

Immunología Clínica. Casos Clínicos en Autoinmunidad VII

EDITORES:

Yvelise Barrios del Pino
Juan Irure Ventura
Aurora Jurado Roger
Laura Martínez Martínez
Marco Antonio Montes Cano
Beatriz Rodríguez Bayona
Garbiñe Roy Ariño
María Luisa Vargas Pérez



SEI  **43** CONGRESO DE LA
SOCIEDAD ESPAÑOLA
INMUNOLOGÍA

WWW.SEI2022.COM



LEÓN 22-24
SEPTIEMBRE 2022

PALACIO DE CONGRESOS Y EXPOSICIONES DE LEÓN.

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

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 Septiembre 2022.

Depósito legal:

ISBN: 978-84-09-43737-5.

Editado por: Yvelise Barrios del Pino, Juan Irure Ventura, Aurora Jurado Roger, Laura Martínez Martínez, Marco Antonio Montes Cano, Beatriz Rodríguez Bayona, Garbiñe Roy Ariño, María Luis Vargas Pérez.

Patrocinado por Menarini Diagnósticos S.A.

PRÓLOGO

Presentamos el 7ª Libro de Casos Clínicos de Autoinmunidad, publicado en el 43 Congreso de la Sociedad Española de Inmunología en León. Este libro supone la consolidación de una iniciativa docente muy importante que nació en el Congreso de Salamanca de 2013, que ha ido creciendo a lo largo de estos años y que nos ha llevado en esta edición a recopilar 52 casos clínicos de las más variadas patologías.

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

En este libro, como en todos los aspectos de nuestra vida, se ha “colado” el SARS-Cov2, responsable también de procesos autoinmunes post infección o post vacunación.

La neuroinmunología, las miopatías inflamatorias y la poliautoinmunidad, son temas que vuelven a aparecer mayoritariamente en esta edición, probablemente debido al auge experimentado por los métodos diagnósticos y a la aparición de nuevos autoanticuerpos.

Queremos agradecer a nuestros Residentes de Inmunología el gran trabajo que han realizado para la selección de casos y elaboración de los mismos, con un excelente proceso de síntesis de la Historia clínica, y al resto de los autores/supervisores por el esfuerzo realizado.

Mi agradecimiento a la Junta Directiva del Grupo Español de Autoinmunidad (GEAI) de la SEI, que ha realizado la selección, corrección y edición de los casos clínicos presentados en un tiempo record y con un gran esfuerzo por parte de todos sus integrantes. A la Sociedad Española de Inmunología (SEI) y al comité organizador del 43 Congreso de Inmunología de León por continuar apoyando y mantener esta iniciativa.

Nuestro agradecimiento también a la empresa patrocinadora A. MENARINI DIAGNOSTICS, sin la cual no hubiera sido posible su realización material, y en especial a Pere Falcó, preocupado en todo momento por la continuidad de este libro.

Y por supuesto, a todos los pacientes, de los que aprendemos cada día, y que son el fin último de nuestro trabajo.

Dra. Mª Luisa Vargas Pérez (Coordinadora de GEAI)

En representación de la Junta del GEAI

León 2022

EDITORES Y AUTORES

EDITORES Y AUTORES

Barrios del Pino, Yvelise.

Laboratorio de inmunología. Hospital Universitario De Canarias. San Cristóbal de la Laguna, Tenerife.

Irure Ventura, Juan.

Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Jurado Roger, Aurora.

UGC de Inmunología y Alergología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Martínez Martínez, Laura.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Montes Cano, Marco Antonio

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Rodríguez Bayona, Beatriz.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Roy Ariño, Garbiñe.

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Vargas Pérez, María Luisa.

Servicio de Inmunología y Genética. Hospital Universitario de Badajoz. Badajoz.

1.- Nº 1

ANTICUERPOS ANTI-MDA5 POSITIVOS EN PACIENTE PEDIÁTRICA CON DERMATOMIOSITIS AMIOPÁTICA

Díaz Alberola, Irene¹; Barrera Aguilera, María del Carmen²; Gutiérrez Bautista, Juan Francisco³; Garrido Masmano, Lorena⁴; Espuch Oliver, Andrea⁵; Jiménez Gámiz, Laura⁶.

1. Graduada en Biomedicina Básica y Experimental, residente de 4º año de Inmunología Hospital Universitario

Virgen de las Nieves, Granada.

- 2. Graduada en Bioquímica, residente de 1º año de Inmunología Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.*
- 3. Licenciado en Bioquímica, Facultativo Especialista de Inmunología Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.*
- 4. Licenciada en Bioquímica, residente de 2º año de Inmunología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.*
- 5. Médico Especialista en Análisis Clínicos, Hospital Universitario de Torrecárdenas, Almería.*
- 6. Doctora en Medicina, Facultativa Especialista en Análisis Clínicos, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.*

2.- Nº 2

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA COMO MANIFESTACIÓN DE DEBUT EN UNA VASCULITIS ASOCIADA A ANCA: PAPEL DE LOS ANCA EN EL CRIBADO DE LA EPID

Arnaldos-Pérez, Cristina¹; Pérez-Isidro, Albert²; García-Gargallo, Adrià³; Viñas, Odette⁴; Prieto-González, Sergio⁵; Ruiz-Ortiz, Estíbaliz⁶.

- 1. Médico Residente, 2º año. Servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*
- 2. Biólogo. Estudiante Pre-Doctoral. Servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*
- 3. Médico Residente, 2º año. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*
- 4. Licenciada en Medicina. FEA. Servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*
- 5. Doctor en Medicina. FEA. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*
- 6. Doctora en Biología. FEA. Servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*

3.- Nº 4

POLIRRADICULOPATÍA PARANEOPLÁSICA

Pérez Orosa, Javier Enrique¹; González Arribas, Guillermo²; Rojo Amigo, Ricardo³; Torío Gómez, Silvina⁴.

- 1. Grado en Medicina, MIR 1 Inmunología Clínica, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña.*
- 2. Grado en Medicina, MIR 3 Reumatología, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña.*
- 3. F.E.A Inmunología, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña.*
- 4. F.E.A. Inmunología, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña.*

4.- Nº 5

ANTICUERPOS ANTI Ma1 Y GAD65: SEGUIMIENTO DE CEREBELOPATÍA AUTOINMUNE

García-Jiménez, Sandra¹; Gil-Etayo, Francisco Javier^{1*}; Cabrera-Marante, Oscar²; Gonzalo Martínez, Juan Francisco³; Paz-Artal, Estela²; Posada, Ignacio J.³; Serrano, Antonio².

1. *Biólogo Residente, Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.*
2. *Médico Adjunto, Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.*
3. *Médico Adjunto, Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.*

5.- Nº 6

SÍNDROME DE ISAACS CON ANTICUERPOS ANTI-CASPR2

López Pérez, Juan¹; Zapata Macías, Begoña²; Gallardo García, Alberto³; García Cuesta, Daniel⁴; Sáez Aguiar, Sonia⁵; Rodríguez Hernández, Carmen⁶.

1. *Licenciado en Bioquímica. Residente de 3º año de Inmunología. Sección de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*
2. *Licenciada en Medicina. Residente de 3º año de Neurología. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*
3. *Licenciado en Bioquímica. Residente de 2º año de Inmunología. Sección de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
4. *Licenciado en Medicina. FEA de Inmunología. Sección de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*
5. *Licenciada en Medicina. FEA de Neurología. Servicio de Neurología Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*
6. *Doctora en Medicina, FEA de Inmunología Jefa Sección de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*

6.- Nº 7

MENINGITIS REUMATOIDE EN PACIENTE CON ARTRALGIAS SEROPOSITIVA PARA FACTOR REUMATOIDE Y ANTICUERPOS ANTI-PÉPTIDO CÍCLICO CITRULINADO

López Martínez, Rocío¹; Rioseras de Bustos, Beatriz²; Granda Méndez, Javier³; Fuentes Castañón, David⁴; Benavente Fernández, Lorena⁵; Mozo Avellaneda, Lourdes⁶.

1. *Graduada en Bioquímica. Residente de 4º año de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
2. *Doctora en Biología. Residente de 3º año de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*

3. *Licenciado en Medicina. FEA de Servicio de Neurología, Hospital Cabueñes, Gijón.*
4. *Licenciado en Medicina. Especialista de Neurología. Residente de 3º año de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
5. *Doctora en Medicina. FEA de Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
6. *Doctora en Biología. FEA de Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*

7.- Nº 10

ANTICUERPOS ANTI-TH/TO EN PACIENTE CON NEUMOPATÍA INTERSTICIAL

Iriarte Gahete, Marianela¹; Pérez Linaza, Alba²; Mannelli Rius, Jorge³; González-Moya, Enrique⁴; Medina Varo, Fermín⁵; Rodríguez Hernández, Carmen⁶.

1. *Licenciada en Bioquímica. Residente de 4º año de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
2. *Graduada en Medicina. FEA de Reumatología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
3. *Graduado en Medicina. Residente de 1º año de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
4. *Licenciado en Medicina. FEA de Neumología. UGC de Neumología, Alergología y Cirugía Torácica. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
5. *Licenciado en Medicina. FEA de Reumatología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
6. *Doctora en Medicina. Jefa Sección Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*

8.- Nº 12

DESARROLLO DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL GRAVE EN PACIENTE CON SÍNDROME OVERLAP: ESCLEROSIS SISTÉMICA Y SÍNDROME ANTISINTETASA EJ POSITIVO

Ferranti Ramos, A¹; Vergara Prieto E²; Villegas Siles, F³; Cavallo, A⁴; Vázquez Reyes, P⁵; Fernández Pereira, L⁶.

Unidad de Inmunología y Genética. Complejo Hospitalario de Cáceres.

1. *Licenciada en Medicina. Residente 2do año Inmunología.*
2. *Licenciada en Biología. Facultativo Especialista de Área Inmunología.*
3. *Licenciada en Medicina. Residente 3er año Inmunología.*
4. *Licenciado en Medicina. Residente 4to año Inmunología.*
5. *Licenciada en Medicina. Residente 1er año Inmunología.*

6. *Doctor en Medicina. Facultativo Especialista de Área Inmunología. Coordinador de la Unidad.*

9.- Nº 13

PERSISTENCIA A LARGO PLAZO DE AC ANTIGLIADINA DEAMINADA IGG EN UNA PACIENTE CON APARICIÓN DE NOVO DE DÉFICIT SELECTIVO DE IGA POST DIAGNÓSTICO DE CELÍAQUÍA

Cavallo Caccamo A¹, Vergara Prieto E², Vázquez Reyes P³, Villegas Siles F⁴, Ferranti Ramos A⁵, Fernández Pereira L M⁶.

Unidad de Inmunología y Genética. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres.

1. *Licenciado en Medicina. Residente de 4º año Inmunología.*

2. *Licenciada en Biología. Facultativo Especialista de Área Inmunología.*

3. *Licenciada en Medicina. Residente de 1º año Inmunología.*

4. *Licenciada en Medicina. Residente de 3º año Inmunología.*

5. *Licenciada en Medicina. Residente de 2º año Inmunología.*

6. *Doctor en Medicina. Facultativo Especialista de Área Inmunología. Coordinador Unidad de Inmunología y Genética.*

10.- Nº 15

PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-KU EN PACIENTE CON RAYNAUD Y MIOSITIS

Pastor Navarro, S¹; Elena Pérez, S.²; Turrión Nieves, A³; González González, M⁴; Aparicio Hernández MB⁵.

1. *Graduada en Medicina. Residente de cuarto año de la especialidad de Reumatología. Servicio de Reumatología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.*

2. *Graduada en Biotecnología. Facultativa especialista en Bioquímica clínica. Servicio Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.*

3. *Licenciada en Medicina. Facultativa especialista en Reumatología. Servicio de Reumatología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.*

4. *Licenciada en Medicina. Facultativa especialista en Pediatría. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.*

5. *Dra. En Medicina y Cirugía. Facultativa responsable Área de Autoinmunidad. Servicio Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.*

11.- Nº 16

DEFICIENCIA ADQUIRIDA DE C1 INHIBIDOR EN PACIENTE SIN CLÍNICA DE ANGIOEDEMA

Miguel Berenguel, Laura¹; Matas Pérez, Elisabet²; Cuesta Martín de la Cámara, Ricardo³; Caballero Molina,

María Teresa⁴; Gianelli, Carla Cecilia⁵; Nozal Aranda, Pilar⁶.

1. *Graduada en Biología, Residente de 1º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
2. *Graduada en Bioquímica, Residente de 4º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
3. *Graduado en Biología, Residente de 2º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
4. *Doctora en Medicina y Cirugía, Licenciada en Medicina, Facultativo especialista de Alergología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
5. *Licenciada en Medicina, Facultativo especialista de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
6. *Doctora en Medicina y Cirugía, Licenciada en Biología, Facultativo especialista de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

12.- N° 18

ANTICUERPOS ANTI-LGI1 EN PACIENTE CON ENCEFALITIS LÍMBICA

Gallardo García, Alberto¹; Ruiz García, Julio²; de la Varga Martínez, Raquel³; Sáez Aguilar, Sonia⁴; Rodríguez, Carmen⁵.

1. *Graduado en Bioquímica. Residente de 2º año de Inmunología. Sección de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
2. *Graduado en Medicina. Residente de 2º año de Neurología. Servicio de Neurología. HUPM, Cádiz.*
3. *Doctora en Biología. FEA de Inmunología. Sección de Inmunología UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.*
4. *Licenciada en Medicina. FEA de Neurología. Servicio de Neurología. HUPM, Cádiz.*
5. *Doctora en Medicina. FEA de Inmunología. Jefa Sección de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.*

13.- N° 19

PACIENTE CON ENCEFALITIS ANTI-NMDAR DE DEBUT ATÍPICO CON ANTICUERPOS ANTI-GFAP CONCOMITANTES

López Brull, Ángel¹; Calabia González, Olalla²; García Cabello Ana³. Naranjo Rondán, Laura⁴; Téllez Pérez, Raquel⁵.

1. *Graduado en Farmacia. FIR 4º año Inmunología. Servicio de Inmunología. Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*
2. *Técnico de laboratorio de inmunología. Servicio de Inmunología Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*
3. *Técnico de laboratorio de inmunología. Servicio de Inmunología Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*
4. *Licenciada en Biología. Facultativo especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Clínic, Barcelona.*

5. *Licenciada en Farmacia. Facultativo especialista en Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*

14.- N°20

PACIENTE CON SOSPECHA DE VASCULITIS AUTOINMUNE

Jurado Orozco, Alicia¹; Vilches Moreno, Miriam²; Morales García³, Carmen; Montes Cano, Marco Antonio⁴.

1. *Residente de Inmunología de primer año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

2. *FEA de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

3. *Residente de Inmunología de segundo año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

4. *FEA de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

15.- N° 21

DESARROLLO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA EN PACIENTE CON MIASTENIA GRAVIS Y TIMECTOMÍA

Rioseras de Bustos, Beatriz¹; López Martínez, Rocío²; Montaña Rodríguez, Raquel³; Amorin Díaz, Manuel⁴; Villafani Echazu, Walter Javier⁵; Mozo Avellaned Lourdes⁶.

1. *Doctora en Biología. Residente de 3º año de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*

2. *Graduada en Bioquímica. Residente de 4º año de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*

3. *Licenciada en Biología. Residente 2º año de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*

4. *Licenciado en Medicina. FEA de Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*

5. *Licenciado en Medicina. FEA de Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*

6. *Doctora en Biología. FEA de Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*

16.- N° 23

TRATAMIENTO CON RITUXIMAB DE UNA TROMBOPENIA CRÓNICA AUTOINMUNE EN PACIENTE CON SÍNDROME KABUKI

Cuesta Martín de la Cámara, Ricardo¹; Miguel Bereguel, Laura²; González Torbay, Andrea³; Matas Pérez, Elisabet⁴; Méndez Echevarría, Ana⁵; Rodríguez Pena, Rebeca⁶.

1. *Graduado en Biología, residente de 2º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
2. *Graduada en Biología, residente de 1º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
3. *Licenciada en Medicina, residente de 3º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
4. *Graduada en Bioquímica, residente de 4º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
5. *Licenciada en Medicina, especialista en Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
6. *Doctora en Medicina y Cirugía, licenciada en Medicina, especialista en Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

17.- N°26.

IMPORTANCIA DE LOS ANTICUERPOS ANTI-TIF1 γ EN EL DIAGNÓSTICO Y LA EVOLUCIÓN NEOPLÁSICA

Riutort-Garvi, Maria¹; López-Sanz, Celia²; Tejedor, Reyes³; Martínez-Martín, Miguel⁴; Muñoz-Calleja, Cecilia⁵; Alfranca Arántzazu⁵.

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

1. *Graduada en Biotecnología. Residente de 2º año. Servicio de Inmunología.*
2. *Graduada en Bioquímica. Residente de 4º año. Servicio de Inmunología.*
3. *Técnico especialista de laboratorio. Servicio de Inmunología.*
4. *Licenciado en Medicina. Facultativo Especialista en Medicina Interna.*
5. *Doctora en Medicina. Facultativo Especialista en Inmunología.*

18.- N° 27

EL ESPECTRO CLÍNICO MENOS FAVORABLE DE LA GRANULOMATOSIS CON POLIANGELITIS: COMPLICACIONES Y SECUELAS

Aguilar Criado, Marta¹; Lucas Blanco, Ángela²; Carrasco Cubero, Carmen³; Gallego Flores, Adela María⁴; Vargas Pérez, M. Luisa⁵; Álvarez Vega, José Luis⁶.

1. *Graduada en Medicina, residente de cuarto año de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*
2. *Graduada en Medicina, residente de segundo año de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*
3. *Licenciada en Medicina, FEA de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*
4. *Licenciada en Medicina, FEA de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*

5. *Doctora en Medicina, Jefa de Sección en el Servicio de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*

6. *Doctor en Medicina, Jefe de Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*

19.- Nº 28

ENCEFALITIS ANTI-R-NMDA POST VACUNA SARS-COV2

González López, Rosana¹; Botella Martínez, Carmen²; Jiménez Coll, Víctor³; Sánchez Rodríguez, Carlos⁴; Martínez García, Pedro⁵; Muro Amador, Manuel⁶.

1. *Graduada en Medicina. Residente MIR 1 de Inmunología en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (HCUVA).*

2. *Licenciada en Biología. Doctora en Ciencias de la Salud. Facultativo del Servicio Inmunología HCUVA.*

3. *Graduado en Biotecnología. Residente BIR 4 de Inmunología HCUVA.*

4. *Graduado en Farmacia. Residente FIR 2 de Inmunología HCUVA.*

5. *Licenciado en Biología. Doctor en Biología. Facultativo del servicio de Inmunología HCUVA.*

6. *Licenciado en Biología. Doctor en Medicina. Jefe de Servicio de Inmunología HCUVA.*

20.- Nº 29

DERMATOMIOSITIS ANTI-SAE1/SAE2 POST-VACUNA SARS-CoV-2 EN PACIENTE DE 92 AÑOS

Jiménez de las Pozas, Yesenia¹; Guzmán López, Karina²; Alcaraz León, Inmaculada³; Martínez Becerra, María José⁴.

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid:

1. *Licenciada en Farmacia. Residente de 4º año de Inmunología, Servicio de Inmunología.*

2. *Licenciada en Medicina. Especialista de Inmunología, Servicio de Inmunología.*

3. *Licenciada en Medicina. Especialista en Dermatología, Servicio de Dermatología.*

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

21.- Nº 30

MIASTENIA GRAVIS Y ENCEFALITIS AUTOINMUNE EN PACIENTE CON TIMOMA

Lucas Blanco Angela¹, Mata Valverde Noelia², Pascual Querol Rosa³, Criado Aguilar Marta⁴, Marcos Toledano Mar⁵, Vargas Pérez M.^a Luisa⁶.

1. *Graduado en Medicina, MIR de segundo año de Inmunología, Servicio de Inmunología y Genética, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*

2. *Graduado en Medicina, MIR de segundo año de Neurología, Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*
3. *Doctora en Medicina, F.E.A de Neurología, Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*
4. *Graduado en Medicina, MIR de tercer año de Inmunología, Servicio de Inmunología y Genética, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*
5. *Licenciada en Medicina, F.E.A de Neurología, Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*
6. *Doctora en Medicina, Jefa de Sección de Inmunología, Servicio de Inmunología y Genética, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*

22.- N° 31

DESARROLLO DE DESORDEN DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA (NMOSD) EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE SÉZARY EN TRATAMIENTO CON MOGAMULIZUMAB

Montaña Rodríguez, Raquel¹; García Ramos, Mateo²; López Martínez, Rocío³; Colado Varela, Enrique⁴; Villafani Echazu Walter Javier⁵, Mozo Avellaneda, Lourdes⁶.

1. *Graduada en Biología. Residente 2º año de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
2. *Graduado en Medicina. Residente 2º año de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
3. *Graduada en Bioquímica. Residente 4º año de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
4. *Doctor en Medicina. FEA de Servicio de Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
5. *Licenciado en Medicina. FEA de Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
6. *Doctora en Biología. FEA de Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*

23.- N° 33

PREESCLERODERMIA CON ANTICUERPOS ANTI-TH/TO. LIMITACIONES EN LOS MÉTODOS DE DETECCIÓN

Pol Pol, Elisabet¹; Segura Guerrero, Marina²; Bordoy Ferrer, Carolina³; Mariscal Rodríguez, Anaís⁴; Martínez Pomar, Natalia⁵; Julià Benique, Maria Rosa⁶.

1. *Graduada en Bioquímica. Residente de 1º año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases.*

Palma de Mallorca.

2. *Graduada en Biomedicina Básica y Experimental. Residente de 2º año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*
3. *Licenciada en Medicina. FEA Servicio Reumatología. Hospital Comarcal Inca. Inca*
4. *Licenciada en Biología. FEA Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
5. *Doctora en Biología. FEA Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*
6. *Doctora en Biología. FEA Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*

24.- Nº 34

MIOPATÍA INFLAMATORIA CON PATRÓN HALIP POSITIVO

López Marín, María Fuensanta¹; López Albaladejo, José Ángel²; Rada Martínez, Ramón³; Ontañón Rodríguez, Jesús⁴; Marín Rubio, Luis Alberto⁵.

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

1. *Graduada en Bioquímica. Residente de 4º año de Análisis Clínicos.*
2. *Graduado en Bioquímica. Residente de 4º año de Bioquímica Clínica.*
3. *Doctor en Medicina. FEA Análisis Clínicos.*
4. *Licenciado en Biología. FEA Inmunología*
5. *Doctor en Biología. FEA Inmunología.*

25.- Nº 35

UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE ANCA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME CONSTITUCIONAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

López Albaladejo, José Ángel ¹; López Marín, María Fuensanta²; Pérez García, Francisco Javier ³; Rada Martínez, Ramón⁴; Marín Rubio, Luis Alberto⁵; Ontañón Rodríguez, Jesús⁶.

1. *Graduado en Bioquímica. Residente de 4º año de Bioquímica Clínica. Sección de Inmunología del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Albacete (CHUA).*
2. *Graduada en Bioquímica. Residente de 4º año de Análisis Clínicos. Sección de Inmunología del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Albacete (CHUA).*
3. *Graduado en Medicina. Residente de 2º año de Radiología. Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.*
4. *Doctor en Medicina. FEA de Análisis Clínicos e Inmunología. Sección de Inmunología del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Albacete (CHUA).*
5. *Doctor en Biología. FEA de Inmunología. Sección de Inmunología del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital*

General Universitario de Albacete (CHUA).

6. *Doctor en Biología. FEA de Inmunología. Sección de Inmunología del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Albacete (CHUA).*

26.- Nº 37

ANTICUERPOS DE ISOTIPO IgA ANTI-MEMBRANA BASAL GLOMERULAR POST-TRASPLANTE RENAL EN PACIENTE CON SÍNDROME DE ALPORT

Segura Guerrero, Marina¹; Saus Sarrias, Carles²; Gozalbo Rovira, Roberto³; Vargas Pérez, María Luisa⁴; Saus Mas, Juan Bautista⁵; Julià Benique, María Rosa⁶.

1. *Graduada en Biomedicina Básica y Experimental. Residente de 2º año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*

2. *Doctor en Medicina. FEA Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*

3. *Doctor en Bioquímica y Biología Molecular. Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia.*

4. *Doctora en Medicina. Jefe de Sección de Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*

5. *Catedrático. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia.*

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

27.- Nº 43

HETEROGENEIDAD CLÍNICA EN EL SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE DE TIPO 1, MÁS ALLÁ DEL DEFECTO MONOGÉNICO

Matas Pérez, Elisabet¹; Miguel Berenguel, Laura²; González Torbay, Andrea³; Bravo García-Morato, María⁴; Nozal Aranda, Pilar⁵; Rodríguez Pena, Rebeca⁶.

1. *Graduada en Bioquímica, Residente de 4º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

2. *Graduada en Biología, Residente de 1º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

3. *Licenciada en Medicina, Residente de 3º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

4. *Doctora en Medicina y Cirugía, Licenciada en Bioquímica, Facultativo Especialista de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

5. *Doctora en Medicina y Cirugía, Licenciada en Biología, Facultativo Especialista de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

6. *Doctora en Medicina, Licenciada en Medicina, Facultativo Especialista de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

28.- N° 46

MULTIESPECIFICIDAD EN PACIENTE CON SOLAPAMIENTO ARTRITIS REUMATOIDE Y MIOPATÍA INFLAMATORIA

Lynton-Pons, Elionor¹; Bravo Gómez, Andrea Carolina²; Martínez Martínez, Laura³; Clavaguera Poch, Maria Teresa⁴; Castellví, Ivan⁵; Mariscal Rodríguez, Anaís⁶.

- 1. Graduada en Biología. Residente 2º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
- 2. Licenciada en Medicina, MD. Residente 1º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
- 3. Licenciada en Biología, PhD. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
- 4. Licenciada en Medicina, MD. Especialista en Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital Doctor Josep Trueta. Girona.*
- 5. Licenciado en Medicina, MD, PhD. Especialista en Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
- 6. Licenciada en Biología. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*

29.- N° 48

NEUROPATÍA ATÁXICA CRÓNICA CON ANTICUERPOS ANTI-GANGLIOSIDOS EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO AUSENTES EN SUERO

Bravo Gómez, Andrea Carolina¹; Lynton Pons, Elionor²; Moga Naranjo, Esther³; Pascual Goni, Elba⁴; Rojas García, Ricardo⁵; Mariscal Rodríguez, Anaís⁶.

- 1. Licenciada en Medicina. Residente de 1º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
- 2. Graduada en Biología. Residente de 2º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
- 3. Licenciada en Medicina, PhD. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
- 4. Licenciada en Medicina, PhD. Especialista en Neurología. Unidad de Neuromuscular. Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
- 5. Licenciado en Medicina, PhD. Especialista en Neurología. Unidad de Neuromuscular. Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
- 6. Licenciada en Biología. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*

30.- N° 49

SÍNDROME AUTOINMUNE MÚLTIPLE

Escuder Azuara, Elsa¹; Castaño López, Laura²; Eguía Núñez, Jorge³; Rodríguez Villasante, Marta⁴; Canal Aranda, Mireia⁵; Villegas Martín, Eduardo⁶.

1. *Graduada en Biotecnología. Residente de 4º año en Análisis Clínicos. Hospital del Mar (PSMAR). Barcelona.*
2. *Licenciada en Farmacia. FEA en Análisis Clínicos. Laboratori de Referència de Catalunya (LRC). El Prat de Llobregat (Barcelona).*
3. *Licenciado en Farmacia. FEA en Inmunología. Laboratori de Referència de Catalunya (LRC). El Prat de Llobregat (Barcelona).*
4. *Técnico superior especialista en Laboratorio de Análisis Clínico y Biomédico. Sección de Autoinmunidad. Laboratori de Referència de Catalunya (LRC). El Prat de Llobregat (Barcelona).*
5. *Licenciada en Bioquímica. Especialista en análisis clínicos. Directora técnica. Laboratori de Referència de Catalunya (LRC). El Prat de Llobregat (Barcelona).*
6. *PhD en Biología. FEA en Inmunología. Laboratori de Referència de Catalunya (LRC). El Prat de Llobregat (Barcelona).*

31.- N° 51

MIOPATÍA NECROTIZANTE INMUNOMEDIADA CON DOBLE POSITIVIDAD ANTI-SRP Y ANTI-PL-7. UTILIDAD DE LA INMUNOPRECIPITACIÓN DE RNA

Adao Abe, Collin-Dexter¹; García-Gargallo, Adrià¹; Arnaldos-Pérez, Cristina²; Mariscal, Anaís³; Prieto-González, Sergio⁴; Ruiz-Ortiz, Estíbaliz⁵.

1. *Médico Residente, 2º año. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*
2. *Médico Residente, 2º año. Servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*
3. *Licenciada en Biología. FEA. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, Barcelona, España.*
4. *Doctor en Medicina. FEA. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*
5. *Doctora en Biología. FEA. Servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*

32.- N° 55

MIOCARDITIS LINFOCÍTICA FULMINANTE, SECUNDARIA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE CHECKPOINTS, EN EL CONTEXTO DE POLIMIOSITIS AUTOINMUNE

Arroyo-Rodenas, Javier¹; Cabrera-Marante, Oscar²; Arroyo-Sánchez, Daniel³; Toldos, Oscar⁴; Serrano, Antonio²; Paz-Artal, Estela⁵; Pleguezuelo, Daniel E.²

1. *Farmacéutico Residente. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.*

2. *Médico adjunto. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.*

3. *Médico Residente. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.*

4. *Médico adjunto. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.*

5. *Jefe de Servicio. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.*

33.- N° 56

ANTICUERPOS ANTI-SRP EN UNA PACIENTE CON ESCLEROSIS SISTÉMICA, CIRROSIS BILIAR PRIMARIA Y SIN SIGNOS DE MIOPATÍA INFLAMATORIA

Pariente Rodríguez, Roberto¹; Manterola Navarro, Elena²; García-Hoz Jiménez, Carlota³; Loarce Martos⁴, Jesús; Mariscal Rodríguez, Anaís⁵; Roy Ariño, Miren Garbiñe⁶.

1. *Doctor en Biología. Residente 4º año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.*

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

3. *Doctora en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.*

4. *Graduado en Medicina. FEA Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.*

5. *Licenciada en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

6. *Doctora en Medicina. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.*

34.- N° 58

ANTICUERPOS ANTI CASPR2 EN PACIENTE CON POLINEUROPATÍA SENSITIVA LEVE

Bernardo Serrano, Raquel¹, Costa Anzola, Antonio², Álvarez Romero, Paula³, Aguado Álvarez, Rocío⁴, Limia Pérez, Laura⁵, Jurado Roger, Aurora⁶.

1. *Grado en Biología, BIR-1 Inmunología, UGC Alergia e Inmunología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

2. *Licenciado en Medicina, MIR-2 Inmunología, UGC Alergia e Inmunología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba*

3. *Grado en Bioquímica BIR-4 Inmunología, Alergia e Inmunología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba*

4. *Doctora en Biología, Especialista en Inmunología, UGC Alergia e Inmunología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

5. *Licenciada en Medicina y, Especialista en Medicina Interna, UGC Medicina Interna, Hospital Universitario*

Reina Sofía, Córdoba.

6. Doctora en Medicina y Cirugía, Especialista en Inmunología, UGC Alergia e Inmunología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

35.- Nº 60

DIAGNÓSTICO PRECOZ DE SÍNDROME ANTISINTETASA POR ANTICUERPOS ANTI-ISOLEUCIL tRNA SINTETASA (OJ) EN MUJER JOVEN

Ortiz Aljaro, Pilar¹; Morales García, Carmen²; Rodríguez Bayona, Beatriz³.

1. Licenciada en Medicina. Residente de 4º año de Inmunología, UGC de Laboratorios Clínicos. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
2. Licenciada en Biotecnología. Residente de 2º año de Inmunología, UGC de Laboratorios Clínicos. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
3. Doctora en Biología. FEA de Inmunología, UGC de Laboratorios Clínicos. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

36.- Nº 61

ANTICUERPOS ANTI-SEPTINA-5 EN UN PACIENTE CON ATAXIA CEREBELOSA

Bolaños-Gómez, Jennifer¹; Ruiz-García, Raquel²; Herrero-San Martín, Alejandro³; Martínez-Hernández, Eugenia⁴; Sabater, Lidia⁵; Naranjo, Laura⁶.

1. Licenciada en Medicina. Residente de primer año. Servicio de Inmunología, Centre Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clinic, Barcelona, España.
2. Doctora en Biomedicina, Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología, Centre Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clinic, Barcelona, España.
3. Licenciado en Medicina, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.
4. Doctora en Medicina, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Clinic, Barcelona, España.
5. Doctora en Biología. Programa de Neuroinmunología, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.
6. Graduada en Bioquímica, Especialista en Inmunología, Servicio de Inmunología, Centre Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clinic, Barcelona, España.

37.- Nº62

ESCLEROSIS SISTÉMICA CON ANTICUERPOS FRENTE A FIBRILARINA

Laura Suárez Garzón ¹, Juan Francisco Gutiérrez Bautista², Irene Díaz Alberola³, Laura Jáimez Gámiz⁴.

1. *Graduada en Farmacia. Residente de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.*
2. *Licenciado en Bioquímica. Facultativo Especialista de Inmunología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.*
3. *Graduada en Biomedicina Básica y Experimental. Residente de Inmunología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.*
4. *Doctora en Medicina. Facultativa Especialista de Inmunología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.*

38.- Nº 64

JUGANDO AL DESPISTE. ANTICUERPOS ANTI-DSDNA DISCORDANTES EN PACIENTE CON LUPUS

Peña Blanco, Virginia¹; Sancho Cadenas, Elena²; Martínez Becerra, María José³; Vegas Sánchez, María del Carmen⁴.

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

1. *Graduada en Farmacia. Residente de 2º año de Inmunología, Servicio de Inmunología.*
2. *Técnico Especialista de Laboratorio. Servicio de Inmunología.*
3. *Licenciada en Farmacia. Adjunto de Inmunología, Servicio de Inmunología.*
4. *Licenciada en Farmacia. Adjunto de Inmunología, Servicio de Inmunología.*

39.- Nº 67

ACS ANTI PL-7 EN UN PACIENTE CON INFILTRADOS PULMONARES CAVITADOS

Villegas Siles, F¹; Vergara Prieto, E²; Ferranti Ramos, A³; Vasques Reyes P⁴; Cavallo Caccamo, A⁵; Fernández Pereira, L⁶.

1. *Licenciado en Medicina. Residente de 3º año Inmunología.*
2. *Licenciada en Biología. FEA Inmunología.*
3. *Licenciado en Medicina. Residente de 2º año Inmunología.*
4. *Licenciado en Medicina. Residente de 1º año Inmunología.*
5. *Licenciado en Medicina. Residente de 4º año Inmunología.*
6. *Doctor en Medicina. FEA Inmunología. Coordinador de la Unidad de Inmunología y Genética. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Unidad de Inmunología y Genética. Cáceres. España.*

40.- Nº 68

UVEÍTIS POR VOGHT-KOYANAGE-HARADA vs ESCLERITIS POR IgG4 EN EDAD PEDIÁTRICA

Franco Leyva, Teresa¹; Moya, Patricia²; Díaz Cascajosa, Jesús³; Vela Segarra, Ignacio⁴; de la Calle Martín, Oscar⁵; Martínez Martínez, Laura⁶.

1. *Graduada en Medicina. Residente de 4º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
2. *Licenciada en Medicina, PhD. Especialista en Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
3. *Licenciado en Medicina. Especialista en Oftalmología. Servicio de Oftalmología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
4. *Licenciado en Medicina. Especialista en Oftalmología. Servicio de Oftalmología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
5. *Licenciado en Medicina, PhD. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
6. *Licenciada en Biología, PhD. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*

41.- Nº 70

ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4 EN PACIENTE CON FRACASO RENAL

Just Balerdi, María Begoña¹; Téllez Pérez, Raquel²; Santiago Álvarez, José Luis³; Castaño Núñez, Ángel Luis⁴; Torrico Hatami, Sara⁵.

1. *Graduada en Medicina. R1, Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*
2. *Licenciada en Farmacia. Facultativo, Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*
3. *Doctor en Biología. Facultativo, Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*
4. *Licenciado en Biología. Facultativo, Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*
5. *Graduada en Medicina. R4, Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*

42.- Nº 74

ABORTOS DE REPETICIÓN Y PANCITOPENIA EN PACIENTE CON GASTRITIS CRÓNICA AUTOINMUNE Y ANEMIA PERNICIOSA

Vásquez Reyes, P¹; Vergara Prieto E², Cavallo, A³; Ferranti Ramos, A⁴; Villegas Siles, F⁵; Fernández Pereira, L⁶

1. *Licenciada en Medicina. Residente 1er año Inmunología.*

2. Especialista en Inmunología. Bióloga. Facultativo Especialista de Área.

3. Licenciado en Medicina. Residente 4to año Inmunología.

4. Licenciada en Medicina. Residente 2do año Inmunología.

5. Licenciado en Medicina. Residente 3er año Inmunología.

6. Especialista en Inmunología. Doctor en Medicina. Coordinador.

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

43.- Nº 76

ENCEFALITIS AUTOINMUNE CON ANTICUERPOS ANTI-NMDAR EN PACIENTE PEDIÁTRICO RESISTENTE A CORTICOIDES + IVIG

Costa, Antonio^{1,2}; Álvarez, Paula^{1,2}; Molina, Juan^{1,2}; Cantisán, Sara^{1,2}; Jurado, Aurora^{1,2}.

1. Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba (IMIBIC)/ Reina Sofia University Hospital/ University of Cordoba, Cordoba, Spain.

2. Department of Immunology and Allergy, Reina Sofia University Hospital, Cordoba, Spain.

44.- Nº 77

MENINGITIS LINFOCITARIA RECURRENTE EN PACIENTE CON SÍNDROME ANTIFOSFOLIPIDICO y SD. ANTISINTETASA. CONCEPTO DE POLIAUTOINMUNIDAD

Mansilla-Ruiz Maria Dolores¹; Villegas-Mendiola Ángela¹; Mohamed-Mohamed Kauzar²; De la Fuente-Muñoz Eduardo¹; Ochoa-Grullón Juliana³; Sánchez-Ramón Silvia⁴.

1 Médico interno residente. Servicio de Inmunología Clínica del Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

2 Biólogo interno residente. Servicio de Inmunología Clínica del Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

3 Médico especialista de área. Servicio de Inmunología Clínica del Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

4 Jefe de servicio. Servicio de Inmunología Clínica del Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

45.- Nº 79

DERMATOMIOSITIS ANTI-NXP-2+ TRATADA CON PROTOCOLO DE GGIV A ALTAS DOSIS FRACCIONADO

Díaz Luna, Mercedes¹; Moncayo Muñoz, Ana Paulina¹; Mejía, María Alejandra²; Martínez Barrio, Julia³; Fernández-Cruz, Eduardo⁴; Carbone Campoverde, Javier⁴.

1. Residente Médico en Inmunología, Servicio de Inmunología Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

2. Especialista en Inmunología, Servicio de Inmunología Clínica, Hospital General Universitario Gregorio

Marañón, Madrid.

3. *Doctora en Reumatología, Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*

4. *Profesor Doctor en Inmunología, Servicio de Inmunología Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*

46.- Nº 80

ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR DE NMDA TRAS COVID-19

Jimenez, Ana Lucia¹; Bravo, Maikel²; Fusi Velarde, Cinthia³; Mora Diaz, Sergio⁴; Lorenzo, Sofia⁵, Marco de la Calle, F.M.⁶

1. *Licenciado en Medicina, Residente 2º año de Inmunología H.G.U.A Dr. Balmis.*

2. *Licenciado en Medicina, Residente 2º año de Inmunología H.G.U.A Dr. Balmis.*

3. *Doctor en Medicina, F.E.A, Inmunología H.G.U.A Dr. Balmis.*

4. *Licenciado en Biología, F.E.A Inmunología H.G.U.A Dr. Balmis.*

5. *Doctor en Medicina, F.E.A. Bioquímica Especial H.G.U.A Dr. Balmis.*

6. *Doctor en Medicina, F.E.A, Inmunología H.G.U.A Dr. Balmis.*

47.- Nº 83

PENFIGOIDE AMPOLLOSO CON ANTICUERPOS ANTI BP180, DESMOGLEINA 1 y COLÁGENO VII POSITIVOS

García Herrero, Juan¹; Calleja Antolín, Sara María²; Martín García-Sancho, Juan³; Colindres Rodríguez, Ronald Magdiel⁴, García Ruiz de Morales, José María⁵.

1. *Licenciado en Medicina. Residente de Inmunología de 2º año. Unidad de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE). León.*

2. *Licenciada en Medicina. FEA Inmunología. Unidad de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE). León.*

3. *Licenciado en Medicina. FEA Inmunología. Sección de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE). León.*

4. *Licenciado en Medicina. Residente de Inmunología de 1º año. Unidad de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE). León.*

5. *Doctor en Medicina. Jefe de Unidad de Inmunología. Unidad de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE). León.*

48.- N° 84

SÍNDROME DE COTARD (DELIRIO NIHILISTA) COMO DEBUT DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE

Trujillo, Antonio^{1, 2}; Bernardo, Raquel^{1, 2}; Navas, Ana^{1, 2}; Aguado, Rocío^{1, 2}; Cantisán, Sara^{1, 2}; Jurado, Aurora^{1, 2}.

1. Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba (IMIBIC)/ Reina Sofia University Hospital/ University of Cordoba, Cordoba, Spain.

2. Department of Immunology and Allergy, Reina Sofia University Hospital, Cordoba, Spain.

49.- N° 85

REACTIVIDAD COMPATIBLE CON ANTICUERPOS ANTINEUROFILAMENTO EN PACIENTE CON PATOLOGÍA NEUROLÓGICA

Requejo Olaizola, Pedro Mikel¹; Arenas Caro, Pedro Pablo²; Espinosa Ros Eduardo³, Monzón Casado, David⁴; Larraitz Aragón Iruskietia⁵; Prada Iñurrategui, Álvaro⁶.

1. Graduado en Medicina. Residente de 1er año Inmunología. Sección de Inmunología. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián.

2. Graduado en Medicina. Residente de 3er año Inmunología. Sección de Inmunología. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián.

3. Graduado en Medicina. Residente de 1er año Inmunología. Sección de Inmunología. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián.

4. Licenciado en Biología. FEA Inmunología. Sección de Inmunología. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián.

5. Licenciada en Farmacia. FEA Inmunología. Sección de Inmunología. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián.

6. Licenciado en Medicina. Jefe de sección. Sección de Inmunología. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián.

50.- N° 86

PACIENTE CON MIASTENIA GRAVIS, SÍNDROME DE MORVAN Y ANTICUERPOS DE SUPERFICIE NEURONAL DE ESPECIFICIDAD DESCONOCIDA

Lorca-Arce, Daniel¹; Naranjo Laura²; Esteller Diana³; Martínez-Hernández, Eugenia⁴; Guasp, Mar⁵; Ruiz-García, Raquel⁶.

