas. AP: 2 embarazos y alteraciones transitorias del perfil tiroideo. La sintomatología había comenzado tres semanas antes con lesiones dérmicas pruriginosas y poliartalgias por las que acudió a su médico de atención primaria, que le diagnosticó un posible cuadro alérgico. La analítica de urgencias mostró coagulopatía y un perfil hepático compatible con un proceso de citólisis. La paciente fue derivada al servicio de Digestivo donde fue diagnosticada de hepatitis aguda pendiente de filiar. Inició tratamiento con N-acetilcisteína IV y metamizol. Se consultó al servicio de Dermatología que determinó que las lesiones dérmicas eran inespecíficas y podrían deberse a los elevados niveles de bilirrubina. La paciente evolucionó lenta pero favorablemente al tratamiento con recuperación del estado general y de los valores de coagulación, así como descenso progresivo de los valores de bilirrubina. Los niveles de enzimas hepáticos disminuyeron, pero se mantuvieron por encima del rango de normalidad. La paciente recibió el alta

17 días después de su ingreso, momento en el que se le retira la N-acetilcisteína, se le aconseja dieta blanda, abstinencia completa de alcohol y colestiramina para el prurito.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

HEMOGRAMA Y COAGULACIÓN EN SERVICIO DE URGENCIAS: Plaquetas 115000/mm³ (130000-400000/mm³); PDW 17,6% (9-16%); INR 2,14 (0,8-1,2); Actividad de protrombina 35% (75-140%); Tiempo de cefalina (TPTA) 40,7 segundos (25,7-40,1 segundos). Resto de parámetros hematológicos sin alteraciones significativas.

ESTUDIO BIOQUÍMICO EN SERVICIO DE URGENCIAS: GPT (ALT): 3447 U/I (0-31 U/I); GOT (AST): 2604 U/I (0-31); LDH 1480 U/L (135-214 U/L); bilirrubina total 5,96 mg/dL (0-1,20 mg/dL); bilirrubina conjugada 5,34 mg/dL (0,00-0,20 mg/dL). PCR: 20,7 mg/L (0-5,0 mg/L). Déficit leve de factores de coagulación de síntesis hepática y vitamina K dependientes: II 32,2% (50-140%), VII 16,5% (50-140%) y X 31,3% (50-140%). Resto de parámetros bioquímicos dentro de la normalidad.

ESTUDIO MICROBIOLÓGICO: determinaciones serológicas para VIH, VHC, VHB, VHA, VHE, CMV, EBV, Varicela Zoster, Rubeola y Parvovirus B19 negativas, así como las pruebas para el diagnóstico de sífilis y toxoplasmosis.

SISTEMÁTICO DE ORINA: Densidad 1035 (1010-1025); proteínas 100 mg/dL (neg); bilirrubina 2 mg/dL (neg); urobilinógeno 12 mg/dL (<1 mg/dL); cobre 77,0 µg/24h (0-60 µg/24h). Resto de parámetros normales.

ESTUDIO INMUNOLÓGICO: Proteinograma: incremento policlonal de gammaglobulinas 25,9% (7-17%). IgG: 1671 mg/dL (800-1700 mg/dL), con aumento relativo de IgG4 198 mg/dL (10-67 mg/dL), IgA 172 mg/dL (70-400 V), IgM 51 mg/dL (40-230 mg/dL). Niveles de complemento C3 y C4 normales.

ESTUDIO DE AUTOANTICUERPOS: Anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) por inmunofluorescencia indirecta (IFI), ANCA MPO y PR3 negativos. Perfil hepático: Anticuerpos anti-músculo liso (ASMA), anti-F-actina, anti-mitocondriales (AMA), anti-LKM-1, anti-citosol de hepatocito (LC-1), mediante IFI sobre triple tejido de rata (epitelio gástrico, músculo liso, hígado y riñón) negativos. Se observó un patrón de fluorescencia similar al producido por los anticuerpos anti-microsomas de hígado y riñón tipo 1 (LKM-1) excepto por presentar una tinción más granular sobre hígado y túbulos proximales renales (**Figura 1**). Los inmunodot hepáticos para la detección de las especificidades AMA M2 (AMA M2-3E), LC-1, SLA,

F-actina, gp-210, sp100, PML y LKM-1 resultaron negativos. Se solicitó una nueva muestra y se obtuvieron los mismos resultados.

ECOGRAFIA ABDOMINAL: Bazo en el límite alto de la normalidad. Escasa cantidad de líquido libre. Hígado, riñones y vesícula biliar sin alteraciones.

CUPRURIA: Despistaje de anillo de Kayser-Fleischer negativo y nivel de ceruloplasmina normal.

BIOPSIA HEPÁTICA: Moderado infiltrado inflamatorio crónico predominantemente linfocitario con algunas células plasmáticas y eosinófilos en los espacios porta y en los lobulillos. Se observa necrosis erosiva con ocasionales cuerpos acidófilos (cuerpos de Councilman). Hay proliferación ductular. No se observa fibrosis portal, esteatosis, signos de colestasis, granulomas ni acúmulos linfoides. Parénquima hepático con características morfológicas compatibles con hepatitis reactiva.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Hepatitis autoinmune, hepatitis aguda infecciosa, hepatitis aguda metabólica, enfermedad hepática relacionada con IgG4.

JUICIO CLINICO

Hepatitis aguda criptogénica.

COMENTARIO FINAL

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad necroinflamatoria crónica hepática de etiología autoinmune. Afecta predominantemente a mujeres con un pico de incidencia en la infancia-adolescencia y otro sobre los 60 años. Puede manifestarse con un amplio espectro de síntomas, desde una forma asintomática hasta el fallo hepático fulminante. El diagnóstico se realiza por exclusión de otras causas de daño hepático y debe cumplir los criterios establecidos por el International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) [1]. La HAI se clasifica en 2 tipos según el tipo de autoanticuerpos (Ac) presentes y aspectos clinicopatológicos. La HAI tipo 1 se caracteriza por la presencia de ANA, ANCA, ASMA y en ocasiones pueden aparecer Ac anti SLA. La HAI tipo 2 afecta a niños y adultos jóvenes y se caracteriza por la detección de Ac anti LKM-1 o anti- LC-1. También pueden aparecer Ac anti SLA y ANA. Ambos tipos comparten la presencia niveles elevados de enzimas hepáticas (ALT y AST). La hipergammaglobulinemia policlonal a expensas de IgG puede aparecer en ambos

tipos pero especialmente en la HAI tipo 1. [2].

Se han descrito tres tipos de Ac anti-LKM en función de la enzima que reconocen. Los Ac anti-LKM-1, considerados marcadores diagnóstico de HAI tipo 2, van dirigidos contra el citocromo P450 2D6 y presentan clásicamente un patrón homogéneo citoplasmático sobre hígado y túbulo proximales renales y negatividad de la mucosa gástrica en la IFI sobre triple tejido de rata. Los Ac anti-LKM-2 reconocen el citocromo P450 2C9 y aparecen en hepatitis inducida por fármacos como el ácido tienílico, halotano, dihidralazina y agentes anticonvulsivos. Por último, los Ac anti-LKM-3 reconocen al enzima UDP-glucuronosiltransferasa y aparecen en hepatitis crónica D y en un 10% de los casos de HAI tipo 2 [3]. Un 20-30% de los casos con sospecha de HAI son negativos para los marcadores autoinmunes serológicos clásicos (ANA, ASMA, LKM-1 y LC-1) como ocurre en nuestro caso. Actualmente no existen métodos comerciales que nos permitan confirmar la presencia de Ac anti-LKM-2 y anti-LKM-3.

El diagnóstico de la paciente fue el de hepatitis aguda criptogénica debido a la ausencia de un agente etiológico causal, a la seronegatividad para autoanticuerpos clásicos asociados a HAI y a los resultados histológicos obtenidos en la biopsia hepática. Sin embargo, la presencia de los Ac observados por IFI sobre triple tejido de rata con patrón LKM atípico podrían orientar a un posible proceso autoinmune que se vería apoyado por la obtención de 14 puntos en los criterios diagnósticos revisados por el IAHG, que la clasificarían como probable HAI en el momento del diagnóstico (**Tabla 1**). Actualmente la paciente se encuentra en estrecho seguimiento para controlar su evolución.

BIBLIOGRAFIA

1. Alvarez, F. et al. (1999). "International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis". *J. Hepatol.* **31(5)**: 929–38.
2. Sebode, M. et al. (2018). "Autoantibodies in Autoimmune Liver Disease-Clinical and Diagnostic Relevance". *Front. Immunol.* **9**: 609.
3. Fabien, N. et al. (2004). "Autoantibodies directed against the UDP-glucuronosyltransferase in human autoimmune hepatitis". *Autoimmun. Rev.* **3(1)**: 1-9.

PARAMETROS CLINICOS	PARÁMETROS BIOQUÍMICOS	PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS E INFECCIOSOS	PARÁMETROS HISTOLÓGICOS	RESPUESTA AL TRATAMIENTO**
Sexo +2 femenino	Ratio ASP: AST (o ALT) +2 <1.5 1.5-3.0 >3	ANA, ASMA o LKM-1 >1 :80 1: 80 1: 40 <1: 40 AMA+ -4	Hepatitis de interfase +3	Completa +2 Recidiva +3
Fármacos Sí - 4 No +1	γ -globulinas o IgG* <2 +3	Otros Ac definidos** +2	Infiltrado linfoplasmocitario predominante +1	
Alcohol +2 <25g/día >60g/día - 2	1.5-2.0 1-1.5 >1 0	HLA DR3 o DR4** +1	Células hepáticas en roseta +1	
Otras enfermedades autoinmunes +2		Marcadores hepatitis viral Positivo -3 Negativo +3	Ninguna de las anteriores -5	
			Cambios biliares -3	
			Otros cambios -3	

Tabla 1. Criterios diagnósticos de HAI revisados por The International Autoimmune Hepatitis Group. Según puntuación acumulativa: En pretratamiento: >15 puntos HAI; 10-15 puntos probable HAI. En postratamiento: >17 puntos HAI; 12-17 puntos probable HAI; >10 HAI poco probable. Los parámetros con resultado positivo en la paciente presentada se marcan en color rojo y **negrita**.

*Sobre el valor de normalidad. **Parámetros adicionales opcionales.

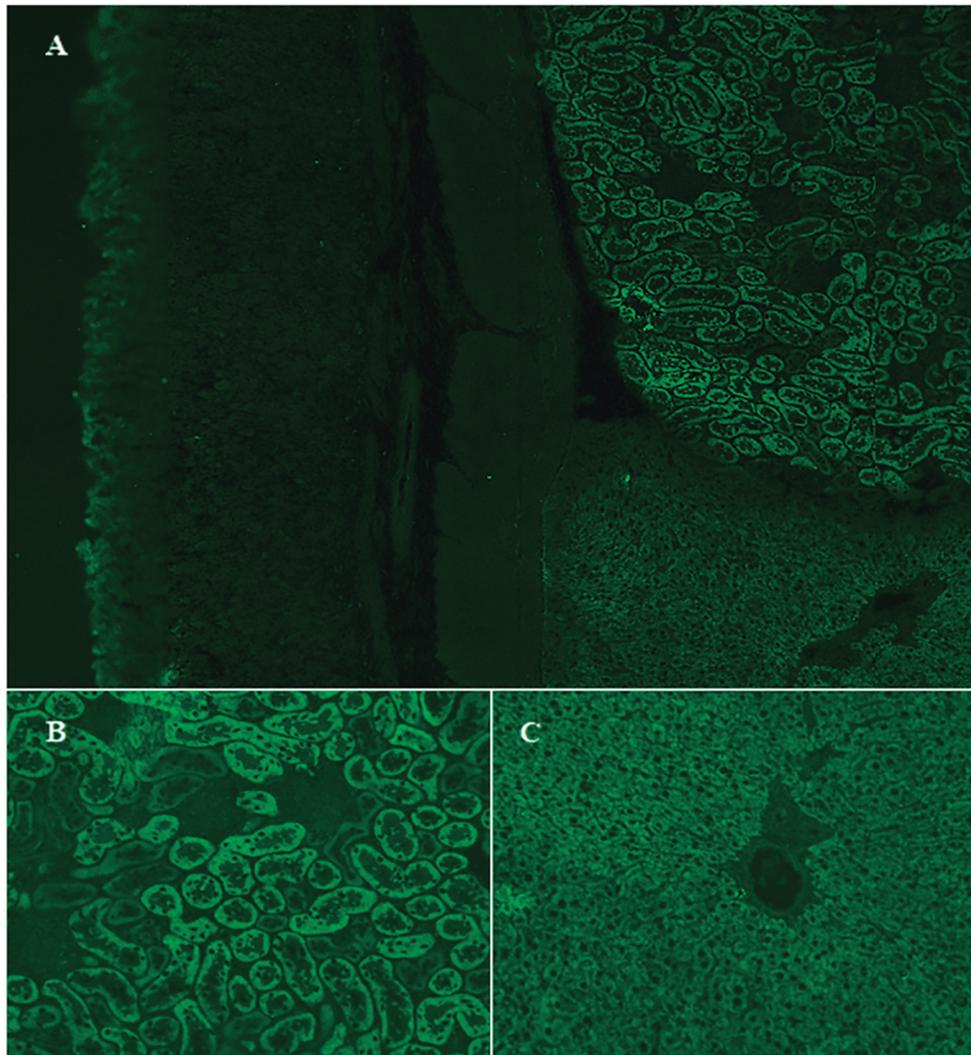


Figura 1. Patrón de inmunofluorescencia indirecta atípico de LKM sobre triple tejido de rata. A: Secciones de hígado, riñón y mucosa gástrica. B: Ampliación de tejido renal. C: Ampliación de corte de hígado.