1. Licenciado en Farmacia. Residente de segundo año. Servicio de Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona, España.

2. Graduada en Bioquímica, Especialista en Inmunología, Servicio de Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona, España.

3. *Licenciada en Medicina, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona, España.*
4. *Doctora en Medicina, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona, España.*
5. *Licenciada en Medicina, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona, España.*
6. *Doctora en Biomedicina, Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona, España.*

51.- N° 90

ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIA INDIFERENCIADA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Mannelli Rius, Jorge Javier¹; López Pérez, Juan²; Iriarte Gahete, Marianela³; de la Varga Martínez, Raquel⁴; Nieto Díaz, Antonio⁵.

1. *Graduado en Medicina. Residente de 1º año de Inmunología. Sección de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*
2. *Graduado en Bioquímica. Residente de 3º año de Inmunología. Sección de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*
3. *Licenciada en Bioquímica. Residente de 4º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.*
4. *Doctora en Biología. FEA de Inmunología. Servicio de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.*
5. *Doctor en Medicina, FEA de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*

52.- N° 92

TROMBOCITOPENIA GRAVE SECUNDARIA A ADALIMUMAB

Framil Seoane, Mario Adán¹; García-Serrano, Lydia²; Bas Minguet, Jordi³; Solanich Moreno, Xavier⁴; Morandeira Rego, Francisco⁵

1. *Graduado en Farmacia. Residente de 4º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.*
2. *Graduada en Biomedicina. Residente de 2º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.*
3. *Doctor en Biología. Facultativo especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.*
4. *Doctor en Medicina. Facultativo especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. 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.*

ÍNDICE DE CASOS CLÍNICOS

1.- Nº 1 ANTICUERPOS ANTI-MDA5 POSITIVOS EN PACIENTE PEDIÁTRICA CON DERMATOMIOSITIS AMIOPÁTICA.....	Pag.37
2.- Nº 2 ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA COMO MANIFESTACIÓN DE DEBUT EN UNA VASCULITIS ASOCIADA A ANCA: PAPEL DE LOS ANCA EN EL CRIBADO DE LA EPID	Pag.42
3.- Nº 4 POLIRRADICULOPATÍA PARANEOPLÁSICA	Pag.47
4.- Nº 5 ANTICUERPOS ANTI Ma1 Y GAD65: SEGUIMIENTO DE CEREBELOPATÍA AUTOINMUNE	Pag.50
5.- Nº 6 SÍNDROME DE ISAACS CON ANTICUERPOS ANTI-CASPR2.....	Pag.54
6.- Nº 7 MENINGITIS REUMATOIDE EN PACIENTE CON ARTRALGIAS SEROPOSITIVA PARA FACTOR REUMATOIDEY ANTICUERPOS ANTI-PÉPTIDO CÍCLICO CITRULINADO	Pag.59
7.- Nº 10 ANTICUERPOS ANTI-TH/TO EN PACIENTE CON NEUMOPATÍA INTERSTICIAL	Pag.64
8.- Nº 12 DESARROLLO DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL GRAVE EN PACIENTE CON SÍNDROME OVERLAP: ESCLEROSIS SISTÉMICA Y SÍNDROME ANTISINTETASA EJ POSITIVO	Pag.70
9.- Nº 13 PERSISTENCIA A LARGO PLAZO DE AC ANTIGLIADINA DEAMINADA IGG EN UNA PACIENTE CON APARICIÓN DE NOVO DE DÉFICIT SELECTIVO DE IGA POST DIAGNÓSTICO DE CELÍAQUÍA.....	Pag.77
10.-Nº 15 PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-KU EN PACIENTE CON RAYNAUD Y MIOSITIS	Pag.80
11.-Nº 16 DEFICIENCIA ADQUIRIDA DE C1 INHIBIDOR EN PACIENTE SIN CLÍNICA DE ANGIOEDEMA	Pag.85
12.-Nº 18 ANTICUERPOS ANTI-LGI1 EN PACIENTE CON ENCEFALITIS LÍMBICA.....	Pag.89
13.-Nº 19 PACIENTE CON ENCEFALITIS ANTI-NMDAR DE DEBUT ATÍPICO CON ANTICUERPOS ANTI-GFAP CONCOMITANTES.....	Pag.93

14.-Nº 20 PACIENTE CON SOSPECHA DE VASCULITIS AUTOINMUNE	Pag.97
15.-Nº 21 DESARROLLO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA EN PACIENTE CON MIASTENIA GRAVIS Y TIMECTOMÍA.....	Pag.100
16.-Nº 23 TRATAMIENTO CON RITUXIMAB DE UNA TROMBOPENIA CRÓNICA AUTOINMUNE EN PACIENTE CON SÍNDROME KABUKI	Pag.105
17.-Nº 26 IMPORTANCIA DE LOS ANTICUERPOS ANTI-TIF1 γ EN EL DIAGNÓSTICO Y LA EVOLUCIÓN NEOPLÁSICA.....	Pag.109
18.-Nº 27 EL ESPECTRO CLÍNICO MENOS FAVORABLE DE LA GRANULOMATOSIS CON POLIANGEITIS: COMPLICACIONES Y SECUELAS.....	Pag.114
19.- Nº 28 ENCEFALITIS ANTI-R-NMDA POST VACUNA SARS-COV2.....	Pag.119
20.-Nº 29 DERMATOMIOSITIS ANTI-SAE1/SAE2 POST-VACUNA SARS-CoV-2 EN PACIENTE DE 92 AÑOS	Pag.126
21.-Nº 30 MIASTENIA GRAVIS Y ENCEFALITIS AUTOINMUNE EN PACIENTE CON TIMOMA.....	Pag.131
22.-Nº 31 DESARROLLO DE DESORDEN DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA (NMOSD) EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE SÉZARY EN TRATAMIENTO CON MOGAMULIZUMAB.....	Pag.136
23.- Nº 33 PREESCLERODERMIA CON ANTICUERPOS ANTI-TH/TO. LIMITACIONES EN LOS MÉTODOS DE DETECCIÓN	Pag.141
24.- Nº 34 MIOPATIA INFLAMATORIA CON PATRÓN HALIP POSITIVO	Pag.145
25.- Nº 35 UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE ANCA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME CONSTITUCIONAL. A PROPÓSITO DE UN CASO	Pag.149
26.-Nº 37 ANTICUERPOS DE ISOTIPO IgA ANTI-MEMBRANA BASAL GLOMERULAR POST-TRASPLANTE RENAL EN PACIENTE CON SÍNDROME DE ALPORT.....	Pag.154
27.-Nº 43 HETEROGENEIDAD CLÍNICA EN EL SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE DE TIPO 1, MÁS ALLÁ DEL DEFECTO MONOGÉNICO	Pag.159

28.-Nº 46 MULTIESPECIFICIDAD EN PACIENTE CON SOLAPAMIENTO ARTRITIS REUMATOIDE Y MIOPATÍA INFLAMATORIA.....	Pag.165
29.-Nº 48 NEUROPATÍA ATAXICA CRÓNICA CON ANTICUERPOS ANTI-GANGLIOSIDOS EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO AUSENTES EN SUERO	Pag.171
30.-Nº 49 SÍNDROME AUTOINMUNE MÚLTIPLE.....	Pag.177
31.-Nº 51 MIOPATÍA NECROTIZANTE INMUNOMEDIADA CON DOBLE POSITIVIDAD ANTI-SRP Y ANTI-PL-7. UTILIDAD DE LA INMUNOPRECIPITACIÓN DE RNA	Pag.181
32.-Nº 55 MIOCARDITIS LINFOCÍTICA FULMINANTE, SECUNDARIA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE CHECKPOINTS, EN EL CONTEXTO DE POLIMIOSITIS AUTOINMUNE	Pag.185
33.-Nº 56 ANTICUERPOS ANTI-SRP EN UNA PACIENTE CON ESCLEROSIS SISTÉMICA, CIRROSIS BILIAR PRIMARIA Y SIN SIGNOS DE MIOPATÍA INFLAMATORIA.....	Pag.190
34.-Nº 58 ANTICUERPOS ANTI CASPR2 EN PACIENTE CON POLINEUROPATÍA SENSITIVA LEVE	Pag.195
35.-Nº 60 DIAGNÓSTICO PRECOZ DE SÍNDROME ANTISINTETASA POR ANTICUERPOS ANTI-ISOLEUCIL tRNA SINTETASA (OJ) EN MUJER JOVEN	Pag.199
36.-Nº 61 ANTICUERPOS ANTI-SEPTINA-5 EN UN PACIENTE CON ATAXIA CEREBELOSA	Pag.203
37.-Nº 62 ESCLEROSIS SISTÉMICA CON ANTICUERPOS FRENTE A FIBRILARINA.....	Pag.207
38.-Nº 64 JUGANDO AL DESPISTE. ANTICUERPOS ANTI-DSDNA DISCORDANTES EN PACIENTE CON LUPUS	Pag.211
39.-Nº 67 ACS ANTI PL-7 EN UN PACIENTE CON INFILTRADOS PULMONARES CAVITADOS	Pag.216
40.-Nº 68 UVEÍTIS POR VOGHT-KOYANAGE-HARADA vs ESCLERITIS POR IgG4 EN EDAD PEDIÁTRICA	Pag.221
41.-Nº 70 ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4 EN PACIENTE CON FRACASO RENAL	Pag.227

42.-Nº 74 ABORTOS DE REPETICIÓN Y PANCITOPENIA EN PACIENTE CON GASTRITIS CRÓNICA AUTOINMUNE Y ANEMIA PERNICIOSA.....	Pag.232
43.-Nº 76 ENCEFALITIS AUTOINMUNE CON ANTICUERPOS ANTI-NMDAR EN PACIENTE PEDIÁTRICO RESISTENTE A CORTICOIDES + IVIG	Pag.236
44.-Nº 77 MENINGITIS LINFOCITARIA RECURRENTES EN PACIENTE CON SÍNDROME ANTIFOSFOLIPIDICO y SD. ANTISINTETASA. CONCEPTO DE POLIAUTOINMUNIDAD.....	Pag.240
45.-Nº 79 DERMATOMIOSITIS ANTI-NXP-2+ TRATADA CON PROTOCOLO DE GGIV A ALTAS DOSIS FRACCIONADO	Pag.244
46.-Nº 80 ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR DE NMDA TRAS COVID-19.....	Pag.249
47.-Nº 83 PENFIGOIDE AMPOLLOSO CON ANTICUERPOS ANTI BP180, DESMOGLEINA 1 Y COLÁGENO VII POSITIVOS	Pag.253
48.-Nº 84 SÍNDROME DE COTARD (DELIRIO NIHILISTA) COMO DEBUT DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE.....	Pag.258
49.-Nº 85 REACTIVIDAD COMPATIBLE CON ANTICUERPOS ANTINEUROFILAMENTO EN PACIENTE CON PATOLOGÍA NEUROLÓGICA	Pag.262
50.-Nº 86 PACIENTE CON MIASTENIA GRAVIS, SÍNDROME DE MORVAN Y ANTICUERPOS DE SUPERFICIE NEURONAL DE ESPECIFICIDAD DESCONOCIDA	Pag.267
51.-Nº 90 ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIA INDIFERENCIADA: A PROPÓSITO DE UN CASO	Pag.272
52.-Nº 92 TROMBOCITOPENIA GRAVE SECUNDARIA A ADALIMUMAB.....	Pag.277

CASOS CLÍNICOS

1.- Nº 1

ANTICUERPOS ANTI-MDA5 POSITIVOS EN PACIENTE PEDIÁTRICA CON DERMATOMIOSITIS AMIOPÁTICA

Díaz Alberola, Irene¹; Barrera Aguilera, María del Carmen²; Gutiérrez Bautista, Juan Francisco³; Garrido Masmano, Lorena⁴; Espuch Oliver, Andrea⁵; Jiménez Gámiz, Laura⁶.

1. *Graduada en Biomedicina Básica y Experimental, residente de 4º año de Inmunología Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*
2. *Graduada en Bioquímica, residente de 1º año de Inmunología Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*
3. *Licenciado en Bioquímica, Facultativo Especialista de Inmunología Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*
4. *Licenciada en Bioquímica, residente de 2º año de Inmunología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*
5. *Médico Especialista en Análisis Clínicos, Hospital Universitario de Torrecárdenas, Almería*
6. *Doctora en Medicina, Facultativa Especialista en Análisis Clínicos, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada*

Autor de correspondencia: Irene Díaz Alberola, idiagalberola@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Niña de 11 años que acudió a consulta de Dermatología pediátrica por lesiones en manos de varios meses de evolución que empeoraban con el frío. Además, presentaba astenia, dolor articular en manos y pies de predominio matutino, y en ocasiones, lesiones a nivel facial. El inicio del cuadro se acompañó de fiebre y odinofagia. También refería disnea ante esfuerzos moderados y sufría de lesiones aftosas orales intermitentes desde hacía meses, y genitales desde hacía unos días.

Antecedentes personales: periodo perinatal sin incidencias, desarrollo psicomotor normal. Seguía el calendario vacunal, con una dosis de la vacuna covid-19. Sin alergias conocidas ni enfermedades previas destacables. Antecedentes familiares: padre con diabetes no insulinodependiente, madre obesa pendiente de estudio reumatológico. No antecedentes de consanguinidad. Una hermana sana.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Paciente presentaba buen estado general, buen color, hidratada, auscultación cardiorrespiratoria normal. A la exploración, se observaron pápulas de Gottron en pies y manos (**Figura 1A y B**), y tumefacción en muñecas con limitación de la movilidad. El resto de las articulaciones eran normales. Se detectó un afta en mucosa yugal posterior izquierda, con encías inflamadas, y un afta en labios mayores. En los párpados presentó arañas vasculares y eritema

en heliotropo. Se realizó capilaroscopia del pliegue ungueal, observando algunos megacapilares, capilares tortuosos y algunas zonas avasculares (**Figura 1C**).

Datos analíticos a destacar: hemograma y coagulación normales, VSG 13 mm/h [1-10], ferritina 389.9 ng/mL [6-320], AST 173 U/L [5-40], ALT 146 U/L [0-37], GGT 30 U/L [6-17], CPK 54 U/L [11-190], LDH 446 U/L [163-282], PCR < 0.2 mg/L [0.1-0.9], factor reumatoide 5 UI/mL [1.4-14], C3 92.6 mg/dL [97.36-195.9], C4 19.9 mg/dl [12-41], IgG 1782 mg/dL [540-1822], IgA 446 mg/dL [50-230], IgM 154 mg/dL [41-183].

Ante la sospecha de miopatía inflamatoria, se solicitó un perfil de autoinmunidad orientado, estudio muscular, estudios microbiológicos y pruebas de imagen.

Microbiología: serología IgG positiva para Parvovirus, VEB y varicela zóster, y negativas para CMV, virus hepatotropos, así como para Mycoplasma y Borrelia. El test de liberación de interferón gamma fue negativo.

Imágenes: Rx de tórax y ecografía abdominal sin alteraciones relevantes.

Electromiografía y electroneurografía: presentaba leve retraso de la latencia motora terminal y discreta disminución de las amplitudes de los potenciales motores de nervio peroneo derecho.

Autoinmunidad: la inmunofluorescencia indirecta (IFI) de ANA y el cribado de ENAs fueron negativos. El inmunoblot de anticuerpos específicos y asociados a miopatías inflamatorias mostró positividad para Ac anti-MDA5 (**Figura 2**). Debido a la alteración de transaminasas junto a la GGT, también se realizó IFI sobre triple tejido de rata, evidenciando la presencia de Ac anti-músculo liso (SMA) hasta título 1/320.

Ante la positividad de Ac anti-MDA5 se realizó estudio pulmonar por espirometría así como estudio cardiológico con ECG y ecocardiograma, siendo normales. Se decidió ingresar en planta de Pediatría e iniciar tratamiento con hidroxiclороquina (HQ) 200 mg/día y 3 bolos de 1g de metilprednisolona (MP), a la vez que se solicitó una tomografía computerizada de alta resolución (TACAR) para evaluación pulmonar más exhaustiva, resonancia magnética nuclear (RMN) y estudio completo de hepatopatía autoinmune.

La RMN de cinturas sugirió miositis inflamatoria y el TACAR de tórax mostró alguna lesión en "vidrio deslustrado" en pulmón derecho. El inmunoblot de Ac asociados a hepatopatías autoinmunes fue negativo, así como la IFI de F-actina. Además, se repitió IFI de ANA a los 7 días del ingreso, mostrando un patrón moteado a título 1/160, con cribado de ENAs negativo, probablemente debido al tratamiento pautado. Los niveles de ferritina subieron a 424 ng/mL [6-320]. La repetición de la IFI en triple tejido de rata reflejó disminución de Ac anti-músculo liso (SMA) a título 1/40.

Secundario al tratamiento con corticoides, la paciente sufrió hipercolesterolemia hasta 352 mg/dL [118-226] y debutó con diabetes. Con la intención de reducir las dosis de corticoides, se decidió pautar metotrexato (MTX) 20mg/semanal e inmunoglobulina intravenosa (IgIV) 70 g como soporte. Sin embargo, al 3º día sufrió un aumento significativo de transaminasas (AST 1457 U/L [5-40] y ALT 2922 U/L [0-31]) así como de ferritina 9700 ng/mL [6-320], descenso de plaquetas 11000/microlitro [120000-150000], fibrinógeno 153 mg/dL [200-350] e hipoalbuminemia 3.5 g/dL [3.9-4.9]. Con juicio clínico de síndrome de activación macrofágica, se suspendió el MTX y se reiniciaron los pulsos de MP 1g/24h e IgIV 70 gr. Posteriormente se cambió a prednisona oral 60 mg y se adicionaron 5 mg/kg/día de ciclosporina A, continuando con 200 mg de hidroxiclороquina, hasta conseguir control clínico de la paciente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Otras miopatías inflamatorias idiopáticas.
- Hepatitis autoinmune tipo 1 con Ac anti-SMA positivos.
- Otras causas de linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) secundaria (síndromes linfoproliferativos, infecciones por virus o *Leishmania*) y LHH primaria.

JUICIO CLÍNICO

- Dermatomiositis Juvenil MDA5 positiva.
- Síndrome de activación macrofágica secundaria a tratamiento inmunosupresor.

COMENTARIO FINAL

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es la miopatía inflamatoria más común en niños y adolescentes, estimando una incidencia de 2-4 por millón y más frecuente en mujeres (1). Igual que en la DM del adulto, clínicamente hay debilidad muscular proximal simétrica y lesiones cutáneas patognomónicas como las pápulas de Gottron y el eritema en heliotropo (2). Analíticamente, resultan de gran utilidad la medición de enzimas musculares, que suelen estar elevadas salvo en las formas amiopáticas, y los anticuerpos (Ac) específicos de miositis, que aparecen hasta en el 60% de las formas juveniles (3).

La DMJ con Ac anti-MDA5 representa el 6-12% de los casos en Europa, y suelen estar asociados a formas amiopáticas. Clínicamente suelen presentar mayor frecuencia de síntomas constitucionales y artritis, que suele ser simétrica, de pequeñas articulaciones y asociadas a rigidez matutina, afectación muscular intermedia y alteraciones cutáneas como pápulas palmares y úlceras cutáneas. Así mismo, se ha reportado un mayor riesgo de progresión a enfermedad pulmonar intersticial (EPI) rápidamente progresiva, y especialmente pacientes con Ac anti-MDA5 y anti-Ro52 coexistentes, requiriendo un estrecho seguimiento por su peor pronóstico añadido (4). Los niveles de ferritina también resultan útiles como reflejo de la actividad o respuesta a la terapia (5).

En el diagnóstico diferencial analítico es importante tener en cuenta que en las miopatías suele elevarse la enzima muscular más específica, la CPK, salvo en las formas amiopáticas, pero de forma concomitante también las transaminasas AST y ALT, así como la LDH, reflejo de la destrucción muscular. La elevación concomitante de transaminasas debe ser evaluada junto a los niveles de GGT, una enzima normal en afectación muscular, para hacer un correcto diagnóstico diferencial con las hepatopatías. En el caso de nuestra paciente, la clínica y la presencia de Ac anti-MDA5 orientan hacia DMJ, pero la elevación concomitante de transaminasas y GGT nos advierte de que existe daño hepático. La IFI en triple tejido de rata evidencia la presencia de Ac anti-SMA, asociados a hepatitis autoinmune tipo 1, siempre y cuando se excluya una posible causa infecciosa viral y la biopsia hepática sea compatible (6). La paciente no muestra clínica de afectación hepática, que junto a la falta de especificidad de los anti-SMA testados por IFI sobre triple tejido de rata, la negatividad de la F-actina y el empeoramiento brusco de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con corticoides, permitiría descartar el diagnóstico de hepatitis autoinmune. Existen estudios en pacientes con procesos de destrucción tisular como las miopatías, en los que, por liberación de proteínas propias contráctiles, se produce formación de autoanticuerpos transitoria, en este caso Ac anti-

SMA (7). Por otro lado, la paciente desarrolló un síndrome de activación macrofágica secundario al tratamiento inmunosupresor aplicado, una entidad rara que pertenece al grupo de linfocitosis hemofagocíticas (LHH) en la que se produce una activación descontrolada del sistema inmunitario. Existen formas primarias (causadas por mutaciones genéticas), y secundarias desencadenadas por fármacos, tumores malignos, infecciones o enfermedades reumáticas. El cuadro analítico con trombocitopenia, hipertransaminasemia e hipoalbuminemia moderada, así como coagulopatía con hipofibrinogenemia, son marcadores útiles para su diagnóstico, que será determinante, así como la rápida instauración del tratamiento, para evitar un desenlace fatal (8).

El tratamiento precoz con corticoides e inmunosupresores, así como el seguimiento estrecho de la paciente con los niveles de ferritina y Ac anti-MDA5 serán clave para predecir una posible progresión hacia enfermedad pulmonar intersticial potencialmente mortal asociada a su dermatomiositis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horn S, *et al.* (2022). "Myositis-specific autoantibodies and their associated phenotypes in juvenile dermatomyositis: data from a German cohort". *Clin. Exp. Rheumatol.* **40**:433–42.
2. Tansley SL, *et al.* (2017). "Autoantibodies in juvenile-onset myositis: Their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort". *J. Autoimmun.* **84**:55–64.
3. Tansley SL, *et al.* (2014). "Anti-MDA5 autoantibodies in juvenile dermatomyositis identify a distinct clinical phenotype: a prospective cohort study". *Arthritis Res. Ther.* **16**: R138.
4. Nombel A, Fabien N y Coutant F. (2021). "Dermatomyositis With Anti-MDA5 Antibodies: Bioclinical Features, Pathogenesis and Emerging Therapies". *Front. Immunol.* **12**:773352.
5. Osawa T, *et al.* (2018). "The Serum Ferritin Level Is Associated with the Treatment Responsivity for Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease with Amyopathic Dermatomyositis, Irrespective of the Anti-MDA5 Antibody Level". *Intern. Med.* **57**:387–91.
6. Peña-Vélez R, Almanza-Miranda E. (2017). "Hepatitis autoinmune en la edad pediátrica". *Bol. Med. Hosp. Inf. Mex.* **74**:324–33.
7. Molera Busoms C, Álvarez Beltrán M, Infante Pina D, Dapena Díaz JL. (2014). "Anticuerpos antimúsculo liso sin hepatitis autoinmune". *Anal. Ped.* **81**:48–49.
8. Núñez Cuadros E, Galindo Zavala R, Díaz-Cordovés Rego G. (2020). "Síndrome de activación macrofágica". *Protoc diagn ter pediatr.* **2**:89-100.



Figura 1. Pápulas de Gottron en pies (A) y manos (B) y alteraciones de los capilares periungueales mediante capillaroscopio manual (C).

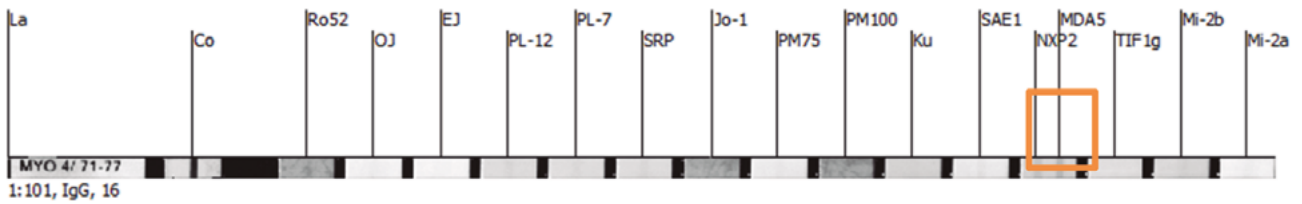


Figura 2. Inmunoblot de anticuerpos específicos y asociados a miositis. Se observa positividad para anticuerpos anti-MDA5.

2.- Nº 2

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA COMO MANIFESTACIÓN DE DEBUT EN UNA VASCULITIS ASOCIADA A ANCA: PAPEL DE LOS ANCA EN EL CRIBADO DE LA EPID

Arnaldos-Pérez, Cristina¹; Pérez-Isidro, Albert²; García-Gargallo, Adrià³; Viñas, Odette⁴; Prieto-González, Sergio⁵; Ruiz-Ortiz, Estíbaliz⁶.

1. *Médico Residente, 2º año. Servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*

2. *Biólogo. Estudiante Pre-Doctoral. Servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*

3. *Médico Residente, 2º año. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*

4. *Licenciada en Medicina. FEA. Servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*

5. *Doctor en Medicina. FEA. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*

6. *Doctora en Biología. FEA. Servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*

Autor de correspondencia: Sergio Prieto-González. sprieto@clinic.cat

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 82 años derivada a consulta de Neumología para estudio de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). Presentaba un cuadro de tos seca persistente y disnea a muy grandes esfuerzos (mMRC1) de años de evolución. Se realizó una radiografía de tórax que mostró un patrón intersticial, así como una TC de tórax que objetivó una EPID con patrón de neumonía intersticial usual (NIU). En la visita, en reposo, estaba asintomática y sin síntomas pulmonares o sistémicos.

Sin antecedentes familiares de interés, con hipertensión, diabetes tipo 2, hipotiroidismo, adenocarcinoma de endometrio tratado con cirugía y radioterapia como antecedentes personales. Además, estaba en tratamiento con losartán, metformina, levotiroxina e hidroclorotiazida. La paciente era ama de casa, independiente para las actividades básicas de la vida diaria (índice Barthel: 100), no fumadora y sin alergias respiratorias. Vivía en una finca antigua, sin humedades, con nidos de palomas desde hacía 40 años, había tenido un periquito durante 3 años hacía 39 años, tenía libros antiguos y una plancha de vapor con poco uso.

EXPLORACIÓN FÍSICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Para el estudio de EPID se solicitó una analítica completa, que mostró una función renal normal y elevación moderada de la VSG. En el estudio de autoinmunidad (**Tabla 1**) destacaba presencia de anticuerpos (Ac) anti-mieloperoxidasa (MPO) y anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) con patrón perinuclear, anti-Ro52 y precipitinas (**Tabla 2**). La TC de alta resolución (TACAR) confirmó el patrón de NIU, con patrón reticular subpleural, bronquiectasias de tracción y áreas en vidrio deslustrado. La prueba de función respiratoria (PFR) evidenció una FVC 84%, TLC 67%, DLCo 42% y KCO 73%. Una EMG descartó neuropatía periférica y el estudio de orina no evidenció hematuria ni proteinuria.

Se orientó el caso como una EPID fibrótica (patrón de NIU) asociada a una posible vasculitis ANCA-MPO. Por ello, la paciente fue derivada al Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

En la anamnesis dirigida realizada por dicho Servicio, la paciente únicamente refirió xeroftalmia sin xerostomía. En la exploración se detectó la presencia de crepitantes tipo “velcro” bilaterales en tercios inferiores en la auscultación.

En una nueva PFR los parámetros se encontraban estables, por lo que dado el buen estado de la paciente y que la clínica de disnea de esfuerzo era de varios años de evolución, se decidió no pautar tratamiento y realizar control evolutivo —renal y pulmonar, principalmente— mientras no hubiera empeoramiento clínico o funcional.

A pesar de que las PFR se mantuvieron estables, a los 8 meses del diagnóstico se detectó compromiso renal, con deterioro de la función renal, microhematuria y proteinuria, por lo que se realizó una biopsia renal que confirmó la presencia de una glomerulonefritis pauciinmune compatible con una forma asociada a ANCA tipo mixta. Por ello, se administró tratamiento de inducción con bolus de metilprednisolona y ciclosfamida endovenosa (6 ciclos), con buena respuesta. Actualmente sigue tratamiento de mantenimiento con azatioprina y dosis bajas de prednisona, está en situación de remisión mantenida

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dada la disnea de esfuerzo y el patrón de NIU en el TACAR:

- Neumonitis por hipersensibilidad.
- Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI).
- Toxicidad farmacológica.
- Enfermedad Autoinmune Sistémica (EAS):
 - o ANCA:
 - Poliangeítis microscópica (PAM).
 - o Síndrome de Sjögren.

JUICIO CLÍNICO

Neumopatía intersticial asociada a vasculitis ANCA-MPO tipo poliangeítis microscópica.

COMENTARIO FINAL

Los ANCA son autoanticuerpos dirigidos principalmente frente a antígenos localizados en los gránulos citoplasmáticos de los neutrófilos siendo la MPO y la proteinasa 3 (PR3) sus principales dianas (3,4). Las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) son un grupo de vasculitis sistémicas que predominantemente afectan a pequeños vasos. Incluyen tres síndromes: granulomatosis con poliangeítis (GPA), poliangeítis microscópica (PAM), y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GPEA) (3,6).

Clínicamente, pueden afectar a varios órganos y sistemas, incluyendo pulmones, riñones, piel y sistema nervioso. Estas manifestaciones dependen de los vasos implicados, siendo pulmón y riñón los órganos más comúnmente afectados. La afectación respiratoria puede causar desde rinitis o sinusitis hasta tos, hemoptisis o disnea. La afectación renal, puede ser la única manifestación y presentarse con alteración de la función renal, hematuria y/o proteinuria. A nivel neurológico, la manifestación más característica es la mononeuritis múltiple, mientras que a nivel cutáneo es la púrpura palpable. Otros hallazgos menos comunes incluirían la miocarditis y la colitis. Además, también aparecen con frecuencia signos y síntomas de inflamación sistémica como disnea, fiebre, pérdida de peso, artralgias y mialgias (1).

La afectación pulmonar es frecuente en pacientes con VAA. La prevalencia de EPID es de hasta un 23% y un 45% en pacientes con GPA y PAM, respectivamente (3,6) siendo el patrón radiológico de NIU el más frecuente en ambas entidades. La EPID puede detectarse antes (lo menos frecuente), durante o tras el diagnóstico sistémico de la vasculitis. Los Ac anti-MPO constituyen el tipo de ANCA más frecuente en pacientes con una presentación inicial de neumonía intersticial con una prevalencia del 4-36%, mientras que los anti-PR3 están presentes en el 2-4% de los casos. Se ha descrito la positividad de ANCA en el 10% de pacientes con FPI, y también que el 25-33% de pacientes con FPI con anti-MPO acaban desarrollando manifestaciones de vasculitis en un periodo medio de 18 meses. La duda reside en si podemos poner la etiqueta de FPI a un paciente con ANCA, cuando un porcentaje no desdeñable de pacientes acaban desarrollando una enfermedad sistémica con un diagnóstico inequívoco de vasculitis (3).

En las guías para el diagnóstico de FPI, se recomienda realizar una historia clínica detallada sobre la medicación que recibe el paciente y la exposición ambiental en casa, trabajo u otros lugares frecuentados para excluir causas potenciales de EPID. A nivel serológico, sugieren excluir enfermedades autoinmunitarias sistémicas (EAS), sin embargo, no incluyen sistemáticamente la detección de ANCA, por lo que normalmente no se determinan como parte del algoritmo diagnóstico de NIU (3,5). Además, los ANCA tampoco han sido incluidos en los criterios de neumonía intersticial con características autoinmunes ya que se considera que están asociados con vasculitis más que con el espectro de enfermedades EAS-EPID (2).

Dado que la positividad de los ANCA en pacientes con NIU tiene implicaciones pronósticas, incluyendo el riesgo de desarrollar VAA en el futuro, así como terapéuticas por la consideración del uso de inmunosupresores en el momento adecuado, en nuestro centro los ANCA se incluyen en el estudio inicial de EPID (3). En este caso, su inclusión permitió un seguimiento de la función renal en la paciente, pudiendo detectar de manera precoz el fallo en la función renal y administrar el correspondiente tratamiento.

La EPID en presencia de VAA se ha asociado con un peor pronóstico, una afectación de la calidad de vida de los pacientes y un aumento de la mortalidad (3). Por lo que recomendamos la inclusión de la determinación de los ANCA en la evaluación inicial del paciente con sospecha de EPID para facilitar la identificación y tratamiento precoz de la VAA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Almaani S et al. (2021). "ANCA-Associated Vasculitis: An Update"*J. Clin. Med.***10(7)**: 1446.
2. Fischer A et al. (2015). "An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: Interstitial pneumonia with autoimmune features"*Eur. Respir. J.***46(4)**: 976-987.

3. Kadura S y Raghu G. (2021). "Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated interstitial lung disease: A review"*Eur. Respir. Rev.***30**: 210123.
4. Nakazawa D et al. (2019). "Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis"*Nat. Rev. Rheumatol.***15(2)**: 91-101.
5. Raghu G et al. (2018). "Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline"*Am. J. Respir. Crit. Care Med.***198(5)**: 44-68.
6. Sebastiani M et al. (2020). "Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis"*Clin. Exp. Rheumatol.***38(2)**: 221-231.

Tabla 1: Analítica de autoinmunidad.

Técnica	Ac anti-	Resultado
Inmunofluorescencia indirecta sobre HEP-2 (INOVA; dilución de cribado 1:40)	Nucleares (título; patrón)	80; AC-1, AC-10
	Citoplasmáticos (título; patrón)	80; AC-21
Inmunofluorescencia indirecta sobre Triple Tejido de Rata (INOVA; dilución de cribado 1:40)	Nucleares (título; patrón)	320; Homogéneo
	Célula Parietal Gástrica (título)	80
	Resto (LKM, AMA, LC1, ML)	NEG
Quimioluminiscencia (INOVA)	dsDNA, Ro60/SSA, La/SSB, U1-RNP, Sm, Scl70, Jo1 [<20 CU]	NEG
ELISA (INOVA) (Palex)	RNA Polimerasa III [<20 U/mL]	NEG
	Ro52 [<15 U/ml]	15,3 U/mL
Dot-Blot (Euroimmun)	Ro52 [<15]	82+++
	OJ, EJ, PL12, PL7, SRP, Jo-1, PM-Scl75, PM-Scl100, Ku y Mi2 [<15]	NEG
Turbidimetría (Siemens)	Factor Reumatoide [<25 U/mL]	NEG
Quimioluminiscencia (INOVA)	CCP [<20 CU]	NEG
Inmunofluorescencia indirecta sobre neutrófilos fijados con etanol (INOVA; dilución de cribado 1:10)	Citoplasma de Neutrófilo	Positivo patrón Perinuclear
Quimioluminiscencia (INOVA)	Mieloperoxidasa (MPO) [$<19,9$ CU]	581,7 CU
	Proteína 3 (PR3) [$<19,9$ CU]	$<2,30$ CU

Tabla 2: Estudio de precipitinas

Técnica	Ac IgG frente a	Resultado*
Fluoro-Enzimo-inmunoensayo (Thermo Scientific)	Paloma mezcla (mg/L)	17,3 mg/L
	Cladosporium Herbarum (mg/L)	55,8 mg/L
	Penicillium ssp (mg/L)	55,3 mg/L
	Aspergillus fumigatus (mg/L)	57,1 mg/L
	Resto (Periquito, Loro mezcla, Proteínas séricas paloma, Micropolyspora faeni, Thermoactinomyces vulgaris, Stachybotrys atra, Candida albicans, Alternaria alternata)	NEG

* A pesar de que no existen valores de referencia establecidos, el comité de intersticiales de nuestro centro, según su experiencia, considera relevantes valores >10 mg/L en aves y >30 mg/L en hongos.

3.- Nº 4

POLIRRADICULOPATÍA PARANEOPLÁSICA.

Pérez Orosa, Javier Enrique¹; González Arribas, Guillermo²; Rojo Amigo, Ricardo³; Torío Gómez, Silvina⁴.

1. Grado en Medicina, MIR 1 Inmunología Clínica, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña.
2. Grado en Medicina, MIR 3 Reumatología, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña.
3. F.E.A Inmunología, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña.
4. F.E.A. Inmunología, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña.

Autor de correspondencia: Javier Enrique Pérez Orosa. javier.enrique.perez.rosa@sergas.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 69 años con antecedentes personales de ex-fumador, dislipemia, lumbalgia crónica de características mecánicas y síndrome de túnel carpiano. Es independiente para las actividades básicas de la vida diaria y, como tratamiento habitual, refiere Atorvastatina y Lormetazepam.

Acude a Urgencias por cuadro caracterizado por debilidad de miembros inferiores (MMII) progresiva, de una semana de evolución, con dificultad para la marcha y algunas caídas. No muestra pérdida de sensibilidad ni parestesias. Dudosa hiperalgesia al frío. No presenta fiebre ni reporta pérdida de control esfinteriano, fotofobia, cefalea, náuseas ni clínica infecciosa a ningún nivel. Ingresa para estudio.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

A la exploración física general sólo destacaba una leve taquicardia de 103 latidos por minuto y hematomas en ambas rodillas que el paciente adjudica a las caídas. La exploración neurológica dirigida reveló una bipedestación dificultosa que imposibilita la marcha, con actitud en retropulsión, claudicación de extremidades inferiores antes de los cinco segundos, paraparesia proximal bilateral con afectación para la flexión de la cadera y extensión de la rodilla con dudosa hipopalestesia distal. Reflejos rotulianos abolidos y aquíleos presentes. No presenta dismetrías.

Analíticamente sólo destacaba una velocidad de sedimentación globular de 70mm/h. El análisis de orina anodino y las serologías infecciosas típicas y atípicas resultaron negativas. El análisis del líquido cefalorraquídeo presentaba una pleocitosis de predominio linfocitario con mínimo consumo de glucosa y un panel Film-Array negativo para meningitis y encefalitis infecciosa.

La tomografía computarizada (TC) craneal urgente no reveló anomalías agudas intracraneales. Una resonancia magnética (RM) cerebro-medular evidenció mínimos infartos crónicos de ganglios basales y leucoaraisosis paraventricular. La TC lumbar mostraba acuñamiento anterior de L4 y estenosis foraminal bilateral de L4-L5. En placa de tórax se informa una imagen nodular subcentimétrica anterior proyectada sobre el tercer arco costal derecho. Una TC toracoabdominopélvica evidencia múltiples adenopatías mediastínicas pequeñas informadas como de probable origen reactivo. No se identifica patología en parénquima pulmonar.

El electrocardiograma (ECG) mostró un ritmo sinusal a 109 lpm, sin otras alteraciones. Se realizó también un Electromiograma (EMG) que reveló datos compatibles con polineuropatía sensitivo-motora de predominio sensitivo y desmielinizante de grado leve-moderado.

El paciente ingresa con diagnóstico de polirradiculoneuropatía a estudio y se inicia tratamiento empírico con Ceftriaxona (2g/24h) e Inmunoglobulinas (30g/5días). Se realiza tomografía por emisión de positrones (PET) que evidenció nódulo pulmonar de 13mm parahiliar anterior izquierdo sugestivo de malignidad.

Estudio inmunológico: Se informaron anticuerpos anti-gangliósidos (Inmunoblot) negativos y panel de anticuerpos de superficie neuronal (IFI-CBA) negativos. La IFI Hep-2 mostraba un patrón citoplasmático moteado fino al 1/320 sin especificidad relevante detectable. Finalmente, el perfil de anticuerpos de síndromes neurológicos paraneoplásicos detectaba una triple e intensa positividad frente a ZIC4, SOX1 y CV2.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante diagnóstico clínico de polirradiculopatía aguda sensitivo-motora, cabría plantear en un diagnóstico diferencial etiológico como primera posibilidad el autoinmune, por la disociación albúmina-citológica del LCR, menos probable un síndrome de Guillain-Barré por la pleocitosis y la hiperproteínorraquia; la segunda posibilidad es la infecciosa por consumo de glucosa y pleocitosis (enfermedad de Lyme, TB, Listeriosis, etc.); por último, una carcinomatosis meníngea.

JUICIO CLÍNICO

Polirradiculopatía aguda, sensitivo-motora, con probable origen paraneoplásico y positividad triple SOX1, CV2, ZIC4.

COMENTARIO FINAL

Al momento del ingreso se inició tratamiento empírico con Ceftriaxona (2g/24h) e Inmunoglobulina intravenosa (30g/día/5días por dos ciclos). El paciente mostró una evolución tórpida respecto a las manifestaciones neurológicas a pesar del tratamiento inmunomodulador. Durante la hospitalización el paciente presentó alodinia en planta de pies bilateral, por lo que se añadió pauta de Pregabalina a dosis bajas, y una infección por *C. difficile* grave, que fue tratada con Metronidazol y Fidaxomicina. Al cierre de este reporte el paciente continúa ingresado a la espera de estudios adicionales del posible proceso oncológico de base.

La triple positividad ZIC4, CV2, SOX1 ha sido reportada en la literatura en un solo caso, tras tratamiento con el anti PD-L1 Durvalumab, en un paciente con carcinoma microcítico de pulmón¹. En los casos positivos para CV2 y SOX1 predominan las manifestaciones de polineuropatía periférica, mientras que la positividad ZIC4 está más relacionada con degeneración cerebelosa y encefalomielitis². Nuevas recomendaciones advierten sobre los fenotipos inmunológicos de alto riesgo entre los que se incluye la polineuropatía aguda de predominio sensitivo. CV2 y SOX1 se encuentran entre los anticuerpos de alto riesgo con >70% de asociación con neoplasia subyacente³. El tratamiento de los síndromes neurológicos paraneoplásicos está basado mayoritariamente en consenso de expertos, siendo de primera línea los corticosteroides, las inmunoglobulinas y la plasmaféresis⁴.