27.- N°: 0272

COLANGITIS BILIAR PRIMARIA, DÉFICIT DE IGG4 Y TRASPLANTE HEPÁTICO

Héctor Balastegui¹, Mario Romero², Magdalena Salcedo³, Paloma Sánchez-Mateos⁴, Elizabeth Sarmiento⁵, Javier Carbone⁶.

1. Licenciado en Medicina. Residente de 1 año de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

2. Licenciado en Medicina. FEA en Aparato digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

3. Doctora en Medicina. FEA en Aparato digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

4. Doctora en Medicina. FEA en Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

5. Doctora en Medicina. FEA en Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

6. Doctor en Medicina. FEA en Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Autor de correspondencia: javier.carbone@salud.madrid.org

DESCRIPCION DEL CASO

Mujer de 57 años ingresada en la unidad de reanimación tras realización de trasplante hepático. No tiene alergias conocidas. Hábitos tóxicos de interés: Hábito tabáquico inactivo. Patología hepática: Colangitis biliar primaria en estadio de cirrosis con hipertensión portal portadora de TIPS (*transyugular intrahepatic portosystemic shunt*). Várices esofágicas. Descompensación edemo ascítica (DEA). Síndrome hepatopulmonar. Trombosis laminar de la vena porta izquierda. Uso crónico de ursobilane. Incluida en lista activa de trasplante hepático por deterioro de función hepática MELD (*Model for End-stage Liver Disease*), DEA y síndrome hepatopulmonar.

Infecciones recurrentes: Salmonelosis 4 años antes del trasplante. Ingreso por gripe B 2 años antes del trasplante. Ingreso por gripe A 1 año antes del trasplante. En los 12 meses pre-trasplante hepático 5 ingresos hospitalarios por problemas infecciosos bacterianos intercurrentes, respiratorios con descompensación incluyendo varias neumonías, un ingreso en unidad de cuidados intensivos por recurrencia de gripe A y neumonía bilateral que precisa intubación oro traqueal tratada con meropenem, linezolid y oseltamivir. Documentación microbiológica de *hemophilus influenzae*, *candida albicans* en varias muestras de esputo realizadas. Infecciones urinarias recurrentes por *enterococcus faecium* y *enterococcus faecalis*. Otros: Quiste hidatídico hepático calcificado.

Otros antecedentes: Síndrome de Sjögren. Síndrome de Raynaud. Hipotiroidismo en tratamiento hormonal sustitutivo. Hiperreactividad bronquial. Quiste mamario (sin datos de malignidad en PAAF). Osteoporosis. Estenosis aórtica moderada. Cateterismo coronario previo era normal. Pólipo de colon con adenoma tubular años antes del trasplante. Revisión un año antes del trasplante sin lesiones.

Evolución tras el trasplante hepático. Normofunción del injerto. Estenosis de la anastomosis portal. Dilatación de la vía biliar sin repercusión en el injerto. Durante el primer año de trasplante no se producen infecciones relevantes. No se documentan cultivos bacterianos positivos ni PCR positiva para citomegalovirus. El alta post trasplante es a los 20 días.

Protocolo usado de inmunosupresión: Inmunosupresión de inducción con basiliximab IV, esteroides IV y mofetil micofenolato IV. Inmunosupresión de mantenimiento con prednisona, tacrolimus y mofetil micofenolato. Fase de retirada temprana de prednisona por osteoporosis. Profilaxis antimicrobiana: Teniendo en cuenta su historial de múltiples ingresos con infecciones tanto de la comunidad como intrahospitalarias, y terapias antimicrobianas de amplio espectro previas, incluyó meropenem, teicoplanina y anidulafungina.

Protocolo de terapia con GGIV en periodo pre-trasplante: 3 meses antes del trasplante se inició dosis de gammaglobulina IV (GGIV) para mantener niveles estables de IgG > 1000 mg/dL.

Protocolo de terapia con GGIV en periodo post trasplante. Se mantiene el mismo objetivo con dosis de 20 gramos cada 15 días al inicio, luego se espacia a 20 gramos cada 21 días que se mantiene hasta la actualidad. Para minimizar volumen se usa GGIV al 10%. Las infusiones de GGIV las tolera bien sin acontecimientos adversos.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

Antes del trasplante niveles de ALT 44 U/L (V.N. 5 – 31 U/L), AST 88 U/L (V.N. 10 – 31 U/L), bilirrubina 5.6 mg/dL (V.N. 0.1 - 1.1 mg/dL), bilirrubina esterificada 5.3 mg/dL (V.N. 0.1 - 0.3 mg/dL), bilirrubina no esterificada 0.2 mg/dL, GGT 249 U/L (6 – 40 U/L), fosfatasa alcalina 301 U/L (35 – 105 U/L).

Un estudio inmunológico realizado 10 meses antes del trasplante demostró un déficit de subclase IgG4 (0.02 mg/dL, valor normal [V.N. 0.05-1.25 mg/dL]). Déficit de producción de anticuerpos específicos anti polisacárido de neumococo (IgG 3.6 mg/dl) y anti tétanos (IgG 0.09 mg/dL). IgG total 750 mg/dL (V.N. 650-1610 mg/dL). Hipergammaglobulinemia IgA (645 mg/dL, V.N. 85-468 mg/dL) e IgM (387 mg/dL, V.N 45-276 mg/dL) policlonales (posiblemente en relación a su hepatopatía

y enfermedad autoinmune). Hipocomplementemia C3 (41 mg/dL, V.N. 92-193 mg/dL) y C4 (4 mg/dL, V.N. 18-57 mg/dL) severas (posiblemente por hepatopatía crónica o déficit parcial de haplotipos de complemento). Linfopenia total crónica. Linfocitos T CD4+ bajos (25%, 261 células/uL, V.N.: 300-1400 células/uL), NK bajos (3%, 27 células/uL, V.N. 90-600 células/uL), CD19+ bajos (10%, 84 células/uL [V.N. 100-500]), T CD8+ 58%, 700 células/uL (V.N. 200-1200 células/uL). Anticuerpos anti-mitocondriales (M2) positivos. Anticuerpos anti-SSA/RO positivos (78 U/mL). Anticuerpos anti nucleares positivos con patrón granular anti-centrómero. Anticuerpos anti-ADN positivos (39 UI/mL). Anticuerpos anti-tiroideos negativos. Las serologías para virus de hepatitis B y C eran negativas.

Perfil inmunológico post trasplante hepático: En los primeros 30 días se objetiva caída de IgG hasta 687 mg/dL con basal de 1330 mg/dL. Posteriormente se mantiene el nivel valle de IgG > 1000 mg/dL con GGIV. Se produce normalización progresiva de IgA e IgM. Aumento del nivel de C3 (hasta 84 mg/dL) y C4 (hasta 14 mg/dL). Se detectan anticuerpos anti HLA clase I (intensidad media de fluorescencia 3500-6000) y clase II (intensidad media de fluorescencia 2000) donante específicos que están en seguimiento. A los 3 meses del trasplante se demostró reconstitución de linfocitos T CD4+ (30%, 365 células/uL) con persistencia de niveles bajos de células NK (4%, 75 células/uL) y CD19+ (4%, 51 células/uL). Se detectó persistencia de AMA positivos. Los anticuerpos anti-GSTT1 fueron negativos.

Una tomografía axial realizada tras 4 ingresos por neumonía antes del trasplante descartó la presencia de alteración anatómica que justificase la recurrencia de las neumonías.

El estudio de anatomía patológica del hígado del paciente describe un hígado hipotrófico con cirrosis micronodular con predominio del componente regenerativo y colostasis compatibles con colangitis biliar primaria. No se observaron granulomas, trombos biliares, rasgos displásicos, siderosis ni signos de malignidad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La paciente no cursó con criterios clínicos de lupus eritematoso que junto a la positividad de ANA y anti-ADN hubiesen hecho pensar en esta entidad. No habían datos de esclerosis cutánea localizada ni sistémica. La presencia de anticuerpos anti centrómero en pacientes con colangitis biliar primaria se correlaciona con el desarrollo y severidad de la hipertensión portal. El déficit de IgG4 se documentó varias veces (1) mientras que nunca se llegó a documentar una hipogammaglobulinemia IgG total (< 600 mg/dL) en el periodo anterior al inicio de terapia con GGIV. La tendencia a la normalización de cifras de C3 y C4 tras el trasplante hace pensar que se trataba de hipocomplementemia

asociada a la hepatopatía crónica.

JUICIO CLÍNICO

Colangitis Biliar Primaria. Síndrome de Sjögren. Déficit de subclase IgG4.

COMENTARIO FINAL

La coexistencia de colangitis biliar primaria y síndrome de Sjögren es una asociación bien documentada en la literatura (2). No hemos encontrado en la literatura casos de coexistencia de ambas entidades con la presencia de un déficit de subclase IgG4. La búsqueda de una inmunodeficiencia primaria como causa de las infecciones recurrentes que tuvo la paciente antes del trasplante en este caso llevó a detectar esta asociación. La dualidad de este biomarcador es interesante ya que la enfermedad hepática autoinmune asociada a nivel elevado de IgG4 es otra condición distinta (3).

El deterioro de la hepatopatía junto al déficit humoral primario hicieron que un año antes del trasplante se concentrasen muchas infecciones graves, lo cual era una importante preocupación para enfrentar al trasplante. Interesantemente el curso evolutivo del primer año post trasplante ha sido muy bueno sin ninguna evidencia de complicación infecciosa que reseñar. La asociación de terapia con GGIV buscando niveles valle optimizados de IgG puede haber sido una clave de dicha evolución. Se sabe que no raramente se detectan niveles bajos de IgG4 en adultos “normales”. La asociación del déficit de anticuerpos específicos en este caso justificó la terapia con GGIV (4).

En las enfermedades autoinmunes que cursan con complicaciones infecciosas recurrentes no es una práctica habitual explorar en detalle la situación de inmunocompetencia del paciente más allá de pruebas básicas. Una exploración ampliada como la realizada en este caso puede poner en descubierto fallos asociados a inmunodeficiencia secundaria o bien una inmunodeficiencia primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seidel MG, et al. (2019). “The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity”. *J. Allergy. Clin. Immunol. Pract.* doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004. [Epub ahead of print].
2. Selmi C, Generali E, Gershwin ME. (2018). “Rheumatic Manifestations in Autoimmune Liver Disease”. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* **44**: 65-87.

3. Martínez-Valle F et al. (2018). “Sclerosing Cholangitis Related to IgG4: Not Always a Curable Entity”. *Ann. Hepatol.* **18**:215-219.

4. Gallina R et al. (1992). “The genetics of IgG4 deficiency: role of the immunoglobulin heavy chain constant region and HLA loci.” *Eur. J. Immunol.* **22**: 227-233.

28.- N°: 0273

SINDROME CONSTITUCIONAL COMO CLINICA INICIAL DE ESCLERODERMIA SISTEMICA DIFUSA. ESTUDIO DE LOS ANTICUERPOS ANTINUCLEARES COMO CLAVE DEL DIAGNÓSTICO.

Cavallo Caccamo AL¹, Ionescu, Daniela Florentina², Fusi Velarde, Cinthya M³, Vergara Prieto, Esther⁴, Tovar García, Isabel E⁵, Fernández Pereira, Luis M⁶

1. *Licenciado en Medicina. Residente de 1 año de Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.*
2. *Licenciada en Medicina. Residente de 3 año de Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.*
3. *Licenciada en Medicina. Residente de 2 año de Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.*
4. *Licenciado en Biología. FEA Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.*
5. *Doctor en Medicina. FEA en Inmunología. Coordinador de la Unidad de Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.*

Autor de correspondencia: leandro.cavallo886@gmail.com

CASO CLINICO

Varón de 64 años de edad que acude a urgencias por marcada caquexia y síndrome constitucional con pérdida del apetito de 2 meses de evolución. Refiere sensación de ocupación gástrica y pirosis, con náuseas ocasionales y algún vomito aislado de color marronáceo, sin sangre. Niega cambios en el ritmo intestinal. Tiene deposiciones normales sin sangre ni productos patológicos. No presenta fiebre, tos, expectoración ni disnea. No refiere alteraciones en volumen o frecuencia de la diuresis.

Concomitantemente refiere aumento de volumen en ambas manos con cierta sensación de tirantez, negando cambios de coloración, temperatura o presencia de dolor alguno.

Antecedentes Familiares: Padre fallecido por cáncer de próstata. Madre fallecida a los 96 años sin enfermedades de relevancia clínica, 2 hermanas aparentemente sanas.

Antecedentes personales: Soltero sin hijos. Trabajo durante 42 años como obrero de construcción, Fumador de un paquete diario desde los 12 años, niega drogas de abuso. Sin antecedentes de trastornos gastrointestinales o intervenciones quirúrgicas.

EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Paciente caquético, eupneico, coloración normal de mucosas y bien hidratado
Cabeza y cuello: Piel rígida con disminución de los surcos de expresión facial, y ligera disminución de la apertura bucal. No se palpan adenopatías, sin evidencia de lesiones en mucosa oral, edentúleo, sin signos de insuficiencia venosa yugular.

Tórax: A la auscultación cardiaca ruidos cardiacos rítmicos sin soplos con frecuencia de 80 lpm.

A la auscultación pulmonar: Hipoventilación global sin ruidos sobreañadidos.

Abdomen: Excavado, blando, depresible, no doloroso, sin visceromegalias, soplo sistólico en epi-mesogastrio. Ruidos hidroaéreos presentes.

Extremidades: Se evidencian pulsos distales débiles en miembros superiores e inferiores con predominio en los últimos. Hipopigmentación cutánea con palidez en regiones acras con marcada rigidez articular bilateral y simétrica hasta muñecas y tobillos, sin cianosis ni lesiones asociadas (ver fotografía 1 y 2).

Neurológico: Paciente orientado, colaborador, pupilas isocóricas normorreactivas a la luz, sin presencia de paresias o parestesias con reflejos osteomusculares conservados.

Pruebas de laboratorio: Hemograma y coagulación dentro de límites normales. Bioquímica: Proteínas totales 5.4 (VN 6.6 – 8.7 g/dL), albumina 3.1 (VN 3.24 – 5.28 g/dL), Glicemia, perfiles hepático y renal así como pruebas tiroideas dentro de límites normales. Marcadores tumorales con aumento de polipéptido liberador de gastrina 56.8. Marcadores de autoinmunidad con ANA positivos titulo de 1:160 con anti-Scl70 positivo, resto de marcadores autoinmunes negativos. Serología infecciosa negativa para T. pallidum, VIH 1-2, Virus de hepatitis C y marcadores de Virus de hepatitis B.

TAC Craneal normal. A nivel toracoabdominal se objetiva dilatación del esófago en todo su trayecto excepto en el tramo más distal, sin masas a ese nivel. Cambios enfisematosos bilaterales y bronquiectasias, no visualizándose nódulos pulmonares ni infiltrados parenquimatosos. Hernia inguinal derecha con contenido de asas intestinales. Resto dentro de límites normales

Capilaroscopia: A nivel de tercer dedo de ambas manos y cuarto dedo de mano izquierda se evidencia marcada pérdida de capilares con macrohemorragias y abundantes terminaciones arborescentes. Indicando daño microvascular con neovascularización.

Espirometría: Patrón obstructivo moderado con test broncodilatador positivo con mejoría del 15% compatible con EPOC con fenotipo ACOS.

Gastroscoopia: Esófago con distensibilidad y calibre conservado, con línea de transición esofágica

regular a 34 cm de arcada dentaria, desplazada respecto a impronta diafragmática a unos 3 cms conformando hernia de hiato. Desde la línea Z en esófago distal presenta erosión circunferencial, cubierta totalmente por fibrina y presentando la mucosa un aspecto friable a este nivel en relación a esofagitis péptica. Cardias desplazado por hernia de hiato. Estomago presenta de forma difusa patrón discrómico alternando zonas eritematosas con otras más pálidas, sugestivo de gastritis crónica, presentando de forma difusa áreas atróficas en la que se ve vascularización a su través, y placas más blanquecinas que sugieren metaplasia intestinal. Se toma biopsia de antro y cuerpo gástrico. Píloro engrosado por repliegues mucosos edematosos y eritematosos que se sobrepasan sin dificultad. Duodeno con mucosa edematosa y eritematosa de forma difusa.

Juicios clínicos según gastroscopia: Hernia de hiato, Esofagitis péptica, Gastritis atrófica, Duodenitis leve.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El severo cuadro constitucional de corta y rápida evolución orientaba el caso hacia patología tumoral. Lo cual fue descartado tanto por las pruebas de imagen como de laboratorio. Dentro de un estudio amplio de la posible etiología se incluyeron los anticuerpos antinucleares sobre todo al tener en cuenta la rigidez articular bilateral de manos y pies con induración cutánea. Aunque no había síntomas inflamatorios ni fenómeno de Raynaud. Al dar positivo los anti-Scl 70 se solicitó una capilaroscopia que confirma el diagnóstico.

JUICIO CLINICO

La positividad de los ANA con Anti-Scl70 positivos, la rigidez cutánea, la afectación esofágica y capilar nos orienta hacia el diagnóstico de Esclerodermia sistémica difusa.

COMENTARIO FINAL

Para el enfoque diagnóstico de la Esclerodermia Sistémica Difusa seguimos los criterios de clasificación de la ACR-EULAR (ver **tabla 1**). Los ANA aparecen en el más del 90% de los casos y se asocian a la Esclerosis sistémica primaria, entre ellos los más comunes son los anticuerpos anticentrómeros, los anti-topoisomerasa I (Anti-Scl70) y los anti-topoisomerasa III. ^(1, 5,6). El síndrome constitucional con caquexia grave fue el motivo inicial de ingreso. La afectación esofágica de la esclerodermia (esófago esclerodérmico) es causa de disfagia y le ocasionó saciedad temprana,

disminución del apetito con gastroparesia y disfunción esofágica y como consecuencia la pérdida de peso. Aunque es más frecuente en el síndrome de CREST, con anticuerpos anticentrómero, también puede darse en pacientes con esclerodermia difusa. En nuestro paciente la manifestación cutánea de rigidez es compatible con el primer criterio mencionado como esclerosis cutánea bilateral siendo un criterio mayor (y suficiente). Asimismo aun cuando el paciente no presentó fenómeno de Raynaud se evidenció esclerosis de los dedos de ambas manos y telangiectasias, signos clínicos parte de los criterios diagnósticos. La ausencia de fenómeno de Raynaud (90% de los pacientes con esclerodermia sistémica) en nuestro paciente lo podemos atribuir a las condiciones climáticas de su localidad. ⁽²⁻⁴⁾. Con una perspectiva más clara dada la positividad de los antiScl70 y una orientación diagnóstica más enfocada se realizaron pruebas complementarias, una de ellas la capilaroscopia que se reporta como zona de pérdida de capilares y daño microvascular. La sumatoria de los criterios encontrados da un total de 19 puntos siendo necesario una puntuación total ≥ 9 para el diagnóstico de esclerodermia sistémica.

BIBLIOGRAFIA

1. Rich Robert. Clinical Immunology principals and practice. Elsevier Ltd. 4th edition (2013) 54, 656-665.
2. Nicole Fett, MD. Scleroderma: Nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: Facts and controversies. Clinics in Dermatology (2013) 31, 432-437.
3. John Varga, MD. Diagnosis and differential diagnosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. In: UpToDate, Waltham, MA. Oct 23, 2017 (Accessed on July 15, 2018)
4. Christopher P Denton, MD. Pathogenesis of systemic sclerosis (scleroderma). In: UpToDate, Waltham, MA. Jun 12, 2018 (Accessed on July 22, 2018).
5. Luis Fernandez Pereira. Aresio Plaza Lopez. Diagnóstico y monitorización de las enfermedades autoinmunes. Elsevier Espana (2018). 2, 16-17.
6. J.L. Rodriguez Garcia, et al. Green Book, diagnóstico y tratamiento médico. Marban Espana (2012). S121, 1379-1389.



FOTOGRAFÍA 1

(Rigidez cutánea con esclerodactilia en esclerodermia sistémica)



FOTOGRAFÍA 2

(Caquexia con rigidez cutánea a nivel torácico)

Crterios de clasificación de SSc de ACR-EULAR, 2013

Ítem	Sub-ítem (s)	Puntos
Esclerosis cutánea de los dedos de ambas manos que se extiende sobrepasando las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) (criterio suficiente)	-	9
Esclerosis de dedos (sólo se cuenta la puntuación más alta)	"Puffy fingers" "en salchicha"	2
	Esclerodactilia (distal MCF y proximal IFP)	4
Lesiones en las puntas de los dedos (sólo se cuenta la puntuación más alta)	Úlceras digitales (distal a IFP)	2
	"pitting" "mordedura de rata"	3
Telangiectasias (máculas redondas, no arañas vasculares)	-	2
Alteraciones capilaroscópicas (Dilatación y/o pérdida capilar)	-	2
Hipertensión Arterial Pulmonar y/o Enfermedad Pulmonar Intersticial (máxima puntuación 2)	Hipertensión Arterial Pulmonar (CCD)	2
	Enfermedad Pulmonar Intersticial (Tc, Rx o crepitantes en "velcro")	2
Fenómeno de Raynaud	-	3
Autoanticuerpos relacionados con SSc (anticentrómero, anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70), anti-RNA polimerasa III) (máxima puntuación 3)	Anticentrómero	3
	Anti-topoisomerasa I	
	Anti-RNA polimerasa III	

La puntuación total se determina sumando las puntuaciones máximas de cada categoría
 Pacientes con puntuación ≥ 9 son clasificados de SSc definida

Crterios de exclusión: 1) Esclerodermia sin esclerodactilia
 2) Síndromes esclerodermiformes

TABLA 1

(Crterios diagnósticos de Esclerodermia sistémica según la asociación de reumatología)

29.- Nº: 0275

ANTICUERPOS ANTI TITINA EN PACIENTE CON CÁNCER EPIDERMÓIDE DE PULMÓN EN TRATAMIENTO CON NIVOLUMAB

Zafra Delgado M^a Angeles ¹, Ocaña Pérez Esther ², Martínez Chamorro Alba ³, Romero García Irene ⁴

1. Licenciada en Medicina. Residente de 1º año Análisis Clínicos. UGC Laboratorio-Laboratorio de Inmunología. Hospital Universitario de Jaén.
2. Doctora en Bioquímica. FEA Inmunología. UGC Laboratorio-Laboratorio de Inmunología. Hospital Universitario de Jaén.
3. Doctora en Biología. FEA Inmunología. UGC Laboratorio-Laboratorio de Inmunología. Hospital Universitario de Jaén.
4. Doctora en Biología. FEA Análisis Clínicos. UGC Laboratorio-Laboratorio de Inmunología. Hospital Universitario de Jaén.

Autora de correspondencia: esthers.ocana.sspa@juntadeandalucia.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 78 años diagnosticado en el año 2017 de cáncer epidermoide de pulmón estadio IIIa (T3N2M0), en seguimiento por Oncología. El paciente ingresa por astenia grado 3, adinamia y disfagia tanto a líquidos como a sólidos desde hace 3 días de evolución y sensación de nudo retroesternal. El paciente refiere febrícula de varios días de evolución. Por otro lado, refiere aumento progresivo de su disnea habitual y tos persistente productiva. Niega otra sintomatología.

Se inicia estudio comprobándose daño muscular con elevación de transaminasas y creatina quinasa. No se observan alteraciones endocrinológicas y con progresión hepática. Se inicia tratamiento de soporte con alimentación con sonda nasogástrica y se completa estudio con la colaboración del servicio de neurología y cardiología.

En vista de los resultados obtenidos, presencia de Ac. Anti-titina, se inicia tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas con buena tolerancia y respuesta al tratamiento con mejoría clínica. Evoluciona sin deterioro con desenlace por muerte súbita de probable origen carcinogénico.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

Apirético, SAO₂: 97% basal. Palidez de piel y mucosas.

ORL: Hiperemia faríngea sin signos de exudado ni mucositis. Adenopatías latero-cervicales inflamatorias.

ACR: tonos arrítmicos sin soplos. Roncus dispersos, crepitantes sobreañadidos en campo pulmonar medio y base derecha.

Abdomen: blando, depresible sin defensa, no doloroso a la palpación profunda, hepatomegalia 2 traveses.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA: Normal, no rigidez nuchal ni signos meníngeos, pares craneales conservados, fuerza y sensibilidad normal.

Pruebas complementarias

Analítica: Hemograma: Hb:10,6 g/dl [13-18], Hematocrito:33,5 % [40-54], leucocitos:12.6x10³/microl[3.7-9.7], plaquetas:251 x10³ [130-450]. Coagulación: Tiempo de protrombina: 19,1 seg [11-14], INR:1,70 [0.8-1.2], fibrinógeno: 767 mg/dl [150-400]. Glucosa; 117 mg/dl [74-106] , urea 99 mg/dl [10-50] . AST: 10006 U/L [0-41], ALT: 715 U/L [0-40], resto normal. PCR: 84,6 mg/l [0-5], creatina quinasa 2085 U/L [39-308]. Estudio inmunológico: ANA y ANCA negativos. ENAs negativo. Estudio de Ac. asociados a miositis negativos. Ac. anti receptor acetil colina y anti MUSK negativo. Ac. anti neuronales con presencia de Anticuerpos anti-titina (Figura 1)

TAC torax con contraste: Aumento de tamaño considerable de la metástasis hepática, hallazgos compatibles con progresión de la enfermedad. Neoplasia pulmonar en LII, adenopatías mediastínicas, secuelas post-radioterapia y derrame pleural izquierdo sin cambios respecto a estudio previo. Signos de afectación de la vía aérea distal en base pulmonar derecha de probable etiología inflamatoria-infecciosa. Sugerimos correlacionar con datos clínicos y analíticos.