Con respecto a la metodología de detección de los autoanticuerpos onconeurales y la posible inespecificidad observada en ciertos ensayos de Inmunoblot, se tuvieron en cuenta para validar los resultados tanto el contexto clínico, como la coherencia entre sí de las especificidades y la intensa positividad de estas. Como ya se ha comentado en otras ocasiones, en ausencia de clínica sugestiva o débil señal del Inmunoblot es aconsejable comprobar los resultados por otra técnica como la inmunohistoquímica, antes de emitir informe de paraneoplásicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang L *et al.* (2021). *Paraneoplastic myelitis associated with durvalumab treatment for extensive-stage small cell lung cancer*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8763935> [30/04/2022].
2. Carrasco A *et al.* (2014). *Identificación y utilidad clínica de los anticuerpos antineuronales*. <https://www.elsevier.es/es-revista-inmunologia-322-articulo-identificacion-utilidad-clinica-anticuerpos-antineuronales-S021396261400047X> [05/05/2022].
3. Graus F *et al.* (2021). *Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8237398/> [05/05/2022].
4. Devine MF *et al.* (2021). *Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7970694> [01/05/2022].

4.- Nº 5

ANTICUERPOS ANTI Ma1 Y GAD65: SEGUIMIENTO DE CEREBELOPATÍA AUTOINMUNE

García-Jiménez, Sandra¹; Gil-Etayo, Francisco Javier^{1*}; Cabrera-Marante, Oscar²; Gonzalo Martínez, Juan Francisco³; Paz-Artal, Estela²; Posada, Ignacio J.³; Serrano, Antonio².

1. *Biólogo Residente, Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España*

2. *Médico Adjunto, Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España*

3. *Médico Adjunto, Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España*

***Autor de correspondencia:** Francisco Javier Gil Etayo, Javier.gil.etayo@gmail.com

DESCRIPCIÓN

Mujer, 69 años, natural de Cuba, con antecedentes de diabetes, hipertensión arterial e hipotiroidismo primario autoinmune en tratamiento sustitutivo. Refiere episodio de diplopía (2003) con cuadro de inestabilidad que limita la bipedestación y marcha atáxica con dolor (2007). Acude a nuestro centro en 2011 por alteraciones visuales: oscilopsia con exoforia ojo derecho, borrosidad, sensación de inestabilidad sin giro de objetos que ha ido empeorando hasta limitar caminar de forma autónoma. Refiere problemas con habla y escritura. Comenta también dolor en hombros, región costal y espalda. Niega visión doble, pérdida de fuerza, sensibilidad y conocimiento, cefalea, náuseas/vómitos u otros síntomas asociados. Ingresa para estudio de cerebelopatía progresiva con marcha rígida.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración física: Tensión arterial 159/104 mmHg. Frecuencia cardiaca 90 lpm. Eupneica en reposo. Lenguaje normal. Limitación motora y dolor en miembro superior derecho. Marcha envarada, bipedestación imposible sin apoyo. No parkinsonismo, disautonomía, hipocinesia, desprendimiento de retina regmatógeno, alteraciones cognitivas, pérdidas de conocimiento, disartria, disfagia, temblor ni otros movimientos anormales. Nistagmo vertical con limitación en músculos oblicuos derechos superior e inferior.

RMN: Imágenes hiperseñal bien definidas y dispersas a nivel de sustancia blanca periventricular y porción anterior del mesencéfalo, asociado a previa lesión vascular de pequeño vaso aparentemente sin relación con la cerebelopatía subyacente. Marcada atrofia pancerebelosa del vértex.

TAC T-A-P, ECM y EEG: Normales.

Estudio molecular: Estudio para SCA 1, 2, 3, 6, 7, DRPLA, X-frágil y Friedreich normales.

Estudio microbiológico: Serología negativa para VIH, VHB, VHC, *Borrelia* spp., *Toxoplasma* y *Mycoplasma*. Test Rosa de Bengala negativo, test treponémico negativo. Serología positiva para VEB, VVZ y CMV. Cultivo para micobacterias y Gram+ en LCR negativo.

Estudio bioquímico: Hiperglucemia mantenida y tratada. Glucosuria y hemoglobina glicada elevada. Vitamina B12 y E normales. Marcadores tumorales negativos (AFP, CEA, Ca 15.3, Ca 125, Ca 19.9, NSE). Cociente de albú-

mina normal. Bandas oligoclonales positivas en LCR y negativas en suero. Índice de IgG en LCR normal. Resto de bioquímica general normal

Estudio autoinmune: ANA multiplex negativo. Anticuerpos anti-GAD65 positivos a lo largo de los años. Anticuerpos anti-transportador de Zinc 8 negativos. Anticuerpos anti-factor intrínseco. Anticuerpos anti-peroxidasa positivos. Anticuerpos anti-transglutaminasa negativos. Anticuerpos onconeuronales Hu, Yo, Ri, CV2, GAD65, anffisina, Ma2 y SOX1 negativos y Ma1 positivo (febrero 2022). En laboratorios externos: Anticuerpos anti-GAD-65 en suero y LCR positivos, anticuerpos onconeuronales negativos (Hu, Yo, Ri, CV2, GAD65, anffisina, SOX1, Ma2, titina, recoverina y Tr). Anticuerpos anti-neuropilo negativos (NMDA-R, AMPA-R, CASPR-2, GABA_B-R, DPPX y LGI-1) (*Hospital Clínic de Barcelona*). Anticuerpos anti-gangliósidos negativos (*Hospital Sant Creu y Sant Pau*).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedad vascular: Se descarta tras estudio de imagen por resonancia magnética.

Enfermedad toxicometabólica y/o infecciosa: Descartados mediante estudios bioquímicos y microbiológicos.

Enfermedad degenerativa: Se descarta origen degenerativo esporádico o familiar tras exploración y estudio molecular.

Enfermedad neurogluten: Ausencia de criterios de enfermedad celíaca.

JUICIO CLÍNICO

Cerebelopatía autoinmune con diagnóstico inicial de Síndrome de Persona Rígida.

Descartadas todas las posibles causas dentro del diagnóstico diferencial se sospechó un origen autoinmune/inflamatorio. Por ello se solicitó el estudio de anticuerpos anti-GAD65 relacionados con Síndrome de Persona Rígida, siendo positivos en suero y LCR y se inicia tratamiento inmunosupresor. Ante la ausencia de mejoría en la clínica neurológica la paciente recibe durante su evolución esteroides, azatioprina, IGIV y plasmaféresis. 3 meses después del diagnóstico de cerebelopatía asociada a anti-GAD65 y tratamiento con corticoides a altas dosis acude a Urgencias con hiperglucemia, tratada desde entonces con insulino terapia y metformina consiguiendo adecuado control glucémico. Tras 10 años sin mejoría se solicita nuevo estudio de autoinmunidad.

Mientras que los niveles de anticuerpos anti-GAD65 se mantienen elevados similares a los obtenidos en controles previos (técnica de ELISA), destaca la ausencia de reactividad de los mismos en Dot blot de antígenos intracelulares, donde se observa la presencia de anticuerpos anti-Ma1.

COMENTARIO FINAL

Los síndromes paraneoplásicos son un conjunto de enfermedades autoinmunes con cuadro clínico neurológico asociados a tumor pudiendo debutar antes del diagnóstico oncológico (1, 2). Los anticuerpos onconeuronales son marcadores de estos síndromes que reaccionan contra antígenos intracelulares neuronales expresados en tumores. El daño neuronal irreversible producido es mediado por linfocitos TCD8+, posible causa de la baja respuesta a la

inmunoterapia con respecto a los anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal, como podría ocurrir con la paciente (2-4).

La familia de proteínas Ma presenta dos isoformas: Ma1 y Ma2. Mientras que la clínica ligada a anticuerpos onconeuronales anti-Ma2 se orienta a una encefalitis límbica asociada a cáncer testicular germinal, anti-Ma1 se relaciona con clínica generalizada y cánceres microcítico de pulmón, testicular, ovárico, mama, vejiga etc. A pesar de los pocos casos conocidos de pacientes con anti-Ma1, varias manifestaciones asociadas coinciden: síndrome pancerebeloso con atrofia cerebello-mesencefálica con afectación vermiana, alteraciones oculares (nistagmo, diplopía y oscilopsia), marcada hipersensibilidad temporal, diencefálica y del tronco espinal y presencia de bandas oligoclonales en LCR (1, 3-7).

La clínica de nuestra paciente se asemeja más a un síndrome paraneoplásico asociado a anticuerpos anti-Ma1 que a anti-GAD65 asociado al síndrome de persona rígida, con actividad motora continua y rigidez. GAD65 se encuentra en páncreas, y SNC junto a su isoforma GAD67. Anticuerpos anti-GAD65 se asocian con diabetes mellitus I o síndrome poliendocrino autoinmune I, entre otros. Suelen aparecer unas semanas antes del debut de la diabetes para desaparecer pocos meses después, no obstante, en algunas personas pueden mantenerse positivos a títulos bajos por largos periodos de tiempo (8, 9). Los anticuerpos anti-GAD65 relacionados con endocrinopatías reconocen epítomos conformacionales mientras que los asociados al síndrome paraneoplásico reconocen epítomos lineales (10). Las diferentes preparaciones de los antígenos en kits diagnósticos optimizados para un mejor reconocimiento de los autoanticuerpos en procesos neurológicos (Dot blot) explicaría por qué el suero de la paciente no presentó reactividad frente a GAD65 por Dot blot, mientras los niveles de anticuerpos evaluados por un kit de ELISA optimizado para diabetes autoinmune fueron muy elevados. La ataxia cerebelosa inmunomediada de la paciente anteriormente asociada a anticuerpos anti-GAD65 se reformula como asociada a anti-Ma1. Por ello, se debería valorar la búsqueda de neoplasias de pulmón, genitourinarias y de mama asociadas a estos anticuerpos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortega Suero G, Sola-Valls N, Escudero D, Saiz A, Graus F. Anti-Ma and anti-Ma2-associated paraneoplastic neurological syndromes. *Neurologia (Engl Ed)*. 2018;33(1):18-27.
2. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):535-48.
3. Hoftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Oncol*. 2015;27(6):489-95.
4. Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, Schueller M, Krumbholz M, Koenig F, et al. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: 22 newly diagnosed patients and review of previous cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(7):767-73.
5. Dalmau J, Gultekin SH, Voltz R, Hoard R, DesChamps T, Balmaceda C, et al. Ma1, a novel neuron- and testis-specific protein, is recognized by the serum of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Brain*. 1999 ; 122 (Pt 1) :27-39.
6. Sanchez-Roy R, Pareja-Martinez A, Valero C, Perla C, Villarroya T, Bonet M, et al. [Cerebellar degeneration associated with anti-Tr antibodies without Hodgkin's disease. Four years follow-up]. *Neurologia*.

2004;19(8):456-9.

7. Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau J. Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol.* 2001;50(3):339-48.
8. Borg H, Gottsäter A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-Year Prospective Study of the Relationship Between Islet Antibodies and β -Cell Function At and After the Diagnosis in Patients with Adult-Onset Diabetes. *Diabetes.* 2002;51(6):1754–1762.
9. Tsirogianni A, Pipi E, Soufleros K. Specificity of islet cell autoantibodies and coexistence with other organ specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. *Autoimmunity Reviews.* 2009;8(8): 687-691.
10. Raju R, Foote J, Banga JP, Hall TR, Padoa CJ, Dalakas MC, et al. Analysis of GAD65 autoantibodies in Stiff-Person syndrome patients. *J Immunol.* 2005; 175(11):7755-62.

5.- Nº 6

SÍNDROME DE ISAACS CON ANTICUERPOS ANTI-CASPR2

López Pérez, Juan¹; Zapata Macías, Begoña²; Gallardo García, Alberto³; García Cuesta, Daniel⁴; Sáez Aguiar, Sonia⁵; Rodríguez Hernández, Carmen⁶

1. *Licenciado en Bioquímica. Residente de 3º año de Inmunología. Sección de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*
2. *Licenciada en Medicina. Residente de 3º año de Neurología. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*
3. *Licenciado en Bioquímica. Residente de 2º año de Inmunología. Sección de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
4. *Licenciado en Medicina. FEA de Inmunología. Sección de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*
5. *Licenciada en Medicina. FEA de Neurología. Servicio de Neurología Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*
6. *Doctora en Medicina, FEA de Inmunología Jefa Sección de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*

Autor de correspondencia: Juan López Pérez (juanlopezalbaida@gmail.com). Sección de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. 1ª planta, Hospital Universitario Puerta del Mar. Avenida Ana de Viya, nº 21, CP: 11009, Cádiz.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una paciente de 59 años con antecedentes personales de dislipemia sin tratamiento farmacológico, parálisis braquial obstétrica en la infancia y hernias lumbares no quirúrgicas.

Es valorada en Consulta de Neurología por episodios de contracturas musculares dolorosas de unos 10 años de evolución que se han intensificado en frecuencia en el último año. Afectan principalmente a miembros inferiores y, ocasionalmente, a musculatura del cuello. No asocia pérdida fuerza, mialgias, alteraciones disautonómicas, orinas oscuras, insomnio, ni otra sintomatología destacable.

No alteraciones del desarrollo psicomotor ni torpeza motora durante la infancia o adolescencia.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

EXAMEN FÍSICO:

La paciente mostraba funciones superiores conservadas, sin alteración de pares craneales ni de la motilidad ocular extrínseca. Buen trefismo muscular, sin hipertrofia de pantorrillas ni distrofia de musculatura a ningún nivel. Balance muscular explorado por segmentos musculares 5/5 en escala MRC, a excepción de tríceps izquierdo (4+) y derecho (4+), en probable relación con parálisis braquial obstétrica. El tono muscular estaba conservado global-

mente a excepción de bíceps izquierdo y gastrocnemio interno derecho donde presentaba hipertonia leve. No clara rigidez ni espasticidad. No presentaba alteraciones de la sensibilidad táctil superficial ni propioceptiva; tampoco alteraciones de semiología cerebelosa. Reflejos osteotendinosos 2+ globalmente, aunque algo más vivos en miembros inferiores, con Hoffman negativo y reflejo cutáneo plantar flexor bilateral. Marcha normal, con tándem estable y maniobra de Romberg negativa.

A la inspección el arco del pie es normal, no presenta escápula alada, escoliosis, alteraciones óseas en manos, ni estigmas cutáneos de ningún tipo.

ESTUDIO ANALÍTICO:

El estudio analítico mostró una discreta elevación de creatina quinasa (216 U/L [29-168]) y lactato deshidrogenasa (235 U/L [125-220]); junto con LDL de 167 mg/dl [10-159] y elevación de ferritina (328.7 ng/ml [4.6-204.0]). El resto del estudio realizado, que incluyó hemograma, bioquímica básica, perfil hepático y renal, iones, coagulación, proteinograma, inmunoglobulinas, complemento, sistemático de orina y hormonas fue normal o negativo.

ESTUDIO INMUNOLÓGICO:

En el estudio inmunológico destacó la presencia de anticuerpos (Ac) frente al receptor de superficie neuronal CASPR2 en suero mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) utilizando como sustrato la línea celular EU90 transfectadas (Euroimmun®) (**Figura 1**). El resto de Ac frente a receptores de superficie (NMDAR, GABA_R, LGI1, AMPAR, DPPX) fueron negativos. También resultaron negativos los Ac anti-receptor de acetilcolina (ElisaRSR™), Ac neuronales intracelulares (HuD, Yo, Ri, CV2, Ma1, Ma2, Anfifisina, GAD65, Zic4, PKCy, Recoverina, titina, SOX1, Tr) (immunoblot, Euroimmun®) y para Ac asociados a enfermedad autoinmune sistémica (Ac antinucleares, Ac anti-citoplasma de neutrófilos) (IFI, AESKUSLIDES®).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

La electroneurografía (ENG)- electromiografía (EMG) mostró una conducción nerviosa sensitiva y motora de los nervios explorados en miembros inferiores con valores dentro de la normalidad. Las ondas F desde los tibiales posteriores y peroneales tuvieron latencias mínimas normales. La electromiografía de aguja reveló frecuentes fasciculaciones con predominio en la musculatura distal de los miembros inferiores y en el miembro superior derecho, junto con calambres musculares y mioquimias en la musculatura distal del pie derecho, por lo que se concluyó como sugestivo de una hiperexcitabilidad axonal motora, a valorar según el contexto clínico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los Ac anti-CASPR2 se asocian con patologías neurológicas que pueden afectar:

- Al sistema nervioso central (encefalitis)
- Al sistema nervioso periférico (hiperexcitabilidad del nervio periférico, neuromiotonía adquirida o síndrome de Isaacs).

- A ambos (síndrome de Morvan) (1).

Dada la clínica del paciente, la ausencia de afectación central, la falta de hallazgos característicos de otras entidades neuromusculares concretas y la hiperexcitabilidad axonal motora en el EMG, se considera como más probable el diagnóstico de Síndrome de Isaacs.

JUICIO CLÍNICO

Síndrome de Isaacs con Ac anti-CASPR2.

COMENTARIO FINAL

El síndrome de Isaacs es un raro trastorno autoinmune, de prevalencia desconocida, descrito por primera vez en 1961. Se considera un tipo de síndrome de hiperexcitabilidad del nervio periférico que se caracteriza por una actividad muscular espontánea y continua que origina rigidez muscular generalizada, mioquimia, pseudomiotonía y calambres (2-5). La edad media de aparición se sitúa entre los 40 y 50 años, y su prevalencia es mayor en el sexo masculino en una proporción 2:1 (4,6).

El 38-50% de los pacientes con síndrome de Isaacs presenta Ac frente al complejo de canal de potasio dependiente de voltaje (VGKC), siendo la especificidad más comúnmente detectada frente a CASPR2, y en menor proporción LGI1, si bien en algunos casos también se han detectado Ac frente a proteínas del canal (2,5). La unión de estos Ac provoca el bloqueo de los VGKC, causando un retraso en la repolarización del axón y un aumento en la excitabilidad nerviosa (2,4).

Se ha descrito asociación con miastenia gravis en un 14-21% de pacientes diagnosticados de síndrome de Isaacs (2), así como con otras enfermedades autoinmunes (enfermedad de Addison, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad celíaca, deficiencia de vitamina B12, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes sistémicas (2,6). En consecuencia, resulta imprescindible realizar un estudio de autoinmunidad completo que permita descartar la asociación con cualquiera de las enfermedades mencionadas (2,6).

Los pacientes diagnosticados de síndrome de Isaacs presentan un mayor riesgo de desarrollar neoplasias, sobre todo timoma y cáncer de pulmón de células pequeñas (7). Por ello, es fundamental un cribado de posibles neoplasias en el diagnóstico, y si resultase negativo, sería necesario realizar revisiones periódicas durante 2-3 años (2,6).

En el caso presentado, tras el diagnóstico, se solicitó estudio de despistaje tumoral con tomografía computarizada de tórax-abdomen y analítica. En la TC se encontró una formación nodular pulmonar de dudoso valor patológico, por lo que se solicitó un PET-TAC donde no se encontraron evidencias de proceso neoproliferativo. A pesar de ello, actualmente la paciente tiene programadas revisiones periódicas semestrales.

El síndrome de Isaacs no tiene tratamiento curativo, aunque la mayoría de pacientes suelen responder a tratamiento inmunomodulador y sintomático (7), tal como la carbamazepina, que se instauró en nuestro paciente con buena respuesta clínica. Además, se ha descrito que la cuantificación de los Ac VGKC pueden ser útiles para controlar la progresión de la enfermedad y la respuesta a la terapia inmunológica (2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Montojo MT, et al. (2015); "Clinical spectrum and diagnostic value of antibodies against the potassium channel related protein complex". *Neurologia*.**30**(5):295-301.
2. Ahmed A, Simmons Z. (2015); "Isaacs syndrome: A review". *Muscle Nerve*.**52**(1):5-12.
3. Nakazato T, et al. (2018); "Isaacs syndrome: A slow potassium channelopathy caused by autoantibodies?". *Clin Neurophysiol*.**129**(5):956-958.
4. Huang K, Luo YB, Yang H. (2019); "Autoimmune channelopathies at neuromuscular junction". *Front Neurol*.**10**:516-532.
5. Katirji B. (2019); "Peripheral nerve hyperexcitability". *Handb Clin Neurol*. **161**:281-290.
6. Bashford J, et al. (2021) "Demystifying the spontaneous phenomena of motor hyperexcitability". *Clin Neurophysiol*. **132**(8):1830-44.
7. Sawlani K, Katirji B. (2017) "Peripheral Nerve Hyperexcitability Syndromes". *Continuum (Minneap Minn)*. **23**(5):1437-50.

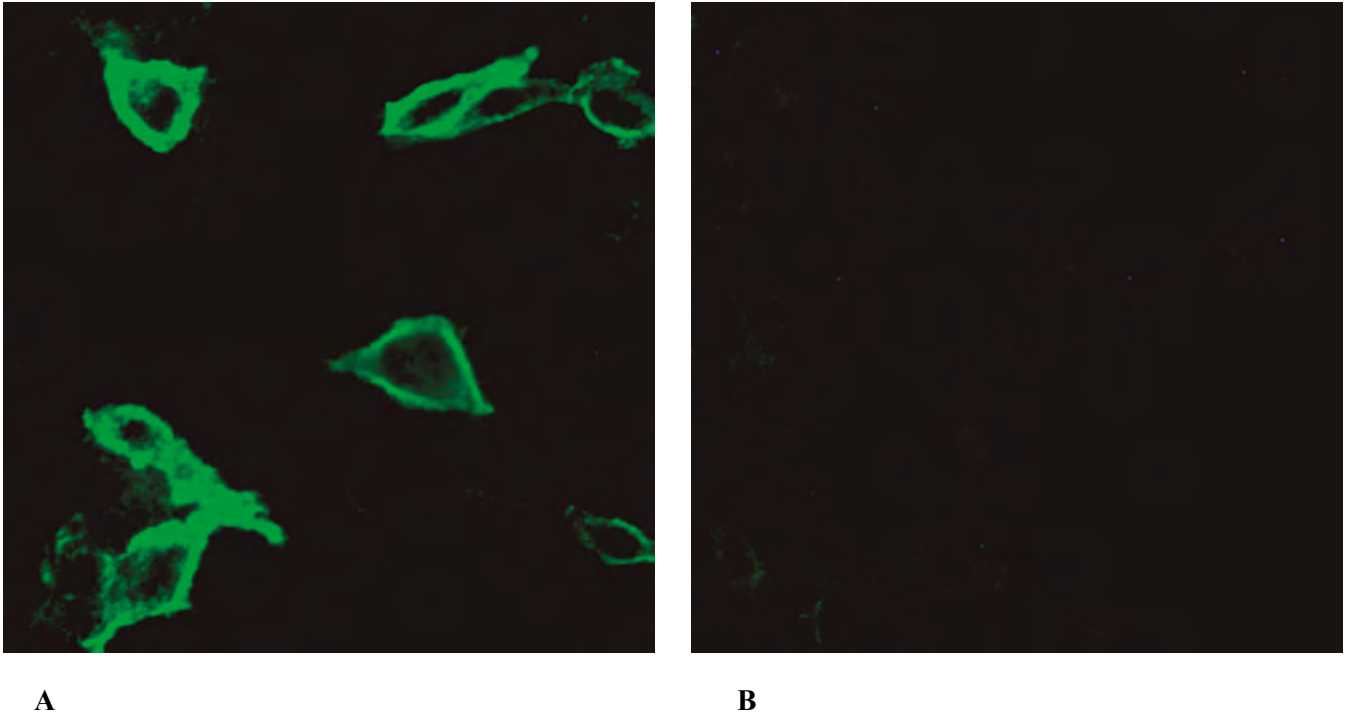


Figura 1. A. Ac anti-CASPR2 mediante IFI sobre células HEK transfectadas con CASPR2 revelado con anti-IgG-FITC en suero de la paciente, dilución 1/10. **B.** Control negativo.

6.- Nº 7

MENINGITIS REUMATOIDE EN PACIENTE CON ARTRALGIAS SEROPOSITIVA PARA FACTOR REUMATOIDE Y ANTICUERPOS ANTI-PÉPTIDO CÍCLICO CITRULINADO

López Martínez, Rocío¹; Rioseras de Bustos, Beatriz²; Granda Méndez, Javier³; Fuentes Castañón, David⁴; Benavente Fernández, Lorena⁵; Mozo Avellaneda, Lourdes⁶

1. *Graduada en Bioquímica. Residente de 4º año de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
2. *Doctora en Biología. Residente de 3º año de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
3. *Licenciado en Medicina. FEA de Servicio de Neurología, Hospital Cabueñes, Gijón.*
4. *Licenciado en Medicina. Especialista de Neurología. Residente de 3º año de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
5. *Doctora en Medicina. FEA de Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
6. *Doctora en Biología. FEA de Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 61 años que acudió a urgencias por dos episodios de incapacidad para emitir lenguaje autolimitados compatibles con ataque isquémico transitorio, por lo que ingresa en Neurología. La paciente estaba a seguimiento por Reumatología por dolor articular y miofascial, fractura de metatarso y fibromialgia, con anticuerpos (Ac) anti-péptido cíclico citrulinado (PCC) y factor reumatoide (FR) positivos, pero sin cumplir criterios de artritis reumatoide (AR).

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la exploración neurológica durante el ingreso, se objetivó disminución de la fluidez verbal, dudosa paresia facial central y cierto comportamiento desinhibido, a modo de risa inadecuada. La paciente no presentaba fiebre y el resto de las constantes vitales, exploración y situación hemodinámica eran normales.

Se realizó un estudio etiológico de patología vascular incluyendo hemograma, bioquímica y coagulación, electrocardiograma y Holter durante 24 horas, radiografía de tórax, ultrasonografía de troncos supra-aráticos y trans-craneal, así como de arteria temporal, tomografía computarizada craneal y resonancia magnética (RM). Todos los resultados fueron normales, salvo elevación de reactantes de fase aguda (PCR 1.3 mg/dL [0-0.5 mg/mL] y VSG (72 mm/h, [0-20 mm/h]), ya presente en analíticas anteriores al episodio neurológico, y el hallazgo en RM de una alteración difusa de la señal de los surcos de la convexidad bilateral con restricción de ladifusión, hiperseñal en T2-FLAIR y realce postcontraste, sugestiva de proceso inflamatorio meníngeo (**Figura 1A**).

Secundariamente, se practicó una punción lumbar para análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) detectando hiperproteinorraquia y pleocitosis a expensas de linfocitos, con glucosa en rango normal, siendo la muestra escasa para realizar estudios de inmunohistoquímica y citometría de flujo. Se realizaron urinocultivos, hemocultivos, cultivo de LCR, serologías y PCR en suero y LCR para las principales bacterias, virus y hongos causantes de meningitis o encefalitis (**Tabla 1**). El único hallazgo patológico fue la positividad para el test Quantiferon TB Gold Plus, si bien en ausencia de micobacterias en esputo, lavado broncoalveolar y LCR.

El estudio inmunológico del LCR reveló la presencia de bandas oligoclonales y síntesis intratecal (índice de IgG 2.57 [0-0.7]). Dados los antecedentes reumatológicos de la paciente, se determinaron los Ac anti-PCC y FR en suero y LCR, siendo ambos positivos en suero con valores, respectivamente, de 1529.3 U/ml [Positivo > 3 U/ml] y 88.50 kU/L [0-14 kU/L]. En el LCR también se detectaron Ac anti-PCC (269 U/ml) y FR (10.5 kU/L). Además, se detectó síntesis intratecal de ambos autoanticuerpos siendo el índice de Ac (AI) 10.34 para los anti-PCC y 7 para el FR [Valores > 1.5 indican síntesis intratecal][1]. Los niveles de C3, C4 e IgG4 estaban dentro del rango de normalidad y los Ac anti-nucleares (ANA) y anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA) fueron negativos en suero, como lo fueron los Ac anti-receptores de superficie neuronales (NMDAR, AMPAR, GABA_BR, LGI1, CASPR2 y DPPX) en LCR. Así mismo, se realizó el tipaje de HLA-DRB1 resultando HLA-DRB1*01:03,16:01.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los hallazgos de la RM con ausencia de fiebre y otros signos de infección, así como la normalidad de los estudios microbiológicos, indicaban una meningitis inflamatoria. Dados los antecedentes reumáticos de la paciente, y a pesar de no cumplir criterios definitivos para el diagnóstico de AR, la sospecha diagnóstica inicial era de meningitis reumatoide (MR). Sin embargo, era preciso el diagnóstico diferencial con otras causas de meningitis aséptica como infección crónica granulomatosa por micobacterias u hongos, neurosífilis, neurosarcoidosis, linfoma u otras metástasis neoplásicas, vasculitis asociada a ANCA y enfermedad relacionada con IgG4 que fueron descartadas por los resultados de las pruebas realizadas y la evolución clínica de la paciente.

JUICIO CLÍNICO

A pesar de que la paciente no cumplía criterios de AR, la presencia de artralgiás con reactantes de fase aguda elevados y positividad en suero para Ac anti-PCC y FR, hizo sospechar de una MR. Aunque el diagnóstico diferencial podía sugerir una infección tuberculosa latente, la ausencia de crecimiento de micobacterias en los cultivos de esputo y LCR y la presencia de Ac anti-PCC y FR en el LCR, además de la evolución clínica de la paciente, condujeron finalmente al diagnóstico de MR. El tratamiento consistió en metilprednisolona (MP) oral 48 mg/día. Un mes después la paciente no había vuelto a sufrir episodios neurológicos y se observó una clara mejoría en la RM (**Figura 1B**), con disminución de los Ac anti-PCC en el control de LCR (3.5 U/ml), por lo que se comenzó pauta descendente de MP hasta su retirada.

En la revisión al año, se comprobó la ausencia de nuevos signos neurológicos. Sin embargo, la afectación articular empeoró con importante tumefacción y debilidad de las manos. Una RM de manos mostró sinovitis a nivel de muñecas y erosiones en ambas líneas del carpo, siendo finalmente diagnosticada por Reumatología de AR FR+ ACPA+ (anti-PCC) [2].

COMENTARIO FINAL

La MR es una rara manifestación extra-articular de la AR, pudiéndose presentar incluso en ausencia de afectación articular y antes del diagnóstico de dicha enfermedad [3]. En la paciente aquí descrita, los síntomas completos de la AR se desarrollaron un año después del inicio de la MR.

El diagnóstico de la MR es complicado, debido a la variabilidad e inespecificidad de los síntomas neurológicos (crisis, cefalea, confusión, parestesias, debilidad) y su posible aparición sin una historia de AR. Por tanto, es indispensable descartar otras causas de meningitis aséptica como una infección crónica granulomatosa por micobacterias u hongos, neurosarcoidosis, neurosífilis, enfermedad relacionada con IgG4, vasculitis asociada a ANCA, linfoma u otras metástasis neoplásicas [4]. Clásicamente, el diagnóstico de MR se ha realizado por la presencia de nódulos reumatoides, vasculitis o inflamación meníngea en la biopsia cerebral, aunque es posible el diagnóstico a partir de la neuroimagen y un adecuado diagnóstico diferencial sin llegar a la biopsia [5]. En el análisis del LCR se observa con frecuencia una pleocitosis linfocitaria e hiperproteíorraquia con glucosa normal o disminuida. En algunos casos se ha referido la presencia de Ac anti-PCC y/o FR en LCR, posicionándose como potenciales marcadores de la enfermedad [6]. Estos marcadores fueron muy útiles en establecer el diagnóstico de MR en nuestra paciente, ya que presentaba ambas reactividades en el LCR. Además, se demostró síntesis intratecal de los mismos no pudiéndose analizar el LCR mediante citometría de flujo para analizar la presencia de plasmablastos. Al revisar la bibliografía existente, solo hemos encontrado 6 casos publicados con positividad para Ac anti-PCC en LCR [6-8]. Sería, por tanto, esencial la determinación de estos autoAc en LCR ante sospecha de MR siempre que sea posible para consolidar su valor como biomarcador de la enfermedad.

El manejo de esta enfermedad se basa en los pocos casos reportados, en su mayor parte en los últimos años, debido a la mejora en las técnicas de diagnóstico. La mayoría de los pacientes tienen una buena evolución tras la administración de altas dosis de MP, habiéndose publicado también la eficacia de la ciclofosfamida, metrotexato o el rituximab [9].

BIBLIOGRAFÍA

1. Hansotto R (2016); “Knowledge-base for interpretation of cerebrospinal fluid data patterns. Essentials in neurology and psychiatry“ *Arq Neuropsiquiatr*:**74**:501-512.
2. Aletaha D et al.(2010); “2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative“ *Arthritis Rheum*. **62**:2569–2581.
- 3] Schuster S et al. (2018); “Rheumatoid meningitis: A rare cause of aseptic meningitis with frequently stroke-like episodes” *Neurol. Clin. Pract.* **8**:451–455.
4. De Quattro K et al. (2017): “Neurologic Manifestations of Rheumatoid Arthritis” *Rheum. Dis. Clin. North Am.***43**:561–571.
5. Abussuud ZA et al. (2020); “Rheumatoid Meningitis” *World Neurosurg.***137**: 98–101.
6. Nissen MS et al. (2019); “Use of cerebrospinal fluid biomarkers in diagnosis and monitoring of rheumatoid meningitis” *Front. Neurol.***10**: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00666>.
7. Yamaoka M et al. (2020); “Elevation of cerebrospinal fluid anti-cyclic citrullinated peptides antibody index

is useful for rheumatoid meningitis preceding neurological symptoms without arthritis: a case report” *Rinsho Shinkeigaku* **60**: 631–635. <https://doi.org/10.5692/CLINICALNEUROL.CN-001458>.

8. McKenna MC et al. (2019); “Rheumatoid arthritis presenting as rheumatoid meningitis” *BMJ Case Rep.* **12**:<https://doi.org/10.1136/BCR-2018-226649>.
9. Villa E et al. (2021); “Rheumatoid meningitis: A systematic review and meta-analysis” *Eur. J. Neurol.* **28**:3201–3210.

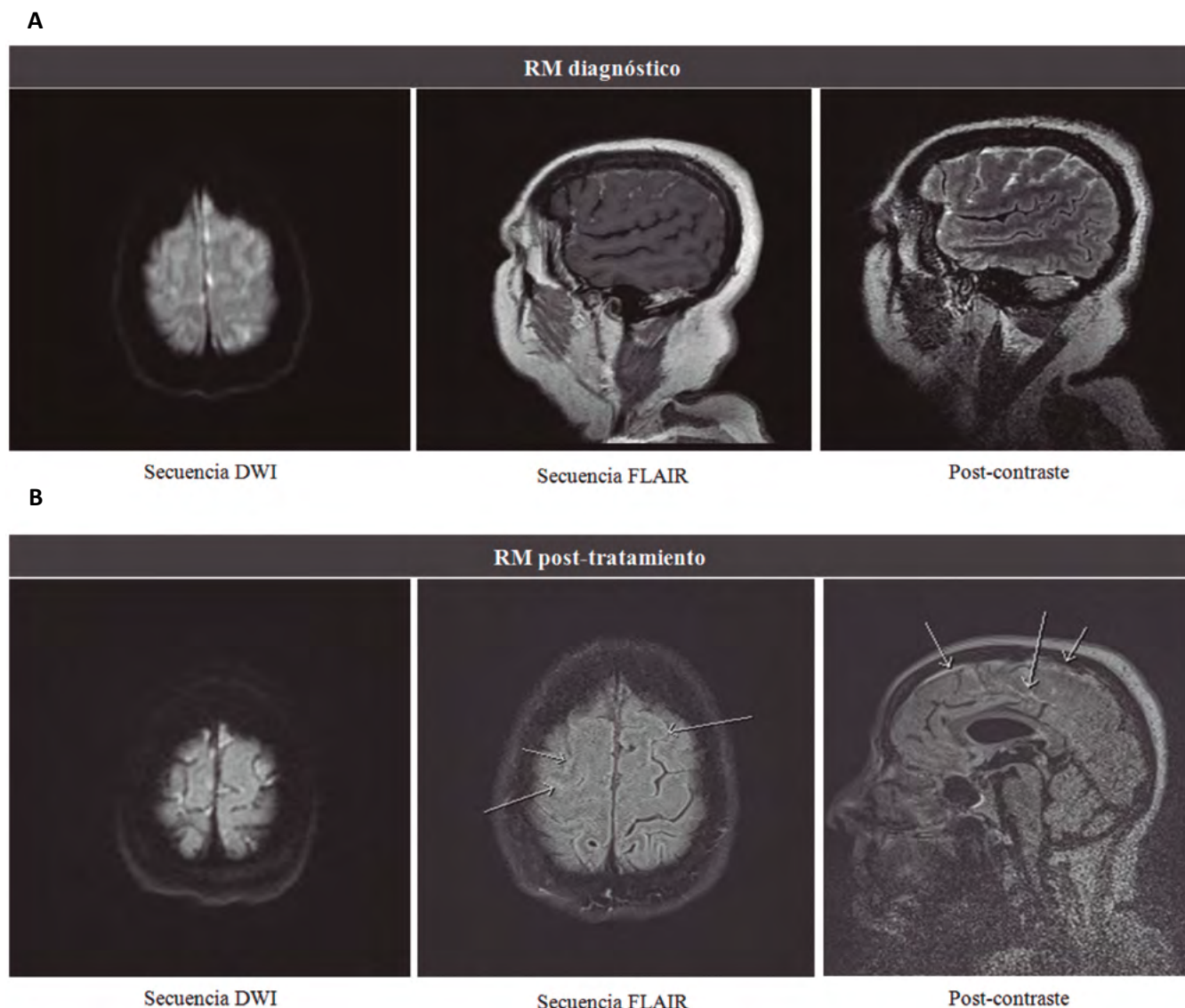


Figura 1. RM de la paciente con meningitis reumatoide: Alteraciones al diagnóstico (**A**) y un mes después del inicio del tratamiento (**B**). La mejoría de la lesión se indica mediante flechas

PCR en LCR	<i>Escherichia coli K1, Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes, Neisseria meningitidis, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Citomegalovirus, Enterovirus, Virus Epstein-Barr, Herpes simple 1, Herpes simple 2, Herpesvirus 6, Herpesvirus 7, Parechovirus, Varicella zoster, Cryptococcus neoformans/Gatti.</i>
Serología	<i>Treponema pallidum, Borrelia burgdoferi, Yersinia enterocolitica, Brucella, Chlamydia trachomatis, Virus Hepatitis C y B, Parvovirus.</i>

Tabla 1. Estudio microbiológico con resultado negativo de los principales causantes de meningitis/encefalitis agudas artritis periférica en la paciente con meningitis reumatoide.

7.- Nº 10

ANTICUERPOS ANTI-TH/TO EN PACIENTE CON NEUMOPATÍA INTERSTICIAL

Iriarte Gahete, Marianela¹; Pérez Linaza, Alba²; Mannelli Rius, Jorge³; González-Moya, Enrique⁴; Medina Varo, Fermín⁵; Rodríguez Hernández, Carmen⁶

1. *Licenciada en Bioquímica. Residente de 4º año de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
2. *Graduada en Medicina. FEA de Reumatología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
3. *Graduado en Medicina. Residente de 1º año de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
4. *Licenciado en Medicina. FEA de Neumología. UGC de Neumología, Alergología y Cirugía Torácica. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
5. *Licenciado en Medicina. FEA de Reumatología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
6. *Doctora en Medicina. Jefa Sección Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*

Autora de correspondencia: Marianela Iriarte Gahete (iriarte.marianela@gmail.com). Servicio de Inmunología, 1ª planta. Hospital Universitario Puerta del Mar. Avenida Ana de Viya nº 21 CP: 11009 Cádiz.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 66 años con hipertensión, dislipemia y exfumadora desde hace 14 meses, que es valorada por Neumología por disnea de esfuerzo, sin tos, pero con mucosidad y ruidos respiratorios durante los procesos catarrales. Asimismo, presenta fenómeno de Raynaud y artrosis en manos, sin acropaquias y edemas ocasionales en miembros inferiores.

Posee un *agapornis* y no ha ejercido profesiones de riesgo para el desarrollo de enfermedades pulmonares.

Tras la realización de pruebas complementarias, se diagnostica una neumopatía intersticial con patrón de probable neumonía intersticial usual (NIU).

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración física: la paciente se encontraba eupneica en reposo, con saturación de oxígeno y frecuencia cardiaca normales. A la auscultación se apreciaban crepitantes finos en las bases pulmonares.

El **ecocardiograma** reveló hipertrofia asimétrica sin gradiente basal en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, sin dilatación del mismo, y con función sistólica conservada.

Pruebas de imagen: En la radiografía y TACAR de tórax se apreciaba un patrón intersticial bilateral de predominio basal (**Figura 1**). En la base izquierda se observaba un foco de aumento tenue de densidad que provocaba

un discreto borramiento del hemidiafragma izquierdo, que podría estar en relación con pequeño foco de etiología inflamatoria o infecciosa. Hallazgos compatibles con neumopatía intersticial con patrón de probable neumonía intersticial usual.

Pruebas funcionales respiratorias: FVC 2.27 L (99%), FEV1 1.62 L (86%), DLCO 3.63 mmol/(min*kPa) (54%).

Pruebas de laboratorio: Tanto el hemograma como la coagulación fueron normales. En el estudio bioquímico destacaba leve elevación de LDH (280 U/L [125 - 220]). Iones y enzimas hepáticas en rango.

Estudio del lavado broncoalveolar (BAL): 98% macrófagos. Citología negativa para neoplasia. Poblaciones linfocitarias: CD3+: 84%; CD4+: 24%; CD8+: 59%.

El estudio de precipitinas séricas aviares y fúngicas, así como IgE total y específicas a neumoalergenos, con resultado normal o negativo.

La PCR para SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo fue negativa. El cultivo de esputo resultó negativo.

Estudio de Autoinmunidad: Mediante inmunofluorescencia indirecta sobre células Hep-2, se observó positividad para anticuerpos antinucleares (ANA), a título 1/320, y con un patrón nucleolar homogéneo (AC-8) (**Figura 2A**).

Posteriormente se realizó un inmunoblot para determinar la(s) especificidad(es), encontrándose un positivo fuerte para anticuerpos (Ac) anti-Th/To (**Figura 2B**). Resto de especificidades incluidas en el blot de antígenos nucleares extraíbles, miositis y esclerosis sistémica negativas, así como el resto del estudio, incluyendo Ac anti-péptidos citrulinados (ACPA) y Ac anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA).

Capilaroscopia: Se realizó estudio de 2º-5º dedo de ambas manos, encontrando, en más de un 20% de la muestra, reducción en el número de capilares, megacapilares y tortuosidades capilares.

3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dentro del diagnóstico diferencial de la neumopatía intersticial usual se encuentran, entre otras, la asbestosis, enfermedades autoinmunes sistémicas (como las conectivopatías), toxicidad por fármacos, neumonitis por hipersensibilidad etc. Asimismo, el informe del TACAR de tórax junto con la clínica de la paciente, hacían necesario descartar una etiología infecciosa.

En el caso de esta paciente, la forma de presentación clínica junto con los resultados de las pruebas complementarias realizadas permitió su clasificación como IPAF (*Interstitial pneumonia with autoimmune features*) al cumplir características de los dominios clínico y serológico. En las sucesivas revisiones, se fueron observando manifestaciones clínicas (como “puffy hands”, telangiectasias o lesiones vasculíticas en palmas) que orientaban a un comportamiento esclerodermiforme en el cuadro evolutivo y que pudo confirmarse mediante la autoinmunidad (anticuerpos anti-Th/To) y resto de pruebas complementarias (de imagen, capilaroscopia...).

JUICIO CLÍNICO

IPAF con evolución a esclerosis sistémica.

COMENTARIO FINAL

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) son un grupo heterogéneo de trastornos que afectan a los intersticios alveolares. Una de sus principales causas son las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) especialmente la Esclerosis Sistémica (ES), las Polimiositis/Dermatomiositis, la Artritis Reumatoide, el Lupus Eritematoso Sistémico y la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo. Las vasculitis ANCA mediadas también son causa de EPI autoinmune (1). Estas manifestaciones pulmonares pueden preceder al inicio sistémico de la EAS. Por otro lado, el reconocimiento de su presencia es especialmente difícil cuando la EPI es la primera o única manifestación. Esta discriminación es importante, ya que el pronóstico de los pacientes con EPI relacionada con enfermedades del tejido conectivo (ETC-EPI) tiende a ser menos severo que el de sus equivalentes idiopáticas, y las opciones terapéuticas son diferentes (2).

En la ES el 90% de los pacientes tienen ANA positivo y el 75-80% de los pacientes presenta alguno de los cinco anticuerpos específicos: anti-CENP-B, anti-topoisomerasa I/SCL-70, anti-RNA polimerasa III, anti-fibrilarina, o bien, anticuerpos anti-Th/To.

Los anticuerpos anti-Th/To (dirigidos contra el complejo ribonucleoproteico de las proteínas de la RNasa MPR y RNasa P), producen un patrón de fluorescencia del ANA nucleolar homogéneo (AC-8 en nomenclatura ICAP). Si bien no están incluidos en los criterios de clasificación, son altamente específicos de ES. Están presentes en sólo el 2-5% de las ES, especialmente en sus formas limitadas, y se asocian con patología severa y fibrosis pulmonar (3).

El término IPAF agrupa individuos con Enfermedad Pulmonar Intersticial (diagnosticada mediante TACAR y/o biopsia quirúrgica y habiendo descartado otras posibles causas conocidas de EPI) junto con otras características clínicas, serológicas y/o pulmonares que derivan de una condición autoinmune sistémica subyacente, pero no cumplen con los criterios reumatológicos actuales para una Enfermedad del Tejido Conectivo (**tabla 1**) (4, 5).

Los estudios realizados en grupos de pacientes con IPAF han demostrado que existe variabilidad en cuanto a la edad de presentación de la enfermedad (6ª ó 7ª décadas de la vida) y en cuanto a su incidencia en el sexo femenino y masculino. Asimismo, se ha observado que, en la mayoría de los casos, cumplen criterios de clasificación de esta entidad a expensas de los dominios serológico y morfológico. En cuanto al dominio clínico, las manifestaciones más frecuentes son el fenómeno de Raynaud y la artritis inflamatoria. Los anticuerpos ANA y anti-Ro (SSA), son los más descritos en el dominio serológico. En referencia al dominio morfológico, es la neumonía intersticial no específica (NINE) el patrón de afectación pulmonar predominante, aunque en otros estudios se ha descrito como tal a la neumonía intersticial usual (NIU). (5)

En referencia al tratamiento de la IPAF y, debido al componente autoinmune del proceso, se han empleado fármacos inmunosupresores como el micofenolato mofetilo y la ciclofosfamida, que han demostrado su efectividad en el tratamiento de la EPI asociada a ES. No obstante, son necesarios más estudios que permitan conocer qué aspectos fenotípicos están relacionados con la respuesta al tratamiento de la IPAF y si éste, ha de ser con terapias inmunosupresoras y/o antifibróticas (5).

El diagnóstico y tratamiento de esta paciente fueron posibles gracias al abordaje multidisciplinar de los servicios de Neumología, Reumatología e Inmunología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antoine M, Mlika M. Interstitial Lung Disease. [Updated 2021 Aug 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541084/>
2. Bahmer, Thomas et al. "The use of auto-antibody testing in the evaluation of interstitial lung disease (ILD)--A practical approach for the pulmonologist." *Respiratory medicine* vol. 113 (2016): 80-92. doi: 10.1016/j.rmed.2016.01.019
3. Fernández Pereira, et al. "Diagnóstico y monitorización de las enfermedades autoinmunes" Elsevier, 2018. (2): 16-18
4. Usandivaras Marcela María, Lobo María Victoria, Goizueta Maria Cecilia. Neumonía Intersticial con características autoinmunes (IPAF): Reporte de casos. *Rev. argent. reumatol*g.
5. DeDent A.M, Fischer A. Capítulo 9: Interstitial pneumonia with autoimmune features. En: Hurst J.R et al, editores. *Pulmonary Manifestations of Systemic Diseases*. Number 86, Inglaterra. ERS monograph. Diciembre 2019. Pág. 140-152.



Figura 1. Tac de tórax de alta resolución de la paciente en la que se aprecia el patrón intersticial bilateral

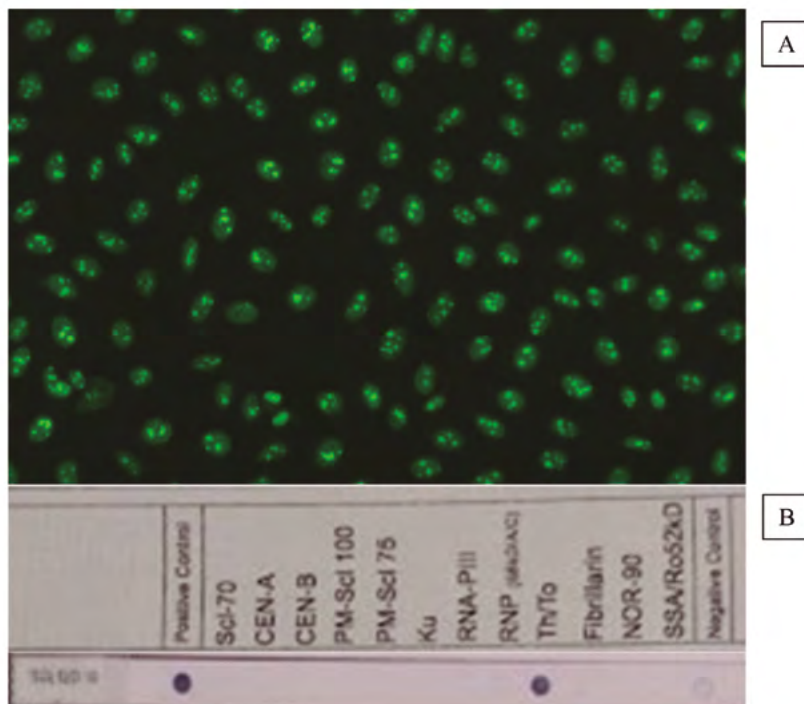


Figura 2. A) Imagen de IFI mostrando ANA positivo a título 1/320 con un patrón nucleolar homogéneo (AC-8) sobre células Hep-2. **B)** Dot-blot con positividad para anticuerpos anti-Th/T0.

Criterios de clasificación de la IPAF		
Presencia de EPI diagnosticada mediante TACAR o biopsia pulmonar quirúrgica, Y Habiendo descartado otras causas conocidas de EPI, Y No reúne criterios para enfermedad del tejido conectivo, Y Al menos una característica de dos de los siguientes dominios:		
<i>Dominio clínico</i>	<i>Dominio serológico</i>	<i>Dominio morfológico</i>
Fisuras digitales distales Úlceras digitales distales Artritis inflamatoria o rigidez articular matutina ≥ 60 minutos Telangiectasias palmares Fenómeno de Raynaud Edema digital de causa desconocida Lesión cutánea sobre regiones digitales extensoras (signo de Gottron)	<ul style="list-style-type: none"> • ANA título ≥ 320 patrón homogéneo, difuso o moteado o ANA patrón nucleolar (cualquier título) o ANA patrón centromérico (cualquier título) • Factor reumatoide $\geq 2x$ límite superior de la normalidad • ACPA • Ac Anti-dsDNA • Ac Anti-Ro (SSA) • Ac Anti-La (SSB) • Ac Antiribonucleoproteína • Ac Anti-Smith • Ac Antitopoisomerasa (Scl-70) • Ac Anti-tRNA sintetasa (ej. Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo, tRS) • Ac Anti-PM-Scl • Ac Anti-MDA-5 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Patrones radiológicos:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Neumonía intersticial no específica - Neumonía organizada - Neumonía intersticial no específica con solapamiento con neumonía organizada - Neumonía intersticial linfocítica • <u>Patrones histopatológicos o hallazgos en biopsia pulmonar:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Neumonía intersticial no específica - Neumonía organizada - Neumonía intersticial no específica con solapamiento con neumonía organizada - Neumonía intersticial linfocítica - Agregados intersticiales linfocíticos con centros germinales - Infiltración linfoplasmacítica difusa (con o sin folículos linfoides) • <u>Afectación multicompartimental (además de neumonía intersticial):</u> <ul style="list-style-type: none"> - Derrame o engrosamiento pleural de causa desconocida - Derrame o engrosamiento pericárdico de causa desconocida - Enfermedad de vía aérea intrínseca de causa desconocida (por PFT, imagen o patología) - Vasculopatía pulmonar de causa desconocida

Tabla 1. Criterios de clasificación de la IPAF (5) Ac: anticuerpos; ACPA: Ac anti-péptidos citrulinados; ANA: Ac anti-nucleares; EPI: Enfermedad pulmonar intersticial; IPAF: *Interstitial pneumonia with autoimmune features*, neumonía intersticial con características autoinmunes; TACAR: Tac de alta resolución.

8.- Nº 12

DESARROLLO DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL GRAVE EN PACIENTE CON SÍNDROME OVERLAP: ESCLEROSIS SISTÉMICA Y SÍNDROME ANTISINTETASA EJ POSITIVO

Ferranti Ramos, A¹; Vergara Prieto E²; Villegas Siles, F³; Cavallo, A⁴; Vázquez Reyes, P⁵; Fernández Pereira, L⁶

Unidad de Inmunología y Genética. Complejo Hospitalario de Cáceres.

1. *Licenciada en Medicina. Residente 2do año Inmunología. Dirección de correo electrónico: andreac.ferranti@salud-juntaex.es*
2. *Licenciada en Biología. Facultativo Especialista de Área Inmunología*
3. *Licenciada en Medicina. Residente 3er año Inmunología.*
4. *Licenciado en Medicina. Residente 4to año Inmunología.*
5. *Licenciada en Medicina. Residente 1er año Inmunología.*
6. *Doctor en Medicina. Facultativo Especialista de Área Inmunología. Coordinador de la Unidad.*

Autor de correspondencia: andreac.ferranti@salud-juntaex.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 58 años, natural de Colombia, diagnosticada hace 20 años de Esclerosis Sistémica (ES). Presentaba dolor en articulaciones metacarpofalángicas (MCF) y signos de esclerodactilia, disfagia ocasional para sólidos, epigastralgia de difícil control, disnea de moderados esfuerzos y ortopnea con tos seca. Se acompañaba de Fenómeno de Raynaud trifásico que afecta a manos, pies y regiones acras de la cara.

Seguida en nuestro hospital desde el 2008. Realizamos estudio de Autoinmunidad que incluyeron Anticuerpos antinucleares (ANA) y screening de antígenos extraíbles del núcleo (ENA), siendo negativas todas las pruebas.

En el 2009 presenta empeoramiento de su sintomatología con aparición de síndrome seco y aumento de su disnea. En tomografía axial computarizada (TAC) de tórax se observan bronquiectasias en segmentos posteriores. Se descartan enfermedades infecciosas y de otras etiologías.

En 2011 en estudio de autoinmunidad se detecta ANA positivo con patrón nuclear granular fino AC-4. Se amplía estudio mediante inmunoblot PALEX© ANA 25 Screen, en el que se determinan los anticuerpos dsDNA, Sm, nucleosomas, histonas, Ku, Mi2, PL-7, PL-12, SRP, RNP, SSA, SSB, Ribosomal, CENP-A/B, sp100, gp210, M2, F-actina, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, PCNA y Ro52, con positividad para este último.

En el 2013 aparecen úlceras digitales y pápulas de Gottron en rodillas y dorso de articulaciones MCF de manos, así como ANA positivo con patrón citoplasmático granular AC-20 y nuclear granular fino AC-4. Se realiza inmunoblot EUROLINE© Myositis Antigens Profile 3, en el que se determinan los anticuerpos PM-Scl, Mi-2, Jo-1, PL-7, PL-12, Ku, SRP, OJ, Ro52 y EJ, con positividad de los dos últimos. En el 2015 inicia con “debilidad de miembros superiores tras mínima actividad física”.

Durante los años 2016 y 2017 presentó dos cuadros de suboclusión intestinal, con dilatación de intestino delgado, sin llegarse a establecer una causa obstructiva por laparotomía exploradora.

En el 2019 presenta elevación importante de creatinín-quinasa (CK) y empeoramiento de la clínica muscular con necesidad de muletas para andar.

En el 2020 se realiza ecocardiograma donde se documentan datos de hipertensión pulmonar leve. En TAC de alta resolución (TACAR) se objetiva pérdida de volumen de ambos hemitórax con engrosamiento pleural, bronquiectasias de tracción, engrosamiento de los septos y del intersticio, y áreas de panalización en lóbulos inferiores (**Figura 2**), estableciéndose el diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) con patrón tipo NIU (Neumonía Intersticial Usual). Se inicia tratamiento antifibrótico con Nintedanib 150mg y se incluye a la paciente en lista de espera para trasplante pulmonar.

Ante la ausencia de anticuerpos específicos de ES, en el año 2022 se realiza inmunoblot EUROLINE© Esclerosis sistémica, que incluye la determinación de otros anticuerpos no determinados previamente, como CENP-A, RP11, RP155, fibrilarina, NOR90, Th/To, Ku, PDGFR, siendo estos negativos, permaneciendo positividad solo para Ro52.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Hemograma, Bioquímica e Inmunoglobulinas séricas (**Tabla 1**). Destaca Hipergammaglobulinemia por IgG y anemia.
- Autoinmunidad (Tabla 2). Estudio negativo antes del 2011, con posterior aparición de anticuerpo anti-Ro52 y en el 2013 de anticuerpo anti-EJ por inmunoblot. En 2022 inmunoblot de ES positivo para Ro52 exclusivamente.
- Inmunofluorescencia indirecta y panel de miositis por inmunoblot (**Figura 1**).
- TAC de tórax de alta resolución: (**Figura 2**).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Paciente que debuta a los 35 años con ES, curiosamente sin la aparición de ningún anticuerpo específico de ES. Durante la evolución de la enfermedad fueron apareciendo síntomas sugestivos de EPID, así como síndrome seco con positividad para Ro52 y solapamiento con Dermatomiositis y EJ positivo. Tanto la clínica pulmonar como la positividad de EJ nos sugieren como diagnóstico principal un Síndrome Antisintetasa (SAS) con EPID asociada.

JUICIO CLÍNICO

Síndrome de solapamiento: ES + Síndrome de Sjögren primario + Dermatomiositis con anticuerpo EJ positivo. EPID con patrón tipo NIU.

COMENTARIO FINAL

El síndrome de solapamiento se define como una entidad que cumple los criterios de clasificación de al menos dos

enfermedades de tejido conectivo que suceden en un mismo paciente. Algunos pueden presentar EPID a lo largo de su evolución, asociando una mayor morbilidad y mortalidad. Las EPID asociadas son las neumonías intersticiales idiopáticas, principalmente NIU y neumonía intersticial no específica (NINE)[1].

En el caso de nuestra paciente, fue diagnosticada inicialmente de ES, a pesar de la ausencia de anticuerpos específicos para esta patología. Los anticuerpos anti- Centrómero A (CENP-A), Centrómero B (CENP-B), Scl-70 y anti-RNA polimerasa III forman parte de los criterios de clasificación, pero su ausencia no excluye el diagnóstico [2]. Hasta el 10% de los pacientes pueden tener ANA negativos y pueden presentar la enfermedad como manifestación paraneoplásica de mieloma múltiple o cáncer de mama, no siendo el caso de nuestra paciente [3]. Por otro lado, los anticuerpos anti-Ro52 pueden encontrarse hasta en el 27% de pacientes con ES, y hasta el 22% de ellos desarrollan EPID [4]. Destacamos que la técnica utilizada para la determinación de anticuerpos específicos para ES, en nuestro caso inmunoblot EUROLINE© Esclerosis Sistémica perfil, tiene una sensibilidad de 85.3% y una especificidad del 98%. Por lo tanto, la ausencia de anticuerpos específicos de ES puede deberse a la baja sensibilidad de esta técnica, debiendo recurrirse a la técnica de inmunoprecipitación en estos casos [5]. Hasta el momento actual, la técnica de inmunoprecipitación no ha sido realizada.

Posteriormente aparece xeroftalmia y xerostomía, y se encuentra positividad de anticuerpos anti-Ro52. Años después inicia cuadro de miopatía leve y marcadores serológicos elevados, como la CK y transaminasas, con positividad del anticuerpo anti-EJ. El hallazgo de estos anticuerpos, junto con la clínica de miopatía y disnea de rápida evolución que no mejora con el tratamiento instaurado, debe hacernos sospechar un SAS.

El SAS se define por la aparición de anticuerpos anti-aminoacil tRNA-sintetasa. A pesar de que el anticuerpo anti-Jo1 es el más prevalente (60-80%), se ha observado en algunas series que el anti-EJ puede ser más frecuente en pacientes con EPID [6]. El tipo de SAS anti-EJ afecta principalmente a mujeres y se asocia a una mayor tasa de recaídas [7]. En aproximadamente el 40% de los pacientes con EPID asociados al SAS, la EPID precede a la aparición de la miositis [8], lo cual se observa en nuestra paciente.

Dentro de la miositis, aquellos con anticuerpos antisintetasa positivos se asocian más frecuentemente a la presencia de anti-Ro52 (59%), frente a los que no tienen anticuerpos antisintetasa (9%). En el caso concreto de la EPID EJ positiva, los anti-Ro52 aparecen casi en la totalidad de los pacientes (92.2%), y se asocia a una EPID más grave, con progresión rápida y mayor mortalidad [6]. En nuestra paciente la positividad para anti-Ro52 da lugar no sólo al diagnóstico de Síndrome de Sjögren, sino que podría explicar la progresión rápida de la enfermedad pulmonar.

Por otro lado, Jiang et al en un estudio de pacientes con EPID, describen que el patrón más frecuente para los anticuerpos anti-Jo1, PL-7 y EJ es el tipo NINE, mientras que el PL12 se asocia al patrón de Neumonía Organizada Crónica (NOC) y el anticuerpo OJ al patrón NIU [9]. En el caso de nuestra paciente, a pesar de la presencia de anti-EJ, el patrón radiológico asociado es de NIU. Parece que este anticuerpo predice un peor pronóstico, en comparación con el anticuerpo anti-Jo1 [7].

La presencia de disnea junto al anticuerpo EJ puede ser una manifestación importante de la EPID en el contexto de SAS [10]. A pesar de la ausencia de otras características típicas de la enfermedad como las “manos de mecánico”, en un paciente con clínica pulmonar y positividad de algún anticuerpo antisintetasa, debemos descartar la presencia de una EPID para iniciar tratamiento lo más precozmente posible [11].

En conclusión, de este caso llama la atención la ausencia de anticuerpos específicos de ES, a pesar de las manifestaciones clínicas típicas. Asimismo, la positividad para anti-Ro52 y la clínica de xeroftalmia y xerostomía nos

lleva al diagnóstico de Síndrome de Sjögren, pero también debe hacernos pensar que la sintomatología respiratoria puede tener una peor evolución y condicionar un peor pronóstico. Por último, la presencia de anticuerpos anti-EJ o algún otro anticuerpo antisintetasa debe hacernos sospechar una EPID en el contexto de SAS, aunque de inicio no se presenten las manifestaciones típicas de miositis. Debemos realizar un seguimiento muy estrecho con pruebas de imagen de alta resolución y de función pulmonar para poder iniciar de forma oportuna el tratamiento antifibrótico y detener la progresión de la enfermedad pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cirstea, C, et al. (2015). “Overlap Syndrome-Systemic Sclerosis, Systemic Lupus Erythematosus and Dermatomyositis - Case Report”. *Current Health Sciences Journal*, 41(3), 269–273.
2. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al (2013). “Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative”. *Arthritis Rheum.* 65:2737.
3. Carreira, P, et al. (2013). “Systemic sclerosis without antinuclear antibodies or Raynaud’s phenomenon: a multicentre study in the prospective EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database”. *Rheumatology (Oxford)*. 52(3):560-67.
4. Hudson, M; et al. (20212). “Clinical significance of antibodies to Ro52/TRIM21 in systemic sclerosis”. *Arthritis Res Ther.* 14(2): R50.
5. EUROIMMUN AG. Janssen, A. et al. (2010) “Line immunoassay using two RNA-Polymerase-III subunits for the sensitive and specific detection of Systemic sclerosis (SSc) specific autoantibodies”. 7. International Congress on Autoimmunity, Ljubljana, Sloenien.
6. Liu, Y, et al. (2020). “Clinical characteristics of patients with anti-EJ antisynthetase syndrome associated interstitial lung disease and literature review”. *RespiratoryMedicine*, 165, 105920.
7. Fukui S, et al. (2020). “Anti-EJ Antibody-positive Anti-synthetase Syndrome Associated with Retroperitoneal Sarcoma”. *Intern Med.* 59:16
8. Kashif, M., et al. (2017). “A rare case of necrotizing myopathy and fibrinous and organizing pneumonia with anti-EJ antisynthetase syndrome and Sjogren’s syndrome (SSA) antibodies”. *American Journal of Case Reports*, 18, 448–453.
9. Ota, M., et al. (2016). “Anti-EJ antibody positive interstitial lung disease with skin changes at the fingertips”. *Japanese Journal of Clinical Immunology*, 39(2), 150–153.
10. Jiang, M., Dong, X., & Zheng, Y. (2021). “Clinical characteristics of interstitial lung diseases positive to different anti-synthetase antibodies”. *Medicine*, 100(19), e25816.
11. Fernández, I. M., et al. (2007). “Síndrome Antisentasa”. *Seminarios de la fundación española de reumatología*. Vol. 8 / Núm 1 - pp. 28-33.

HEMOGRAMA					
	2008	2011	2013	2022	Valores normales
Hemoglobina	11.1 g/dL	11.7 g/dL	12.5 g/dL	10.8 g/dL	[12-16]
Leucocitos	6.9 mil/mm ³	10.1 mil/mm ³	6.1 mil/mm ³	4.30 mil/mm ³	[4.5-13.5]
Plaquetas	604 mil/mm ³	369 mil/mm ³	294 mil/mm ³	235 mil/mm ³	[150-450]
BIOQUÍMICA					
CK	60 UI/L	108 UI/L	819 UI/L	117 UI/L	[26-140]
Proteína C reactiva	12.9 mg/L	-	4.9 mg/L	4.4 mg/L	[<5]
VSG	120mm	27mm	110mm	28mm	[1-30]
INMUNOGLOBULINAS SÉRICAS					
Inmunoglobulina G	-	-	1850 mg/dL	1950 mg/dL	[600-1700]
Inmunoglobulina A	-	-	363 mg/dL	369 mg/dL	[70-400]
Inmunoglobulina M	-	-	285 mg/dL	312 mg/dL	[40-230]
C3	-	-	142 mg/dL	119 mg/dL	[84-175]
C4	-	-	17.3 mg/dL	16.2 mg/dL	[15-49]

Tabla 1.- Resultados evolutivos de Hemograma, Bioquímica e Inmunoglobulinas séricas.

AUTOINMUNIDAD				
Pruebas	2008	2011	2013	2022
Anticuerpos Antinucleares (ANA) por inmunofluorescencia indirecta	Negativo	Positivo 1:160 Patrón Nuclear Granular Fino AC-4	Positivo 1:160 Patrón Nuclear Granular Fino AC-4 + Patrón Citoplasmático Granular AC-20	Negativo
ENA screening: CENP-B, JO-1, Ribosomal-P, PCNA, PM/Sci-100, RNP, Sci-70, Sm, SSB, SSA Immunoblot PALEX© ANA 25 Screen: dsDNA, Sm, nucleosomas, histonas, Ku, Mi2, PL-7, PL-12, SRP RNP, SSA, SSB, Ribosomal, CENP-A/B, sp100, gp210, M2, F-actina, Sci-70, PM-Sci, Jo-1, PCNA y Ro52	Negativo	1.4 [0-1]	2.1	-
Immunoblot EUROLINE© Myositis Antigens Profile 3: PM-Sci, Mi-2, Jo-1, PL-7, PL-12, Ku, SRP, Ro52, OJ y EJ	-	-	Positivo: Ro52 + EJ	-
Immunoblot EUROLINE© Miopatías inflamatorias autoinmunes 16 Ag: Mi-2α, Mi-2β, TIF1γ, MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Sci100, PM-Sci75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro-52	-	-	-	Positivo: Ro52 + EJ
Immunoblot EUROLINE© Esclerosis sistémica perfil: Sci-70, CENP-A, CENP-B, RP11, RP155, fibrilarina, NOR90, Th/To, PM-Sci 100, PM-Sci 75, Ku, PDGFR, Ro52	-	-	-	Positivo: Ro52

Tabla 2.- Resultados evolutivos de Autoinmunidad.

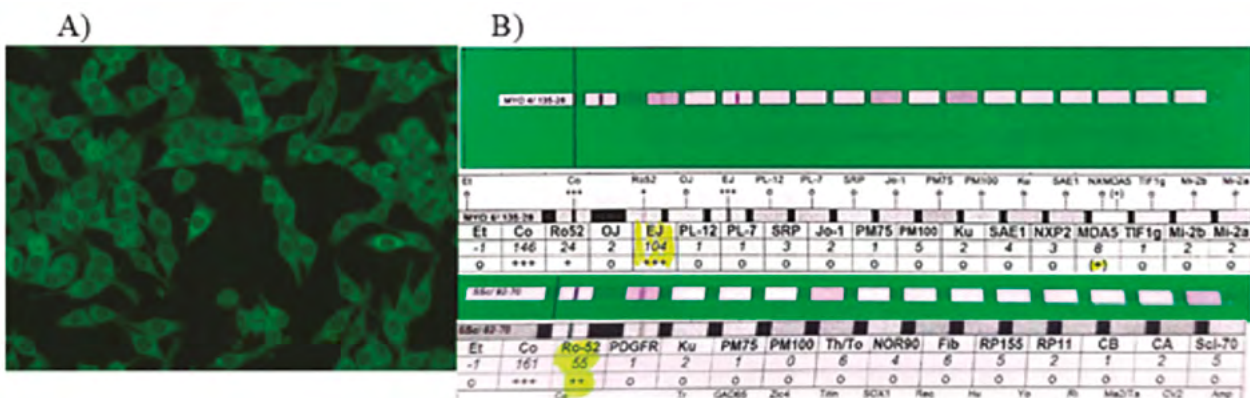


Figura 1.- A) Inmunofluorescencia indirecta de ANA donde se observa patrón citoplasmático granular AC-20. B) Inmunoblot de anticuerpos asociados a Miositis y Esclerosis Sistémica, con positividad para anticuerpos EJ y Ro52, respectivamente.

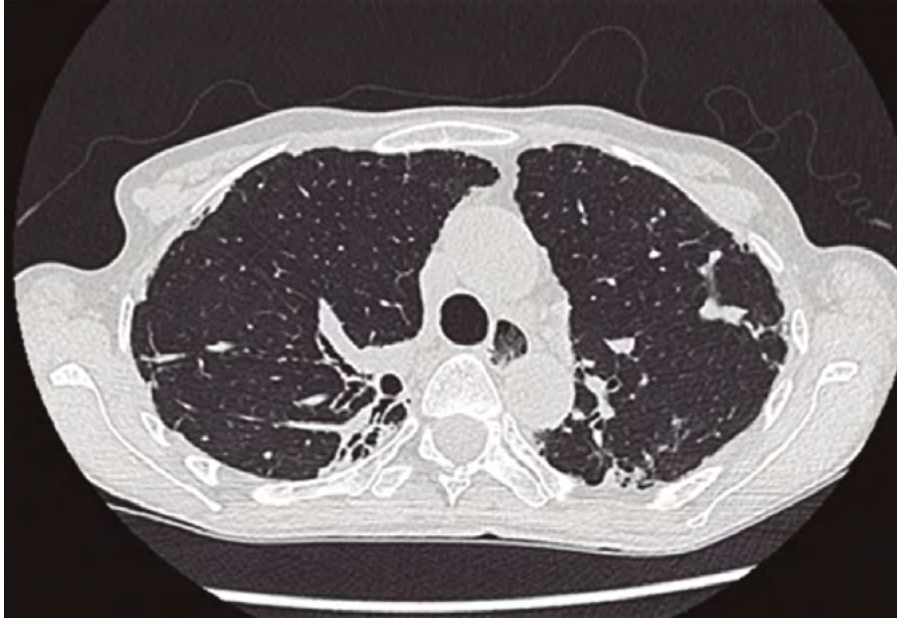


Figura 2.- TAC de tórax de alta resolución. Patrón radiológico tipo NIU.

9.- Nº 13

PERSISTENCIA A LARGO PLAZO DE AC ANTIGLIADINA DEAMINADA IGG EN UNA PACIENTE CON APARICIÓN DE NOVO DE DÉFICIT SELECTIVO DE IGA POST DIAGNÓSTICO DE CELÍAQUÍA

Cavallo Caccamo A¹, Vergara Prieto E², Vásquez Reyes P³, Villegas Siles F⁴, Ferranti Ramos A⁵, Fernández Pereira L M⁶

Unidad de Inmunología y Genética. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres

1. *Licenciado en Medicina. Residente de 4º año Inmunología. Leandro.cavallo886@gmail.com*
2. *Licenciada en Biología. Facultativo Especialista de Área Inmunología*
3. *Licenciada en Medicina. Residente de 1º año Inmunología*
4. *Licenciada en Medicina. Residente de 3º año Inmunología*
5. *Licenciada en Medicina. Residente de 2º año Inmunología*
6. *Doctor en Medicina. Facultativo Especialista de Área Inmunología. Coordinador Unidad de Inmunología y Genética*

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de una niña de 2 años de edad remitida a nuestra consulta por niveles séricos de IgA indetectables. Antecedentes de bronquiolitis antes del año de edad, con buena evolución tras el tratamiento. Al año de edad comenzó con distensión abdominal y falta de apetito, siendo diagnosticada de celiaquía por positividad de los marcadores autoinmunes séricos de isotipo IgA. En ese momento los niveles de IgA estaban dentro de la normalidad (97 mg/dL). A los 20 meses presentó una dermatitis herpetiforme, con mejoría tras el tratamiento con corticoides tópicos, pero con recidivas frecuentes. Al segundo año de vida sorprendentemente se objetivaron niveles indetectables de IgA que fueron repetidamente confirmados.

Con la dieta sin gluten tuvo una marcada mejoría del estado general, con ganancia de peso y mejora de la curva pondero-estatural.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Paciente en buenas condiciones generales, buena coloración mucocutánea, piel descamativa en codos y lesiones pigmentadas residuales.

En marzo de 2019 se evidenciaron anticuerpos anti péptidos de gliadina desamidada (aPGD) IgG >200 UI/mL [VN 0-10 UI/mL], anticuerpos anti endomisio (EMA) IgA 1/1280 [VN < 1/10] y anticuerpos anti transglutaminasa (aTG) IgA 145UI/mL [VN 0-10 UI/mL]. IgA 97 mg/dL [VN 0-83]. IgG 1317 mg/dl [VN 232-1411].

En mayo de 2020 presentaba valores indetectables de aTG-IgA y se detectaron niveles séricos de IgA <5 mg/dL e IgG 1239 mg/dL. Por ello se realizó serología de tipo IgG frente a celiaquía con los siguientes resultados: aPGD

IgG >200 UI/mL, aTG IgG 19.9 UI/mL, EMA IgG 1/320.

En noviembre de 2021, anticuerpos aPGD IgG 317 UI/mL, aTG IgG 0.9 UI/mL, IgA < 5 mg/dL, anticuerpos anti-IgA negativos.

No se realizó toma de biopsias de tejido cutáneo ni de mucosa duodenal.

EVOLUCIÓN

Desde el inicio de la dieta sin gluten en 2019 la paciente no ha presentado sintomatología digestiva. A pesar de ello los anticuerpos aPGD IgG siguen siendo positivos y los aTG IgG terminaron por negativizarse.

Después de cumplir los 4 años de edad y al mantener niveles de IgA indetectables se diagnosticó finalmente como déficit selectivo de IgA (DSIgA) y continúa en seguimiento anual en la consulta de Inmunología.

JUICIO CLÍNICO

- Enfermedad Celíaca
- Déficit selectivo de IgA de novo post diagnóstico de Enfermedad Celíaca.

COMENTARIO FINAL

La enfermedad celíaca (EC) se define como un cuadro inflamatorio intestinal que se desencadena con la ingesta de gluten en sujetos genéticamente predispuestos. Tiene una alta asociación con el DSIgA, siendo hasta 10-15 veces más frecuente en estos pacientes que en población sana. La EC latente, con complicaciones cutáneas e infecciones recurrentes, es más frecuentes en pacientes con DSIgA (1).

El diagnóstico de EC en pacientes con DSIgA se basa en la determinación de los niveles de anticuerpos de isotipo IgG aDPG y aTG con biopsia duodenal como prueba confirmatoria. Asimismo, en niños menores de 2 años con o sin DSIgA se recomienda la cuantificación de los aDPG IgG para *screening* de celiaquía, debido a las limitaciones diagnósticas de los niveles aTG de isotipo IgA (2,3). Sin embargo, nuestra paciente se diagnosticó de enfermedad celíaca antes de tener el DSIgA por lo que no se le realizó biopsia intestinal.

Un hecho interesante es que se ha descrito la persistencia de los marcadores serológicos IgG de celiaquía en DSIgA durante largos periodos de tiempo, incluso hasta dos años a pesar de una estricta dieta sin gluten. Son pocos casos y se suelen caracterizar por niveles elevados de anticuerpos IgG aDPG y anticuerpos IgG aTG negativos (3). En nuestro propio laboratorio hemos detectado un segundo caso de evolución a déficit de IgA y persistencia de aDPG IgG.

En el estudio de Kumar et al se reportan 15 casos de pacientes con EC y DSIgA, de los cuales, uno de ellos mantuvo anticuerpos IgG aTG negativos mientras que los aDPG y los EMA permanecieron positivos, lo que les lleva a considerar la presencia de un antígeno o epítipo desconocido de la EC que podría enmascarar los resultados de los anticuerpos IgG aTG (4).

Un artículo muy reciente presenta a dos pacientes, semejantes a nuestro caso, diagnosticados de EC, que evolucio-

naron a déficit selectivo de IgA después de iniciar la dieta sin gluten. La histología mostró persistencia de la IgA en la mucosa intestinal (5).

Otro punto a destacar es la persistente positividad de los anticuerpos IgG aDPG, que inicialmente consideramos como posibles transgresiones dietéticas. Los controles posteriores, con un estricto cumplimiento de la dieta sin gluten y la determinación de gluten en heces siempre negativa, descartaron que se tratara de ingesta accidental de gluten. Además, esto contrasta con el comportamiento de los aTG y EMA IgG que sí negativizaron en el seguimiento.

Creemos interesante la descripción de estos casos tan atípicos de desarrollo de un déficit selectivo de IgA después de un diagnóstico inicial de Enfermedad Celiaca en pacientes con IgA normal, y cómo la persistencia de los aDPG IgG no tiene porqué estar relacionada con transgresiones dietéticas. Llamar la atención, además, de que si no se monitorizan los niveles de IgA total en estos pacientes puede pasar desapercibida la evolución a Déficit de IgA, y el seguimiento de la celiaquía con serología de tipo IgA podría llevar a confusión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cataldo F, *et al.* (1998) "Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease". *Gut*
2. Basso D, *et al.* (2009) "Antibodies against Synthetic Deamidated Gliadin Peptides for Celiac Disease Diagnosis and Follow-Up in Children". *Clinical Chemistry*
3. Di Tola, *et al.* (2021) "Diagnosing and Monitoring Celiac Patients with Selective IgA Deficiency: Still an Open Issue". *Digestive Diseases and Sciences*
4. Kumar V, *et al.* (2002) "Celiac Disease and Immunoglobulin A Deficiency: How Effective Are the Serological Methods of Diagnosis?" *Clin Vaccine Immunol*
5. Ernst Andersen MC, *et al.* (2022) "Pediatric Celiac disease and Selective IgA Deficiency: Unexpected Sequence of events" *J Clin Immunol*

10.- Nº 15

PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-KU EN PACIENTE CON RAYNAUD Y MIOSITIS

Pastor Navarro, S¹; Elena Pérez, S.²; Turrión Nieves, A³; González González, M⁴; Aparicio Hernández MB⁵

1. *Graduada en Medicina. Residente de cuarto año de la especialidad de Reumatología. Servicio de Reumatología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.*
2. *Graduada en Biotecnología. Facultativa especialista en Bioquímica clínica. Servicio Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.*
3. *Licenciada en Medicina. Facultativa especialista en Reumatología. Servicio de Reumatología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.*
4. *Licenciada en Medicina. Facultativa especialista en Pediatría. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.*
5. *Dra. En Medicina y Cirugía. Facultativa responsable Área de Autoinmunidad. Servicio Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca.*

Autor de correspondencia: spastorn@saludcastillayleon.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Niña de 12 años, con antecedente de hipotiroidismo primario autoinmune diagnosticado a los 8 años en tratamiento actual con Eutirox 75 mcg.

Es valorada por primera vez en consulta de Reumatología pediátrica por dolor en manos de 6 meses de evolución. Refiere dolor en articulaciones interfalángicas proximales (IFP) de ambas manos y pies de predominio matutino con rigidez asociada y episodios de dedo en resorte en 2º dedo de mano derecha. También comenta dolor en cintura escapular sin clara debilidad en los últimos 15 días. No aparición de rash ni otras lesiones cutáneas. No aftas orales, Raynaud ni otros signos de conectivopatía en el momento de la valoración inicial.

También comenta picos febriles hasta 38. 2º de predominio nocturno en los últimos 10 días. No pérdida de peso ni cuadro constitucional.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

A la exploración se aprecia sinovitis en carpos en articulaciones IFP de ambas manos con limitación de la flexión. Sinovitis en rodillas, en 1ª metatarsofalángica y en tobillos.

En este momento se diagnostica de poliartritis, probable AIJ (artritis idiopática juvenil), se solicita analítica con autoinmunidad, serologías, radiografías y valoración por medicina preventiva. Se inicia tratamiento con prednisona 15 mg y metotrexato 10 mg semanal.

A nivel analítico se objetivan reactantes de fase aguda elevados, mediante inmunofluorescencia indirecta con células HEp-2 (IFI HEp-2) ANA + título 1/160 patrón granular fino AC4, autoanticuerpos (Ac.) Anti-SSA > 640 U/

mL, Ac. Anti SSB 170.5 U/mL, Ac. Anti Sm 20.9 U/mL, Ac. anti nDNA negativo (6.8 UI/mL), IgG 2210 mg/dL.

En analíticas posteriores la paciente presenta progresivamente aumento de enzimas hepáticas y CK (creatina cinasa) con valores de: ALT (alanina transaminasa) 108 U/L, AST (aspartato aminotransferasa) 149 U/L, CK 2030 U/L, C3 y C4 bajos (35 mg/dL, y 5 mg/dL respectivamente) IgG 2340 mg/dL, ANA + 1/160 patrón granular fino AC 4, Ac anti nDNA 184 UI/mL (previo 6.8). Ac anti-RNP 15 U/mL, Ac anti SSA > 640 U/mL, Ac anti-SSB 499 UI/mL, Inmunoblot con banda positivas para Ac anti Ro52k y Ac anti Ku (**Figura 1A y B**).

En las siguientes revisiones la paciente refiere la aparición de episodios de Raynaud y lesiones eritematosas en el dorso de las manos. A la exploración no se objetiva sinovitis, aunque sí impresiona de esclerodactilia con frialdad acra llamativa, sobre todo de dedos de las manos. Rigidez articular con imposibilidad para flexo-extensión completa de los dedos y las lesiones marronáceas en el dorso de manos (Figura 2).

Se plantea iniciar tratamiento con rituximab a dosis de 500 mg con buena evolución desde el punto de vista clínico y mejoría de las enzimas musculares y hepáticas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Síndrome de superposición- Escleromiositis.
- Enfermedad mixta del tejido conectivo.
- Overlap Lupus eritematoso sistémico (LES) con afectación miopática.

JUICIO CLÍNICO

Probable síndrome de solapamiento: LES + miopatía.

COMENTARIO FINAL

La AIJ es la enfermedad reumática inflamatoria crónica más frecuente en la infancia, encontrándose frecuentemente asociada a la positivización de ANA, sobre todo en las formas oligoarticulares. En ocasiones, las manifestaciones clínicas al inicio son más inespecíficas, por lo que se precisa un seguimiento del paciente para ir asociando datos clínicos y biológicos suficientes para poder identificar la forma clínica, como en el caso de nuestra paciente.

Inicialmente, los Ac. anti-Ku se describieron en pacientes con síndrome de superposición escleritis sistémica (ESc) y miopatía inflamatoria (escleromiositis), aunque con posterioridad se han relacionado con una gran variedad de enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) cuestionándose su valor diagnóstico. Recientemente se ha descrito la posible existencia de 2 fenotipos clínicos distintos asociados a la presencia de Ac anti-Ku: uno con miositis y alto riesgo de desarrollar una enfermedad pulmonar intersticial (EPID) y otro con Ac anti-nDNA positivos y frecuente asociación con glomerulonefritis.

La presencia de anticuerpos anti-Ku es poco frecuente asociándose en un 26-55% con síndrome de superposición (polimiositis-esclerodermia) y un 23% a miopatías inflamatorias idiopáticas como asociaciones más frecuentes, aunque también se ha visto relacionada con el lupus eritematoso sistémico.

Los anticuerpos anti-Ku son infrecuentes en los síndromes de superposición en pacientes pediátricos (un caso publicado de ESc/PM/lupus eritematoso sistémico), relacionándose en adultos con miositis leves, artritis y EPID.

En el caso de nuestra paciente con la presencia de artritis + Raynaud + lesiones cutáneas + esclerodactilia se planteaba la posibilidad diagnóstica de una enfermedad mixta del tejido conectivo, sin embargo, en esta entidad los anticuerpos anti-RNP se encuentran a títulos altos y supone la exclusión del resto de entidades.