RMN cerebral: No se evidencian captaciones anómalas tras la administración de civ, que sugieran la existencia de afectación metastásica.

RMN miembros inferiores: El tejido celular subcutáneo y las fascias no presentan alteraciones significativas. Los paquetes musculares incluidos en el estudio aparecen bien definidos sin signos de atrofia no identificándose alteración de señal en su espesor.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Metástasis cerebral

Miopatías inflamatoria

Síndrome miasteniforme

JUICIO CLÍNICO

La presencia de los Anticuerpos anti-titina en ausencia de otros anticuerpos llevó al diagnóstico de síndrome miasteniforme (miastenia gravis).

COMENTARIO FINAL

La miastenia gravis (MG) es considerada un trastorno paraneoplásico asociado a un timoma hasta en un 15% de los pacientes. Sin embargo, la relación con otras neoplasias extratímicas sigue siendo un tema controvertido no completamente estudiado. Diferentes trabajos señalan un riesgo incrementado de cáncer en pacientes miasténicos, que varía entre el 1,7 y el 15,4%, comparado con la población general, que se estima en el 2,78%. Hasta la fecha, el estudio con mayor tamaño muestral, con 2.614 pacientes con MG, mostró un riesgo incrementado de incidencia de neoplasias extratímicas de 1,38 con respecto a una cohorte control en un periodo de seguimiento de 8 años. La incidencia en la población general es de 4,82 nuevos casos de neoplasias extratímicas por 1.000 habitantes y año. Esta tendencia aumentada a presentar cáncer, como ocurre en muchas otras enfermedades autoinmunitarias, es debida a una disregulación inmunitaria que desencadena tanto la cascada autoinmunitaria como una respuesta reducida en la defensa frente a las células tumorales. Los estudios no muestran una asociación temporal entre el cáncer y la MG, ni con un tipo específico de tumor, por lo que no se trataría de un fenómeno paraneoplásico, como sí ocurre en el síndrome de Eaton-Lambert con el tumor de células pequeñas de pulmón. Entre las diferentes neoplasias extratímicas en miasténicos, podrían ser especialmente frecuentes las hematológicas. Las causas pueden ser secundarias a los tratamientos inmunosupresores empleados o, como algunos trabajos apuntan, deberse a una afectación intrínseca de los propios linfocitos, produciendo una estimulación crónica de los mismos que incrementaría la probabilidad de iniciar mutaciones. Finalmente, resaltamos que hasta la fecha no se ha informado de ningún caso de MG asociado a una neoplasia pulmonar simultáneamente en el tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cervantes-Arriaga A, Vargas-Cañas S, Rodríguez-Violante M. The clinical use of autoantibodies in neurology. *Rev Neurol*. 2008; 47:89-98
2. Chan KH, Vernino S, Lennon VA. ANNA-3 anti-neuronal nuclear antibody: Marker of lung cancer-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001; 50:301-11
3. Didelot A, Honnorat J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Rev Med Interne*. 2011; 32:605-11
4. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol*. 2010; 257:509-17
5. Graus F, Dalmau J. CNS autoimmunity: new findings and pending issues. *Lancet Neurol*. 2012; 11:17-9.



Figura 1. Inmunoblot (Euroimmun). Presencia de Ac.anti titina

30.- Nº: 0276

ENCEFALITIS DE HASHIMOTO EN EDAD PEDIATRICA**Aadia Siham ¹, Ocaña Pérez Esther ², Martínez Chamorro Alba ³, Romero García Irene ⁴***1. Licenciada en Medicina. MIR 3 Análisis Clínicos. UGC Laboratorio-Laboratorio de Inmunología. Hospital Universitario de Jaén.**2. Doctora en Bioquímica. FEA Inmunología. UGC Laboratorio-Laboratorio de Inmunología. Hospital Universitario de Jaén.**3. Doctora en Biología. FEA Inmunología. UGC Laboratorio-Laboratorio de Inmunología. Hospital Universitario de Jaén.**4. Doctora en Biología. FEA Análisis Clínicos. UGC Laboratorio-Laboratorio de Inmunología. Hospital Universitario de Jaén.*

Autora de correspondencia: esthers.ocana.sspa@juntadeandalucia.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Niña de 7 años sin antecedentes de interés previos que comienza a presentar episodios de trastornos del movimiento repetitivos caracterizados por contracciones involuntarias en hemicuerpo derecho diurnos, movimientos orofaciales y disartria motora. Presenta desde entonces estado de ánimo apático y alteración de la conducta. A principios de octubre el trastorno del movimiento se hace generalizado, con movimientos coreoatetósicos, crisis de distonía con inestabilidad en la marcha. Como antecedente inmediato cuadro catarral y cefalea acompañada de nauseas.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

Buen estado general, nutrición e hidratación adecuados. Buena perfusión y coloración. No exantemas ni petequias. No signos meníngeos ni rigidez cervical. No signos de dificultad respiratoria. Auscultación cardiaca con tonos rítmicos y sin soplos. Auscultación pulmonar con ventilación adecuada y simétrica. Abdomen blando y depresible sin masas ni visceromegalias. Faringe normal. Otoscopia normal. No adenopatías. Se observa movimientos coreoatetósicos, distonías en parte distal de las extremidades superiores, cuello y en las inferiores que le produce inestabilidad de la marcha con caídas, ataxia, movimientos orofaciales. Mutismo selectivo con extraños.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica: Hemoglobina 13.4 g/dl, Hematocrito 42%, leucocitos 8390 [Neutrófilos 59,4%, Leucocitos 28.4% , Monocitos 8.9%]. Perfil renal y hepático sin alteraciones. Iones normales. PCR 6.6 mg/L [[0-5]. Procalcitonina 0,05 ng/ml [0-0.05]. Cobre y ceruloplasmina normal. VSG: 22 [3-15]. ASLO: 350 [0-150]. Vit B: 1327 [197-771]. Ácido fólico y Homocisteína normales. Alfa-fetoproteína normal.

Estudio microbiología: Test rápido para S. Pyogenes negativo. Serología positiva para Mycoplasma Neumoniae,

Estudio inmunológico: Inmunoglobulinas A, M y G: normales. Ig E: 824 UI/mL [0-90]; ANA y ANCA negativos. ENAs negativo. Anti tiroglobulina 259 UI/mL [0-115]. Ac anti Peroxidasa tiroidea: 295 UI/mL [0-34]. Ac anti neuronales superficie y citoplasmáticos negativos

Estudio hormonal: Tirotropina. 5.0UI/mL [0.600-4.840] , Tiroxina [libre] 1.59 ng/dL [0.93-1.90] , Triyodotironina [libre] 4.31 pg/mL [2.53 - 5.22] , tiroglobulina 67.3 ng/mL [3.5 - 77.0].

Estudio LCR: Bioquímica sin alteraciones, citología normal [0 hematíes y 1 leucocito]. Cultivo negativo y PCR virus neurotrofos negativa.

RMN cerebral sin hallazgos patológicos ECO abdominal: sin hallazgos patológicos. Rx tórax sin hallazgos patológicos.

Ante los resultados analíticos y el empeoramiento clínico de la paciente se comenzó tratamiento empírico con Corticoides sistémicos [Metilprednisolona 30mg/Kg/día] e Inmunoglobulinas intravenosas [1 gr/Kg/día]. La paciente presenta una buena evolución con la desaparición de la coreoatetosis, distonía, movimiento orofaciales/oculogiros, hipersalivación, cefaleas. Mejoría en la deambulación sin trastorno del equilibrio aunque con lentitud en los movimientos. Fue dada de alta a planta de neurología a los 10 días del ingreso.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Encefalopatía bacteriana, vírica o fúngica.

Encefalopatía metabólica

Priones

JUICIO CLÍNICO

El diagnóstico final fue de encefalopatía de Hashimoto, se trata de un diagnóstico de exclusión, basado en la clínica, en la presencia de anticuerpos antitiroglobulina y respuesta al tratamiento con corticoides.

COMENTARIO FINAL

Se conoce como encefalopatía de Hashimoto a la encefalopatía de naturaleza autoinmune, con buena respuesta al tratamiento con corticoides, títulos séricos elevados de anticuerpos antitiroideos y de curso subagudo con recaídas-remisiones. Es una enfermedad rara con una prevalencia estimada de 2,1/100.000 personas. La edad media de aparición está entre los 45 y los 55 años, con claro predominio femenino [5 respecto a 1]. En el 100% de los casos está presente una encefalopatía aguda o subaguda, y se acompaña de manifestaciones clínicas como alteración de conciencia, deterioro de la atención, cambios de conducta y de personalidad, signos neurológicos focales o difusos, cefalea y alteración de la función cognitiva hasta en un 80% de los casos, como alteraciones de la memoria o el lenguaje. También se han descrito cambios conductuales, neuropsiquiátricos o del estado del ánimo. Hasta un 60-70% pueden presentar convulsiones. En un 25-30% de los casos se han descrito episodios tipo accidente cerebrovascular, caracterizados por deficiencias sensoriales o motoras. Puede aparecer malestar, fiebre o fatiga, pero son más raros. En ocasiones se observan alteraciones de la marcha y ataxia. La mayoría de los casos se caracteriza por recaídas y remisiones. La característica distintiva para el diagnóstico de esta encefalopatía es la detección de anticuerpos antitiroideos, especialmente anticuerpos antimicrosómicos ya que están presentes en el 100% de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. R. Mocellin, M. Walterfang, D. Velakoulis. Hashimoto's encephalopathy: Epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs*. 2007; 21:799-811
2. G. Tamagno, G. Federspil, G. Murialdo. Clinical and diagnostic aspects of encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease [or Hashimoto's encephalopathy]. *Intern Emerg Med*. 2006; 1: 15-23
3. V. Fatourech. Hashimoto's encephalopathy: Myth or reality? An endocrinologist's perspective. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19; 53-66
4. M. Mijajlovic, M. Mirkovic, J. Dackovic, J. Zidverc-Trajkovic, N. Sternic. Clinical Manifestations diagnostic criteria and therapy of Hashimoto's encephalopathy: Report of two cases. *J Neurol Sci*.2010;288; 194-96
5. P. Chaves, N. de Holanda, D. de Lima, T. Cavalcanti, C.S. Lucena, F. Bandeira. Hashimoto's encephalopathy: Systematic review of the literature and an additional case. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23; 384-90

31.- Nº: 0292

INHIBIDORES DE *CHECKPOINTS* Y SU EFECTO MARIPOSA EN LA REGULACIÓN DEL SISTEMA INMUNE

Alejandro Segura Tudela¹, Mario Sánchez Tornero², Oscar Cabrera-Marante³, David Andrés Pérez Martínez⁴, Estela Paz-Artal⁵, Antonio Serrano⁶.

1. Residente de Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

2. FEA en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

3. FEA en Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

4. FEA en Neurología y Jefe de Servicio. Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

5. FEA en Inmunología y Jefe de Servicio. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

6. FEA en Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.

Autor de correspondencia: aserrano@h12o

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 69 años, fumador con un índice tabáquico acumulado de 45 paquetes/año y con antecedentes personales más relevantes de infección crónica por Virus de la Hepatitis C, habiendo recibido tratamiento con respuesta virológica sostenida y bronquitis crónica sin criterios de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

A raíz de un síndrome constitucional asociado a la detección de adenopatías a nivel axilar y supraclavicular, disnea de moderados esfuerzos y un episodio de expectoración hemoptoica se realizó el diagnóstico de carcinoma microcítico de pulmón con presencia de adenopatías supraclaviculares, mediastínicas, hiliares bilaterales y axilares izquierdas y evidencia de extensión de un nódulo suprarrenal izquierdo y lesión esplénica. El estadio tumoral en el momento del diagnóstico fue T4N3M1.

Se propuso al paciente tratamiento oncológico en el seno de un ensayo clínico, correspondiéndole la rama de administración combinada de carboplatino-etopósido y dos inhibidores de *checkpoints*, durvalumab(anti-PD-L1) y tremelimumab(anti-CTLA-4).

Transcurridos 22 días tras el inicio del tratamiento antes mencionado, el paciente fue trasladado al servicio de urgencias al haber sido encontrado en la calle con bajo nivel de conciencia y sin recuerdo

de lo ocurrido. Se realizó en ese momento un estudio analítico básico, una tomografía craneal urgente y un electroencefalograma que no mostraron ningún tipo de alteración relevante.

A partir de este episodio, desarrolló un cuadro progresivo de alteración del contenido de la conciencia, con especial afectación del grado de alerta y atención y posteriormente somnolencia y estupor.

El paciente ingresa para realización de un estudio etiológico, presentando durante el ingreso dos crisis comiciales generalizadas directamente observadas, aunque no desde el inicio de las mismas, sin que fuera posible confirmar un inicio focal.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En el momento del ingreso hospitalario, el paciente se encontraba con tendencia a la somnolencia a pesar de la estimulación verbal y física, marcadamente distraído, con lenguaje normofluente sin elementos disfásicos, desorientado en espacio y tiempo y sin signos de lesión neurológica focal a otro nivel (pares craneales, sistema motor-sensitivo, coordinación). Tampoco presentaba rigidez de nuca ni signos de irritación meníngea.