Por ello, se orienta el diagnóstico hacia un lupus eritematoso sistémico, con afectación muscular asociada (miopatía), por la presencia de Ac anti-Sm al diagnóstico y la posterior positivización del Ac anti-nDNA, anticuerpos muy específicos de LES, así como la hipocomplementemia y la sintomatología referida por la paciente.

El anticuerpo anti-Sm es una inmunoglobulina dirigida contra ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP) que forman parte del espliceosoma (complejo multiproteico encargado del empalme del ARN). Se ha encontrado que este es el anticuerpo más específico para LES, con una especificidad cercana al 97%. Sin embargo, solo se encuentra en el 5-30% de los pacientes con esta enfermedad, por lo que su ausencia no descarta la misma. Por su alta especificidad forma parte de los criterios de clasificación del «Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)», así como los criterios del ACR (American College of Rheumatology) para la clasificación de LES. En la mayoría de los casos estos anticuerpos se encuentran positivos junto con los Ac anti-RNP, estando presentes en el 25-50% de pacientes con LES.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Spielman L et al. (2019). “Anti-Ku syndrome with elevated CK and anti-Ku syndrome with anti-dsDNA are two distinct entities with different outcomes”. *Ann. Rheum. Dis.* 78: 1101-6.
2. López Robledillo JC (Ed.) y Gámir Gámir M (Ed). (2019) *Manual SER de diagnóstico y tratamiento en Reumatología Pediátrica*. 1ª Edición, Ergon, Madrid.
3. Montolío Chiva L y Narvaez J. (2020). “Anticuerpos anti-KU: Mucho más que escleromiositis”. *Reumatol. Clin.* 16 (Espec Cong): 67.
4. Méndez-Rayó T et al. (2018). “Interpretation of autoantibodies in rheumatological diseases”. *Rev. Colomb. Reumatol.* 25: 112-125.

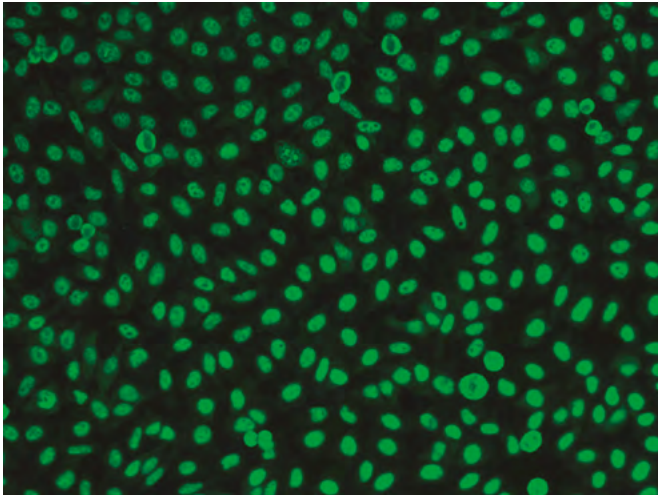
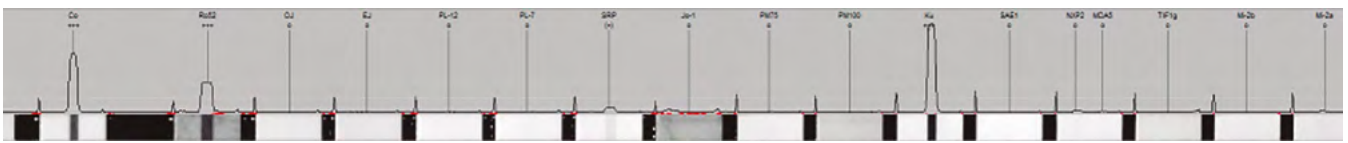


Figura 1A.



Nº.	Abrev.	Nombre	Int.	Char
1	Mi-2a	Mi-2alpha	4	o
2	Mi-2b	Mi-2beta	1	o
3	TIF1g	TIF1gamma	0	o
4	MDA5	MDA5	3	o
5	NXP2	NXP2	5	o
6	SAE1	SAE1	1	o
7	Ku	Ku	222	+++
8	PM100	PM-Scl100	0	o
9	PM75	PM-Scl75	2	o
10	Jo-1	Jo-1	1	o
11	SRP	SRP	13	(+)
12	PL-7	PL-7	2	o
13	PL-12	PL-12	2	o
14	EJ	EJ	2	o
15	OJ	OJ	1	o
16	Ro52	Ro52	75	+++
17	Co	Control	150	+++

Figura 1B.

Figura 1. 1A). IFI HEp-2: Se observa un patrón granular fino AC 4 (anti-Ku) de los núcleos celulares y nucleolos con partes fluorescentes positivas. Estos autoanticuerpos se observan en diferentes patologías, con una prevalencia del 24-55% en el Síndrome de Overlap en aproximadamente un 10% de LES y en el 5-10% de Esclerosis Sistémica Progresiva y diferentes formas de Miositis. 1B). Inmunoblot miositis: Ac anti-Ku y anti-Ro 52kD positivos



Figura 2. Lesiones violáceas en dorso de los dedos en paciente con fenómeno de Raynaud.

11.- Nº 16

DEFICIENCIA ADQUIRIDA DE C1 INHIBIDOR EN PACIENTE SIN CLÍNICA DE ANGIOEDEMA

Miguel Berenguel, Laura¹; Matas Pérez, Elisabet²; Cuesta Martín de la Cámara, Ricardo³; Caballero Molina, María Teresa⁴; Gianelli, Carla Cecilia⁵; Nozal Aranda, Pilar⁶

1. *Graduada en Biología, Residente de 1º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
2. *Graduada en Bioquímica, Residente de 4º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
3. *Graduado en Biología, Residente de 2º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
4. *Doctora en Medicina y Cirugía, Licenciada en Medicina, Facultativo especialista de Alergología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
5. *Licenciada en Medicina, Facultativo especialista de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
6. *Doctora en Medicina y Cirugía, Licenciada en Biología, Facultativo especialista de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

Autor de la Correspondencia: Laura Miguel Berenguel, lmiguelb@salud.madrid.org

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 75 años de edad que acude a la Unidad de Inmunología remitido desde Medicina Interna por cifras disminuidas de C3 y C4, aumento de IgA e infecciones respiratorias y urinarias de repetición.

Como antecedentes relevantes, convulsiones febriles antes del año de edad, además de amigdalitis de repetición en la infancia corregidas tras amigdalectomía. Fibrilación auricular persistente anticoagulada. Correcto desarrollo psicomotor, sin antecedentes familiares de inmunodeficiencia, patología autoinmune ni consanguinidad.

En el momento de la consulta refiere varios episodios recientes de infección urinaria, requiriendo uno de ellos ingreso hospitalario durante 8 días, con buena respuesta tras la administración de antibiótico intravenoso. Presenta habitualmente infecciones respiratorias con participación bronquial de predominio invernal, con requerimiento en ocasiones de antibiótico oral. No refiere procesos neumónicos ni necesidad de ingresos hospitalarios por procesos infecciosos respiratorios.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración:

Esplenomegalia. Edemas que dejan fovea en ambas extremidades inferiores, probablemente en relación con su insuficiencia cardíaca congestiva en el contexto de fibrilación auricular. Sin hinchazón en extremidades superiores. Leve edema facial eritematoso en hemicara derecha que el paciente atribuye al uso de mascarilla.

Laboratorio:

Hemograma: Leucocitos $7,03 \times 10^3/\mu$ [3,60-10,50], Neutrófilos 32,2 % [42,0-77,0], Linfocitos 53,3 % [20,0-44,0],

Monocitos 5,6 % [2,0-9,5], Eosinófilos 2,4 % [0,5-5,5], Basófilos 0,6 % [0,0-1,8], LUC 6,0 % [0,0-6,0], Hematíes $4,47 \times 10^6/\mu\text{L}$ [4,00-5,65], Hemoglobina 14,0 g/dL [12,5-17,2], Plaquetas $136 \times 10^3/\mu\text{L}$ [150-370], V.P.M. 8,0 fL [5,9-9,9].

Inmunidad Humoral: IgG 1360 mg/dL [725-1900], IgA 1130mg/dL [50-340], IgM 72 mg/dL [45-280], IgG2 285 mg/dL [242-700], IgG3 81,10 mg/dL [21-176], IgG4 114 mg/dL [3-200], IgE total 151 kU/L [<200].

Adecuadas respuestas post-vacunales a neumococo y toxoide tetánico. Factor reumatoide negativo, sin detección de autoanticuerpos.

Complemento: C3 47,60mg/dL [75-135], C4 $<1,50$ mg/dL [14-60], CH-50 $<50,00$ UI/mL, C1 Inhibidor 7,29 mg/dL [16-33], C1 Inhibidor funcional 35,82% [>50], Anticuerpos anti-C1 Inhibidor negativos, C1q 133,05 $\mu\text{g/mL}$ [76-264].

Inmunidad celular: Linfocitos $3,75 \times 10^3/\mu\text{L}$, CD3 55,10 %, CD3 absolutos $2,070 \times 10^3/\mu\text{L}$ CD4 30,40%, CD4 absolutos $1,140 \times 10^3/\mu\text{L}$, CD8 23,40 %, CD8 absolutos $0,880 \times 10^3/\mu\text{L}$ NK 21,90 %, NK absolutos $0,820 \times 10^3/\mu\text{L}$, CD19 23,80%, CD19 absolutos $0,890 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Compartimento T: CD4+CD45Ra+CD31 17,60 %, CD4+CD45Ra 23,30 %, CD4+CD45Ro 60,00 %, CD8+C-D45Ra 22,80 %, CD8+CD45Ro 35,50 %.

Compartimento B: Naive 52,60 %, Memoria sin cambio de isotipo 45,10 %, Memoria con cambio de isotipo 1,40 %, Transicionales 0,20 %, Plasmablastos 0,10 %, CD21 low 2,40 %, CD19+Kappa+ 0,90 %, CD19+Lambda+ 95,20 %.

Adecuada proliferación linfocitaria en respuesta a mitógenos.

Marcadores tumorales: Beta 2 microglobulina 4,5 mg/L [1,1-2,5].

Proteinograma en suero: Aumento policlonal de IgA.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Defecto genético en el sistema del complemento (C4).
- Angioedema por deficiencia de C1 Inhibidor.
- Crioglobulinemia.

El descenso conjunto de C3 y C4 es un patrón sugerente de consumo por activación de la vía clásica del complemento, no impresiona defecto genético de dichas proteínas. Se observa una disminución de células B de memoria con cambio de isotipo. Sin embargo, se detecta producción de anticuerpos específicos frente a toxoide tetánico y neumococo, cultivo de proliferación linfocitaria frente a mitógenos positivo y correcta distribución del resto de subpoblaciones linfocitarias, lo que no sugiere otra inmunodeficiencia primaria de base. Se objetiva un aumento de IgA policlonal, manteniendo cifras adecuadas de IgG, IgM y subclases de IgG.

Durante el seguimiento del paciente, se detectan dos pequeños picos monoclonales IgM-lambda por inmunofijación (**Figura 1**). Tras este hallazgo, junto con la persistencia de hipocomplementemia, se realiza estudio de detección de crioglobulinas, que resulta negativo.

Mantiene niveles normales de C1q, con cifras indetectables de C4 y niveles y funcionalidad del C1 Inhibidor disminuidos. Se realiza estudio del gen C1INH por secuenciación tipo Sanger y MLPA sin detección de cambios que sugieran un angioedema hereditario. No se observan anticuerpos anti-C1 Inhibidor en las primeras analíticas, pero aparecen posteriormente autoanticuerpos de tipo IgM.

Ante el hallazgo en sangre periférica de un 95% de linfocitos B con expresión de cadena ligera lambda, aumento de beta 2 microglobulina y esplenomegalia, remitimos al paciente al servicio de Hematología para descartar un proceso linfoproliferativo subyacente. Tres años después, es diagnosticado de linfoma no Hodgkin B marginal esplénico, además de anemia hemolítica autoinmune.

A pesar de la ausencia de clínica de angioedema, se decide iniciar tratamiento con rituximab dada la presencia de autoanticuerpos anti-C1 Inhibidor con linfoma B subyacente. El paciente fallece días después de la segunda dosis por causas no relacionadas.

JUICIO CLÍNICO

Deficiencia adquirida asintomática de C1 Inhibidor en probable relación con proceso linfoproliferativo de células B.

COMENTARIO FINAL

El angioedema adquirido (AAE) por deficiencia de C1 Inhibidor es una patología muy poco frecuente que a menudo se encuentra asociada a anticuerpos anti-C1 Inhibidor y a procesos linfoproliferativos, que van desde la gammapatía monoclonal de significado incierto a linfomas no Hodgkin, con expansión de clones autorreactivos productores de autoanticuerpos anti-C1 Inhibidor [1]. Las manifestaciones autoinmunes como la anemia hemolítica también son características comunes de AAE.

En esta patología es efectivo eliminar las células B autorreactivas con rituximab para atenuar la producción de anticuerpos anti-C1 Inhibidor [2]. Con esto se consiguen normalizar los niveles y la funcionalidad del C1 Inhibidor, así como los niveles de C4, con la consiguiente desaparición de la sintomatología.

El diagnóstico de AAE, que normalmente tiene lugar tras un brote de angioedema, se suele realizar años antes de que se desarrolle la patología hematológica [3]. En el caso de detección de autoanticuerpos frente al C1 Inhibidor, será necesario llevar a cabo una búsqueda activa de malignidades B que permita la anticipación y el tratamiento precoz del linfoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Lera, A. et al (2019). "Serum complexes between C1INH and C1INH autoantibodies for the diagnosis of acquired angioedema". *Clinical and Experimental Immunology*. **198(3)**: 341-350.
2. Zeerleder, S., & Levi, M. (2016). "Hereditary and acquired C1-inhibitor-dependent angioedema: From pathophysiology to treatment". *Annals of Medicine*. **48(4)**: 256-267.
3. Bova, M. et al (2018). "Hereditary and acquired angioedema: Heterogeneity of pathogenesis and clinical phenotypes". *Int. Arch. Allergy. Immunol.* **175(3)**: 126-135.

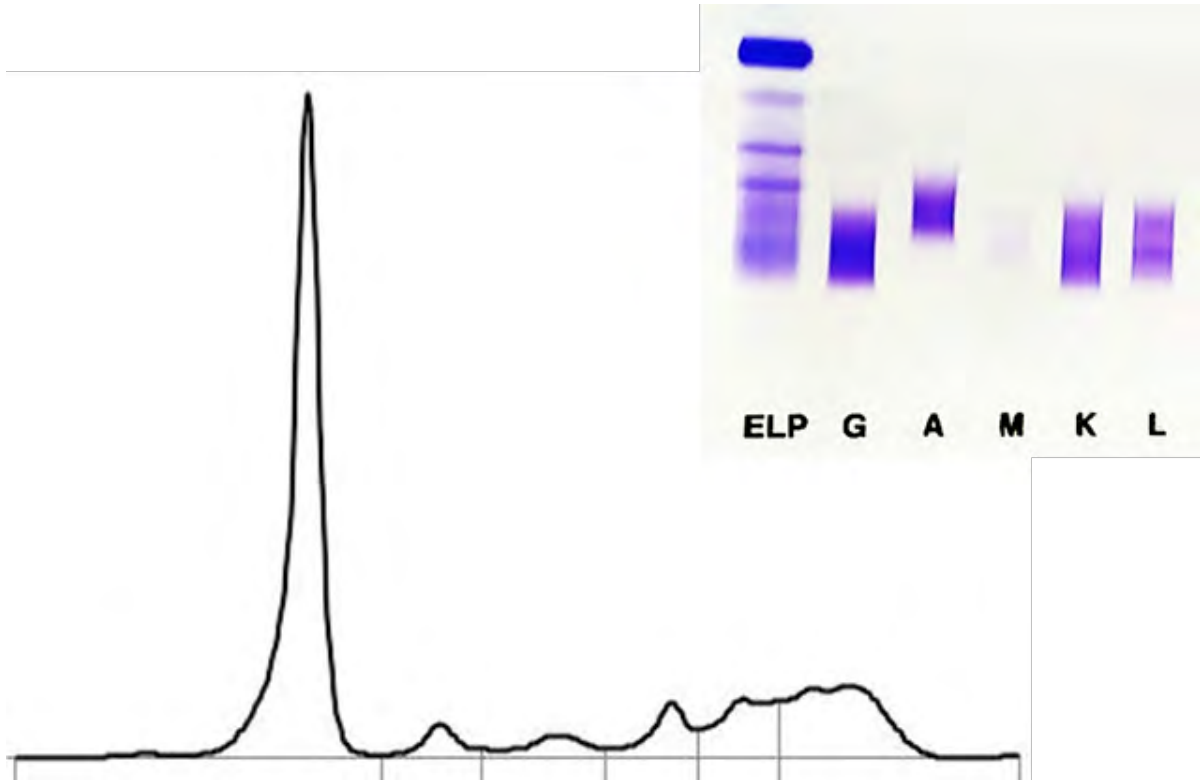


Figura 1: Proteinograma e inmunofijación en suero con presencia de dos pequeños picos monoclonales IgM-lambda, uno en la fracción beta y otro al principio de la fracción gamma.

12.- Nº 18

ANTICUERPOS ANTI-LGI1 EN PACIENTE CON ENCEFALITIS LÍMBICA

Gallardo García, Alberto¹; Ruiz García, Julio²; de la Varga Martínez, Raquel³; Sáez Aguilar, Sonia⁴; Rodríguez, Carmen⁵

1. *Graduado en Bioquímica. Residente de 2º año de Inmunología. Sección de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz.*
2. *Graduado en Medicina. Residente de 2º año de Neurología. Servicio de Neurología. HUPM, Cádiz.*
3. *Doctora en Biología. FEA de Inmunología. Sección de Inmunología UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.*
4. *Licenciada en Medicina. FEA de Neurología. Servicio de Neurología. HUPM, Cádiz.*
5. *Doctora en Medicina. FEA de Inmunología. Jefa Sección de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.*

Autor de correspondencia: Alberto Gallardo García (bertogallar@yahoo.es). Sección de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética 1ª planta. Hospital Universitario Puerta del Mar. Avenida Ana de Vía nº 21 CP: 11009 Cádiz.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente varón de 81 años, hasta hace tres meses asintomático, autónomo y con vida activa. Comenzó con episodios diarreicos y deterioro del estado anímico con gran labilidad emocional y tendencia al llanto, presentando días después episodios de desorientación y habla incoherente. El cuadro evolucionó con episodios de agitación que precisó ingreso en el hospital.

Como antecedentes personales de interés destacaban: bebedor de 2-3 copas de whisky al día, hipertensión arterial, hematoma hipertensivo en ganglios basales derechos (sin secuelas) y enfermedad isquémica de pequeño vaso cerebral.

Durante el ingreso empeoró, presentando disfagia a líquidos y sólidos, intensa somnolencia con empeoramiento físico y cognitivo muy significativo, con algunas alucinaciones, parafasia semántica y algunos automatismos gestuales como si estuviera manipulando objetos pequeños. Finalmente, el paciente falleció dos semanas después del inicio de la sintomatología neurológica por insuficiencia respiratoria.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración física

Destacó desorientación en tiempo y persona. La auscultación cardiorrespiratoria fue normal. Durante el ingreso presentó episodio de focalidad neurológica con aparición de ptosis izquierda, caída de comisura labial izquierda, dislalia y un reflejo glabellar inagotable.

Estudio analítico y microbiológico

El estudio analítico en sangre incluyendo hemograma, bioquímica, sistemático de orina y coagulación fueron normales.

El estudio citobioquímico del LCR detectó 10 células (100% mononucleares y sin hematíes). Glucosa y proteínas en LCR en rango normal.

En cuanto al estudio microbiológico, los Ac IgG para *toxoplasma*, *borrelia* y *treponema* fueron negativos en LCR. Además, la serología de virus (CMV, VHS, VEB, parotiditis, VVZ) también fue negativa en LCR. El estudio de hemocultivos también resultó negativo. Se realizó un panel para los 14 patógenos más comunes responsables de meningitis o encefalitis por PCR múltiple que también fue negativo.

Estudio inmunológico

En el estudio de autoinmunidad, destacó la presencia de auto-anticuerpos (Ac) frente al receptor de superficie neuronal proteína-1 inactivada del glioma rica en leucina (LGI1) a título alto en LCR. Se determinaron mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) utilizando como sustrato la línea celular EU90 transfectadas. Otros Ac solicitados: ANA, ANCA, Ac anti-gangliósidos, Ac onconeuronales intracelulares en suero y el resto de Ac de superficie neuronal y frente a receptores sinápticos en LCR fueron negativos.

Pruebas de imagen

En la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo y angioTAC no se visualizaron signos de sangrado intracraneal ni otros hallazgos patológicos de interés.

El electroencefalograma reveló una actividad cerebral lentificada bilateralmente.

En la resonancia magnética (RMN) se muestra en secuencias TR largo (T2) un patrón anómalo de hiperintensidad bilateral asimétrica en región medial de ambos lóbulos temporales, con especial compromiso de regiones de hipocampo y uncus (**Figura 1**).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Deterioro cognitivo de probable origen vascular.
- Intoxicación farmacológica por antipsicóticos. Durante el ingreso presentó episodio de distonía aguda.
- Síndrome de deshabitación alcohólica.
- Cuadro encefalopático subagudo. Sospecha de encefalitis límbica de origen a filiar (autoinmune, paraneoplásico, infeccioso o priónico).

JUICIO CLÍNICO

Encefalitis límbica autoinmune con Ac anti-LGI1 positivos.

COMENTARIO FINAL

La encefalitis por Ac anti-LGI1 es una encefalitis límbica autoinmune poco frecuente, asociada a Ac frente a la subunidad LGI1 del complejo de los canales de potasio voltaje-dependientes. Forma parte del grupo de enfermedades asociadas a Ac frente a receptores de superficie neuronal, entre los que se encuentra el receptor de NMDA, el receptor de GABA_B y el resto de componentes de los canales de potasio voltaje dependientes: CASPR2 y contactina-2.

Es la segunda causa de encefalitis autoinmune en orden de frecuencia, solo por detrás de la encefalitis por Ac anti NMDA y es la principal causa de encefalitis límbica autoinmune. A diferencia de otras patologías autoinmunes neuronales, no suele asociarse a procesos paraneoplásicos (1).

El pico de edad de aparición de la enfermedad está entre los 61-64 años y es más frecuente en hombres que en mujeres, con una ratio 2:1.

En referencia a los mecanismos patogénicos, varios estudios sugieren dos posibles vías de actuación de estos Ac: reduciendo la formación del complejo sináptico de LGI1 con las proteínas ADAM 22 y ADAM 23 y alterando la densidad de espinas dendríticas de neuronas localizadas en el giro dentado y tálamo (2).

Típicamente, presenta un inicio agudo o subagudo cuya sintomatología principal se caracteriza por: daño cognitivo, convulsiones, desorientación y desórdenes psiquiátricos (trastornos de la personalidad y estado anímico) siendo los primeros síntomas de la enfermedad. También puede presentar convulsiones faciobraquiales distónicas, trastornos del sueño e hiponatremia (2)(3). Nuestro caso reúne la mayor parte de las características, si bien no se observó hiponatremia en ninguna de las analíticas.

Con respecto al estudio de Ac, en nuestro caso se observó un título elevado de Ac anti-LGI1 en LCR. También se han descrito casos en los que los Ac pueden ser negativos en el LCR, siendo positivos exclusivamente en el suero. Tanto en suero como en LCR, con la recaída o remisión de la enfermedad, el título de Ac anti-LGI1 puede aumentar o disminuir. Sin embargo, algunos estudios muestran que el título no siempre se correlaciona con la gravedad de la enfermedad (2).

Aproximadamente, el 70% de los pacientes con Ac anti-LGI1 tienen un aumento de las señales T2 y FLAIR en RMN en el hipocampo o lóbulo temporal y en algunos casos se puede extender a la amígdala, ínsula o estriado (2). En nuestro caso, se observó hiperintensidad en la región medial de ambos lóbulos temporales en la secuencia T2.

Las terapias de primera línea incluyen glucocorticoides intravenosos, inmunoglobulinas y recambio plasmático, con tratamientos combinados tempranos que proporcionan mayor eficacia. En ocasiones es necesario tratamiento con ciclofosfamida o rituximab. La mayoría de los pacientes presentan un receso de la enfermedad con el tratamiento, teniendo una recaída de aproximadamente el 30% de los mismos y una tasa de mortalidad de entre el 6-20% (2).

En conclusión, presentamos un caso de encefalitis límbica autoinmune asociada a Ac anti-LGI1, un claro ejemplo de la importancia de la combinación de las manifestaciones clínicas observadas, las pruebas de imagen y las pruebas de laboratorio para llegar al diagnóstico diferencial. Destacar la importancia de las pruebas de autoinmunidad, en este caso la IFI sobre células transfectadas, que permitió establecer el diagnóstico definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Pereira L y Plaza López A. 2018. *Diagnóstico y monitorización de las enfermedades autoinmunes*. 1ª edición. Elsevier. Barcelona.
2. Li W et al (2018). “Clinical characteristics and short-term prognosis of LGII antibody encephalitis: A retrospective case study”. *BMC Neurol*. **18**:96.
3. Li Y et al (2021). “Clinical features of nine cases of leucine-rich glioma inactivated 1 protein antibody-associated encephalitis”. *Acta Neurol Belg*. **121**(4):889–97.

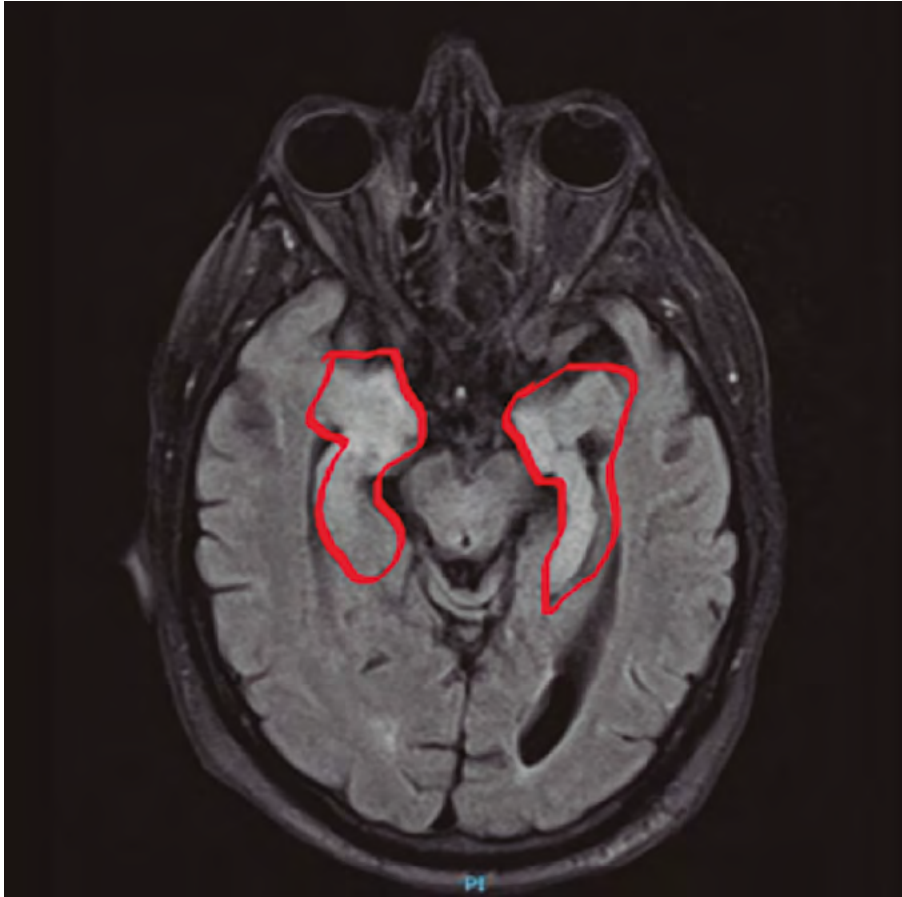


Figura 1. Imagen de RMN de cráneo donde se observa hiperintensidad medial de ambos lóbulos temporales en secuencia FLAIR (T2). Patrón compatible con encefalitis límbica.

13.- Nº 19

PACIENTE CON ENCEFALITIS ANTI-NMDAR DE DEBUT ATÍPICO CON ANTICUERPOS ANTI-GFAP CONCOMITANTES

Autores: López Brull, Ángel¹; Calabia González, Olalla²; García Cabello Ana³. Naranjo Rondán, Laura⁴; Téllez Pérez, Raquel⁵.

1. *Graduado en Farmacia. FIR 4º año Inmunología. Servicio de Inmunología. Fundación Jiménez Díaz, Madrid*
2. *Técnico de laboratorio de inmunología. Servicio de Inmunología Fundación Jiménez Díaz, Madrid*
3. *Técnico de laboratorio de inmunología. Servicio de Inmunología Fundación Jiménez Díaz, Madrid*
4. *Licenciada en Biología. Facultativo especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Clínic, Barcelona.*
5. *Licenciada en Farmacia. Facultativo especialista en Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*

Autor decorrespondencia: López Brull, Ángel. angel.lopezo@fjd.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 26 años que ingresa en julio 2021 en el servicio de neurología de la Fundación Jiménez Díaz por síntomas neurológicos de 15 días de evolución. El cuadro comenzó con un episodio de mareo e inestabilidad sin náuseas ni vómitos, que empeoraba especialmente con giros cefálicos hacia la izquierda. Una semana después comienza con diplopía binocular en plano horizontal y posteriormente, con disfagia, disartria y dificultad para movilizar secreciones. Refiere grandes dificultades para la marcha autónoma en los días previos al ingreso con alteración sensitiva de todo el hemicuerpo izquierdo (incluyendo hemicara izquierda) y voz nasal. Además, presentó episodios puntuales de dificultad para la expansión del tórax que limitan la capacidad de inspiración.

Treinta días antes había consultado a su médico de atención primaria por síntomas de odinofagia. Explica además un episodio de vómitos en abril de 2021 durante un viaje a Punta Cana, con heces líquidas y mareo que cedieron de forma espontánea tras su llegada a España. Infección por COVID19 en enero 2021.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración física: Paciente consciente y orientada. SatO₂ 94-95% basal, eupneico. No presenta cefalea, ni fiebre, ni otra clínica de focalidad neurológica. Lenguaje coherente con disartria leve y voz nasal, limitación de movimientos oculares del plano horizontal sin nistagmo e hipostesia de hemicara izquierda.

Pruebas complementarias: hemograma anodino, no leucocitosis. No alteraciones de enzimas hepáticas y perfil renal conservado. Serologías para VHB, VHC, VIH, sífilis, chikunguya y dengue negativas. IgG anti-virus Zika, anti-CMV y anti Borrelia positivas.

Estudio bioquímico y microbiológico en líquido cefalorraquídeo (LCR): Ligera proteinorraquia (55 mg/dl, [<45

mg/dl]) sin observarse pleocitosis. Estudio de bandas oligoclonales IgG positivo. PCR múltiple para virus, bacterias y Criptococo negativo. Serología *Borrelia burgdorferi* también negativa.

Estudio autoinmunidad: Estudio de cribado de anticuerpos antinucleares en suero por Bioplex (BioRad) e Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) en células Hep2 (Inova) negativo.

Se realizó un estudio en LCR y suero de anticuerpos anti-gangliósidos (GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GT1b y GQ1b IgG e IgM) que resultó negativo. Se solicitó determinación de anticuerpos antineuronales intracelulares en suero por IFI en cerebelo de primate y por inmunoblot (Euroimmun, Hu, Yo, Ri, SOX1, GAD65, Ma2, CV2 y anifisina) que resultó negativo. Por último, se realizó un estudio de IFI de anticuerpos neuronales de superficie sobre células transfectadas (Euroimmun, NMDAR, AMPA1/2, CASPR2, DPPX, LGI1 y GABAb) tanto en suero como en LCR. Todos resultaron negativos en suero, pero en LCR se encontró positividad para los **anticuerpos anti-NMDAR (título >1:10) (Figura 1)**. Este resultado fue confirmado posteriormente en el Hospital Clínic de Barcelona mediante estudio de inmunohistoquímica (IHQ) en hipocampo y cerebelo de rata, donde también se encontraron los **anticuerpos anti-proteínaácida fibrilar de la glía (GFAP) (Figura 2)**. Posteriormente, en nuestro centro, se realizó la determinación de anticuerpos anti-AQ4 y anti-MOG por IFI en células transfectadas (Euroimmun), resultando negativo para ambos.

Electroencefalograma: Sin alteraciones.

Estudio neurofisiológico: Sin signos de polineuropatía ni de alteración a nivel de la placa motora.

Pruebas de imagen: TAC de cráneo con contraste sin alteraciones. Resonancia magnética (RM) cerebral donde se observa captación de contraste de ambos nervios vestíbulo-cocleares, sin otras alteraciones. PET-TAC corporal sin evidencias de enfermedad maligna macroscópica metabólicamente activa, aunque se observa hipometabolismo cerebral occipital y en corteza visual primaria bilateral.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La sospecha clínica inicial fue de neuropatía desmielinizante tipo síndrome Miller-Fisher o encefalitis de Bickers-taff. Ambas se engloban dentro de los síndromes anti-GQ1b como variantes del síndrome de Guillain-Barré (1). Los resultados microbiológicos excluyeron la causa infecciosa y al no encontrarse hallazgos compatibles con malignidad en el PET- TAC se descartó el origen paraneoplásico.

JUICIO CLÍNICO

Con los hallazgos del estudio de autoinmunidad, la paciente fue finalmente diagnosticada de encefalitis NMDAR con anticuerpos anti-GFAP concomitantes. Ante la progresión rápida sintomática, se inició tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas con estabilización clínica transitoria, pero con posterior empeoramiento respiratorio, por lo que fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Presentó varios episodios de taquicardia sinusal e hipertensión arterial interpretados como de origen disautonómico, además de desaparecer los reflejos de estiramiento muscular. Desarrolló hipoventilación central que requirió de ventilación mecánica invasiva. Ante el fracaso de la terapia inicial, se instauró tratamiento con Rituximab (2 dosis de 1g separadas por 15 días) que fue bien tolerado y permitió retirar posteriormente la ventilación mecánica. La paciente evolucionó favorablemente. Al alta

presentaba disfagia con sonda nasogástrica, parálisis de cuerda vocal y oftalmoparesia (diplopía por restricción horizontal bilateral).

COMENTARIO FINAL

La encefalitis anti-NMDAR es una entidad autoinmune causada por anticuerpos dirigidos frente a la subunidad GluN1 del receptor de glutamato NMDA. Afecta principalmente a mujeres jóvenes y suele estar asociada a la presencia de teratoma ovárico (1). Los pacientes presentan inicialmente manifestaciones inespecíficas, seguidas de un cuadro de alteraciones psiquiátricas complejas en el que pueden aparecer además convulsiones, para después pasar a una fase de “no-respuesta” con mutismo y actividad motora reducida. Por último, evolucionan a una fase “hipercinética” caracterizada por alteraciones de movimiento y disautonomía (2) que causa el ingreso en UCI de aproximadamente un 70% de los pacientes (3). En el caso de nuestra paciente, la presentación clínica no es la más habitual ya que no presenta los síntomas neuropsiquiátricos característicos de esta entidad en adultos (1). En cambio, comienza con un cuadro de síntomas atípicos, observados más frecuentemente en pacientes pediátricos (3) para después pasar directamente a una fase de disautonomía y pérdida de conciencia, más propia de los eventos tardíos de una encefalitis anti-NMDAR.

Aunque existen diferentes hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen que pueden ayudar a diferenciar esta patología (1), estos no son patognomónicos. El único marcador específico de esta enfermedad es la presencia de anticuerpos anti-NMDAR. Los estudios para la determinación de estos anticuerpos deben realizarse en LCR ya que en hasta un 14% de pacientes no se detectan en suero (4).

La presencia de anticuerpos concomitantes en pacientes con encefalitis anti-NMDA es frecuente, siendo la asociación más conocida con anticuerpos anti-MOG y anti-AQP4 que da como resultado un solapamiento de encefalitis con un cuadro de enfermedad desmielinizante (5). La asociación con anticuerpos anti-GFAP también es frecuente. Estos anticuerpos se dirigen frente a proteínas de la glía y producen una meningoencefalopatía que responde bien a inmunoterapia (6). El papel patogénico que pueden tener los anticuerpos anti-GFAP no está claro. Se ha descrito que en los casos en los que aparecen de manera concomitante con anti-NMDAR, los pacientes no presentan ni los síntomas ni los hallazgos radiológicos descritos en meningoencefalopatías anti-GFAP, siendo el fenotipo clínico el mismo que el de los pacientes que presentan anti-NMDAR de manera aislada (5).

Además del origen paraneoplásico que pueden tener la encefalitis anti-NMDAR, es posible que el agente desencadenante sea una infección viral. La asociación de la encefalitis anti-NMDAR post encefalitis por virus Herpes Simplex es ampliamente conocida y además se han descrito casos de encefalitis tras la infección de otros virus (1). En el caso de nuestra paciente, la detección de IgG anti-virus Zika podría explicar la etiología infecciosa de la enfermedad, ya que existen casos de pacientes que desarrollan trastornos autoinmunes tras la infección por virus Zika (7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Graus F et al. (2016). “A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis”. *Lancet Neurol.* **15**(4):391-404.
2. Iizuka, T et al. (2008). “Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor remo-

val”. *Neurology*, **70**(7), 504–511.

3. Titulaer, M. J. et al. (2013). “Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study”. *The Lancet Neurol.* **12**(2), 157–165.
4. Gresa-Arribas N et al (2014). “Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study”. *Lancet Neurol.* **13**(2):167-177.
5. Martinez-Hernandez E et al (2020). “Clinical significance of anti-NMDAR concurrent with glial or neuronal surface antibodies”. *Neurology.* **94**(22):e2302-e2310.
6. Kunchok A, Zekeridou A y McKeon A (2019). “Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy”. *Curr.Opin. Neurol.* **32**(3):452-458.
7. Katz I, Gilburd B y Shovman O (2019). “Zika autoimmunity and Guillain-Barré síndrome”. *Curr;Opin,Rheumatol.* **31**(5):484-487.

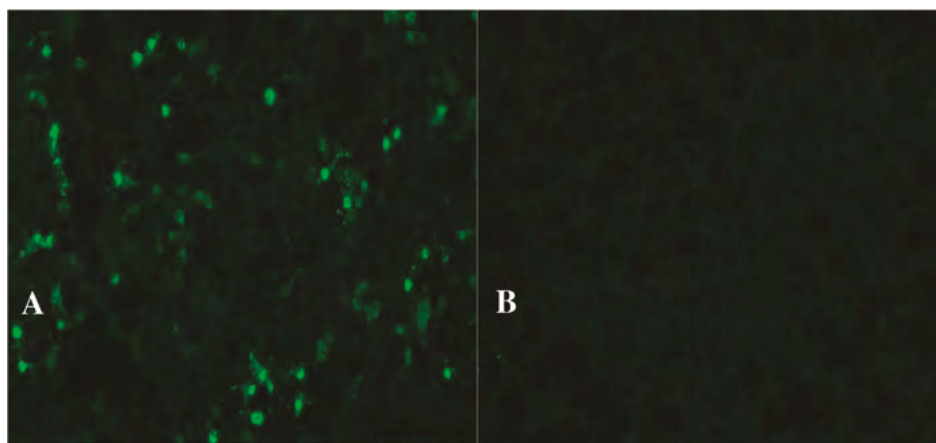


Figura 1. A. IFI positiva en células transfectadas con NMDA subunidad NR1 (Euroimmun). LCR sin diluir. B. Control negativo (células sin transfectar).

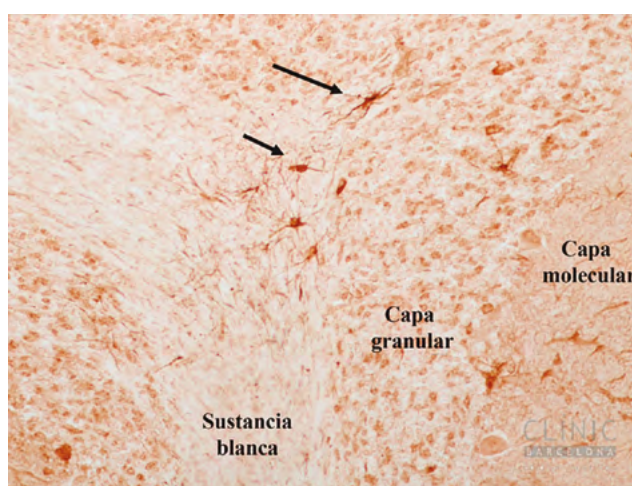


Figura 2. Tinción de IHQ en cerebelo de rata. Se observa tinción de astrocitos característica de anticuerpos anti-GFAP. Imagen cortesía de servicio de inmunología H. Clinic.

14.- Nº 20

PACIENTE CON SOSPECHA DE VASCULITIS AUTOINMUNE

Jurado Orozco, Alicia¹; Vilches Moreno, Miriam²; Morales García³, Carmen; Montes Cano, Marco Antonio⁴

1. Residente de Inmunología de primer año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
2. FEA de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
3. Residente de Inmunología de segundo año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
4. FEA de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Autor de correspondencia: Miriam Vilches (miriam.vilches.sspa@juntadeandalucia.es)

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 29 años de origen marroquí con antecedentes personales de alto consumo de tabaco y marihuana diario y consumo ocasional de cocaína. En 2019, acude a traumatología por cuadro de artralgias de perfil inflamatorio desde hace un año en varias articulaciones. Empeoramiento progresivo en los últimos meses con aparición de edemas en manos, pies y codos. Presenta hemorragias ungueales y periungueales compatibles con vasculitis. Manchas hiperpigmentadas marronáceas en región torácica con sospecha de pitiriasis. Refiere aftas orales en lengua y mucosa yugal. Se solicita analítica con estudio inmunológico.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

-Exploración:

El paciente presenta pequeñas lesiones papulopustulosas versus pseudofoliculíticas ya evolucionadas en región genital, miembros superiores e inferiores. Empeoramiento progresivo en los últimos meses, desarrollando cuadro de poliartritis en rodillas, tobillos, carpos y codos, actualmente resuelto tras tratamiento con corticoides intravenosos. Actualmente no artritis a la exploración. Afebril en todo momento. No lesiones oculares. No dolor abdominal ni torácico.

-**Hemograma y bioquímica:** sin alteraciones.

-**Orina:** proteinuria y hematuria con hematíes dismórficos, presencia de células epiteliales planas.

-Estudio inmunológico:

Histocompatibilidad: HLA-B27 negativo, HLA-B51 negativo.

Crioglobulinas: negativas.

Estudio de inmunoglobulinas: ligero aumento de IgA, 369 mg/dl [40-350] y disminución de IgG, 572 mg/dL [700-1600]. Resto de inmunoglobulinas normales. Complemento C1q y C3 en rango, disminución de C4, 10.8 mg/dL

[12.0 -36.0].

Autoinmunidad: Anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado, factor reumatoide y anticuerpos anti-proteinasa 3 (anti-PR3) negativos. Anticuerpos anti mieloperoxidasa (anti-MPO) positivos: 76 U/ml [Negativo: <3,5]

-Biopsia renal: se detecta un 12.9% de los glomérulos esclerosados con adherencias o lesiones segmentarias (S1). Ensanchamiento mesangial con hiper celularidad grado 1 (entre 4-5 células/área mesangial) en más del 50% de los glomérulos (M1). Semiluna fibrosa en un glomérulo (C1), atrofia tubular y fibrosis intersticial del 5-10% (TO: 0-25%) Ausencia de vasculitis, de hiperplasia intimar y de arteriolo hialinosis evidentes. El estudio de inmunofluorescencia directa en la biopsia renal muestra un depósito glomerular difuso mesangial de IgA. El estudio anatómopatológico es compatible con nefropatía IgA.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de las vasculitis IgA es muy amplio e incluye enfermedades infecciosas con bacteriemia, neoplasias y enfermedades inflamatorias. Deben descartarse otras causas de vasculitis, granulomatosis de Wegener, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular, enfermedad de Berger, crioglobulinemias, artritis reumatoide, enfermedad de Behçet, síndrome de Sjögren. El diagnóstico de las vasculitis IgA se basa generalmente en las manifestaciones clínicas. En los casos con presentación incompleta o inusual, la biopsia del órgano afectado (piel o riñón) demostrando depósito de IgA de forma predominante, apoya el diagnóstico. La positividad MPO sugiere que se trate además de una vasculitis ANCA como un epifenómeno a la vasculitis IgA.

JUICIO CLÍNICO

Vasculitis IgA concomitante a una vasculitis asociada a ANCA inducida por drogas.

COMENTARIO FINAL

Las vasculitis autoinmunes son vasculitis de pequeños vasos que podemos definir en tres grandes grupos: vasculitis asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos, vasculitis asociadas a depósitos de inmunocomplejos o asociadas a enfermedades del tejido conectivo. Se necesita un estudio inmunológico completo para poder diferenciar cada una de las distintas formas de enfermedad. La vasculitis por IgA (anteriormente Púrpura de Schönlein-Henoch) es una vasculitis leucocitoclástica de pequeño vaso que se caracteriza por depósitos de inmunocomplejos mediados por IgA en los órganos afectados [1]. Estos depósitos desencadenan respuesta inflamatoria local. Esta enfermedad incluye manifestaciones clínicas como púrpura palpable en ausencia de trombocitopenia y coagulopatía, dolor en las articulaciones, dolor abdominal y afectación renal. Las manifestaciones cutáneas son el signo de presentación. Las manifestaciones articulares afectan sobre todo a grandes articulaciones de las extremidades inferiores y muñecas codos y dedos. El dolor se considera limitante. Las manifestaciones renales aparecen en un 20-55% de los pacientes, que consiste en glomerulonefritis o nefropatías. Incluye hematuria y proteinuria, hipertensión arterial, síndrome nefrótico y nefrítico e insuficiencia renal. En nuestro paciente tanto las artralgiyas como las

aftas orales hicieron sospechar inicialmente una vasculitis asociada a enfermedad del tejido conectivo. La positividad del ANCA-MPO reorientó el diagnóstico hacia una vasculitis asociada a ANCA concomitante a la vasculitis IgA [2-4]. La biopsia renal de nuestro paciente sugiere una nefropatía IgA consecuencia de la vasculitis por IgA. El depósito de complejos inmunes IgA1 inducidos por autoanticuerpos contra IgA1 galactosa deficiente ocurre en la nefropatía IgA y en la vasculitis por IgA, sin embargo, en la segunda estos complejos también producen otras manifestaciones clínicas como púrpura cutánea, artralgias y/o artritis, enteritis aguda y glomerulonefritis. La clínica de púrpura con artralgias también puede observarse en pacientes con vasculitis MPO inducida por drogas. El consumo de cocaína adulterada con levamisol puede provocar púrpura retiforme y lesiones necróticas, por lo que no se puede descartar que la vasculitis ANCA-MPO positiva pueda ser debida a esta causa [5].

BIBLIOGRAFÍA

1. Reamy BV, Servey JT, Williams PM. Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis): Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2020;102(4):229-233.
2. Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:1680-91.
3. Weiner M, Segelmark M. The clinical presentation and therapy of diseases related to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Autoimmun Rev* 2016; 15:978-82.
4. Kitching AR, Anders H-J, Bosu N et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6:71.
5. Juanena, Carolina et al. Cocaína adulterada con levamisol: reporte de tres casos clínicos. *Rev. Méd. Urug.*, Montevideo, v. 33, n. 2, p. 139-158, jun. 2017.

15.- Nº 21

DESARROLLO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA EN PACIENTE CON MIASTENIA GRAVIS Y TIMECTOMÍA

Rioseras de Bustos, Beatriz¹; López Martínez, Rocío²; Montaña Rodríguez, Raquel³; Amorin Díaz, Manuel⁴; Villafani Echazu, Walter Javier⁵; Mozo Avellaned Lourdes⁶.

1. *Doctora en Biología. Residente de 3º año de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
2. *Graduada en Bioquímica. Residente de 4º año de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
3. *Licenciada en Biología. Residente 2º año de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
4. *Licenciado en Medicina. FEA de Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
5. *Licenciado en Medicina.. FEA de Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
6. *Doctora en Biología. FEA de Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*

Autora de correspondencia: Beatriz Rioseras de Bustos (brioseras@gmail.com)

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 44 años diagnosticada a la edad de 20 años de miastenia gravis (MG) ocular temprana con anticuerpos (Ac) anti-receptor de acetilcolina (RACH) (107 nmol/L) [Positivo>0,20]. Fue tratada con prednisona y se le practicó una timectomía en 1996, un año después del diagnóstico, apreciándose hiperplasia en el timo extraído. A partir de la timectomía, los Ac anti-RACH descendieron siendo prácticamente indetectables a partir de 2008 (Figura 1). Desde 2003, permaneció asintomática y sin tratamiento hasta que, en enero de 2020, fue derivada a nuestro hospital refiriendo dolor periocular derecho, visión borrosa, alteración de visión de los colores y cefalea de predominio frontal. No presentaba mareos, vómitos, parestesias ni alteraciones motoras. Tampoco presentaba signos de reactivación de la miastenia.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la exploración física realizada, la paciente mostraba defecto pupilar aferente relativo en ojo derecho (OD) con reducción de la agudeza visual (0,6). El resto de la exploración física fue normal tanto en el OD como en el OI. La analítica al ingreso mostraba un leve aumento del anticoagulante lúpico con el resto de parámetros sin alteraciones a considerar. Se solicitó un estudio oftalmológico más exhaustivo en el que la campimetría reveló un defecto inespecífico superior en OD y la tomografía de coherencia óptica mostró un resultado patológico en las células ganglio-

nares en OD sin compromiso de fibras nerviosas. No se encontraron hallazgos patológicos en la biomicroscopía ni en la oftalmoscopia. El estudio neurofisiológico mostró alteración en los potenciales evocados visuales con asimetría por retardo de la conducción en la vía macular en el OD mientras que los potenciales evocados somatosensoriales se encontraban dentro de los límites de la normalidad para aferencias de miembros superiores e inferiores. En el estudio de autoinmunidad, destacó la presencia de Ac IgG anti-acuaporina4 (AQP4) mediante inmunofluorescencia indirecta en células HEK transfectadas con el gen AQP4 (Figura 2). Adicionalmente, se detectó la presencia de Ac antinucleares a título 1/160 con patrón moteado y nucleolar y reactividad anti-SSA/Ro52. Los niveles de Ac anti-RACH fueron de 1,89 nmol/L. El resto del estudio analítico fue normal sin detección de Ac anti-fosfolípidos ni presencia de bandas oligoclonales (BOC). En el LCR, no se detectaron valores anormales de proteínas, glucosa y recuento celular. La resonancia magnética (RM) cráneo-cervical mostró lesiones milimétricas inespecíficas en la sustancia blanca de centros semiovais y periventricular izquierdo que no cumplían criterios de esclerosis múltiple (EM). En la RM de columna dorsal, no se apreciaron signos de patología medular inflamatoria.

Adicionalmente, de forma retrospectiva, se detectó positividad anti-AQP4 en un suero extraído 4 años y dos meses antes del inicio de los síntomas oculares en enero de 2020, siendo los niveles de anti-RACH de 2,75 nmol/L en ese momento.

La paciente recibió un ciclo de cinco días de metilprednisolona endovenosa con mejora progresiva de la visión del OD y comenzó tratamiento con azatioprina en septiembre de 2020.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los hallazgos clínicos son altamente sugerentes de una patología del espectro de trastornos tipo neuromielitis óptica (NMO). El diagnóstico diferencial incluía otras patologías como:

- Otras enfermedades desmielinizantes principalmente EM.
- Proceso autoinmune sistémico subyacente a MG, su enfermedad autoinmune de base.

JUICIO CLÍNICO

Según los criterios diagnósticos actualizados en 2015 (1), la paciente cumple criterios para ser diagnosticada de espectro de trastornos tipo NMO al presentar Ac anti-AQP4, neuritis óptica (NO) y haber sido excluidos otros diagnósticos alternativos.

COMENTARIO FINAL

Por tanto, nuestra paciente desarrolló una NMO 24 años después del diagnóstico de MG ocular temprana con Ac anti-RACH. Ambas patologías se asocian frecuentemente con otras enfermedades autoinmunes tanto sistémicas como órgano específicas (2, 3). En relación con el caso descrito, se ha reportado que la MG puede coexistir con enfermedades autoinmunes del SNC como la EM y la NMO (4). La NMO es una enfermedad autoinmune desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que afecta principalmente al nervio óptico y a la médula espinal siendo los rasgos más característicos de esta patología la NO y la mielitis transversa (MT). Hasta el 2004, se consideraba una variante opticoespinal de la EM pero actualmente se ha establecido como una entidad independiente debido a

la existencia de importantes características diferenciales entre estas dos patologías como los hallazgos en la RM y la presencia/ausencia de BOC (5). La paciente de este caso no mostraba lesiones compatibles con EM en la RM ni se detectaron BOC en el estudio del LCR lo que concuerda con el diagnóstico de NMO. La detección de Ac anti-AQP4, específicos de NMO, permitió definitivamente descartar la EM como causa de la afectación ocular.

A pesar de la baja prevalencia de la MG (1,5-2,5/100.000 en MG general) (6) y de la NMO anti-AQP4+ (1,0-2,0/100.000 en población europea) (7), ha habido un aumento de casos reportados con comorbilidad MG-NMO en los últimos años. En concreto, se estima que la probabilidad de desarrollar una de estas patologías en pacientes que tienen la otra es 70 veces mayor que la esperada en la población general (8). En la mayoría de los casos, la patología inicial es la MG de inicio temprano y evolución leve-moderada desarrollándose posteriormente la NMO en un periodo medio de 10 años. Más de la mitad de estos pacientes desarrollan únicamente NO (54%), un 40% presentan MT de forma aislada mientras que solo un 6% desarrollaban ambas manifestaciones típicas de NMO (9). La mayoría de estos pacientes presentan de forma simultánea Ac anti-RACH y anti-AQP4. Además, la NMO se desarrolla mayoritariamente en pacientes previamente timentomizados que presentan hiperplasia tímica en el 97% de los casos (4 y 9). Nuestra paciente representa un caso típico de comorbilidad MG-NMO ya que fue diagnosticada de una MG de inicio temprano con positividad para Ac anti-RACH, presentaba hiperplasia tímica, como tratamiento de la MG se le realizó una timentomía siendo diagnosticada 24 años más tarde de NMO anti-AQP4+ con NO y sin MT.

El papel esencial del timo en la autotolerancia central podría estar relacionado con el desarrollo de distintas enfermedades autoinmunes tras la resección de este órgano (10). Varios mecanismos post-timentomía como el aumento de células T y B autorreactivas y la disminución de células T reguladoras podrían estar implicados en estos fenómenos autoinmunes (11, 12). En nuestra paciente timentomizada con MG, esta desregulación podría haber llevado a la expansión de células B autorreactivas específicas para AQP4 y, por tanto, a predisponer al desarrollo de la NMO. De hecho, la proteína AQP4 no solo se expresa en el SNC, sino que también está presente en órganos periféricos como riñón, estómago y músculo esquelético. Se sugiere que la destrucción de la membrana postsináptica por los Ac anti-RACH en la MG podría exponer la AQP4 presente en la membrana al sistema inmune y desencadenar la producción de Ac contra esta proteína (9, 13). Se ha descrito que los Ac anti-AQP4 pueden aparecer en estos pacientes años antes de la aparición de los síntomas (8). En el caso de nuestra paciente, los Ac anti-AQP4 estaban presentes por lo menos 4 años antes del desarrollo de la NMO.

En conclusión, este caso clínico demuestra una vez más la asociación existente entre la MG y el desarrollo de NMO y que la timentomía llevada a cabo para el tratamiento de la MG parece ser el factor desencadenante de la NMO años después. Este caso clínico hace reflexionar sobre la utilidad de evaluar los Ac anti-AQP4 en pacientes con MG, especialmente en los que hayan sido sometidos a timentomía. En caso de detectarse seropositividad para anti-AQP4 sería interesante realizar un seguimiento más exhaustivo en estos pacientes para poder beneficiarse de un diagnóstico precoz cuando aparezcan los síntomas de NMO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al (2015). "International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders". *Neurology*. **85**(2):177-89.
2. Nacu A, Andersen JA, Lisnic V et al. (2015). "Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review". *Autoimmunity*. **48**(6):362-68.

3. Iyer A, Elson L, Appleton R et al. (2014). "A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune diagnosis associated with neuromyelitis optica". *Autoimmunity*. **47**(3):154-61.
4. Kimura K, Okada Y, Fujii C, et al (2019). "Clinical characteristics of autoimmune disorders in the central nervous system associated with myasthenia gravis". *J Neurol*. **266**(11):2743-2751.
5. Carnero Contentti E, Correale J. (2021). "Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies" *J Neuroinflammation*. **18**(1):208.
6. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A et al. (2019). "Myasthenia gravis". *Nat Rev Dis Primers*. **5**(1):30.
7. Jaruis S, Paul F, Weinshenker BG et al. (2020). "Neuromyelitis optica". *Nat Rev Dis Primers*. **6**(1):30.
8. Leite MI, Coutinho E, Lana-Peixoto M, et al. (2012). "Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients". *Neurology*. **78**(20):1601-1607.
9. Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, et al (2019). "Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review". *Mult Scler Relat Disord*. **27**:350-363.
10. Kister I, Gulati S, Boz C et al (2006). "Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy". *Arch Neurol*. **63**(6):851-6.
11. Gerli R, Paganelli R, Cossarizza et al. (1999). "Long-term immunologic effects of thymectomy in patients with myasthenia gravis". *J Allergy Clin Immunol*. **103**(5):865-872.
12. Kohler S, Keol TOP, Hoffmann S et al. (2017). "CD4+ FoxP3+ T regulatory cell subsets in myasthenia gravis patients". *Clin Immunol*. **179**:40-46
13. Wang Z, Yan Y. (2017). "Immunopathogenesis in Myasthenia Gravis and Neuromyelitis Optica". *Front Immunol*. **8**:1785.

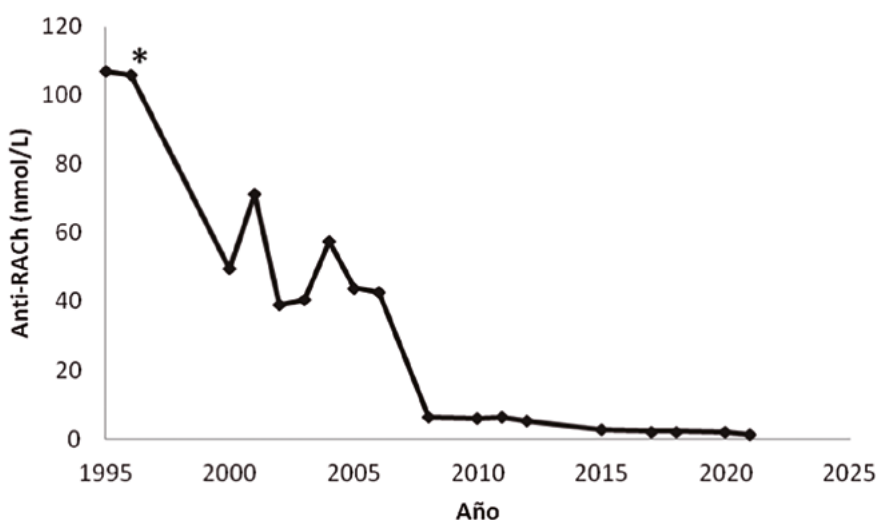


Figura 1. Evolución de los niveles séricos del anticuerpo anti-RACH desde el diagnóstico de MG en 1995. * Timectomía realizada en 1996.

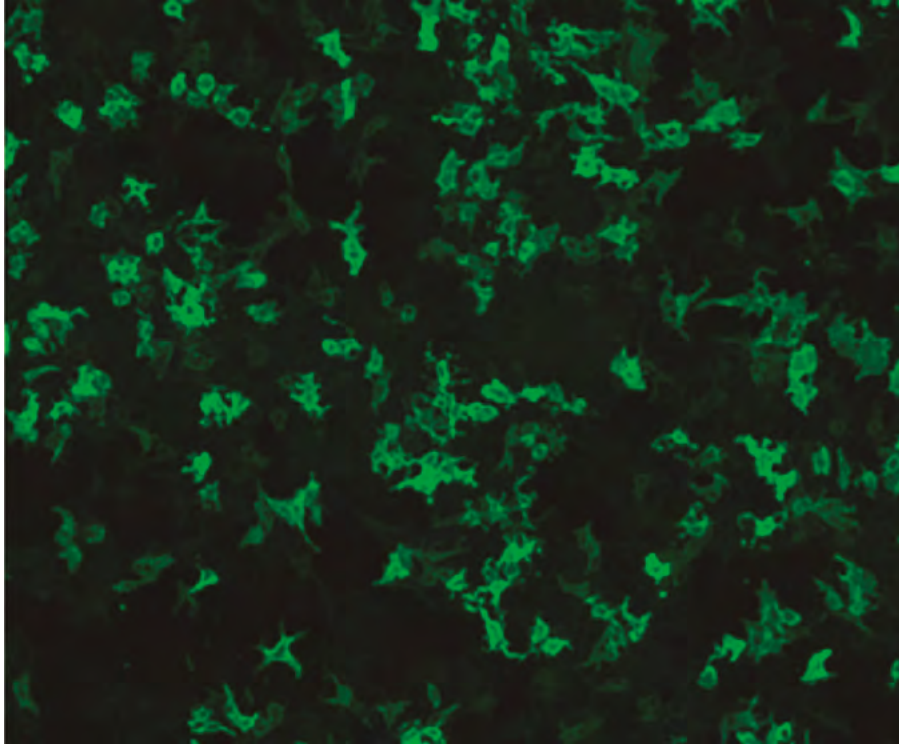


Figura 2. Inmunofluorescencia indirecta en células HEK transfectadas con el gen de la proteína AQP4 correspondiente al suero de la paciente al diagnóstico

16.- Nº 23

TRATAMIENTO CON RITUXIMAB DE UNA TROMBOPENIA CRÓNICA AUTOINMUNE EN PACIENTE CON SÍNDROME KABUKI

Cuesta Martín de la Cámara, Ricardo¹; Miguel Bereguet, Laura²; Gonzalez Torbay, Andrea³; Matas Perez, Elisabet⁴; Mendez Echevarria, Ana⁵; Rodriguez Pena, Rebeca⁶.

1. *Graduado en Biología, residente de 2º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
2. *Graduada en Biología, residente de 1º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
3. *Licenciada en Medicina, residente de 3º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
4. *Graduada en Bioquímica, residente de 4º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
5. *Licenciada en Medicina, especialista en Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
6. *Doctora en Medicina y Cirugía, licenciada en Medicina, especialista en Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

Autor de correspondencia: Ricardo Cuesta Martín de la Cámara, ricardocuestamc@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente varón, de 5 años, diagnosticado de síndrome Kabuki, con profundo retraso psicomotor, talla baja, luxación congénita de caderas y atresia anal, que ha requerido múltiples ingresos en relación a su patología genética. Presenta además hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina y antecedente de otitis serosas de repetición, que han requerido drenajes timpánicos en ambos oídos.

En enero de 2011 acude a su hospital de origen por presentar exantema micropetequial de 12 horas de evolución en tronco y raíz de extremidades. Posteriormente el cuadro se exacerba con la aparición de lesiones equimóticas en tronco y extremidades inferiores. Como antecedentes de interés únicamente refiere un cuadro catarral una semana antes de la aparición de las petequias que cursa sin fiebre y que es tratado con un mucolítico.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Exploración: buen estado general. Petequias y equimosis en tronco y MMII. No adenopatías ni organomegalias.
- Estudio de laboratorio:
 - Bioquímica: normal, sin elevación de reactantes de fase aguda.
 - Hemograma: trombopenia aislada (13 x10³ plaquetas/ μ L), con niveles de leucocitos normales (8,53 x10³/ μ L) y una distribución correcta (neutrófilos 31%, leucocitos 60%, monocitos 9%) No se observa anemia (hemoglobina 14,7 g/dL, hematocrito 40.6% y V.C.M 74.8 fL).
 - Coagulación: normal.

- Gasometría venosa: normal.
- Orina: normal.
- Microbiología: negativa.
- Inmunología humoral: niveles de inmunoglobulinas normales (IgG 618 mg/dL, IgM 147 mg/dL, IgA 23.3 mg/dL) y complemento normal (C3 146 mg/dL y C4 27 mg/dL).
- Autoinmunidad: negativo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Enfermedad hematológica (leucemia o fallo medular): ausencia de sintomatología sistémica, megalias, adenopatías, leucocitosis o anemia. No se realiza biopsia de médula.
- Infección activa: microbiología negativa.
- Enfermedad autoinmune sistémica: autoinmunidad negativa.
- Púrpura trombótica trombocitopénica: ausencia de anemia hemolítica, microangiopatía o patología renal.
- Síndrome hemolítico urémico: ausencia de microangiopatía y patología renal.
- Coagulación intravascular diseminada: estudio de coagulación normal.
- Trombopenia secundaria a fármacos: en el momento del primer ingreso únicamente está tratado con levotiroxina.

Estudiado por Hematología, se descartan otras causas de trombopenia y se diagnostica de trombopenia autoinmune, en probable relación al síndrome Kabuki. El seguimiento continuado del paciente hasta la fecha confirma la cronicidad de la patología autoinmune (**Figura 1**). En un primer momento, la trombopenia es tratada con glucocorticoides durante un total de tres meses, pero ante el fracaso del tratamiento, en mayo de 2011 el hematólogo pauta cuatro ciclos de rituximab, a dosis semanal de 375 mg/m². Tras ello se resuelve la trombopenia, pero desarrolla hipogammaglobulinemia secundaria al tratamiento, motivo por el cual se deriva al servicio de Inmunología.

En ese momento el estudio inmunológico confirma una reconstitución muy lenta del linaje B, con ausencia de células B de memoria con cambio de isotipo, hipogammaglobulinemia IgG y ausencia de IgA, con adecuados niveles de IgM. Se inicia tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas intravenosas, que se mantiene hasta la fecha, sin haber presentado desde entonces problemas infecciosos asociados.

Durante un periodo de unos 5 años los niveles de plaquetas se mantuvieron estables dentro del límite de la normalidad, sin petequias ni sangrados. Sin embargo, a finales de 2016 las cifras plaquetarias comienzan a descender levemente, sin manifestaciones clínicas asociadas. En ese momento había iniciado tratamiento con levetiracetam por crisis convulsivas recurrentes, cambiándose a oxcarbazepina, sin mejorar el número de plaquetas.

En agosto de 2018 desarrolla lesiones en piel de miembros inferiores y tronco, compatibles con panarteritis nodosa, que fueron tratadas con éxito con corticoides durante 6 meses a partir de enero de 2019. Coincidiendo con este tratamiento inmunosupresor, se observó también mejoría de las cifras de plaquetas.

En enero de 2022 se realiza ecografía abdominal por estreñimiento grave, observándose múltiples adenopatías y

esplenomegalia. Se realiza PET-TAC, biopsia ganglionar y estudio de médula ósea, descartando proceso linfoproliferativo maligno. Analíticamente llamaba la atención, además de la trombopenia, una elevación importante de IgM (>300 mg/dL), con serologías infecciosas negativas. Respecto al estudio de linfocitos B, eran normales en número, pero presentaban una elevación de células CD21low (12%). Dada la evolución del caso y la cronicidad de la trombopenia, se consensúa iniciar tratamiento con 4 ciclos de rituximab a dosis de 375 mg/m²/dosis con clara mejoría de las cifras plaquetarias y desaparición de la linfoproliferación, confirmándose a posteriori depleción de linfocitos B y disminución de IgM.

JUICIO CLÍNICO

Trombopenia autoinmune crónica.

COMENTARIO FINAL

La revisión más reciente sobre el síndrome Kabuki concluye que la trombopenia autoinmune es la manifestación autoinmune más frecuente de estos pacientes, con una incidencia aproximada del 7%. En el 92% de los casos, esta trombopenia termina siendo crónica (más de 12 meses de duración) [1].

Actualmente no existen ensayos con controles aleatorizados que refuercen el uso de rituximab en el paciente pediátrico con trombopenia autoinmune. Sin embargo, su uso en ensayos abiertos ha demostrado ser eficaz en casi el 70% de los pacientes pediátricos, con una duración media de la respuesta (definida como niveles superiores a 50×10^3 plaquetas/ μ L) de 20,2 meses (3,7-74,8) [2]. Su utilización en pacientes con síndrome Kabuki parece ser beneficioso, aunque hasta el momento solo hay un caso descrito y con un seguimiento de tan solo dos años [3].

El seguimiento post-rituximab de nuestro paciente es mucho mayor, de 11 años, lo que nos permite observar una pérdida de la respuesta a los seis años del tratamiento, en agosto de 2017. Desde ese momento las plaquetas se mantienen la mayor parte del tiempo por debajo de 50×10^3 plaquetas/ μ L, aunque no parece repercutir en la vida diaria del paciente, que se mantiene sin hemorragias.

El seguimiento de los valores de inmunoglobulinas a lo largo de los años nos permite observar que paralelamente a la disminución de las cifras de plaquetas ocurre una elevación de los niveles de inmunoglobulina de isotipo IgM. En bibliografía se ha asociado cifras elevadas de IgM como pronóstico de cronicidad de la trombopenia autoinmune [4]. En un futuro sería interesante buscar una posible asociación entre ambos parámetros que mejorasen el seguimiento y el tratamiento de pacientes con disregulación del linfocito B, como sucede en el síndrome Kabuki y citopenias autoinmunes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Margot H, *et al.* (2020). "Immunopathological manifestations in Kabuki syndrome: a registry study of 177 individuals". *Genet Med.* **22**:181–8.
2. Parodi E, *et al.* (2009). "Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response". *British Journal of Haematology.* **144**:552–8.

3. Torii Y, *et al.* (2009). “Successful treatment with rituximab of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in a patient with Kabuki syndrome”. *Int J Hematol.* **90**:174–6.
4. Grimes A, *et al.* (2019) “Immunoglobulin Levels as Predictors of the Development of Chronic Disease in Pediatric Immune Thrombocytopenia”. *Blood.* **134**:388.

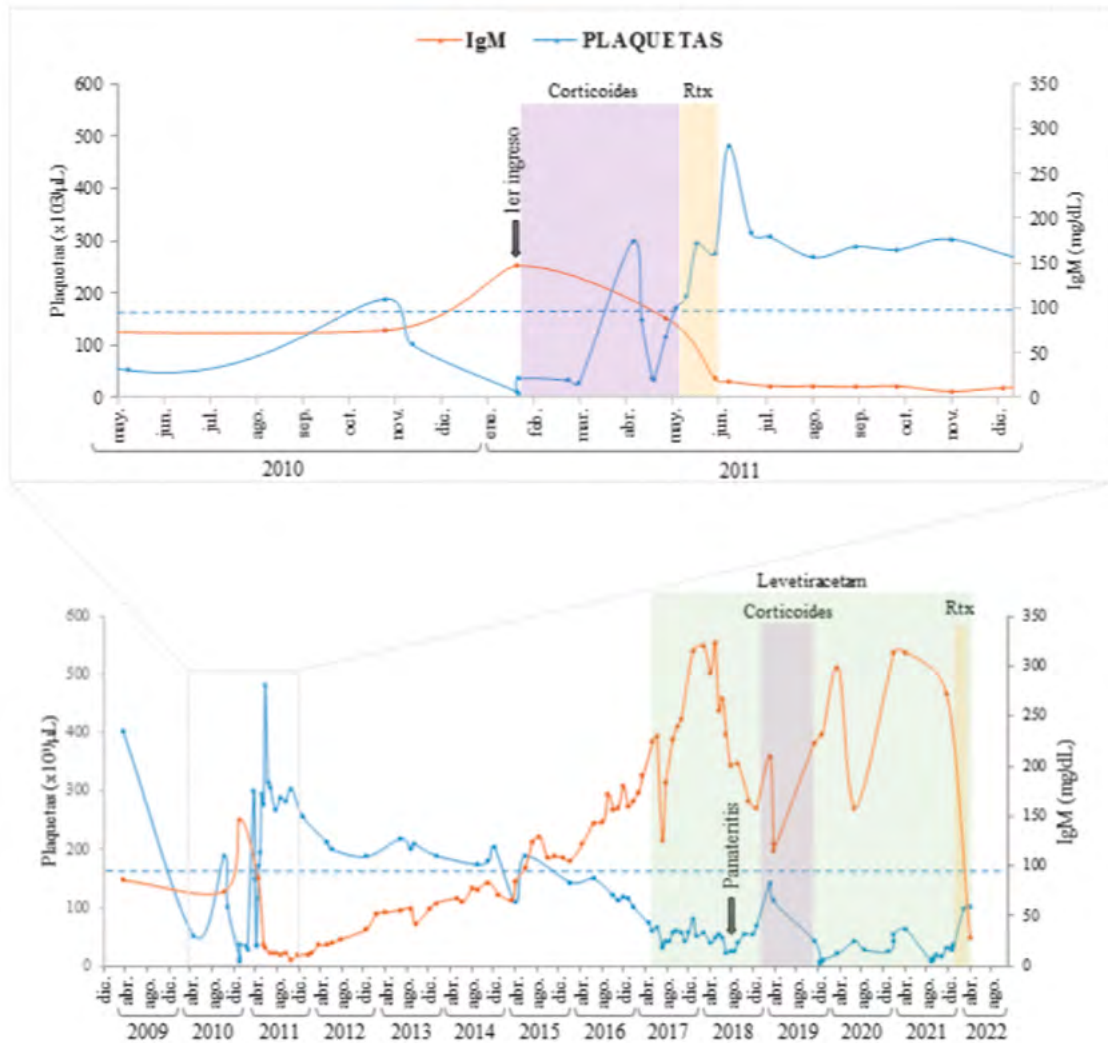


Figura 1: Línea temporal representando los niveles de plaquetas en sangre y de IgM en suero a lo largo de los años que ha sido seguido el paciente.

17.- Nº 26

IMPORTANCIA DE LOS ANTICUERPOS ANTI-TIF1 γ EN EL DIAGNÓSTICO Y LA EVOLUCIÓN NEOPLÁSICA

Riutort-Garvi, Maria¹; López-Sanz, Celia²; Tejedor, Reyes³; Martínez-Martín, Miguel⁴; Muñoz-Calleja, Cecilia⁵; Alfranca Arántzazu⁵

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

1. Graduada en Biotecnología. Residente de 2º año. Servicio de Inmunología.
2. Graduada en Bioquímica. Residente de 4º año. Servicio de Inmunología.
3. Técnico especialista de laboratorio. Servicio de Inmunología.
4. Licenciado en Medicina. Facultativo Especialista en Medicina Interna.
5. Doctora en Medicina. Facultativo Especialista en Inmunología.

Autora de correspondencia: Maria Riutort Garvi (mariariutort97@gmail.com)

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 61 años que acudió a la consulta de Medicina Interna en julio de 2020 por presentar desde hacía un año sensación de calor, enrojecimiento y prurito facial tras las comidas, que en los últimos 2 meses se había vuelto diario. Además, indicaba que los síntomas desaparecían espontáneamente y en ocasiones duraban 24 horas. No presentaba síndrome constitucional, prurito corporal, clínica respiratoria ni digestiva, ni introducción de nuevos fármacos de manera reciente. En ese momento, se inició el estudio del *flushing* facial para descartar una posible neoplasia de origen neuroendocrino.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En julio de 2020 se confirmó el enrojecimiento tras la ingesta y se apreciaron pequeñas telangiectasias nasales (**Figura 1.a**). En la analítica destacaba un leve aumento de cromogranina A y 5-Hidroxi Indolacético en orina (5-HIAA), con IgE y triptasa normales. En septiembre se analizaron las catecolaminas en orina que resultaron normales y se realizaron dos pruebas de imagen, una tomografía computerizada (TC) toracoabdominal y una gammagrafía con octreotide, que resultaron negativas. Debido a su sintomatología y a valores de CK de 228 U/L [20-200] en mayo de 2020, se amplió el estudio de autoinmunidad, que reveló un ANA IFI positivo 1/640 con patrón homogéneo, ENA, DNA, anti-DFS70 y triple tejido negativo, e inmunoblot de miositis positivo para TIF1 γ con ausencia de otros autoanticuerpos (**Figura 2.a**). Además, se repitieron los niveles de IgE y triptasa que se mantenían dentro de la normalidad.

En la revisión de enero de 2021 refirió persistencia del eritema y alguna telangiectasia malar, con reciente enrojecimiento en región cervical anterior y torácica superior (**Figura 1.b**), y se asociaba a artralgias difusas en grandes articulaciones con contracciones musculares involuntarias en MMII. Debido a la sintomatología, junto con el

hallazgo del autoanticuerpo TIF1 γ en la analítica de septiembre, se solicitaron endoscopias para despistaje de una neoplasia oculta dentro del síndrome paraneoplásico (SPN) sospechado, interconsulta con dermatología y electro-miograma (EMG).

En febrero acudió a la consulta de dermatología refiriendo dolor en cintura escapular y pélvica, sin clara debilidad. Respecto al enrojecimiento en la región torácica superior, no refirió fotosensibilidad, aunque tampoco fotoexposición. No se apreciaron claras lesiones cutáneas sugestivas de dermatomiositis (DM) pero recomendaron seguir estudiando la posibilidad de una miositis paraneoplásica ante la positividad del anti-TIF1 γ , motivo por el cual se solicita un PET/TC. Ese mismo mes se realizó una endoscopia digestiva donde no se objetivaron alteraciones significativas y un EMG el cual resulta compatible con una afectación neurógena motora crónica en territorios correspondientes a las raíces L4 y L5 bilaterales, sin signos de denervación aguda, de polineuropatía sensitiva o motora, ni datos de patrón miopático en musculatura proximal o distal de miembros inferiores y superiores. Un mes después empezó tratamiento con el betabloqueante Carvedilol para control de sintomatología con relativa mejoría.

En el PET/TC, en mayo de 2021, se observó la aparición de un nódulo tiroideo y una adenopatía yugulodigástrica derecha. Se solicitó ECO PAAF del nódulo que resultó altamente sugestivo de carcinoma papilar en el estudio anatomopatológico. El paciente fue derivado a endocrinología donde se confirmó el diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides de tipo convencional y al siguiente mes se realizó la tiroidectomía total.

En febrero de 2022 se repitió el inmunoblot de miositis para determinar el anti-TIF1 γ una vez extirpado el tumor, el cual resultó positivo muy débil (**Figura 2.b**). Para confirmar la positividad para este autoanticuerpo se realizó un inmunoblot de casa comercial diferente al anterior (**Figura 2.c**), así como un western blot de elaboración propia en el Servicio de Inmunología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, ambos con resultado negativo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico del *flushing* puede ser complicado ya que puede estar asociado a causas benignas o malignas, como tumores¹. Desde un principio la sospecha diagnóstica fue de síndrome carcinoide (SC) pero el diagnóstico diferencial incluye otros como la DM/PM, reacción anafiláctica o mastocitosis.

Síndrome carcinoide:

Se define como SPN causado por la secreción de determinadas sustancias (principalmente serotonina) por tumores neuroendocrinos poco frecuentes, que aparecen mayoritariamente en el tracto gastrointestinal, pulmón o páncreas². Aunque el paciente presentó clínica típica de SC, carece de otros síntomas muy típicos como diarrea, disnea, dolor abdominal o fatiga^{1,2}. Además, el *flushing* también se asocia a otras patologías y puede presentarse espontáneamente ante estrés, alcohol, ejercicio o determinados alimentos². Respecto a las pruebas realizadas, al principio hay un ligero aumento de 5-HIAA en orina, pero fue transitorio ya que en setiembre de 2020 los valores volvieron a la normalidad (se ha descrito que algunos pacientes pueden tener *flushing* con niveles normales de 5-HIAA¹), las catecolaminas resultaron normales y la gammagrafía con octreotide negativa. Esto va en contra de un SC asociado a cáncer papilar de tiroides ya que tampoco se ha descrito como SPN en este tipo de tumores, solo en casos de cáncer medular de tiroides en el cual la secreción de sustancias biológicamente activas puede producir *flushing*¹.

Dermatomiositis/polimiositis:

Inicialmente se orientó a un SC por el *flushing*, pero unos meses más tarde, la aparición del eritema malar continuo

con alguna telangiectasia, el enrojecimiento en la región cervical anterior y torácica superior, que no se asociaba a fotoexposición, y la positividad para el anti-TIF1 γ podría sugerir que se trataba de una DM. Aunque los dermatólogos, a pesar de no disponer confirmación por biopsia, descartaron que se tratase de esta patología por no tener manifestaciones habituales. Por otra parte, el aumento de la CK transitorio, las artralgias difusas y el dolor en cintura escapular y pélvica podrían sugerir una PM, aunque el EMG resultó negativo para miopatía. Podría ser un caso en el que el cáncer de tiroides precede a la aparición de DM/PM, independientemente de las lesiones que presentó en la piel, ya que se ha descrito que el cáncer junto con la presencia de anticuerpos anti-TIF1 γ puede preceder al diagnóstico de miositis hasta aproximadamente 3 años³. La aparición de DM o PM dentro de unos años podría ser debido a que los títulos de anticuerpos, una vez erradicado el tumor, disminuyen, pero no negativizan⁴ y, consecuentemente, producir una reacción cruzada con los TIF1 γ presentes en los músculos y la piel, produciendo así la patología³. Sin embargo, en nuestro caso parece que los anti-TIF1 γ prácticamente se han negativizado, sin olvidar la posibilidad de que la primera determinación fuese un falso positivo. Por otra parte, se podría tratar de una DM que precede, como SPN, al cáncer de tiroides ya que los anticuerpos anti-TIF1 γ y las lesiones aparecieron, aproximadamente, un año antes de encontrarle el tumor. Además, los anti-TIF1 γ son muy específicos de DM como SPN y, aunque no sea común, se ha descrito previamente en este tipo de tumor⁵ y en algunos casos el EMG puede resultar normal, lo que apoyaría que las lesiones que presentó sugiriesen que se tratase de una DM.

Otras patologías:

La anafilaxia o mastocitosis pueden ser causas del *flushing*, con elevada mortalidad y morbilidad. Se ha descrito que en pacientes con mastocitosis la liberación de sustancias causantes del SC puede ser desencadenada por determinados alimentos¹. En nuestro caso, los niveles normales de triptasa sugieren que estas patologías no estarían en la base del cuadro clínico del paciente.

JUICIO CLÍNICO

Flushing facial como manifestación paraneoplásica de cáncer papilar de tiroides. Actualmente no está bajo tratamiento y se encuentra bien con desaparición del *flushing*. Dado la presencia del anticuerpo y que las manifestaciones no son las habituales, se programa seguimiento estrecho del paciente.

COMENTARIO FINAL

Los anticuerpos anti-TIF1 γ son detectados en el 15% de los pacientes con DM, y en el 58% están asociados con enfermedad neoplásica. En adultos, la detección de este autoanticuerpo va asociado a la presencia de un tumor, por tanto, se debe tener en cuenta la gran importancia del anti-TIF1 γ en la detección precoz de neoplasias, utilizándose como marcador diagnóstico. Además, se ha descrito que una vez extirpado el tumor los niveles pueden disminuir o negativizar y por tanto ser utilizado como marcador de evolución tumoral^{3,4}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hannah-Shmouni F, Stratakis CA, Koch CA. Flushing in (Neuro)endocrinology. *Endocr Metab Disord*. 2017. doi:10.1007/s11154-016-9394-8
2. Subash N, Papali MM, Bahadur KP, et al. Recent advances in the diagnosis and management of carcinoid syndrome. *Disease-a-Month*. 2021. doi: 10.1016/j.disamonth.2021.101304
3. De Vooght J, Vulsteke JB, De Haes P, Bossuyt X, Lories R, De Langhe E. Anti-TIF1- γ autoantibodies: warning lights of a tumour autoantigen. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020. doi:10.1093/rheumatology/kez572
4. Shimizu K, Kobayashi T, Kano M, Hamaguchi Y, Takehara K, Matsushita T. Anti-transcriptional intermediary factor 1- γ antibody as a biomarker in patients with dermatomyositis. *J Dermatol*. 2020. doi:10.1111/1346-8138.15128
5. Shah M, Shah NB, Moder KG, Dean D. Three cases of dermatomyositis associated with papillary thyroid cancer. *Endocr Pract*. 2013. doi:10.4158/EP13145.CR

TABLAS Y FIGURAS

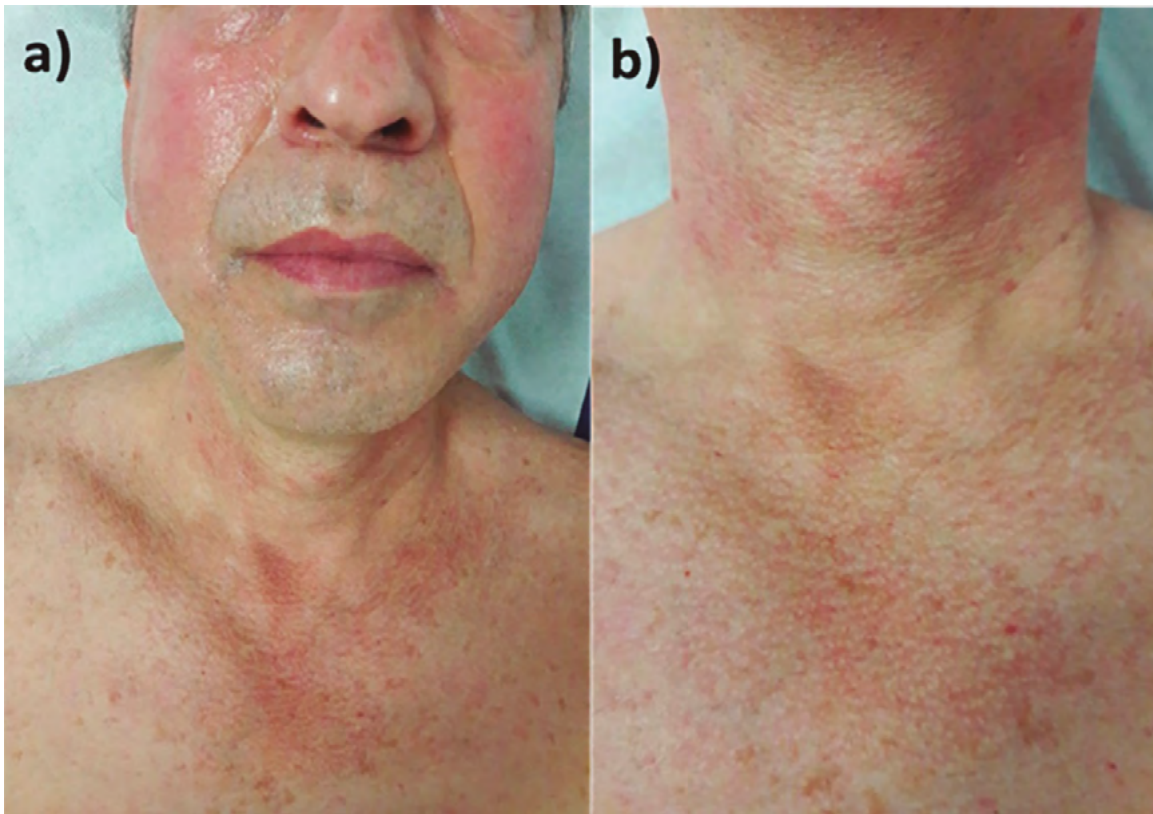


Figura 1. Imágenes clínicas. A) Flushing facial con alguna telangiectasia malar. B) Lesiones en región cervical anterior y torácica superior.