A lo largo del ingreso se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

-Resonancia magnética cerebral con administración de contraste paramagnético: Presencia de signos sugestivos de enfermedad isquémica crónica de pequeño vaso grado 1 (hiperintensidades en secuencias T2 y FLAIR en sustancia blanca profunda periventricular, ambas coronas radiadas, centros semiovais, así como en protuberancia) sin lesiones estructurales ni captaciones patológicas de contraste.

-Electroencefalograma: Actividad de fondo parcialmente reactiva, con algunos elementos lentos que aparecen intercalados de manera difusa, sin hallazgos focales ni actividad epileptiforme.

-Estudio analítico: Sin alteraciones bioquímicas relevantes. Serología luética y VIH negativo.

-Estudio bioquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR): Líquido claro sin xantocromía, 8 leucocitos/ μ L [0 - 10], 315 hematíes/ μ L, glucosa 68 mg/dl [40 - 70](71 mg/dl en suero [70-110]), proteínas de LCR 0.53 g/l [0.15-0.45].

-Estudio microbiológico de LCR: Gram negativo, cultivo de bacterias y micobacterias negativo, PCR para virus del herpes simple, enterovirus y varicela zóster negativo.

-Citología de LCR: negativa para células malignas.

-Autoinmunidad: Se realizó un estudio de anticuerpos onconeuronales y de superficie neuronal,

resultando positiva la determinación de anticuerpos contra la subunidad B1 del receptor tipo b del ácido Γ -aminobutírico (B1-GABA_bR). Fue posible además obtener una muestra de suero posterior al diagnóstico anatomopatológico del carcinoma microcítico de pulmón pero previa al inicio del tratamiento con durvalumab y tremelimumab y a las propias manifestaciones clínicas, siendo igualmente positiva la existencia de anticuerpos en ese momento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Sindrónicamente, el paciente desarrolló un cuadro agudo-subagudo de encefalopatía difusa moderada y crisis comiciales (suponiendo también una naturaleza comicial del evento inicial).

Se valoraron fundamentalmente las siguientes etiologías:

- Tóxico-metabólica, que se descartó dada la normalidad del completo estudio analítico realizado.
- Infecciosa. Si bien la bioquímica de líquido cefalorraquídeo mostró una leve pleocitosis e hiperproteíorraquia, el paciente no presentó fiebre asociada ni signos de irritación meníngea, tampoco hubo positividad en ninguno de los test microbiológicos realizados.
- Progresión tumoral, no se demostró la existencia de lesiones estructurales en sistema nervioso central ni presencia de diseminación a nivel meníngeo.
- Toxicidad directa del tratamiento quimioterápico, aunque su retirada inicial no supuso una mejoría clínica relevante.
- Etiología paraneoplásica o inflamatoria, por lo que se solicitó un estudio de anticuerpos onconeuronales y de superficie neuronal que arrojó un resultado positivo, demostrándose la presencia de anticuerpos frente a la subunidad B1 del receptor tipo b del GABA.

JUICIO CLÍNICO

Se estableció finalmente el diagnóstico de encefalitis inmunomediada por anticuerpos anti-B1-GABA_bR, administrándose un ciclo de 5 días de metilprednisolona a 1mg/kg y un ciclo de inmunoglobulina intravenosa a 2mg/kg también de 5 días, con mejoría progresiva hasta la resolución total de la sintomatología neurológica.

COMENTARIO FINAL

En este caso coexisten dos situaciones cada vez más frecuentes en la neuroautoinmunidad actual. En primer lugar, el hecho ya conocido de desarrollar anticuerpos frente a estructuras de superficie neuronal en el contexto de un síndrome paraneoplásico, en el caso de este paciente, anticuerpos anti-B1-GABA_bR(1), consecuencia de un tumor microcítico de pulmón(2,3). Es importante caracterizar estos anticuerpos con la mayor brevedad posible pues, debido al rol patogénico de los mismos, su tratamiento inmunoterápico mejora e incluso resuelve la sintomatología neurológica(2,3).

Por otro lado, la aparición de sintomatología tras el inicio de los fármacos inhibidores de los llamados *checkpoints* inmunológicos (PD-1, PD-L1 y CTLA-4) refuerza la relación entre la aparición de autoinmunidad y este tipo de terapias, pues el paciente presentaba anticuerpos de superficie antes del tratamiento quimioterápico y, no fue hasta el comienzo del mismo, que sus síntomas neurológicos dieron la cara.

A raíz de este caso creemos necesario determinar la presencia de anticuerpos de origen paraneoplásico, incluso en pacientes asintomáticos, previo al inicio de terapias moduladoras del sistema inmune. La detección de estos anticuerpos serviría como marcador predictor de riesgo de desarrollar efectos adversos autoinmunes.

En resumen, con el ritmo actual de evolución en el campo de la inmunomodulación, es esperable que cada vez nos encontremos con un mayor número de casos de patologías relacionadas con la disregulación que provocan estos tratamientos, cuyo inminente aumento de sus indicaciones ha de mantenernos alerta a la hora de caracterizar y tratar de forma adecuada a estos pacientes. Por último, este hecho nos hace ver la regulación del sistema inmune como un proceso perfectamente coordinado y cuyo mínimo cambio en alguna de sus partes puede llegar a desencadenar variaciones aberrantes en otros aspectos de la misma, muy similar a lo que se veía en el conocido efecto mariposa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, et al. Antibodies to the GABA_b receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):67–76.
2. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev* [Internet]. 2017;97(2):839–87.
3. Melzer N, Meuth SG, Wiendl H. Paraneoplastic and non-paraneoplastic autoimmunity to neurons in the central nervous system. *J Neurol*. 2013;260(5):1215–33.

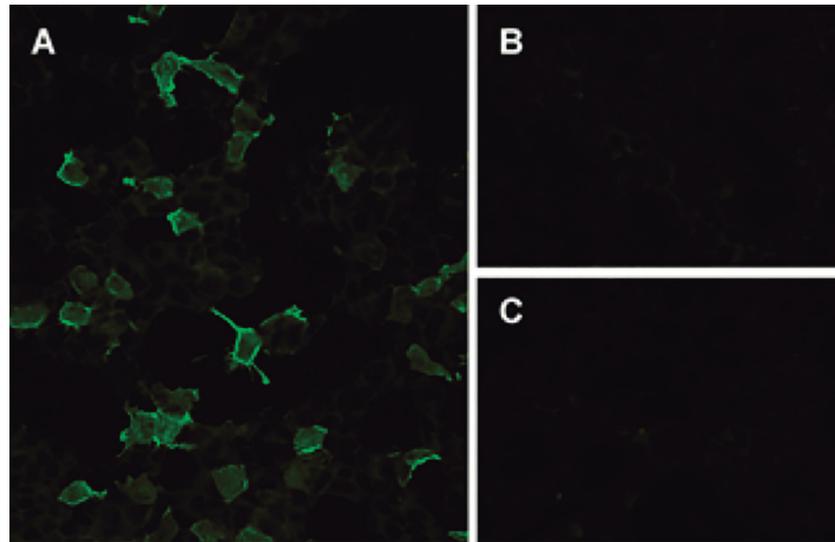


Imagen 1. Inmunofluorescencia indirecta sobre células EU 90. A: Suero del paciente sobre células transfectadas con el B1-GABA_BR. B: Suero del paciente sobre células no transfectadas. C: Control negativo sobre células transfectadas con el B1-GABA_BR.

32.- Nº: 0311

DERMATOMIOSITIS ANTI-MDA5 CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL Y AFECTACIÓN MUSCULAR MANIFIESTA. A PROPÓSITO DE UN CASO CON EVOLUCIÓN SATISFATORIA.

Gordillo Zabaleta, Karina Janeth¹, De la Hera Fernández Francisco Javier¹, Vegas Sánchez, María del Carmen², López López, Juan Alfredo¹, Polo Sabau, Jorge¹, Tellez Perez, Raquel²

1. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (FJD). Madrid.

2. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (FJD). Madrid.

Autora de correspondencia: kjgordilloz408@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 61 años que consulta por lesiones cutáneas maculo-papulares en orejas y región escapular de 3 semanas de evolución. Presenta progresión de las lesiones a cara lateral del tronco, región lumbar y glútea junto con dolor articular de tipo inflamatorio en articulaciones metacarpofalángicas, astenia y dolor intenso en la musculatura de la pared costal, hombro izquierdo y rodilla derecha. Asocia fiebre de hasta 38.4° C con escalofríos desde el inicio del cuadro. Como antecedentes personales es hipertenso con buen control y diagnosticado de carcinoma vesical a los 49 años actualmente en remisión. Es homosexual con pareja estable desde hace 3 años. Sin contacto con ambiente rural ni animales. Sin viajes recientes. Sin consumo de fármacos ni tóxicos.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración física. Febril. Destaca dolor a la palpación de hombro izquierdo, en la musculatura de la pared torácica y caras laterales de ambas piernas. A nivel pulmonar crepitantes secos en bases. Lesiones cutáneas eritemato-violáceas en formas de placas de bordes bien definidos, en orejas, nuca, región supraciliar, párpados superiores, cara lateral del tronco, región lumbar, escapular y glútea.

Pruebas complementarias. Hemograma con Leucocitos 17670 [3.5-11 x 10³ u/l], neutrófilos 89.9% (15900), linfocitos 4,5% (800), Hemoglobina 11.9 g/dl [13-17], Hematocrito 34.3 % [39-50], VCM 85.2 fl [80-100], plaquetas 226000 u/l [150-450 x 10³], VSG 117 mm/h [Inferior a 20], PCR 3,81

mg/dL [0-0.5], aldolasa 7,63 UI/l (1.2-8.8) y CK 83 UI/l (1-175) Ferritina 1814 ng/mL [20-250]. Resto sin alteraciones. Perfil serológico e infeccioso negativo (VIH, HBV, CMV, HSV 1/2, VZV, EBNA de EBV, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, Sífilis, Neumococo y Legionella).

Estudio de autoinmunidad: El estudio de ANAs resultó negativo tanto por Inmunofluorescencia Indirecta como por una técnica multiparamétrica (Bioplex-BioRad®) que incluye: CENPB, Ro, La, Scl70, Sm, U1RNP, Jo1, dsDNA y RibosomalP. Debido a la alta sospecha de miopatía inflamatoria se realizó perfil de anticuerpos específicos y asociados a miositis inflamatorias mediante una técnica de line-blot (Euroimmun® 4G) (**Figura 2**). La intensidad de esta señal, se objetivó mediante ajuste colorimétrico sobre un control positivo: 12/134 respectivamente. Esta débil positividad, junto con la presencia de un fenotipo atípico en pacientes con anticuerpos anti-MDA5 suscitó la necesidad de confirmar este resultado. El suero del paciente fue enviado al Hospital Sant Creu i Sant Pau de Barcelona para la determinación de anticuerpos anti-MDA5 mediante técnicas caseras Western blot basado en proteína recombinante y ELISA. Ambas técnicas confirmaron la presencia de anticuerpos anti-MDA5 (resultado del ELISA: 1.8 U/mL (Positivo >1 U/mL).

Pruebas de función pulmonar. *Espirometría* con patrón restrictivo. *Difusión* disminuída (DLCO 65,4, ZCO 79%). *Pletismografía TLC 70:* .*Presiones inspiratorias y espiratorias máximas* normales. *Test de la marcha de los 6 minutos:* Distancia 80% de su teórico.

TAC toracoabdominal. Pequeñas áreas en vidrio deslustrado de distribución difusa, predominio en bases, con zonas de engrosamiento de los septos interlobulillares en lóbulo inferior derecho compatibles con **Neumonía intersticial no especificada.** (**Figura 1A**).

Electromiografía. Sin afectación neuromuscular o evidencia de patrón miopático.

Biopsia muscular. Distorsión de la arquitectura muscular con variación en tamaño de las miofibrillas e internalizaciones nucleares con focos de miofagia y regeneración miofibrilar. Focos inflamatorios intersticiales intermiofibrilares, endo y perimisiales. Fibras atroficas. Fascias levemente engrosadas. Hallazgos que sugieren miopatía inflamatoria.

Resonancia magnética de Cuerpo Entero. Miofascitis en pared torácica posterior del dorsal ancho y serrato anterior bilateral, supraespinoso e infraespinoso derecho, psoas ilíaco bilateral, musculatura adductora, vasto lateral femoral derecho. Fascitis interglútea entre la musculatura del glúteo mayor y glúteo medio de forma bilateral. (**Figura 1 B y C**).

Capilaroscopia Dilataciones dispersas frecuentes de predominio asimétrico y carácter leve.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante la presencia de síndrome febril, lesiones cutáneas, mialgias y artralgiás se descarta etiología infecciosa (VIH, hepatitis, ETS y otras bacterias atípicas que pueden producir cuadro de artritis reactiva, afectación cutánea y sintomatología sistémica). Ante los hallazgos obtenidos en las pruebas complementarias, se orientó el estudio de autoinmunidad a la determinación de anticuerpos específicos asociados a dermatomiositis (DM) y presencia de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID).

JUICIO CLÍNICO

La presencia de anticuerpos anti-MDA5 positivos junto con todo el cuadro asociado conforman uno de los espectros clínicos descritos recientemente dentro del grupo de las miopatías inflamatorias: La dermatomiositis hipomiopática/amiopática asociada a anti-MDA5.

COMENTARIO FINAL

La DM es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada principalmente por la afectación cutánea, muscular y pulmonar que se engloba dentro de las miopatías inflamatorias. Su clasificación se basa en la descripción de un conjunto de hallazgos clínicos, analíticos y patológicos que junto a los anticuerpos específicos, clasifican a los pacientes en fenotipos clínicos homogéneos, por lo que su presencia confiere tanto valor diagnóstico cómo pronóstico.

La presencia del anticuerpo anti-MDA5 (descrito en el 20% de los pacientes con DM) se asocia con EPID rápidamente progresiva y una enfermedad predominantemente amiopática [1,2,4]. Destacamos el hecho de que el paciente tiene una clara afectación muscular clínica documentada a través de los estudios de imagen y a nivel histopatológico, a pesar de no presentar alteraciones en las enzimas de daño miofascial como la CPK o aldolasa [3]. Dentro de la DM de presentación clásica, se evidencia con frecuencia aumento en los niveles de CPK, sin embargo, su negatividad no descarta la presencia de daño muscular. Su elevación siempre está presente y es muy llamativa en otros tipos de miopatía inflamatoria como la Miopatía Necrotizante Inmunomediada [1].

Se estableció tratamiento precoz e intensivo mediante bolos intravenosos de metilprednisolona (500 mg x 3 días) con pauta oral posterior (0,5 mg/kg/día) asociado a inhibidores de la calcineurina (Tacrolimus 0,1 mg/kg/d) y ciclos de inmunoglobulinas intravenosas (2 gr/kg). Presentó evolución satisfactoria con mejoría de las pruebas de función respiratoria y de imagen hasta terminar normalizando ambas en los meses posteriores. De la misma manera presentó resolución de la afectación

muscular y cutánea junto con la normalización de los reactantes de fase aguda incluida la ferritina.

De acuerdo a lo descrito en la literatura, la mayoría de pacientes con DM y anti-MDA5 positivos presentan un curso clínico rápidamente progresivo con altas tasas de mortalidad y desenlace fatal a pesar de implementar tratamiento intensivo [2,5]. Sin embargo, estudios recientes apuntan a un pronóstico menos agresivo en cohortes caucásicas lo que estaría en consonancia con la evolución favorable de nuestro paciente, aunado a un diagnóstico y tratamiento precoz [6].

La complejidad de esta entidad hace indispensable su enfoque multidisciplinar. Debemos hacer hincapié en la detección de anticuerpos específicos de miopatías inflamatorias, ampliar el conocimiento acerca del fenotipo clínico asociado a cada uno de ellos, garantizando así la intervención oportuna y la evolución satisfactoria para los pacientes que lo padecen.

BIBLIOGRAFÍA.

Chen LF, Chao CT, Chen CJ. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):393. doi: 10.1056/NEJMc1506827

Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol*. 2018 Sep;17(9):816-828. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30254-0. Review.

Bailey EE, Fiorentino DF. Amyopathic dermatomyositis: definitions, diagnosis, and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Dec;16(12):465. doi: 10.1007/s11926-014-0465-0. Review.

Ortiz-Santamaria V, Babot A, Ferrer C. Anti-MDA5-positive dermatomyositis: an emerging entity with a variable clinical presentation. *Scand J Rheumatol*. 2017 Nov;46(6):509-511. doi: 10.1080/03009742.2017.1340512. Epub 2017 Aug 10.

Kurtzman DJB, Vleugels RA. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: A concise review with an emphasis on distinctive clinical features. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Apr;78(4):776-785. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.010. Epub 2017 Dec 9. Review.

Parronchi P, Radice A, Palterer B, Liotta F, Scaletti C. MDA5-positive dermatomyositis: an uncommon entity in Europe with variable clinical presentations. *Clin Mol Allergy*. 2015 Nov 9;13:22. doi: 10.1186/s12948-015-0031-y. eCollection 2015. Review.

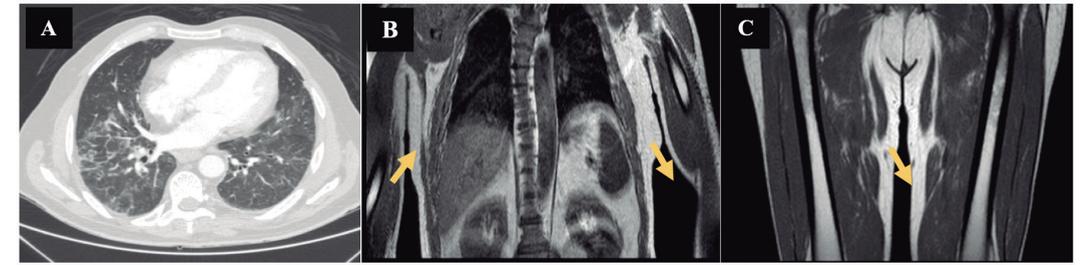


Figura 1 a. Tomografía axial toracoabdominal con hallazgos radiológicos que sugieren posible Neumonía intersticial no especificada. **b y c.** Resonancia magnética de cuerpo entero que evidencia zonas de inflamación (en la imagen, aumento de la intensidad) a nivel de aductores y vasto lateral externo derecho y ambos serratos anteriores (Corte coronal, señalado con flechas)



Figura 2. Técnica line-blot (Euroimmun® 4G).

33.- N°: 0318

AUTOANTICUERPO MDA5 POSITIVO EN MUJER ASINTOMÁTICA DURANTE MAS DE TRES AÑOS

Fusi Velarde, Cinthya M.¹, Ionescu Daniela Florentina², Cavallo Caccamo, Antonino L.³, Vergara Prieto, Esther⁴, Tovar García, Isabel⁵, Fernández Pereira, Luis M⁶.

1. Licenciada en Medicina. Residente de 2º año de Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.
2. Licenciada en Medicina. Residente de 3er año de Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.
3. Licenciado en Medicina. Residente de MIR 1er año de Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.
4. Licenciado en Biología. FEA Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.
5. Doctora en Medicina. FEA Inmunología. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.
6. Doctor en Medicina. FEA en Inmunología. Coordinador de la Unidad de Inmunología y Biología Molecular. Sección Inmunología. Hospital Universitario de Cáceres.

Autora de correspondencia: cinfusi@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 45 años es valorada por Neumología por presentar tos seca no productiva y disnea de medianos esfuerzos con antecedente de Cáncer de mama bilateral. Operada de mastectomía bilateral y reconstrucción mamaria asociada a poliquimioterapia y Trastuzumab. Ex fumadora de un paquete al día desde los 16 años, dejándolo a los 22 años. Bronquitis con fiebre y expectoración en tres ocasiones durante un año. Síndrome depresivo, fibromialgias y síndrome de Meniere. Enfermedad por reflujo gastroesofágico y síndrome colon irritable. Cólicos nefríticos de repetición. Hipotiroidismo subclínico. No alergias conocidas. Como antecedentes familiares, su padre tiene EPOC. Tiene un hermano sano y otro con asma bronquial.

La paciente es evaluada en consulta de Neumología en su tercer ciclo de quimioterapia presentando tos seca no productiva que empeora con ejercicio sin patología rinosinusal, disnea al caminar durante un tiempo prolongado y cierta debilidad muscular en piernas y brazos. En algunas ocasiones presentaba palidez en las yemas de los dedos que posteriormente se autolimita. No presentaba lesiones cutáneas ni musculares ni alteraciones en parénquima pulmonar, en algunas ocasiones refiere haber

presentado tumefacción difusa levemente dolorosa de manos, pies y rodillas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Pruebas funcionales respiratorias (incluyendo espirometría): normal

Radiografía de tórax: cono de arteria pulmonar izquierda y arteria interlobar derecha ligeramente aumentada de tamaño, resto sin alteraciones significativas.

Hemograma: normal.

Bioquímica: Filtrado glomerular discretamente disminuido con creatinina sérica normal. Enzimas musculares en rango normal.

Autoinmunidad: ANA IFI positivo. Anticuerpos anti- citrulinados negativo. ANCA IFI negativo. Anticuerpos anti receptores Ach y anti receptores Musk negativos.

Blot miositis: Presencia de Autoanticuerpos anti-MDA5 positivo, confirmado en dos ocasiones y en otro laboratorio (H Santa Creu y San Pau).

Inmunología humoral: IgG 1270 mg/dL [600 – 1700]; IgA 274 mg/dL [70-400]; IgM 142 mg/dL [40-230]. C3 120 mg/ dL [84-175]; C4 34 md/dL [15-49].

Inmunidad celular: Ligera disminución células NK (2.62%), resto sin alteraciones.

Tomografía axial torácico: No tromboembolismo pulmonar, no se observan ganglios, no alteraciones en el parénquima pulmonar ni derrames pleuropericárdicos.

Doppler de miembros inferiores: sin signos de tromboembolismo venoso.

Ecocardiograma: Sin datos de hipertensión ni otras alteraciones.

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar: Alteración moderada- severa de la capacidad aeróbica a descartar afectación muscular y menos afectación cardiaca.

TAC de alta resolución sin contraste (TACAR): Rigurosamente normal.

Electromiograma/electroneurograma: Sin signos de miopatía inflamatoria. Radiculopatías L5 bilateral.

Presión de enclavamiento capilar pulmonar: Consumo máximo de oxígeno de 65% con buena reserva ventilatoria y sin desaturar con el ejercicio. Respuesta cardiovascular normal.

Índice de intercambio respiratorio: elevado por hiperventilación en reposo al inicio y al final de la prueba, en relación con afectación muscular.

Test del manitol: positivo, orientaría a asma bronquial.

Estudio neurofisiológico: mínimas alteraciones inespecíficas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Actualmente sabemos que los pacientes con autoanticuerpos frente a la proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma (MDA-5) tienen un fenotipo característico, con hallazgos clásicos que incluyen ulceración cutánea que involucra las pápulas, los codos, y pliegues de Gottron, alopecia, úlceras orales, artritis y una menor incidencia de miositis; datos que nuestra paciente no presenta. Estos Autoanticuerpos se asocian particularmente a dermatomiositis amiopática y enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva.

En la dermatomiositis amiopática se presenta clínica muscular en los primeros dos años desde la aparición del cuadro cutáneo. En casos en los que el compromiso muscular puede demostrarse con EMG, RMN, biopsia de músculo estriado, o alteración de los valores de enzimas musculares, se asocia a dermatomiositis hipomiopática.

JUICIO CLÍNICO

Dada la edad de la paciente, antecedentes y la historia clínica, concluimos que tiene clínica respiratoria con pruebas exhaustivas complementarias normales exceptuando la positividad frente a anticuerpos anti-MDA5. Este se asocia a dermatomiositis amiopática, a pesar de enzimas musculares normales, sin lesiones cutáneas características ni mialgias, auscultación pulmonar normal y sin datos de enfermedad pulmonar en pruebas funcionales ni de imagen, con EMG y analítica sin datos de enfermedad muscular actual.

Dado el riesgo de la positividad de este autoanticuerpo se debe seguir estrechamente y evolutivamente a la paciente por su asociación a dermatomiositis amiopática que a su vez se asocia a enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresivo. También es útil para hacer el diagnóstico diferencial con enfermedades musculares genéticas.

COMENTARIO FINAL

La dermatomiositis es una miopatía inflamatoria idiopática con espectro clínico variable. Los pacientes con dermatomiositis pueden presentar distintos tipos de lesiones cutáneas y grados de compromiso muscular. Cuando el compromiso muscular está ausente o es mínimo, la dermatomiositis se clasifica como amiopática o hipoamiopática. Esta situación está frecuentemente asociada a la presencia de anti-MDA5.

La dermatomiositis amiopática constituye entre el 2 y el 18 % del total de casos, con una incidencia del 0,1-1 por 100.000 habitantes y año con un predominio en mujeres que parece ser algo superior que en la dermatomiositis clásica. Se establecieron criterios para el diagnóstico descritos por Euwer y Sontheimer, que incluyen la presencia de cambios cutáneos patognomónicos de dermatomiositis, biopsia cutánea compatible, enzimas musculares dentro de la normalidad y ausencia clínica de debilidad motora proximal. La dermatomiositis amiopática se considera probable si los mencionados criterios se cumplen durante al menos 6 meses y confirmada si lo hacen durante 2 años o más.

La identificación de anticuerpos específicos permite discriminar entre fenotipos clínicos de miositis y valorar posibles complicaciones asociadas como compromiso intersticial pulmonar o cáncer, las que determinan el pronóstico.

El autoanticuerpo anti – MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) específico de miositis, fue identificado en primera instancia por Sato y col en pacientes japoneses con dermatomiositis amiopática y enfermedad intersticial pulmonar. El autoantígeno reconocido por el anticuerpo anti-CADM1240 fue más tarde identificado como un receptor de RNA citoplasmático, codificado por el gen IFIH1. Estaría involucrado en la respuesta inmune innata y se postula que la inducción de interferón I sería el posible mecanismo de autoinmunidad.

CADM140 es idéntico a la proteína 5 asociada a diferenciación de melanoma, por lo que el anticuerpo anti-CADM140 actualmente se denomina anti-MDA5. La prevalencia de anti-MDA5 varía entre el 3 y el 58% de los pacientes con dermatomiositis y aumenta al 100% en los casos de dermatomiositis amiopática.