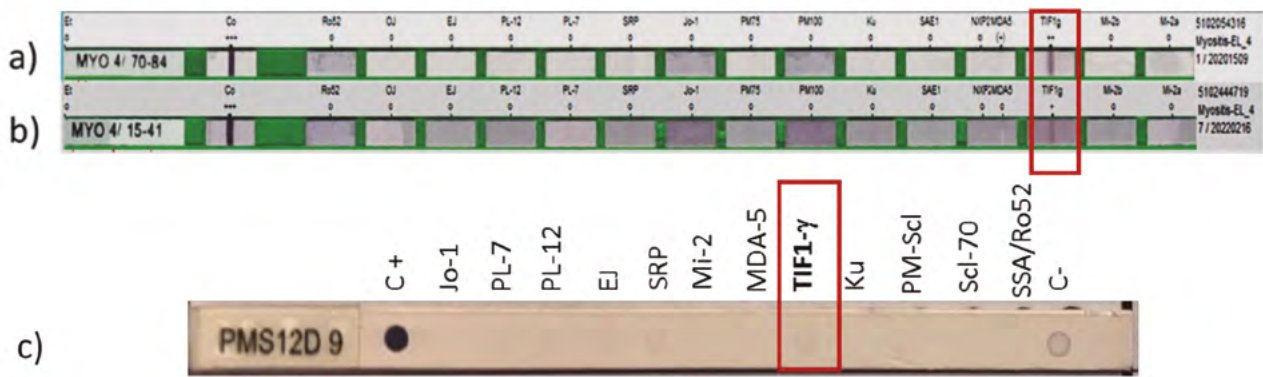


Figura 2. Inmunoblot de EUROLINE Autoimmune Inflammatory Myopathies 16 Ag (Euroimmun) realizado en 2020 (a) y en 2022 (b). Inmunoblot de especificidades de miositis de BlueDot D-tek realizado en 2022 (c).

18.- Nº 27

EL ESPECTRO CLÍNICO MENOS FAVORABLE DE LA GRANULOMATOSIS CON POLIANGEITIS: COMPLICACIONES Y SECUELAS

Aguilar Criado, Marta¹; Lucas Blanco, Ángela²; Carrasco Cubero, Carmen³; Gallego Flores, Adela María⁴; Vargas Pérez, M. Luisa⁵; Álvarez Vega, José Luis⁶.

1. *Graduada en Medicina, residente de cuarto año de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*
2. *Graduada en Medicina, residente de segundo año de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*
3. *Licenciada en Medicina, FEA de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*
4. *Licenciada en Medicina, FEA de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*
5. *Doctora en Medicina, Jefa de Sección en el Servicio de Inmunología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*
6. *Doctor en Medicina, Jefe de Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*

Autor de correspondencia: Marta Aguilar Criado (marta.agcr@gmail.com)

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 39 años sin antecedentes de interés en seguimiento desde hacía 3 meses por el Servicio de Otorrinolaringología (ORL) por otitis media refractaria con evolución desfavorable que había ocasionado el desarrollo de parálisis facial. Había ingresado por este motivo para antibioterapia intravenosa y estudio mediante TAC sin hallazgos específicos (**Figura 1**). Durante la estancia hospitalaria se le propuso timpanotomía exploradora que rechazó y se determinaron anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo (ANCA) mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), sin resultado al alta. A los diez días debuta con clínica de expectoración hemoptoica y malestar general requiriendo ingreso en su hospital de referencia. El TAC torácico realizado resulta sugestivo de enfermedad granulomatosa con infiltrados pulmonares alveolares y nódulos pulmonares bilaterales (**Figura 2**). Se realizó fibrobroncoscopia en el área de cuidados intensivos (UCI) con toma de muestra pulmonar mediante punción con aguja gruesa sin resultado concluyente. Los ANCA por IFI finalmente resultaron negativos.

Se traslada a nuestro centro para completar el estudio mediante biopsia pulmonar por VATS (Video-assisted Thoracic Surgery). El curso desfavorable del sangrado alveolar con insuficiencia respiratoria ocasiona el ingreso en UCI. Se realiza nueva fibrobroncoscopia con biopsia compatible con granulomatosis con poliangeitis (GPA) por lo que se inicia tratamiento con ciclofosfamida, corticoides y plasmaféresis. Con un mes y 20 días de diferencia, se repite la determinación de ANCA con resultado positivo y especificidad anti-proteína 3 (PR3) (**Gráfico 1**). Durante la hospitalización presenta una evolución tórpida condicionada por distintos eventos adversos incluyendo neumonía nosocomial, dos neumotórax, colonización por *A. baumannii* multirresistente, bacteriemia, infección del tracto urinario, leucopenia y anemia. Se coordina un abordaje multidisciplinar entre ORL, Reumatología, Neumología,

Rehabilitación, Neurología, Oftalmología y Nefrología, comenzando los estudios pertinentes desde cada área.

Ese año requiere tres nuevos ingresos por su GPA por lo que se sustituye ciclofosfamida por rituximab, alcanzando estabilidad pulmonar en PET-TAC. Pese a ello, continúa con exacerbaciones de su sensación disneica y estridor, en probable relación con estenosis traqueal con disminución de la luz al 50%. ORL realiza recanalización con láser de la misma con resultado aceptable. Además, presenta debilidad muscular que se cataloga como posible miopatía corticoidea en estudio electrofisiológico.

A los dos años del diagnóstico, pese a la estabilidad pulmonar, la limitación funcional es notable. La corticoterapia prolongada, además de la afectación muscular, propicia una fractura de estrés del cuello femoral.

La persistencia de la disnea a pesar de ausencia de datos de actividad de su GPA, lleva a intervención quirúrgica con resección traqueal y anastomosis cricotraqueal, con buena evolución posterior, pero manteniendo síntomas a moderados esfuerzos. Paralelamente, comienza con cuadros de cefalea en probable relación con su GPA seguidos por Neurología.

Actualmente, tras cinco años de evolución, la paciente sigue precisando dosis plenas de inmunosupresor (micofenolato) con dosis bajas de corticoide pese a la limitación asociada a su miopatía. Se encuentra estable clínicamente y no se ha objetivado daño renal salvo proteinuria leve en analíticas aisladas. Se continúa el seguimiento multidisciplinar a fin de detectar precozmente posibles complicaciones y mejorar la calidad de vida de la paciente, dentro de la no reversibilidad de sus secuelas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica al ingreso en nuestro centro

Hemograma: anemia normocítica (hemoglobina 10.1 g/dl). Serie blanca con leucocitosis a expensas de neutrofilia (15.6 mil/mm³), monocitosis (1.2 mil/mm³) y eosinofilia 2.1 mil/mm³). Linfocitos en rango normal (2 mil/mm³). Plaquetas normales.

Bioquímica: descenso de albúmina (2.5 g/dl) y proteínas totales (4.6 g/dl). Elevación de LDH (754 UI/l). Hierro 23 ug/dl y calcio 7.8 mg/dl.

ANA negativo. ANCA+ con anti-PR3 (83 UL/mL VN<3).

Biopsia pulmonar inicial: Parénquima pulmonar con ligera distorsión arquitectural y constituido por espacios alveolares que, ocasionalmente, muestran ligera dilatación de su luz, estando ocupados incidentalmente por algunos hematíes y excepcionalmente por histiocitos hemosiderínicos. Los septos no revelan cambios inflamatorios ni fibrosis. No células malignas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de una otitis media crónica, la etiología más frecuente incluye infección, disfunción de la tromba de Eustaquio o alteración en la mucosa rinofaríngea. Si la evolución es tórpida y se descarta origen colesteatomatoso, es pertinente ampliar el estudio con TAC y cultivo para descartar patologías más infrecuentes. Las inmunodeficiencias, particularmente las humorales, junto con la otitis tuberosa por tuberculosis, la histiocitosis

X por afectación del hueso temporal o las vasculitis forman parte de las patologías a evaluar (1).

Desafortunadamente para la paciente, no es hasta la afectación pulmonar cuando se sospecha patología sistémica. Aunque el TAC ya resulta sugerente de GPA, se han de descartar otras etiologías de granuloma pulmonar tanto infecciosas (bacteriana y fúngica) como no infecciosas: sarcoidosis, beriliosis, neumonitis por sensibilidad incluyendo por exposición a *Mycobacterium avium*, neumonía intersticial linfoide, nemonía aspirativa, nódulo reumatoideo, granulomatosis por talco, granulomatosis broncocéntrica y vasculitis, como GPA y Churg Strauss (2).

La combinación de síntomas ORL y neumológicos, la imagen radiológica típica y la ausencia de otras etiologías nos permiten alcanzar el diagnóstico probable de GPA. Posteriormente, la histología y los ANCA anti-PR3 positivos lo confirman.

JUICIO CLÍNICO

GPA con afectación pulmonar grave y de vías respiratorias altas, con estenosis traqueal asociada.

Osteoporosis y miopatía esteroideas.

COMENTARIO FINAL

La GPA, anteriormente granulomatosis de Wegener, es una vasculitis sistémica poco común y perteneciente al grupo de las vasculitis asociadas a ANCA. Característicamente, involucra pequeños vasos especialmente de vías respiratorias, con particular predilección por el área ORL, y riñón. Presenta un patrón histológico de reacción inflamatoria (necrosis, inflamación granulomatosa y vasculitis). Aunque su etiología no ha sido completamente esclarecida, se presupone un mecanismo autoinmune subyacente desencadenado por eventos ambientales en un contexto de susceptibilidad genética (3,4).

No hay criterios diagnósticos para GPA. Este se basa en una combinación de manifestaciones clínicas sugerentes, serología ANCA positiva e histología compatible en un órgano relevante. Pese a su complejidad, el diagnóstico precoz es fundamental por razones de pronóstico, ya que el tratamiento puede permitir la remisión clínica y la reducción de morbilidad y mortalidad (5).

Aunque la afectación otológica se da hasta en un 40% de los enfermos y en un 20-25% es el síntoma inicial, el diagnóstico en la fase locorregional puede ser difícil (3). Los síntomas otológicos suelen debutar como pérdida auditiva gradual o presentarse como otitis media refractaria al tratamiento, como en el caso expuesto.

Los ANCA han demostrado alta especificidad y valor predictivo positivo para GPA, con presencia de ANCA anti-PR3 en un 80-95% de los casos según el estudio (4). Por otro lado, su sensibilidad es limitada, especialmente en afectación locorregional donde aumenta el número de falsos negativos (5). La sensibilidad aumentada de la determinación de anti-PR3 respecto a ANCA por IFI puede hacer recomendable su determinación independientemente de los segundos si la sospecha es alta. En esta línea, su presencia no es esencial para el diagnóstico y su ausencia no debe retrasar el tratamiento. Además de tener utilidad diagnóstica, también son un marcador de actividad.

En conclusión, el diagnóstico temprano puede cambiar el curso clínico de la GPA y supone un reto debido a la variabilidad en su presentación y a la inespecificidad de su histología. Este problema se agudiza en inicio localizado, como en el debut ORL aislado de la paciente, que exige un alto nivel de sospecha por parte del clínico.

Por tanto, es necesario extremar la precaución ante la evolución tórpida de patología a priori menor como la otitis media, y mantener la atención ante los signos de alarma para evitar el retraso diagnóstico con las complicaciones potencialmente fatales y las secuelas consecuentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Bastera, Z, Bolinaga Zubizarreta U y Algaba Guimera.J (2014). *Libro virtual de formación en otorrinolaringología*. [online] Disponible en: <https://seorl.net/PDF/Otologia/016%20-%20OTITIS%20MEDIA%20CR%C3%93NICA.%20ASPECTOS%20GENERALES.%20OTITIS%20MEDIA%20CR%C3%93NICA%20SIMPLE.pdf> Último acceso: 4 mayo de 2022.
2. Mukhopadhyay S y Gal AA (2010). “Granulomatous lung disease: an approach to the differential diagnosis”. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **134(5)**:667-90.
3. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF et al. (2016) “Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis”. *Int J Immunopathol Pharmacol.* **29(2)**:151-9. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0394632015617063?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&
4. Gapud EJ, Seo P y Antiochos B. (2017). “ANCA-Associated Vasculitis Pathogenesis: A Commentary”. *Curr Rheumatol Rep.* **19(4)**:15.
5. Lutalo PM y D’Cruz DP (2014). “Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener’s granulomatosis)”. *J Autoimmun.* **48**:94-98. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0896841114000316?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896841114000316%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>

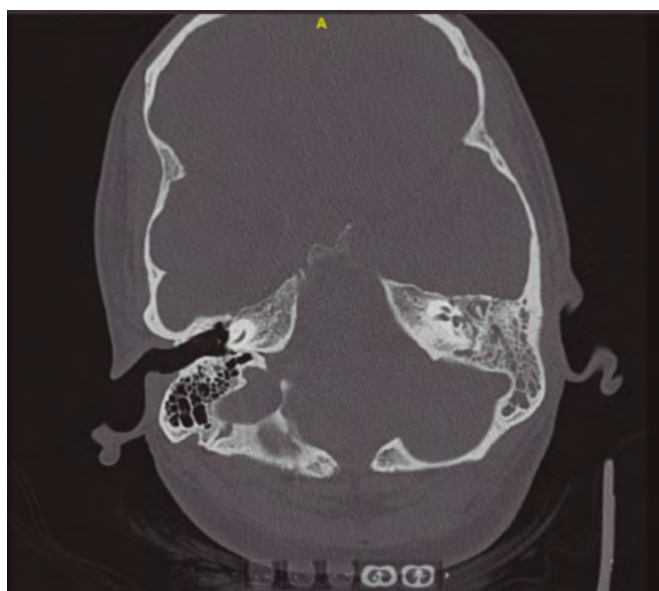


Figura 1: TAC de Peñasco Mastoides y CASI donde se objetiva opacificación del oído medio por densidad de tejidos blandos.

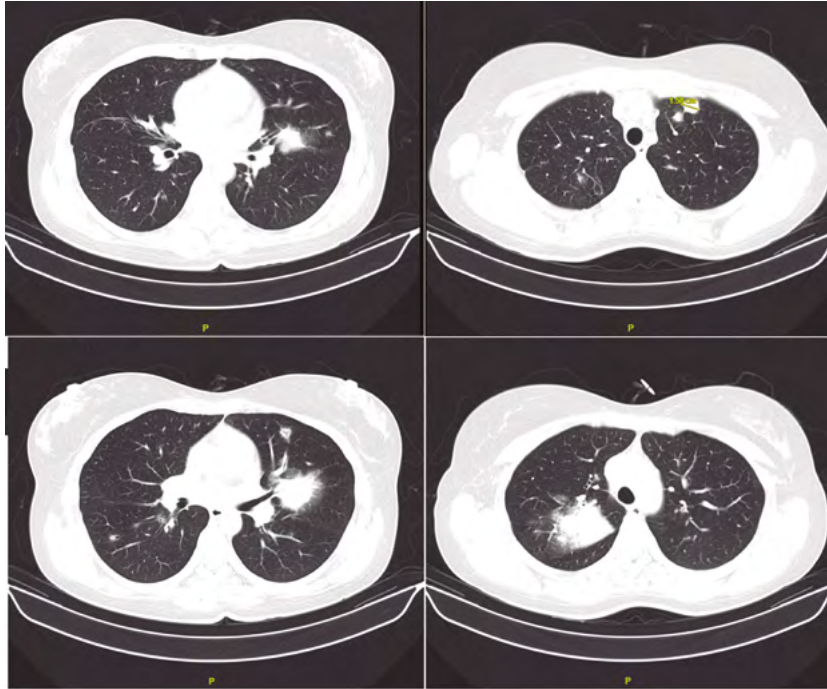


Figura 2: TAC torácico compatible con GPA con infiltrados pulmonares alveolares con consolidación del espacio aéreo perihiliar, componente atelectásico, halo perilesional y nódulos pulmonares bilaterales.

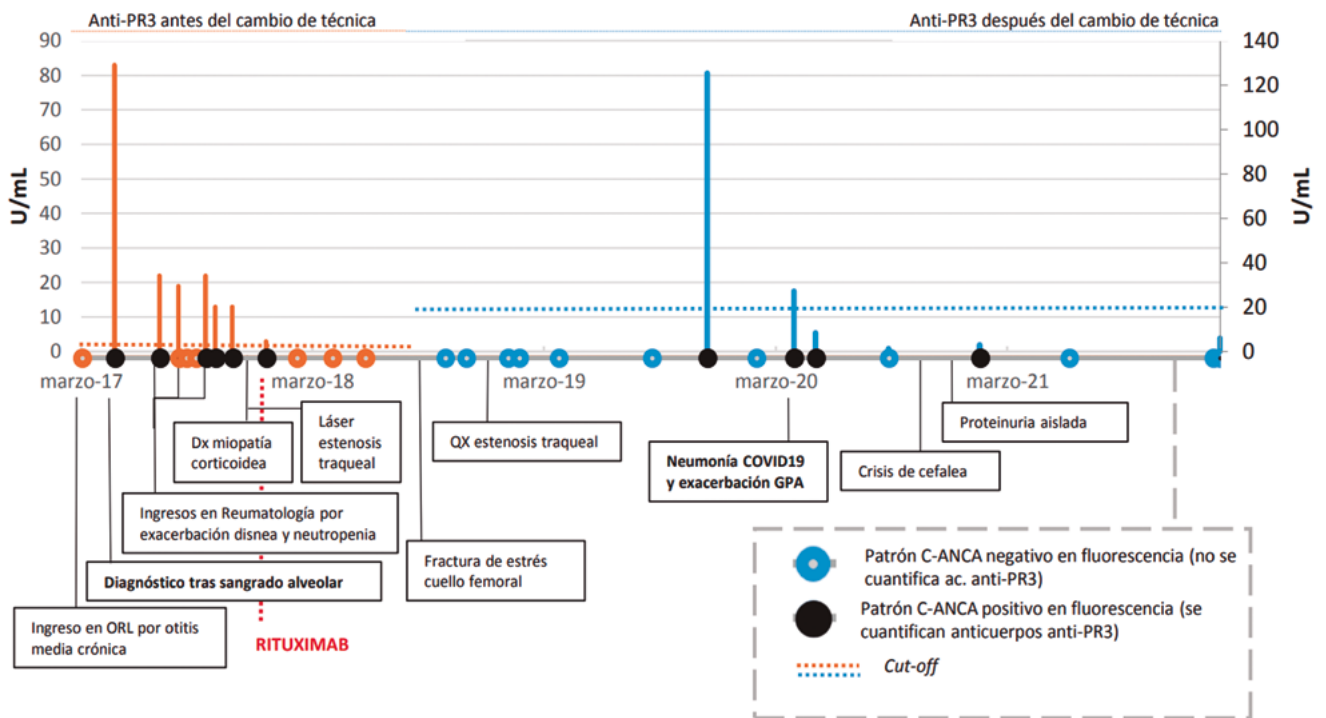


Gráfico 1: Evolución temporal de las determinaciones de ANCA y cuantificación de anti-PR3 respecto a las principales manifestaciones clínicas y complicaciones de la GPA. La paciente no presentó otro patrón ANCA diferente de C-ANCA. En junio de 2018 se cambia la técnica de cuantificación de anti-PR3 y consecuentemente el cut-off.

19.- Nº 28

ENCEFALITIS ANTI-R-NMDA POST VACUNA SARS-COV2

González López, Rosana¹; Botella Martínez, Carmen²; Jiménez Coll, Víctor³; Sánchez Rodríguez, Carlos⁴; Martínez García, Pedro⁵; Muro Amador, Manuel⁶.

1. *Graduada en Medicina. Residente MIR 1 de Inmunología en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (HCUVA).*
2. *Licenciada en Biología. Doctora en Ciencias de la Salud. Facultativo del Servicio Inmunología HCUVA.*
3. *Graduado en Biotecnología. Residente BIR 4 de Inmunología HCUVA.*
4. *Graduado en Farmacia. Residente FIR 2 de Inmunología HCUVA.*
5. *Licenciado en Biología. Doctor en Biología. Facultativo del servicio de Inmunología HCUVA.*
6. *Licenciado en Biología. Doctor en Medicina. Jefe de Servicio de Inmunología HCUVA.*

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 30 años de edad que acudió a Urgencias por nerviosismo. Sin antecedentes médicos, salvo herpes zóster trigeminal en 2020 y apendicitis ectomizada. No presentaba alergias medicamentosas conocidas ni precisaba tratamiento crónico. Sin antecedentes previos de salud mental ni consumo de tóxicos. Profesional sanitario. Se administró la 3ª vacuna Pfizer SARS-CoV-2 30 días antes.

Durante su estancia presentó mínima alcalosis respiratoria por taquipnea resuelta con toma de lorazepam sublingual, diazepam iv y mascarilla con reservorio. Se le dio la alta domiciliaria tras mejoría clínica con electrocardiograma y analítica sin alteraciones, bajo sospecha de crisis de ansiedad reactiva a situación personal estresante.

Dos días después, acudió de nuevo a Urgencias por fenómenos sensoperceptivos. Presentando síndrome de Cotard, ansiedad, taquipnea, habla desorganizada, extensa y sin hilo conductor, e ideas delirantes de perjuicio. Se le pautó medicación intramuscular ante juicio de la realidad alterado con periodos de lucidez. No presentaba sintomatología que orientase a foco infeccioso, rigidez de nuca ni signos de irritación meníngea. Posteriormente al tratamiento, el discurso y la conducta se normalizaron llegando a la autocrítica. Ingresó de manera voluntaria en la Unidad de Psiquiatría por episodio psicótico a estudio.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Dentro del estudio diagnóstico de una psicosis se incluyen cuadros psiquiátricos y neurológicos que quedan reflejados en la **Tabla 1**.

Debido a la agudeza del caso fue de vital importancia la búsqueda de causa orgánica, por lo que se solicitaron pruebas de imagen y de laboratorio (bioquímica, hemograma, gases, microbiológicas y inmunológicas).

Se descartó proceso tumoral o accidente vascular ante Tomografía axial computarizada (TAC) + Resonancia Magnética (RNM) sin lesiones estructurales. El estudio de electroencefalograma (EEG) no fue concluyente por

poca colaboración. Así mismo, se descartó una posible reacción a tóxicos ante bioquímica/hemograma/gases/orina sin alteraciones ni drogas detectadas.

El informe de Microbiología mostró positividad anti-VVZ de su infección pasada y negatividad para VIH, *T. pallidum*, VHS, VHB, VHC, CMV, VEB, VHH6, VHH7, Enterovirus, *N. meningitidis*, *S. Neumoniae*, HI y *Listeria*. La tinción de Gram y el cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) también fueron negativos. LCR transparente con aumento de mononucleares sin consumo de glucosa ni aumento de proteínas. PCR SARS-CoV-2 negativo. Hemo/urocultivo negativo. Por lo que se descartó etiología infecciosa.

Ante una alteración del comportamiento en una persona joven sin antecedentes, debemos valorar una posible encefalitis autoinmune en LCR y suero (2). El estudio de antígenos paraneoplásicos intracitoplasmáticos fue negativo tanto por inmunofluorescencia en cerebelo de mono, como por inmunoblot. Los antígenos de superficie en células transfectadas también fueron negativos en suero, no se determinaron en LCR. Los anticuerpos antinucleares, anti-citoplasma de neutrófilos y anti-MPO/PR3 fueron negativos.

Sin embargo, al 6º día, se analizaron en paralelo LCR y suero. Se detectan anticuerpos anti-receptor N-metil-D-aspartato (anti-R-NMDA) (Figura 1) en LCR, que son negativos en suero, revelando síntesis intratecal de inmunoglobulinas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante el descubrimiento de etiología orgánica autoinmune y cumpliendo con los criterios diagnósticos de encefalitis autoinmune, el servicio de Neurología asumió el caso iniciando la búsqueda etiológica de la producción de auto-anticuerpos reflejada en la **Tabla 2**.

Tras el descarte de origen oncológico o infeccioso se inició tratamiento profiláctico orientado a una posible encefalitis autoinmune postvacunal, cuya relación con la vacuna Pfizer SARS-CoV-2 solo ha sido reportada en una ocasión (4), por lo que pautan tratamiento similar con inmunoglobulinas iv (400mg/kg), Solumoderín 1gr y una 1ª dosis de Rituximab.

EVOLUCIÓN

En la planta de Neurología, desarrolló episodios confusionales agudos con agitación, discinesias frontales y oromandibulares, crisis disautonómicas agudas con hipertensión arterial y taquicardia y, finalmente, bruscas oscilaciones de conciencia con actividad convulsiva de extremidades izquierdas que pese a la cobertura antiepiléptica finalizaron en estado epiléptico con prolongada suspensión del nivel de conciencia que precisó ingreso en la UCI de alrededor de un mes de evolución.

Posterior al estatus epiléptico, se le realizó un TAC en el que se observó un hematoma subdural agudo situado en la región posterior de la hoz interhemisférica y receso dural izquierdo del tentorio. Dicho hallazgo se confirmó con RNM, mostrando además una ocupación del seno transversal izquierdo por probable foco de trombosis.

Durante su estancia en la UCI, presentó una extensa bronconeumonía bilateral por *Pseudomonas aeruginosa* de probable etiología aspirativa. En el TAC de tórax se apreció extenso derrame pleural y pérdida de volumen del pulmón izquierdo.

Los estudios por EEGs evolucionaron de un estado de somnolencia global con crisis eléctricas en región centro-temporo-occipital derecha en propagación homóloga contralateral, al mantenimiento de ondas lentas delta en una localización exclusiva del hemisferio derecho.

A su regreso a planta de Neurología, el paciente experimentó mejoría clínica y recuperación de la consciencia, disminución de la debilidad muscular generalizada y del hematoma subdural. El tratamiento se mantuvo con Carbamazepina, Valproico y Clonazepam, retirada de corticoides y 2ª dosis de Rituximab 1g.

Tras 20 días de mejoría e ingreso en la planta de Neurología, el paciente presentó dolor torácico de inicio brusco con taquipnea. La radiografía no mostró hallazgos significativos, pero sí hubo una elevación patológica de Dímero D (>2000 ng/ml).

Se realizó un angio-TAC de arterias pulmonares compatible con trombo-embolismo pulmonar (TEP) en ramas lobares superior e inferior derechas y ramas segmentarias del lóbulo inferior derecho (LID) con infarto pulmonar asociado en segmento basal posterior derecho.

La ECO-Doppler de miembros inferiores izquierdos reflejó trombosis venosa profunda peroneas bilaterales causantes del TEP en ingreso prolongado a pesar del tratamiento profiláctico con Heparina de bajo peso molecular (HBPM) desde su ingreso.

Se inició anticoagulación con Hibor 7500UI sin incidencias. A la alta domiciliaria se modifica el tratamiento anticoagulante a Lixiana 60mg 1c/día.

Se le realizó un PET-TAC de cuerpo entero para completar el estudio sin evidencia de enfermedad maligna macroscópica activa, salvo incremento metabólico en opacidades pulmonares y atelectasias bilaterales en relación con la reciente etiología infecciosa-inflamatoria.

Tras alrededor de 4 meses de ingreso, se le da el alta al paciente ante la mejoría de la clínica, seguimiento e inicio de la rehabilitación por tetraparesia residual a neuromiopatía del enfermo crítico y de la disfonía posterior a paresia de cuerdas vocales.

Tratamiento domiciliario: Omeprazol 20mg 1c/24h, Depakine 600mg 1c/8h, Tegretol 400mg 1c/8h, Rivotril 0,5 ½-½-2, Olanzapina 2,5 0-1-0, Gabapentina 300 0-1-2, Bemiparina 7.500U/sc/24h.

JUICIO CLÍNICO

Encefalitis autoinmune por anticuerpos anti receptor NMDA debido a reacción cruzada post-vacunal SARS-Cov-2.

COMENTARIO FINAL

La pandemia de la COVID-19 ha infectado a más de 530 millones de personas en el mundo hasta el momento actual. Al igual que en otros procesos infecciosos, se han ido describiendo diversos cuadros de autoinmunidad por mimetismo molecular asociados a la infección por SARS-CoV-2.

Entre estos, en la revisión sistemática de Vasilevska *et al* (5) se presentaron 8 casos de encefalitis por anticuerpos anti-R-NMDA asociados a infección por SARS-CoV-2, que, a parte de las complicaciones respiratorias más comunes, presentaron cuadros neurológicos compatibles con encefalitis autoinmune: crisis epiléptica, alteración

de la consciencia, alucinaciones, psicosis y catatonía. Fueron tratados con inmunoglobulinas iv y corticoides. Sólo dos casos fueron tratados con plasmaféresis y todos presentaron mejoría clínica a pesar de que la mitad mantiene secuelas neurológicas que reducen su autonomía.

En el caso de la vacunación SARS-CoV-2, sólo hay un caso publicado de encefalitis autoinmune por anti-R-NMDA posterior a vacunación con Pfizer (4). Es el caso de una mujer de 30 años que ingresa en Psiquiatría por psicosis aguda. Debido a las posteriores complicaciones clínicas, similares al caso presentado, se amplía el estudio orgánico encontrándose anti-R-NMDA en suero y LCR. Se descarta posteriormente origen tumoral e infeccioso siendo, por tanto, la vacunación mencionada el único posible desencadenante previo. Inicialmente fue tratada con inmunoglobulinas iv y corticoides, pero presentó un aumento de la concentración de auto-anticuerpos con recaída de la clínica, por lo que se le administraron hasta 4 pautas de Rituximab con mejoría de la clínica, alta y regreso a su actividad laboral sin secuelas.

En conclusión, centrándonos en la **Figura 2**, podemos afirmar que el presente caso clínico se encuentra dentro de la evolución descrita del desarrollo de una encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-R-NMDA (6) y que un diagnóstico temprano, así como un tratamiento inmunológico precoz, pueden revertir sus síntomas. El tratamiento inmunológico adecuado de primera línea son los corticoides y la pauta de inmunoglobulinas intravenosas, con o sin plasmaféresis, dependiendo de la presencia de anticuerpos en suero o exclusiva de LCR descrita en el caso. Una segunda línea incluye Rituximab, Bortezomib o Ciclofosfamida (7).

BIBLIOGRAFÍA

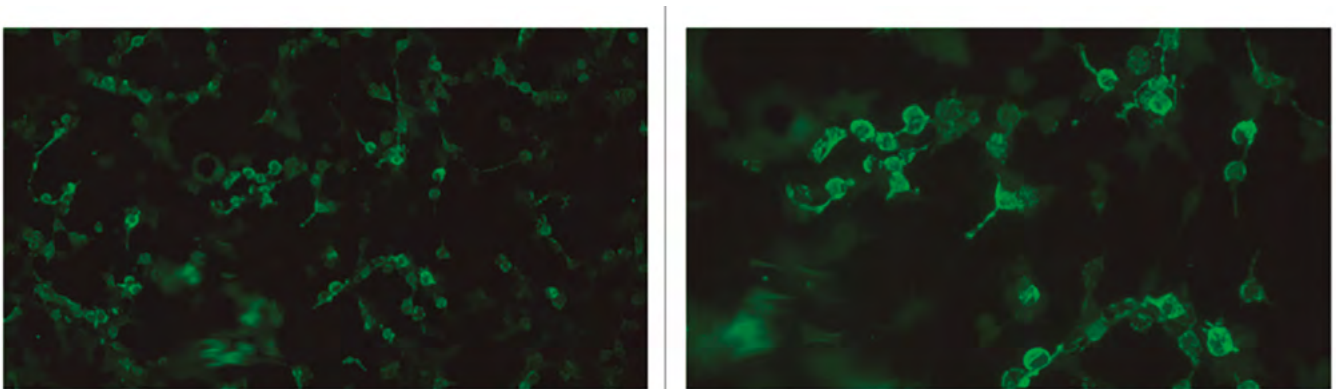
1. González-Valcárcel, J; Rosenfeld M-R. y Dalmau, J. (2010) “Differential diagnosis of encephalitis due to anti-NMDA receptor antibodies”. *Sociedad Española de Neurología*. 25-7: 409-413. [Tabla 1]
2. Theorell, J. et al. (2021) “Screening for pathogenic neuronal autoantibodies in serum and CSF of patients with first-episode psychosis”. *Translational Psychiatry*. 11:566.
3. Collao, J-P; Romero, C. y Delgado, C. (2018) “Encefalitis autoinmune: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas”. *Rev Med Chile*. 146: 351-361. [Tabla 2]
4. Flannery, P. et al. (2021) “Acute Psychosis Due to Anti-N-Methyl D-Aspartate Receptor Encephalitis Following COVID-19 Vaccination: A Case Report”. *Frontiers in Neurology*. 12: 764197.
5. Vasilevska, V. et al. (2021) “Molecular mimicry of NMDA receptors may contribute to neuropsychiatric symptoms in severe COVID-19 cases”. *Journal of Neuroinflammation*. 18:245.
6. Guasp, M. y Dalmau, J. (2018) “Encephalitis associated with antibodies against the NMDA receptor”. *Medicina Clínica*. Vol 151, 2: 71-79.
7. Lin, K-L. y Lin, J-J. (2020) “Neurocritical care for Anti-NMDA receptor encephalitis”. *Biomedical Journal*. 43: 251-258.

PSIQUIATRÍA			NEUROLOGÍA				
<ul style="list-style-type: none"> • Psicosis • Esquizofrenia • Catatonia • Síndrome ansioso • Desorden de somatización • Simulador 	Drogas de abuso	Síndrome neuroléptico maligno	Neuropatía infecciosa	Origen tumoral del SNC	Etiología vascular (hemorrágico / isquémico)	Encefalopatía de Hashimoto	Encefalitis autoinmune (Entidades descriptivas similares a la encefalitis por anti-R-NMDA que pueden cursar con crisis epilépticas, encefalitis límbica alteraciones cognitivas y del comportamiento, catatonia o coma de larga duración reversibles)
			BQ / Hemograma / Gases sin alteraciones				
Inicio súbito sin antecedentes psiquiátricos previos	Sin hallazgo de tóxicos en analítica de orina y sangre	<ul style="list-style-type: none"> • Serologías negativas • LCR no compatible • PCR Covid negativo • Cultivos negativos 	TAC / RNM sin alteraciones anatómicas		T4 / TSH en rangos de normalidad	<ul style="list-style-type: none"> - Anticuerpos onconeuronales negativos Palex_ - Anticuerpos de superficie positivos (Anti R-NMDA) 	

Tabla 1. Pruebas complementarias para filiar el caso ante posible etiología orgánica o psiquiátrica: Tabla inspirada en el artículo González-Valcárcel (1). Los resultados del caso están descritos en las celdas verdes.

SNC: Sistema nervioso central. BQ: Bioquímica. LCR: Líquido cefalorraquídeo. TAC: Tomografía axial computarizada RNM: Resonancia magnética. Anti-receptor N-metil-D-aspartato (Anti-R-NMDA). Hormona estimulante de la tiroides (TSH).

Figura 1. Positivo anti-R-NMDA en porta de células transfectadas de encefalitis EUROIMMUN (IIFT Autoimmune Encephalitis Mosaic 6)



Visión 10X

Visión 20X.

<p>a. Probable</p> <p>Debe cumplir los 3 criterios</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Perfil subagudo de < 3 meses de evolución, con 4/6 síntomas: <ol style="list-style-type: none"> a) Altraciones cognitivas o de la conducta (psiquiátricas). b) Alteraciones del habla (mutismo, reducción del lenguaje). c) Crisis epilépticas. d) Movimientos anormales, disquinesias, rigidez o posturas anormales. e) Disminución del nivel de conciencia. f) Disfunción autonómica o hipoventilación central. 2. Al menos uno de los siguientes exámenes: <ol style="list-style-type: none"> a) EEG anormal: lentitud o desorganización, actividad epileptiforme, extreme delta brush. b) LCR con pleiocitosis o bandas oligoclonales. 3. Exclusión de otras causas 	<p>b. Diagnósticos diferenciales principales en anti-R-NMDA</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En un 50% de los casos se relaciona con teratoma ovárico en mujeres u otro origen tumoral. 2. Post-infecciosa (VHS, VIH, SARS-CoV-2, etc). 3. Post- vacunación: H1N1, Tétanos/Difteria/Pertusis, Polio, Encefalitis Japonesa, etc (Wang, 2019). <div style="background-color: #e2efda; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <ol style="list-style-type: none"> 1. En nuestro paciente el rastreo tumoral fue negativo. Se le realizó un TAC toraco-abdominal y ecografía de escroto ante sospecha de cáncer microcítico de pulmón o seminoma respectivamente. No presentaron hallazgos patológicos. 2. Pruebas complementarias de Microbiología negativas. 3. Antecedente de vacunación Pfizer SARS-CoV-2 hace un mes. </div>
<p>Definitiva</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uno o más de los criterios en 1 2. Presencia de AC IgG anti R Glu N1 de NMDA 1. Collao, 2018 (3) 	

Tabla 2. Criterios diagnósticos para encefalitis por anticuerpos anti R-NMDA y su búsqueda etiológica: 2a. Criterios diagnósticos de encefalitis por anticuerpos anti-R-NMDA. **2b.** Búsqueda etiológica de la generación de anticuerpos anti-R-NMDA

Los resultados del caso están descritos en la celda verde.

LCR: Líquido cefalorraquídeo; EEG: Electroencefalograma.

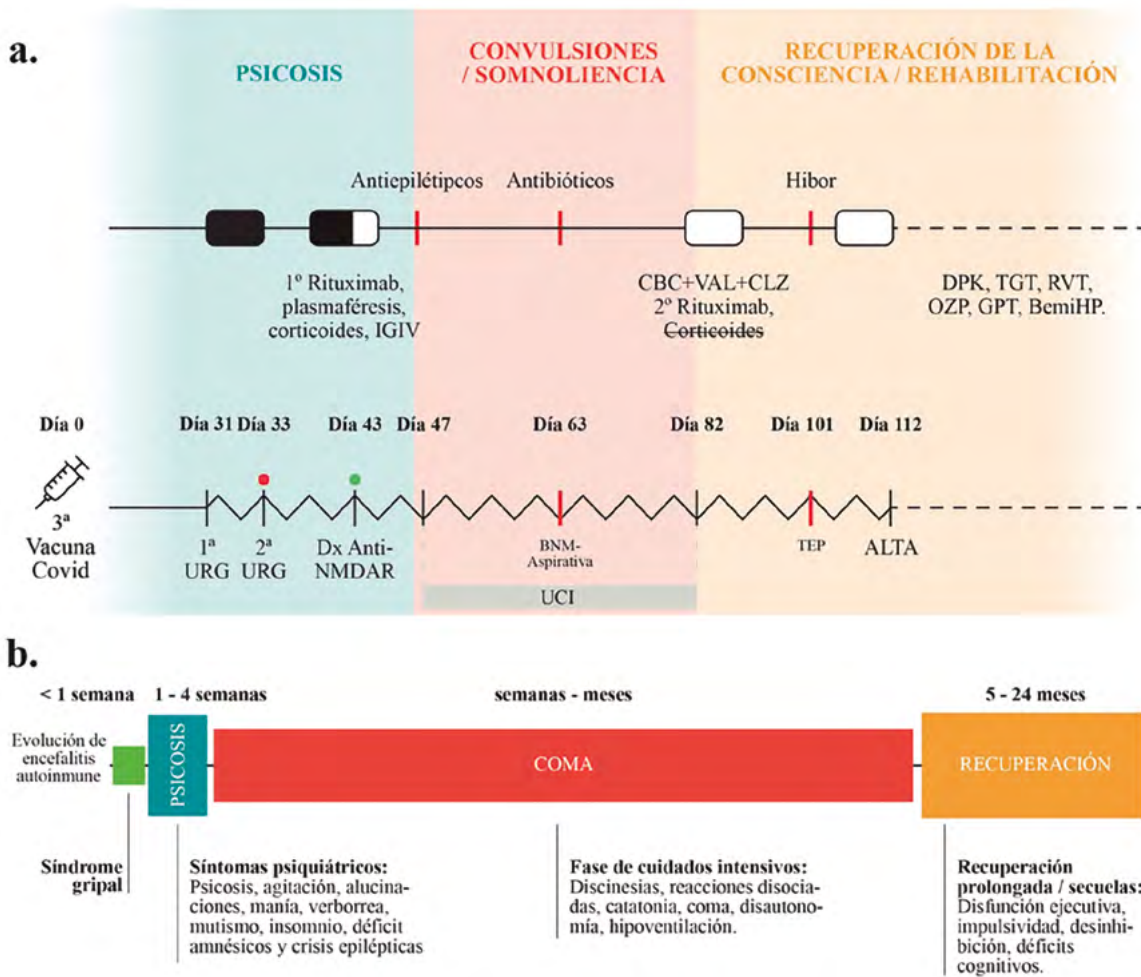


Figura 2. Línea temporal de la evolución clínica del paciente y sus pautas de tratamiento en comparación a la evolución general de casos de encefalitis autoinmune por anticuerpos anti-R-NMDA: 2a. Evolución clínica y terapéutica del caso. Diseño inspirado en la descripción temporal del artículo de Flannery (2021). **2b:** Ilustración de la evolución general de una encefalitis por anticuerpos Anti-R-NMDA descrita en Guasp (2018). Podemos seguir las diferencias temporales del caso presentado comparándolo con las líneas temporales generales descritas.