Se encuentra fuertemente asociado al desarrollo de enfermedad intersticial pulmonar rápidamente progresiva, mortalidad temprana y mal pronóstico. Según un meta-análisis, su presencia permite identificar el riesgo de desarrollar enfermedad intersticial pulmonar con sensibilidad del 77% y especificidad del 86%. Por otro lado, la presencia de anti-MDA5 también se asocia a la aparición de úlceras cutáneas, úlceras digitales y manos edematizadas, debido a vasculopatía grave y de difícil tratamiento

La supervivencia a los 6 meses en pacientes con enfermedad intersticial pulmonar rápidamente progresiva asociados a dermatomiositis amiopática se estima en un 41%. El compromiso rápidamente progresivo se ha observado con mayor frecuencia en la población asiática con respecto a la occidental y por tanto se ha postulado que las características del compromiso pulmonar podrían depender de la etnia.

Dada la existencia de pacientes que presentan lesiones cutáneas específicas sin evidencia clínica de afectación muscular que presentan hallazgos subclínicos de miositis detectados mediante estudios de laboratorio, radiológicos o electrofisiológicos y es más oportuno el empleo del término dermatomiositis clínicamente amiopática. Las manifestaciones clínicas y los hallazgos histopatológicos de la forma amiopática son indistinguibles de los descritos en la forma clásica. La asociación con malignidad subyacente se describe para la dermatomiositis amiopática de la misma forma y en el mismo grado que para la entidad clásica, con una frecuencia de presentación variable entre el 6 y el 60 %.

El diagnóstico confirmatorio de dermatomiositis amiopática requiere la exclusión de hallazgos subjetivos y objetivos de afectación muscular. A pesar de ello es posible detectar alteraciones que demuestren la presencia de miositis subclínica; una de esas pruebas que últimamente están cobrando interés es la RM, que detecta cambios musculares en estadios precoces siendo especialmente útil para guiar la realización de la biopsia muscular, valorar la actividad de la enfermedad y evaluar la respuesta de esta al tratamiento. En los pacientes con dermatomiositis amiopática es menos frecuente el hallazgo de alteraciones inmunológicas en el suero. Los anticuerpos antinucleares (ANA) resultan positivos entre el 60 y el 80 % de los casos, mientras que los anticuerpos antisintetasa son generalmente negativos.

Existen otros criterios de exclusión de dermatomiositis amiopática que son el empleo de fármacos asociados a la aparición de cuadros que semejan a la dermatomiositis (hidroxiurea, penicilamina, estatinas, diclofenaco, practolol, triptófano y otros) y el tratamiento con terapia inmunosupresora sistémica durante dos o más meses consecutivos en los primeros 6 meses del comienzo de la enfermedad, puesto que podrían silenciar el desarrollo de una enfermedad muscular activa. En nuestro caso, importante tomar en cuenta que la paciente estaba en tratamiento con Trastuzumab asociado a poliquimioterápicos que pueden estar causando interferencias, haciendo aún más difícil llegar al diagnóstico. No se ha encontrado evidencia científica descrita sobre la asociación de anticuerpos anti-MDA5 y cáncer de mama.

Con respecto al tratamiento, las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis presentan una respuesta variable terapéutica, y en ocasiones son refractarias al tratamiento. Como primera línea te-

rapéutica, se mantienen los corticoides tópicos y antipalúdicos. El pronóstico de los pacientes con dermatomiositis clínicamente amiopática es globalmente mejor que el de los pacientes con dermatomiositis clásica, principalmente por sus escasas repercusiones sistémica.

En este caso la paciente presentó con escasa sintomatología clínica, sin alteraciones en las enzimas musculares, pruebas complementarias de laboratorio, imagen y biopsia muscular rigurosamente normal sin lesiones cutáneas. A pesar de que la paciente no cumple criterios de dermatomiositis amiopática y que por tanto no podemos determinar ni confirmar el diagnóstico, la positividad a anticuerpos anti-MDA5 nos obliga a realizar un seguimiento estrecho para prevenir a la evolución clínica hacia una enfermedad pulmonar rápidamente progresiva que puede ser mortal si no se trata a tiempo. Actualmente la paciente tiene 51 años, permanece asintomática, sin haber manifestado ningún síntoma muscular ni pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

Euwer R, Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): presentation of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 24:959-66.

Ibañez MJ, Bolomo G, Gómez SMS, Miraglia E, Arena G, Chiavassa AM. Dermatomyositis: Presentation of 16 cases and review of the literature. *Med Cutan Iber Lat Am* 2016; 44

María victoria Collado. María de los ángeles Gargiulo. Ramiro Gómez. Graciela Gómez. Nicolás Pérez. Lorena Suarez. Ana lía Taratuto. Patricia Aruj. Dermatomyositis asociada al autoanticuerpo anti-MDA5. *Medicina (Buenos Aires)* 2018; 78: 360-36

LidiaC. Pérez-Pérez. Oscar Suárez-Amor. Dolores Sanchez-Aguilar. Manuel Ginarte. Mercedes Peireiro. Jaime Toribio. Dermatomyositis clínicamente amiopática: presentación de tres casos. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96(5):295-8

Moises Labrador-Horrillo. Maria Angeles Martinez. Albert Selva O'Callaghan. Ernesto Tralero-Araguas. Eva Balada. Miquel Vilardell-Tarres. Cándido Juárez. Anti-MDA5 antibodies in a large mediterranean population of adults with Dermatomyositis. *Journal of Immunology Research.* Volume 2014. Article ID 290797.

34.- N°: 0329

SINDROME OVERLAP EN PACIENTE CON SOSPECHA DE SINDROME ANTISINTETASA CON COMPONENTE EXCLUSIVAMENTE MIOFASCIAL Y MUTACIÓN DEL GEN IL36RN (SÍNDROME DITRA).**Ortiz Aljaro Pilar¹, Garrido Puñal Noemí², Montes Cano Marco Antonio³***1. Residente de inmunología de primer año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.**2. FEA Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.**3. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Autor de correspondencia: marcoa.montes.sspa@juntadeandalucia.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 27 años en seguimiento por Reumatología con diagnóstico de miopatía inflamatoria.

El cuadro se inició a los 17 años, con cuadro progresivo de cervicobraquialgia y debilidad al realizar flexo extensión activa de miembros inferiores. Al profundizar en el estudio se detecta una CPK elevada. En el año 2015 se realizó biopsia muscular la cual muestra cambios inflamatorios a nivel de la fascia muscular compatibles con miofascitis, en conjunto con estudio de anticuerpos ANA, ENA, anti Ro52 y anti Jo1 los cuales resultan positivos, por lo que se sospecha diagnóstico de Síndrome Antisintetasa (SAS) con afectación exclusivamente miofascial. En 2016 se descarta Hipertensión Pulmonar mediante cateterismo cardíaco derecho. Ha presentado cuadros de reagudización con debilidad de cintura escapular asociados a episodios febriles y lesiones cutáneas de tipo maculares hiperpigmentadas en tórax, con descarte de cuadros infecciosos.

Desde entonces en tratamiento con Prednisona, la cual mantiene hasta hoy, además de Tacrólimus, Imurel y Metrotexato con escasa respuesta, por lo que hace 8 meses se reemplazan por Micofenolato y Rituximab.

Como antecedentes personales destacan asma bronquial estacional en tratamiento a demanda. Sin sobre infecciones respiratorias asociadas. Intervención de retinaculotomía por síndrome del túnel carpiano bilateral.

Sin antecedentes familiares de interés.

EXPLORACIÓN FÍSICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Durante agudización de cuadro de base destacan presencia de fiebre, piel en región del tórax con lesiones maculares hiperpigmentadas en tonos marrones, ligeramente pruriginosas pero sin excoriaciones. No signos de Raynaud. Actividad cardiorrespiratoria normal. Abdomen blando sin signos de peritonismo. Examen locomotor destacan artralgiás sin artritis, dolor generalizado sobretodo en MMII asociado a disminución de fuerza (3/5) en MMSS y MMII. Resto sin hallazgos de interés.

Pruebas complementarias:

Hemograma: destaca leve leucocitosis con neutrofilia, resto de fórmula leucocitaria normal. Reactantes de fase aguda levemente elevados (PCR 23,2 mg/L)

CPK 886 U/L [24-195]

Estudio de subpoblaciones linfocitarias: Valores dentro de la normalidad.

Autoinmunidad:

ANA Positivos (Patrón moteado fino 1/320)

Ac. Anti ENA Positivo

Anti Jo1/HRS Positivo, Anti Ribosomal P e Anti Histonas Negativo

Ro52 (SSA/Ro52) Positivo

Recuento de Inmunoglobulinas: Concentraciones séricas elevadas de IgM [479 mg/dl] con resto de inmunoglobulinas dentro de rangos normales.

Complemento C3 221,44 [90-180], C4 y C1q con valores normales.

Electromiografía: Se realiza EMG de musculatura de miembros inferiores que no muestra actividad anormal en el reposo pero en los que se obtienen trazados de esfuerzo de baja amplitud con reclutamiento precoz. En el análisis de potenciales de unidad motora se observan bajas duraciones y amplitudes medias, todo ello asimilable a un componente miopático, pero sin datos de actividad espontánea en la actualidad.

Biopsia muscular Dic/2015: El estudio morfológico ha revelado la presencia de infiltrados inflamatorios a nivel de la fascia muscular. Estos cambios junto a la sobreexpresión del MHC-1 orientan el diagnóstico hacia una miopatía inflamatoria con base immune tipo miofascitis. Desconocemos si estos cambios son multifocales y afectan a otros músculos o sólo están limitados a esta localización. Por lo atípico del cuadro clínico y la falta de correlación clínico-patológica recomendamos revisión del caso y seguimiento clínico.

Biopsia Muscular Nov/2018: El estudio morfológico e histoenzimático ha sido prácticamente normal y no hemos encontrado atrofia relevante, infiltrados inflamatorios, necrosis, atrofia perifascicular ni sobreexpresión patológica de MHC-1, por lo que podemos descartar en el momento actual afectación a nivel muscular por un cuadro disimmune o de origen inflamatorio.

Estudio genético de Enfermedades Autoinflamatorias: Secuenciación mediante NGS de las regiones codificantes de los genes NLRP3, TNFRSF1A, MVK, PSTPIP1, MEFV, NOD2, CECR1, TMEM173, IL1RN, IL36RN, LPIN2 y NLRP12. El ADN extraído se ha amplificado mediante PCR multiplex de 236 amplicones con el Kit Ion AmpliSeq. La secuenciación se ha realizado utilizando la plataforma Ion Torrent. El diseño del panel cubre todas las regiones codificantes de los genes indicados así como las regiones adyacentes.

Resultado: Presenta una mutación en heterocigosis en el codón 113 (exón-5) del gen IL36RN que consisten en la sustitución de C>T en posición 338 y predice un cambio de aminoácido de serina por leucina (p.S113L) [Figura 1]. La mutación S113L ha sido descrita en algunos pacientes con DITRA y el análisis de predicción con PolyPhen considera el cambio como patológico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Síndrome Antisintetasa con componente exclusivamente miofascial

Síndrome DITRA

JUICIO CLÍNICO

Síndrome de Solapamiento entre enfermedad autoinmune (Síndrome Antisintetasa) y enfermedad antiinflamatoria.

COMENTARIO FINAL

El Síndrome Antisintetasa es un trastorno incluido entre las miopatías inflamatorias idiopáticas, dentro de las cuales encontramos la Dermatomiositis, Polimiositis y Miositis por cuerpos de inclusión. Son enfermedades autoinmunes sistémicas que cursan con debilidad muscular y elevación de enzimas musculares en suero.

El SAS se caracteriza por la presencia de anticuerpos antisintetasa, manos de mecánico, enfermedad pulmonar intersticial, artritis, fiebre y fenómeno de Raynaud. Uno de los auto- anticuerpos más específico y frecuente de miositis es Jo-1, el cual aparece hasta en el 20-30% de los pacientes con miopatías inflamatorias aunque hay evidencias de que la frecuencia de estos anticuerpos es variable según las diferentes poblaciones etnicogeográficas.

En la revisión de nuestro caso clínico podemos ver la presencia de un auto anticuerpo característico de ésta enfermedad, sin embargo, no encontramos la clínica previamente descrita y tampoco las biopsias musculares realizadas fueron concluyentes. Por otro lado, disponemos de un estudio molecular con el hallazgo de la mutación p.S113L en el antagonista del receptor de IL-36 (IL-36RN) que ha sido asociada a síndrome DITRA. IL-36 (miembro de la familia de IL-1) tiene efectos proinflamatorios en los queratinocitos; la pérdida del antagonista del receptor de IL-36 potencia la inflamación mediada por IL-36 en los queratinocitos. DITRA se describió por primera vez en sujetos con psoriasis pustulosa grave y fiebre. Los pacientes también presentan malestar y marcadores inflamatorios elevados. El cuadro clínico suele ocurrir en la infancia, aunque se han comunicado casos de inicio en adultos. En la piel se manifiesta con erupciones recurrentes de pústulas estériles sobre una base eritematosa acompañadas de fiebre elevada, malestar general y astenia y no suele afectar otros órganos aparte de la piel.

En el caso clínico presentado hemos podido constatar alteraciones tanto de la inmunidad adaptativa (presencia de anti- Jo1) como de la inmunidad innata (mutación en gen de enfermedad autoinflamatoria) por lo que proponemos como diagnóstico un Síndrome de solapamiento o de superposición Autoinmune/Autoinflamatorio. Éstos se refieren a un grupo diverso de afecciones que tienen características clínicas y que cumplen con los criterios de clasificación de más de una enfermedad reumática bien caracterizada. Por lo general, presentan manifestaciones clínicas subagudas que pueden incluir diferentes sistemas de órganos. El patrón de afectación de los órganos refleja los rasgos característicos de las enfermedades reumáticas bien definidas que ocurren juntas. Como podemos ver, nuestra paciente presenta alteraciones genéticas que implican a IL-36 con compromiso cutáneo y cuadros febriles característicos definidos para ésta mutación, además del componente autoinmunitario característico de una miopatía inflamatoria, lo que apoyaría la sospecha clínica de un Síndrome de Solapamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alexandros Onoufriadis et al. "Mutations in IL36RN/IL1F5 Are Associated with the Severe Episodic Inflammatory Skin Disease Known as Generalized Pustular Psoriasis" *The American Journal of Human Genetics* 89, 432–437, September 9, 2011.
2. Marie Tauber et al. "IL36RN Mutation Affects Protein Expression and Function: A Basis for Genotype-Phenotype Correlation in Pustular Disease" *Journal of Investigative Dermatology* 2016, Volume 1361818.
3. Nienke M ter Haar et al "Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI)". *Ann Rheum Dis* 2017;76:821–830.
4. Dr. Raymundo Rodríguez-Herrera et al. "Síndrome antisintetasa. Informe de un caso" *Acta Pediatr Mex* 2011;32(4):240-246.

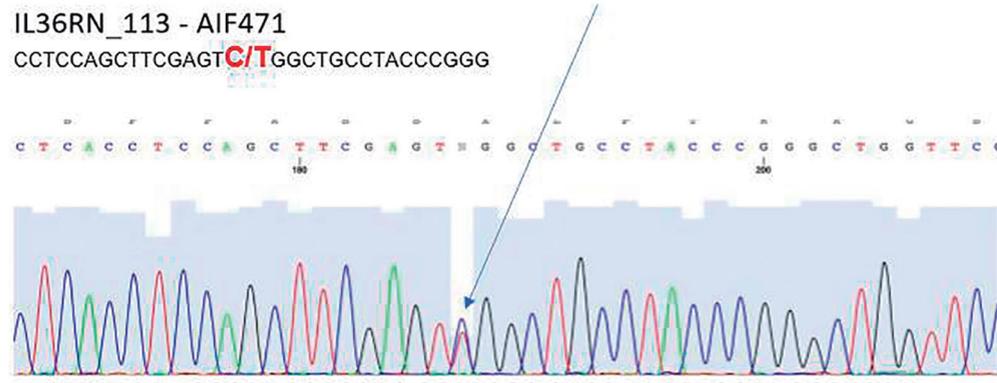


Figura 1: Secuenciación por NGS. Presenta una mutación en heterocigosis en el codón 113 (exón-5) del gen IL36RN que consisten en la sustitución de C>T en posición 338 y predice un cambio de aminoácido de serina por leucina (p.S113L)

35.- N°: 0324

ESTUDIO GENÉTICO EN SÍNDROME DE FIEBRE PERIÓDICA, ESTOMATITIS AFTOSA, FARINGITIS Y ADENITIS CERVICAL (PFAPA)

Iriarte Gahete, Marianela¹, García Cuesta, Daniel², Vilches Moreno Miriam³, Nieto Díaz Antonio⁴

1. Licenciada en Bioquímica. Residente de 1º año de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.
2. Licenciado en Medicina. Residente de 3º año de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.
3. Doctora en Biología. FEA de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.
4. Doctor en Medicina. FEA de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.

Autora de correspondencia: iriarte.marianela@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos un caso de un varón de 3 años de edad que acude a la consulta de Inmunología de nuestro hospital derivado del área de ORL. Desde el año de edad presenta episodios de fiebre alta (>39°C) recurrente con faringoamigdalitis (hiperemia con exudado) y adenopatías tratados siempre con antibióticos. Los procesos febriles duran unos 6 días con una periodicidad de 28-30 días. En los períodos intercrisis está completamente asintomático. Coincidiendo con la mayoría de los episodios aparecen edema palpebral y un exantema urticarial maculopapular, que fueron relacionados con la ingesta de medicamentos. Se realizaron test cutáneos y de provocación (ibuprofeno, metamizol) que fueron negativos. No se observan aftas orales. En una ocasión probaron a dar prednisolona, cediendo el episodio. Tras el primer año los brotes comienzan a espaciarse con una frecuencia de 3 brotes al año. En los últimos meses refiere dolor abdominal ocasional en flanco derecho. Actualmente es tratado con estilsona en los episodios febriles con ligero edema palpebral al inicio de los cuadros.

Antecedentes familiares: Abuela materna con hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo e hipercolesterolemia. Abuela paterna con urticaria crónica. Madre con alergia respiratoria por ácaros y epitelios de animales. Tío materno con faringoamigdalitis de repetición en la infancia.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

EXAMEN FÍSICO: Buen estado general. Desarrollo pondo-estatural normal. Eupneico. Corazón rítmico a buena frecuencia. No ruidos patológicos. Abdomen: blando, depresible, no doloroso. No masas, ni megalias.

HEMOGRAMA Y BIOQUÍMICA: Perfil básico, hepático, renal, lipídico y tiroideo normal. En analíticas intercrisis la PCR es normal, elevándose durante los períodos febriles

FROTIS FARÍNGEO: Negativo.

ESTUDIO INMUNOLÓGICO (tabla1):

No se observan alteraciones de la inmunidad humoral con concentraciones normales de inmunoglobulinas y subclases, así como respuestas adecuadas IgG específicas a inmunizaciones. En cuanto a la inmunidad celular, la distribución de poblaciones linfocitarias es adecuada a la edad del paciente.

Ante la sospecha de una enfermedad autoinflamatoria se realizó el análisis molecular mediante secuenciación NGS de regiones codificantes de los genes *NLRP3* (criopirinopatías), *TNFRSF1A* (TRAPS), *MVK* (HIDS), *PSTPIP1* (PAPA), *MEFV* (FMF), *NOD2* (CD/BS/EOS), *CECR1* (ADA2), *TMEM173* (SAVI), *IL1RN* (DIRA), *IL36RN* (DITRA), *LPIN2* (MAJEED) Y *NLRP12* (GUADALUPE). Se identificaron dos variantes genéticas que han sido asociadas a enfermedades autoinflamatorias:

- Cambio en heterocigosis de alanina por valina en posición 511 (p.A511V) de la proteína codificada por el gen *MEFV*.
- Cambio en heterocigosis de glutamina por lisina en posición 703 (p.Q703K) de la proteína codificada por el gen *NLRP3*.

Algoritmos de predicción sobre repercusión funcional (Polyphen2, SNAP2, SIFT) indican que se trata de variantes neutras o de escasa repercusión funcional.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Descartar otras enfermedades autoinflamatorias: HIDS, FMF, TRAPS, CAPS.

Exclusión de neutropenia cíclica.

JUICIO CLÍNICO

Síndrome PFAPA (Fiebre Periódica, Estomatitis Aftosa, Faringitis y Adenitis cervical) con variantes en los genes *NLRP3* (CAPS) y *MEFV* (FMF).

COMENTARIO FINAL.

El síndrome PFAPA, el más común de los síndromes de fiebre periódica de la infancia, ha sido clásicamente considerado como un proceso esporádico no hereditario. Sin embargo, se ha descrito agrupación familiar de casos en regiones geográficas diversas (Europa, Japón, EE.UU), y recientes estudios de secuenciación de exomas sugieren que PFAPA podría transmitirse de forma mendeliana con alta heterogeneidad genética o como un rasgo oligogénico (1). El hecho de presentar muchas características solapantes con síndromes de fiebre periódica monogénicos (SFP) también apoyaría su posible origen genético, y se ha sugerido que este síndrome podría tratarse de formas más leves de estos procesos (1).

Dos manifestaciones clínicas poco frecuentes en PFAPA y que son comunes en otros SFP (edema palpebral, afectación cutánea) nos llevaron a indicar el correspondiente estudio genético en este paciente con criterios claros de PFAPA.

La variante Q703K (también denominada Q705K) detectada en el gen *NLRP3* es relativamente común en población general (frecuencia alélica 5-10%) y su papel en el síndrome CAPS es aún incierto, siendo considerado bien como una mutación de baja penetrancia o un polimorfismo sin efecto funcional (2). No obstante, se ha demostrado que es una variante con ganancia de función que provoca un aumento de actividad del inflammasoma (3). Es de resaltar que se han descrito variantes en *NLRP3* hasta en el 20% de pacientes con PFAPA siendo Q703K la más frecuente (70% de las mismas) (4).

Por otra parte, la variante A511V detectada en el gen *MEFV* asociado a Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) es muy poco frecuente (MAF=0.00004 en dbSNP). Los algoritmos de predicción de efecto funcional sobre la proteína no la consideran directamente patogénica. Conviene resaltar, sin embargo, que esta variante A511V, que asienta en el exón 5 al igual que otras variantes que sí son consideradas como causantes de enfermedad, hasta la fecha sólo se ha reportado en la literatura hasta la fecha en dos pacientes diagnosticados clínicamente de FMF, ambos en Chile (5,6). En uno de ellos se detectó junto con la variante R202Q (5). Esta variante es muy frecuente en población general y se considera como no patogénica, si bien algunos estudios sí sugieren que podría estar implicado en la FMF (7). En el otro paciente mencionado, A511V fue la única variante de *MEFV* encontrada por lo

que no se puede descartar su implicación en la fisiopatología de la enfermedad (6). Se ha reportado la presencia de variantes de MEFV en pacientes de PFAPA en entre un 25 y un 60% de los casos (8).

El hecho de que se haya descrito A511V, variante tan escasamente reportada previamente, como variante única de MEFV en un caso de FMF obliga a un seguimiento clínico estrecho del paciente y plantear la posible utilización de colchicina en su régimen terapéutico.

En el caso presentado, las variantes de MEFV y NLRP3 podrían jugar un papel en la susceptibilidad a la autoinflamación y en la patogénesis del PFAPA, y está en línea con la hipótesis más actual de que este síndrome podría ser el resultado del efecto de múltiples variantes génicas de baja penetrancia en combinación con factores ambientales y epigenéticos (1).

BIBLIOGRAFÍA

- Harel, L. *et al.* (2017). "The First International Conference on Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis Syndrome". *J. Pediatr.* **193**:265-274.
- Vitale, A. *et al.* (2012). "Long-term clinical course of patients carrying the Q703K mutation in the NLRP3 gene: a case series". *Clin Exp Rheumatol.* **30**:934-946
- Verma, D. *et al.* (2012). "The Q705K polymorphism in NLRP3 is a gain-of-function alteration leading to excessive interleukin-1beta and IL-18 production" *Plos ONE.* **7**:e34977
- Perko, D. *et al.* (2015). "Clinical features and genetic background of the periodic fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: A single center longitudinal study of 81 patients". *Mediators Inflamm.* <http://dx.doi.org/10.1155/2015/293417>
- Akar, N. *et al.* (2011) "A novel MEFV gene mutation (A511V) in a Chilean FMF patient". *Egyp J Med Human Genet.* **12**:21-24.
- Vergara, C. *et al.* (2012). "Clinical and genetic features of hereditary periodic fever syndromes in Hispanic patients: the Chilean experience" *Clin Rheumatol.* **31**:829-834.
- Comak, E. *et al.* (2014). "Clinical evaluation of R202Q alteration of MEFV gene in Turkish children". *Clin Rheumatol.* **33**:1765-71.
- Celiksoy, M. *et al.* (2016). "Could familial Mediterranean fever gene mutations be related to PFAPA syndrome?". *Pediatr Allergy Immunol.* **27**:78-82

Inmunidad humoral	
Determinación	Valores
Ig G	841 mg/dL [300 - 1500]
Ig G Subclase 1	676 mg/dL [286 - 680]
Ig G Subclase 2	322 mg/dL [30 - 327]
Ig G Subclase 3	23 mg/dL [13 - 82]
Ig G Subclase 4	99 mg/dL [1 - 120]
Ig A	64 mg/dL [16 - 100]
Ig M	97 mg/dL [25 - 115]
IgE total	64.3 UI/ml [2-7 años: 3 - 36]
Respuestas IgG específicas	
Hepatitis B - Acs HBs 698 UI/l	INMUNIZADO
Varicela zoster IgG (EIA) 211 mU.I./ml	INMUNIZADO
Sarampión IgG (EIA) 8500 mU.I./ml	INMUNIZADO
Parotiditis IgG (EIA) 630	INMUNIZADO
Rubeola IgG (ELFA) 209.0 UI/mL	INMUNIZADO
Inmunidad celular (marcadores en porcentaje sobre el total de linfocitos)	
Linfocitos T	CD3+:78%; CD3+CD4+: 55%; CD3+CD8+: 19%
Linfocitos B	CD19+: 17%
Células NK	CD3-CD16+CD56+: 3%

Tabla 1. Resultados del estudio inmunológico.