URG: Urgencias. UCI: Unidad de cuidados intensivos. BNM: Bronconeumonía. TEP: Tromboembolismo pulmonar. Anti-receptor N-metil-D-aspartato (Anti-R-NMDA). Dx: Diagnóstico. IGIV: Inmunoglobulinas intravenosas. CBC:Carbamacepina. VAL: Valproico. CLZ: Clonazepam. DPK: Depakine. TGT: Tegretol. RVT: Rivotril. OZP: Olanzapina. GPT:Gabapentina. Bemihp: Bemiheparina.

20.- Nº 29

DERMATOMIOSITIS ANTI-SAE1/SAE2 POST-VACUNA SARS-CoV-2 EN PACIENTE DE 92 AÑOS

Jiménez de las Pozas, Yesenia¹; Guzmán López, Karina²; Alcaraz León, Inmaculada³; Martínez Becerra, María José⁴.

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid:

1. Licenciada en Farmacia. Residente de 4º año de Inmunología, Servicio de Inmunología

2. Licenciada en Medicina. Especialista de Inmunología, Servicio de Inmunología.

3. Licenciada en Medicina. Especialista en Dermatología, Servicio de Dermatología

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

Autor de correspondencia: Yesenia Jiménez de las Pozas. yeseniajp450@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente, mujer de 92 años, en seguimiento por síndrome mielodisplásico con antecedentes de cáncer de mama en 2018 sometido a mastectomía izquierda y en tratamiento actual con letrozol.

El 26 de febrero de 2021 la paciente recibe la primera dosis de la vacuna frente al SARS-CoV-2 (Pzifer-BioNTech) en el brazo izquierdo sin incidencias en las horas siguientes. Tres días después, acude a urgencias por edema palpebral bilateral, artromialgias generalizadas y aumento de astenia con sensación de debilidad en brazos y piernas. Durante los siguientes días aparece edema difuso en miembro superior izquierdo y erupción pruriginosa en placas infiltradas en tronco y extremidades. Las lesiones progresan a escote, cara, hombros y articulaciones, asociando episodios de desaturación y disnea, por lo que es ingresada para valoración. A su ingreso se comienza tratamiento con bolos de metilprednisolona 125mg durante 3 días como inducción y posterior mantenimiento con 80mg/día.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración física: Se observa eritema en heliotropo que afecta párpados, región malar, respetando surco nasogeniano, frente y barbilla. Signo de la V y de Holster. pápulas de Gottron en ambas manos y codos. En miembro superior izquierdo destaca importante edema, sin fovea y caliente a la palpación (**Figura 1**). Además, presenta fuerza conservada pero cierta debilidad para incorporarse del sillón.

Pruebas complementarias: Niveles levemente elevados de creatin quinasa (CK) 226 UI/L [<170], Proteína C reactiva (PCR) 1.60mg/dL [$<0,5$], velocidad de sedimentación (VSG) 53 mm/h [<25] y Lactato deshidrogenasa (LDH) 298 U/L [<250] con niveles normales de Aldolasa 7,4 U/L [1,2-8,8]. Se realiza ecografía de brazo izquierdo descartando trombosis. Debido a la sensación de disnea junto a los episodios de desaturación se realiza angiografía por tomografía computarizada (TAC) de arterias pulmonares con parénquima pulmonar normal descartando un Tromboembolismo pulmonar (TEP). Ante la sospecha de dermatomiositis paraneoplásica se realiza TAC abdominal-pélvico descartándose neoplasia oculta.

Biopsia muscular: Se realiza biopsia del muslo derecho con hallazgos que sugieren una conectivopatía tipo lupus eritematoso, dermatomiositis (DM), etc.

Estudio de autoinmunidad: El estudio de cribado de anticuerpos antinucleares (ANAs) por Bioplex (BioRad®, que incluye dsDNA, CENP-B, SSA/Ro, SSB/La, Jo1, Scl70, Sm, U1RNP y Ribosomal P) fue negativo. La inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células Hep2 (INOVA®) mostraba un patrón moteado fino (AC-4) a título 1/320. Debido a la alta sospecha clínica se realiza un estudio de anticuerpos específicos de dermatomiositis por inmunoblot. Se utilizaron dos kits comerciales diferentes (**Figura 2**):

- - Autoimmune Inflammatory Myopathies 16 Ag et cN-1a (Euroimmun®, contiene Mi-2 α , Mi-2 β , TIF1 γ , MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PmScl100, PmScl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro-52kDa y CN1A) con resultado positivo fuerte (+++) para anticuerpos anti-SAE1 (sistema de lectura automatizada EuroblotOne, Euroimmun®: 127/199, analito/control).
- - MYO12D (D-TEK®, contiene Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, SRP, Mi-2, MDA-5, TF1 γ , HMGCRCR, Ro52kDa, SAE1/SAE2 y NXP2) con resultado positivo fuerte (+++) para anti-SAE1/SAE2.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las lesiones cutáneas de la paciente fueron sugestivas de un cuadro de dermatomiositis desde el primer momento. Esta sospecha fue rápidamente confirmada por los resultados del estudio de autoinmunidad y la biopsia. Sin embargo, al tratarse de una paciente con antecedentes recientes de cáncer de mama, el principal diagnóstico diferencial era la presencia de DM paraneoplásica, lo cual se descartó con las pruebas de imagen realizadas durante el ingreso.

JUCIO CLÍNICO

Ante los resultados del estudio de autoinmunidad se confirma el diagnóstico de **dermatomiositis mediada por anticuerpos anti-SAE1/SAE2**. Se decide tratamiento con Tacrolimus 1mg/ 12h como inmunomodulador y prednisona 30mg/ día en pauta descendente hasta nueva revisión.

Evolución: En las revisiones posteriores de la paciente se objetiva una recuperación progresiva a nivel muscular con menor debilidad de cinturas y se objetiva mejoría de la clínica cutánea con la normalización de los parámetros de laboratorio por lo que se decide reducir la dosis de Tacrolimus a la mitad en septiembre y la retirada total en diciembre de 2021.

COMENTARIO FINAL

En más del 50% de los pacientes con miopatías inflamatorias inmunomediadas (MII) se encuentran anticuerpos específicos de estas entidades. Dentro de esta categoría, en el año 2007 se describieron autoanticuerpos dirigidos contra las subunidades A (SAE1) y B (SAE2) de la enzima activadora de SUMO (*small ubiquitin-like modifier 1*) que está involucrado en modificaciones postranscripcionales y en diversos procesos relacionados con la cromatina (1, 2). En nuestra paciente observamos concordancia entre las técnicas utilizadas con resultados positivo alto en ambos inmunoblot y el patrón de IFI en Hep2 compatible con este anticuerpo.

Los anticuerpos anti-SAE se han descrito específicamente en dermatomiositis de población adulta. El cuadro típico cursa con afectación cutánea como primera manifestación. Es muy frecuente la aparición de eritema difuso, mientras que, la calcinosis es rara en pacientes caucásicos. La afectación muscular suele aparecer típicamente varios meses después del comienzo de la clínica cutánea, no suele ser grave y no hay una clara elevación de enzimas musculares. La prevalencia de otros síntomas típicos de las DM como la EPID o la disfagia, así como la asociación a cáncer varía en los diferentes estudios (2).

Dados los antecedentes oncológicos recientes de la paciente era necesario descartar la posibilidad de una nueva neoplasia ya que es conocido el mayor riesgo de padecer cáncer en pacientes con dermatomiositis respecto a la población general y existe una relación temporal entre ambos procesos. Más allá del hecho de padecer una DM, del fenotipo clínico o de los anticuerpos causantes, hay otros factores determinantes en esta relación como la edad, el sexo o la etnia (3). Se considera cáncer asociado a miositis (CAM) cuando se desarrolla una neoplasia en los 3 años anteriores o posteriores al diagnóstico de MII. Si bien los anticuerpos típicamente relacionados con un mayor riesgo de desarrollar neoplasias son los anticuerpos anti-TIF1- γ (*anti transcriptional intermediary factor 1- γ*) y anti-NXP-2 (*antinuclear matrix protein-2*) en población adulta (4), se ha descrito esta asociación para otros anticuerpos. La relación de los anticuerpos anti-SAE1/2 con la aparición de procesos tumorales se ha propuesto en numerosos estudios, sin embargo, son estudios con cohortes pequeñas que hablan de prevalencias muy variables de entre el 14 y el 57% (5). En una revisión reciente con población mayoritariamente caucásica esta prevalencia se sitúa en el 10% (2). Teniendo en cuenta lo anterior se ha planteado la necesidad de establecer protocolos de cribado tumoral para estos pacientes. Un ejemplo es la propuesta de la iniciativa EUCLIDES (Epidemiological Useful Clinical-Laboratory-Imaging Development Screening) (6).

En el desarrollo de una enfermedad autoinmune (EAI) intervienen numerosos factores tanto exógenos como endógenos. Dentro de los factores exógenos se les ha atribuido un papel fundamental a las vacunas, las infecciones y la exposición a tóxicos entre otros. En este caso, la clara relación temporal entre la clínica y la administración de la primera dosis de la vacuna frente a la COVID-19 señala a la vacuna como posible desencadenante. En esta relación vacuna-EAI se han descrito como posibles mecanismos el mimetismo molecular, la activación policlonal, el *epitope spread* o la inmunogenicidad de ciertos adyuvantes entre otros (7,8). En el caso de la vacuna frente al SARS-CoV-2, se han descrito varios casos de manifestaciones autoinmunes tras su administración como trombocitopenia trombótica asociada a vacuna (VITT), púrpura trombocitopénica, enfermedad hepática autoinmune o el síndrome de Guillain Barré (9) así como casos de DM post vacunación (10). A pesar de que esta relación ya se ha descrito con vacunas frente a otros patógenos como el virus del papiloma humano, la hepatitis B o la gripe no hay estudios que avalen una causalidad más allá de la relación temporal (9,11).

BIBLIOGRAFÍA

1. Betteridge, Zoë et al. (2007) "Identification of a novel autoantibody directed against small ubiquitin-like modifier activating enzyme in dermatomyositis." *Arthritis and rheumatism* vol. 56,9: 3132-7. doi:10.1002/art.22862
2. Albayda, Jemima et al. (2021) "A North American Cohort of Anti-SAE Dermatomyositis: Clinical Phenotype, Testing, and Review of Cases." *ACR Open Rheumatol* vol. 3,5: 287-294. doi:10.1002/acr2.11247
3. Shah, Ami A et al. (2015) "Review: cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases." *Arthritis Rheu-*

matol. **vol. 67,2**: 317-26. doi:10.1002/art.38928

4. Lu, Xin et al. (2019) "The role of cancer-associated autoantibodies as biomarkers in paraneoplastic myositis syndrome." *Curr Opin Rheumatol.* **vol. 31,6**: 643-649. doi:10.1097/BOR.0000000000000641
5. Marzęcka, Milena et al. (2022) "Autoantibody Markers of Increased Risk of Malignancy in Patients with Dermatomyositis." *Clin Rev Allergy Immunol.* 10.1007/s12016-022-08922-4. 11 Feb. 2022, doi:10.1007/s12016-022-08922-4
6. Selva-O'Callaghan, Albert et al. (2018) "The diagnostic work-up of cancer-associated myositis." *Curr Opin Rheumatol.* **vol.30, 6**:630-636. doi:10.1097/BOR.0000000000000535
7. Guimarães, Luísa Eça et al. (2015) "Vaccines, adjuvants and autoimmunity." *Pharmacol Res.* **vol. 100**: 190-209. doi: 10.1016/j.phrs.2015.08.003
8. Münz, Christian et al. (2009) "Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity?" *Nat Rev Immunol.* **vol. 9,4**: 246-58. doi:10.1038/nri2527
9. Chen, Yue et al. (2022) "New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination." *Immunology* **vol. 165, 4**: 386-401. doi:10.1111/imm.13443
10. Gouda, Wesam et al. (2022) "Dermatomyositis Following BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination." *J Korean Med Sci* **vol. 37, 5** e32. doi:10.3346/jkms.2022.37.e32
11. Molina, Vered, and Yehuda Shoenfeld. (2005) "Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity." *Autoimmunity* **vol.38, 3**: 235-45. doi:10.1080/08916930500050277



Figura 1:

A: Eritema en heliotropo que afecta párpados, región malar, respetando surco nasogeniano, frente y barbilla.

B: Edema de miembro superior izquierdo.

C: Pámulas de Gottron.

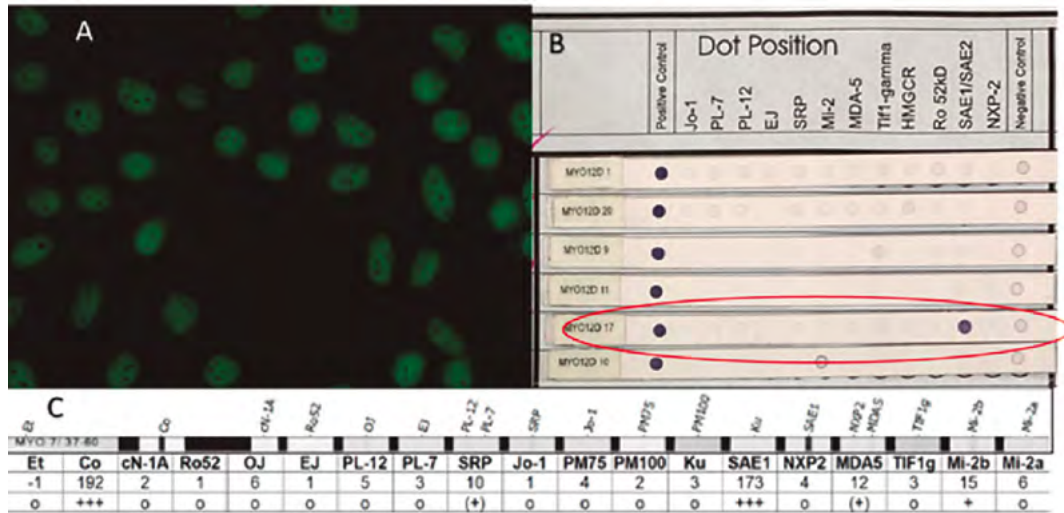


Figura 2:

A: Imagen de IFI en células Hep2 (dil:1/80)

B: Immunoblot Dtek®: Positivo fuerte (+++).

C: Immunoblot Euroimmun®: Positivo fuerte (+++).

21.- Nº 30

MIASTENIA GRAVIS Y ENCEFALITIS AUTOINMUNE EN PACIENTE CON TIMOMA

Lucas Blanco Angela¹, Mata Valverde Noelia², Pascual Querol Rosa³, Criado Aguilar Marta⁴, Marcos Tolledo Mar⁵, Vargas Pérez M.^a Luisa⁶.

1. Graduado en Medicina, MIR de segundo año de Inmunología, Servicio de Inmunología y Genética, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.
2. Graduado en Medicina, MIR de segundo año de Neurología, Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.
3. Doctora en Medicina, F.E.A de Neurología, Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.
4. Graduado en Medicina, MIR de tercer año de Inmunología, Servicio de Inmunología y Genética, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.
5. Licenciada en Medicina, F.E.A de Neurología, Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.
6. Doctora en Medicina, Jefa de Sección de Inmunología, Servicio de Inmunología y Genética, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

Autor de correspondencia: Lucas Blanco Angela. alucasblanco@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 68 años que ingresa a cargo de neurología por cuadro de debilidad en extremidades inferiores y dificultad para la expresión del lenguaje. La exploración es normal, salvo ptosis derecha ya conocida. Se inicia estudio (incluyendo pruebas de autoinmunidad, descritas en el apartado de “Pruebas complementarias”), objetivando en resonancia magnética (RM) de cráneo lesiones sugestivas de origen inflamatorio (**Figura 1A**), por lo que recibió corticoides con resolución de la sintomatología y disminución de las lesiones. Es dado de alta con diagnóstico de lesiones de probable etiología inflamatoria e inicia tratamiento con pauta descendente de corticoides.

También se detectaron dos tumores coincidentes: tumor papilar de tiroides y timoma, que fueron extirpados quirúrgicamente.

A los cuatro meses reingresa por debilidad fluctuante, fatiga para la marcha y ptosis palpebral, así como cambios en la tonalidad de la voz. Se realizaron estudios neurofisiológicos y se amplía el estudio de autoinmunidad (Ver en “Pruebas complementarias”). Tras los resultados se inicia tratamiento con piridostigmina y corticoides.

A los 5 meses de seguimiento neurológico, el paciente precisa un tercer ingreso ya que, coincidiendo con el descenso del tratamiento esteroideo, refirió déficit sensitivo progresivo en extremidades izquierdas con empeoramiento radiológico de la RM cerebral y aparición de nuevas lesiones hiperintensas en secuencias potenciadas en FLAIR y T2 (**Figura 1A**). Se consultó con el servicio de Reumatología por la sospecha de conectivopatía con afectación del sistema nervioso central (SNC).

En las siguientes revisiones, el paciente está estable con buena tolerancia al tratamiento y sin recaídas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

Exploración: Ptosis parpebral derecha que evolucionó a ptosis bilateral, diplopía, hipofonía, debilidad y fatigabilidad en la marcha a 8 metros con desaturación de oxígeno, reflejos osteo-tendinosos (ROT) débiles y fatigabilidad a la flexo-extensión de brazos. Déficit sensitivo en extremidades izquierdas.

Estudios analíticos:

Hemograma, coagulación y bioquímica normales. Complemento (C3 y C4) e inmunoglobulinas séricas normales.

Estudio de líquido céfalo raquídeo (LCR): citobioquímica y cultivo microbiológico normal o negativo. Bandas oligoclonales (BOC) positivas en suero y LCR compatible con patrón en espejo.

Estudio de autoinmunidad:

Primer ingreso: Anticuerpos anti-nucleares (ANA) (HEp-2000 Immunoconcept) positivos, 1/1280 [$<1/80$], patrón homogéneo (AC-01) y nucleolar (AC-09) (**Figura 2**). Anticuerpos anti-DNA (ELiA dsDNA ThermoScientific) positivos (65 UI/ml) [<15] con inmunofluorescencia indirecta en Crithidia Luciliae (Menarini Diagnostic) negativo. Otras especificidades (ELiA CTD ThermoScientific): Sm, U1RNP, SSA, SSB, PCNA, Jo1, Mi-2, Ribosomal negativas.

Anticuerpos específicos de esclerosis (Euroline, Euroimmun): Scl-70, CENP-B, CENP-A, RNA-Polimerasa III, Fibrilarina, NOR-90, Th/To, PM-Scl, Ku, PDGFR negativos.

Serología de anticuerpos antifosfolípidos (anti-FL) (Zenith Ra. Menarini): Ac anticardiolipina IgM (anti-CL) (57.2 MPL) [<10], antiB-2-glicoproteína IgM (anti-B2GPI) (66.0 U/ml) [<10]. Anticoagulante lúpico (AL) positivo.

Anticuerpos neuronales contra antígenos intracitoplasmáticos en suero (Euroline, Euroimmun): Yo, Hu, Ri, fisisina, CV2 y Ma2; contra antígenos de superficie (Mosaico Encefalitis, Euroimmun): CASPR-2, LGI1, AMPA 1 y 2, GABA, NMDAR; y frente a NMO y MOG (Mosaico NMOSD Euroimmun) negativos.

Segundo ingreso: Estudio de anticuerpos específicos de miastenia gravis (MG) (laboratorio externo): Anticuerpos anti-receptor de Acetilcolina (anti-AChR) positivos (>150.00 nmol/L) [0-0.2], anti-quinasa específica del músculo (MuSK) y anti-rianodina negativos. Anti-titina positivos.

Los ANA se mantuvieron positivos desde el primer ingreso y a lo largo de todo el seguimiento con mismo título, patrón y especificidad, así como los anti-CL y anti-B2GPI con valores similares. Los anti-AChR y anti-titina también continuaron positivos.

Otras pruebas complementarias:

RM cerebral: Lesiones en sustancia blanca supratentorial en ambos hemisferios cerebrales (témpero-parietal, frontal e insular) en secuencias potenciadas en T2 y FLAIR (**Figura 1A**).

Espectroscopia RM: Lesiones con pico de lactatos más evidente en secuencias de intervalos de tiempo (TR) largo y disminución del N-acetilaspártato (NAA), con leve elevación del pico de colina.

Doppler TSA, TC y ecocardiograma: normales.

Arteriografía cerebral: Normal.

TAC toraco-abdomen: Masa mediastínica anterolateral derecha. (**Figura 1B**).

Examen histológico masa mediastínica: timoma estadio II masaoka, histotipo B.

EMG de estimulación repetitiva: compatible con enfermedad de placa motora.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La extirpación de masa mediastínica confirma la existencia de un timoma. Durante el segundo ingreso ante los signos y síntomas compatibles, y un estudio neurofisiológico sugerente de trastorno de placa motora se diagnostica MG que se confirma con presencia anti-AChR y anti-titina.

Tras el hallazgo de lesiones en RM cerebral, en el primer ingreso, se plantearon como posibles etiologías: vascular, autoinmune, infecciosa o tumoral. Los estudios de neurosonología, ecocardiografía y arteriografía descartaron un posible origen vascular. La espectroscopia orientó hacia lesiones de etiología inflamatoria no sugerentes de origen neoplásico. Los anticuerpos onconeuronales fueron negativos por lo que el origen paraneoplásico es menos probable. En el estudio de LCR, la presencia de BOC en espejo es compatible con enfermedad sistémica, por lo que las lesiones cerebrales parecen más de etiología desmielinizante/inflamatoria que isquémica, y descartaría la posibilidad de síndrome antifosfolípido o síndrome de Snedon. Durante el tercer ingreso, los ANA seguían siendo positivos, así como los anti-FL (aunque el AL se negativizó). Se contactó con el servicio de Reumatología que, ante estos hallazgos y el empeoramiento del paciente tras la retirada de corticoides, plantea encefalitis de etiología autoinmune en el contexto de conectivopatía, sugieren la posibilidad de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) incompleto y se optó por micofenolato como opción terapéutica.

JUICIO CLÍNICO

Timoma, miastenia gravis, encefalitis autoinmune (posible neurolupus).

COMENTARIO FINAL

Los timomas son tumores derivados de las células epiteliales del timo, poco comunes que suponen hasta un 50% de las masas mediastínicas. Suelen presentarse entre 44-55 años, con un pico de incidencia en la década de los 70. Se manifiestan como masa anterior mediastínica (30%), Miastenia gravis (40%) o de forma asintomática (30%) (1).

El timo es un órgano linfoide primario donde se desarrolla la selección y maduración de células T inmunocompetentes e inducción de inmunotolerancia. Un timoma podría alterar su funcionamiento lo que provocaría el desarrollo de autoinmunidad. (2)

La frecuencia de enfermedades autoinmunes (EAI) asociadas a timoma varía según las diferentes publicaciones. La MG es la EAI más frecuente y aparece hasta en un 50% de pacientes (3)(4)(5)(6). Existe relación entre tipo, estadiaje del timoma y el desarrollo de EAI (2) siendo los estadios más tempranos, I y II masaoka, y el histotipo B los más asociados (4) (6), como en nuestro paciente.

La MG afecta a la placa motora. Los anti-AChR se encuentran en el 80% de los pacientes. Con menor frecuencia

se encuentran anti-MuSK, y anti-lipoproteína 4 (LPR4). Un subgrupo de pacientes desarrolla anticuerpos anti-riandina y anti-titina. Estos últimos pueden aparecer en pacientes con timoma junto con anti-AChR (7)(8), al igual que en nuestro paciente.

Con menor frecuencia, existen otros síndromes asociados a timoma. Los más documentados según algunas revisiones son aplasia de células rojas, hipogammaglobulinemia, enfermedades cutáneas ampollasas y otras alteraciones neurológicas. La coexistencia de LES y timoma varía entre 1.5%-2% en estudios epidemiológicos, y aumenta hasta un 10% en estudios donde se revisaron biopsias tímicas (3)(5)(6)(7).

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos se asocian a otro tipo de tumores, como el carcinoma de células pequeñas, pero están poco documentados en el timoma. Entre ellos, la encefalitis, suele asociarse a anticuerpos anti-neuronales y es frecuente la afectación del sistema límbico (3)(6). En el caso de nuestro paciente, no se detectan estos anticuerpos.

En conclusión, aunque los timomas son tumores raros, son los más frecuentes del mediastino anterior. El timo es un órgano fundamental en el desarrollo de tolerancia inmunológica por lo que un alto porcentaje de pacientes desarrollan EAI. Entre las posibles EAI, la MG es la más frecuente. Un pequeño porcentaje de pacientes pueden desarrollar LES. Presentamos un paciente con un diagnóstico establecido de MG asociado a timoma junto con encefalitis de características autoinmunes en contexto de conectivopatía sugestiva de LES.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rich, A.L. (2020). "Epidemiology of thymoma" *J Thorac Dis.* **12**:7531–5.
2. Shelly S *et al.* (2011). "Thymoma and autoimmunity" *Cell Mol Immunol.* **8**: 199–202.
3. Blum T.G *et al.* (2020). "Autoimmune disorders and paraneoplastic syndromes in thymoma" *J Thorac Dis.* **12**: 7571–90.
4. Padda SK *et al.* (2018). "Paraneoplastic Syndromes and Thymic Malignancies: An Examination of the International Thymic Malignancy Interest Group Retrospective Database" *J Thorac Oncol.* **13**: 436–46.
5. Zhao J *et al.* (2020). "A systematic review of paraneoplastic syndromes associated with thymoma: Treatment modalities, recurrence, and outcomes in resected cases". *J Thorac Cardiovasc Surg.* **160**: 306-314. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.11.052>
6. Bernard C *et al.* (2016). "Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review" *Autoimmun Rev.* **15**: 82–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.09.005>
7. Gilhus N.E. (2016). "Myasthenia Gravis" *N Engl J Med.* **375**: 2570–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1602678>
8. Dresser L *et al.* (2021). "Myasthenia gravis: Epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations" *J Clin Med.* **10**.

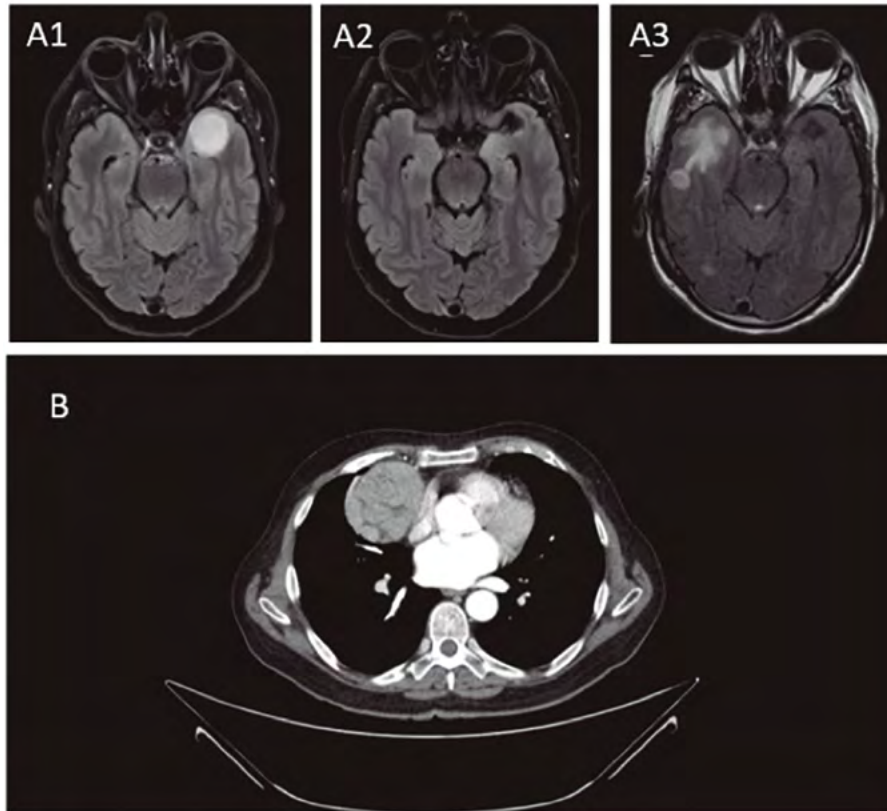


Figura 1. 1A: RM cerebral, secuencia FLAIR. A1) previo al inicio de tratamiento con corticoides, A2) tras inicio de tratamiento, A3) tras descenso de pauta corticoides. 1B: TAC toraco abdominal con masa mediastínica.

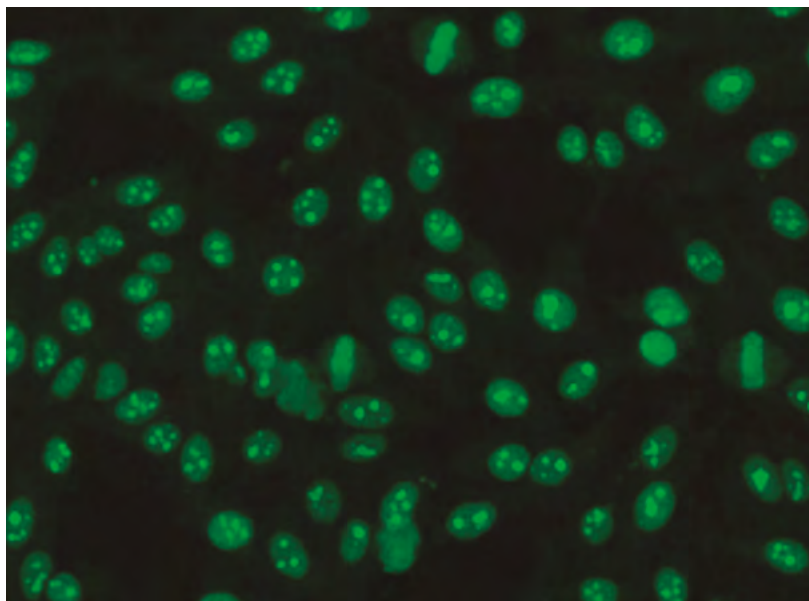


Figura 2: ANA patrón homogéneo (AC-01) y nucleolar (AC-09).

22.- Nº 31

DESARROLLO DE DESORDEN DEL ESPECTRO DE NEUROMIELITIS ÓPTICA (NMOSD) EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE SÉZARY EN TRATAMIENTO CON MOGAMULIZUMAB

Montaña Rodríguez, Raquel¹; García Ramos, Mateo²; López Martínez, Rocío³; Colado Varela, Enrique⁴; Villafani Echazu Walter Javier⁵; Mozo Avellaneda, Lourdes⁶.

1. *Graduada en Biología. Residente 2º año de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo*
2. *Graduado en Medicina. Residente 2º año de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
3. *Graduada en Bioquímica. Residente 4º año de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
4. *Doctor en Medicina. FEA de Servicio de Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
5. *Licenciado en Medicina. FEA de Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*
6. *Doctora en Biología. FEA de Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo.*

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 50 años que acudió al Servicio de Urgencias de nuestro Hospital en noviembre de 2021 por parestesias y debilidad en extremidades de varios días de evolución. El paciente había sido diagnosticado en mayo de 2019 de síndrome de Sézary (SS) en estadio IV y recibía tratamiento con Mogamulizumab desde junio de 2021, tras fracaso de varias terapias previas, incluido tratamiento con Alemtuzumab y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Días previos al episodio, recibió la segunda dosis del quinto ciclo de dicho fármaco, refiriendo molestias inusuales durante la infusión y presentando después prurito en brazo derecho y parestesias que, posteriormente, irradiaron a miembro superior contralateral y, finalmente, a miembros inferiores. Además, el paciente refirió inestabilidad en la marcha días posteriores a la infusión, así como requerimiento de ayuda para realizar tareas básicas.

En la exploración inicial, se observó un leve nistagmo, dificultad para la bipedestación y temblor. El paciente ingresó a cargo del servicio de Neurología con sospecha de polineuropatía subaguda de predominio sensitivo para realización de las exploraciones y pruebas complementarias correspondientes.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Al ingreso, la exploración neurológica reveló fuerza proximal disminuida en miembros inferiores (MMII), reflejos musculotendinosos abolidos de forma total, respuesta cutánea plantar flexora bilateral, sensibilidad artrocínética y

vibratoria disminuida en MMII, bipedestación inestable e hipo incoercible. Además, el paciente refirió disestesias en las cuatro extremidades y ausencia de deposición y micción.

La tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo no detectó signos de patología intracraneal aguda. La resonancia magnética nuclear (RMN) mostró lesiones hipercaptantes con predominante afectación medular parcheada y difusa dorsal (**Figura 1A**) e implicación troncoencefálica tanto en la protuberancia como el área postrema (**Figura 1B**), posiblemente en relación con infiltración por linfoma, pareciendo menos probable un proceso inflamatorio/infeccioso.

El electromiograma registró una importante disminución de amplitud y leve lentificación del potencial motor en los nervios peroneales distales sin apreciar datos de miopatía. Además, en el estudio de los potenciales evocados visuales se obtuvo una respuesta normal en ambos ojos tras la estimulación periférica de la vía visual.

En el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante citometría de flujo no se identificaron células T con fenotipo de SS (CD3+d CD4+d CD8- CD45+ CD5+ CD19-). Sin embargo, se observó una marcada pleocitosis fundamentalmente en base a monocitos tipo M1 y un aumento de plasmablastos (**Figura 2**), lo que sugería inflamación reciente y síntesis intratecal de anticuerpos (Ac).

El estudio inmunológico demostró la presencia de Ac anti-acuaporina 4 (AQP4) mediante inmunofluorescencia indirecta en células transfectadas con el gen AQP4 tanto en suero como en LCR a títulos elevados (1:1800 y 1:10, respectivamente). Los Ac anti-glucoproteína de la mielina del oligodendrocito (MOG) y anti-receptores de superficie neuronal (NMDAR, AMPAR, GABAR, LGI1, CASPR2 y DPPX) fueron negativos tanto en suero como en LCR, así como los anticuerpos anti-gangliósidos y onconeuronales/paraneoplásicos, que fueron negativos en suero. Por otro lado, se detectó un aumento de IgG en el LCR con un índice de Link de 0,92 (valores de referencia: 0-0,7), lo cual indicaría síntesis intratecal de IgG. Sin embargo, no se evidenció síntesis intratecal de Ac anti AQP4 de manera específica. Por último, no se observaron bandas oligoclonales.

Finalmente, las pruebas microbiológicas en LCR fueron negativas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas neurológicos iniciales en un paciente con SS en tratamiento con Mogamulizumab hicieron sospechar de una polineuropatía en la que interesaba descartar una infiltración metastásica por el linfoma de base, así como un origen paraneoplásico o farmacológico.

JUICIO CLÍNICO Y TRATAMIENTO

Se descartó el origen metastásico debido a la ausencia de células T con fenotipo SS en el LCR. Finalmente, el paciente fue diagnosticado de desorden del espectro de neuromielitis óptica (NMOSD) según los criterios de 2015 (1) en base a la presencia de Ac anti-AQP4, mielitis extensa y síndrome del área postrema agudo, que justificaba el hipo que presentaba el paciente. El tratamiento agudo consistió en glucocorticoides, plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas, con mejoría lentamente progresiva. Posteriormente, se pautó Rituximab (2) y tratamiento rehabilitador. El paciente fue dado de alta con tetraplejía incompleta ASIA C, nivel motor C4 y nivel sensitivo T1.

COMENTARIO FINAL

El SS es un linfoma cutáneo de células T con mal pronóstico y una supervivencia de 1-4 años. En 2018, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó el uso de Mogamulizumab para el tratamiento de pacientes con SS refractarios al menos a un tratamiento previo (3). El Mogamulizumab es un Ac monoclonal humanizado, defucosilado, de isotipo IgG1 kappa, que se une de forma selectiva a la región N-terminal del CCR4. De forma fisiológica, la unión de este receptor a sus ligandos CCL17 y CCL22 media la migración de células T hacia la piel. Además de expresarse en linfocitos T y otros tipos celulares, el CCR4 también se expresa en la superficie celular de algunas neoplasias de células T como el SS. El mecanismo terapéutico del Mogamulizumab consiste en la eliminación de las células tumorales mediante citotoxicidad dependiente de Ac (4,5).

El desarrollo de NMOSD en el paciente con SS en tratamiento con Mogamulizumab aquí descrito podría tener origen paraneoplásico o farmacológico. Tanto los NMOSD paraneoplásicos como la aparición de enfermedades autoinmunes tras tratamiento con Mogamulizumab son poco frecuentes. De hecho, los Ac anti-AQP4 se incluyen en el grupo de baja asociación con neoplasia (<5%) en los criterios actualizados para los síndromes neurológicos paraneoplásicos (6). Por otra parte, en el ensayo MAVORIC en fase III (7), se documenta que 6 de 319 pacientes (1,9%) en tratamiento con Mogamulizumab desarrollaron trastornos autoinmunes como hepatitis, neumonitis, miocarditis, miositis, polimialgia reumática y síndrome de Miller-Fisher. La prevalencia podría ser mayor ya que en el estudio no se documentaron de forma protocolaria datos sobre patologías autoinmunes. El periodo entre la primera infusión del fármaco y la aparición de los síntomas autoinmunes fue de 4,5 a 24 meses (media 6,8 meses). En el caso de nuestro paciente, los síntomas aparecieron a los 5 meses desde el inicio del tratamiento. El desarrollo de los síntomas neurológicos días después de la segunda dosis del quinto ciclo de Mogamulizumab hace suponer que, en nuestro caso, el origen del NMOSD anti-AQP4+ sea más probablemente farmacológico. Tras revisar la bibliografía existente hasta la fecha, no hemos encontrado casos de desarrollo de NMOSD por tratamiento con Mogamulizumab.

Una hipótesis acerca de la aparición de procesos autoinmunes por tratamiento con Mogamulizumab se basa en la eliminación por parte del fármaco de linfocitos T reguladores (Treg), ya que también expresan el CCR4 en su superficie (8, 9). Por otro lado, existen evidencias de que el desarrollo de enfermedades autoinmunes asociado al uso de Mogamulizumab podría indicar un buen pronóstico para el SS, ya que la depleción de Treg podría aumentar la respuesta inmune Th1 frente a las células tumorales (10).

En conclusión, la relación temporal entre la infusión del Mogamulizumab y la aparición de los síntomas neurológicos apoya el posible origen farmacológico del NMOSD anti-AQP4+ desarrollado en el paciente aquí descrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al (2015). "International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders". *Neurology*. 85(2):177–89.
2. Damato V, Evoli A, Iorio, R (2016). "Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis". *JAMA Neurology*. 73(11):1342–1348.
3. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/poteligeo-epar-product-information_es.pdf
4. Moore DC, Elmes JB, Shibu, PA et al (2020). "Mogamulizumab: an anti-CC chemokine receptor 4 antibody

- for T-cell lymphomas”. *Annals of Pharmacotherapy*. 54(4):371-379.
- Lewis DJ, Rook AH (2020). “Mogamulizumab in the treatment of advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome: safety and efficacy”. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 20(6):447-452.
 - Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S et al (2021). “Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes”. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*. 8(4).
 - Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L et al (2018). “Anti-CCR4 monoclonal antibody mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, randomized, phase 3 trial”. *The Lancet Oncology*. 19(9):1192-1204.
 - Ureshino H, Shindo T, Nishikawa H et al (2016). “Effector regulatory T cells reflect the equilibrium between antitumor immunity and autoimmunity in adult T-cell leukemia”. *Cancer Immunology Research*. 4(8):644-649.
 - Kurose K, Ohue Y, Wada H et al (2015). “Phase Ia Study of FoxP3 β CD4 Treg Depletion by infusion of a Humanized Anti-CCR4 Antibody, KW-0761, in Cancer Patients”. *Clinical Cancer Research*. 21(19):4327-4336.
 - Bonnet P, Battistella M, Roelens M et al (2019). “Association of autoimmunity and long-term complete remission in patients with Sézary syndrome treated with mogamulizumab”. *The British Journal of Dermatology*. 180(2):419-420.

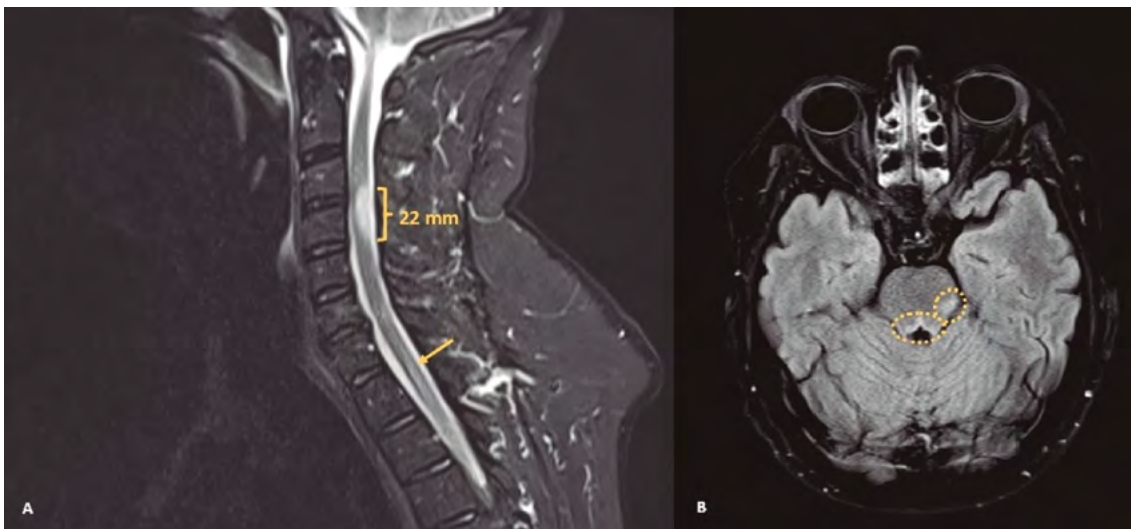


Figura 1: Estudio por resonancia magnética. **A. Resonancia magnética cervical sagital, secuencia STIR T2:** Se observa una de las lesiones hiperintensas parcheadas en la médula cervical (22 mm) y afectación difusa de la médula dorsal (flecha), incluida parcialmente en el estudio. **B. Resonancia magnética craneal axial, FLAIR potenciada en T2:** Áreas subcentimétricas de hiperseñal en los márgenes lateral izquierdo y posterior de la protuberancia.

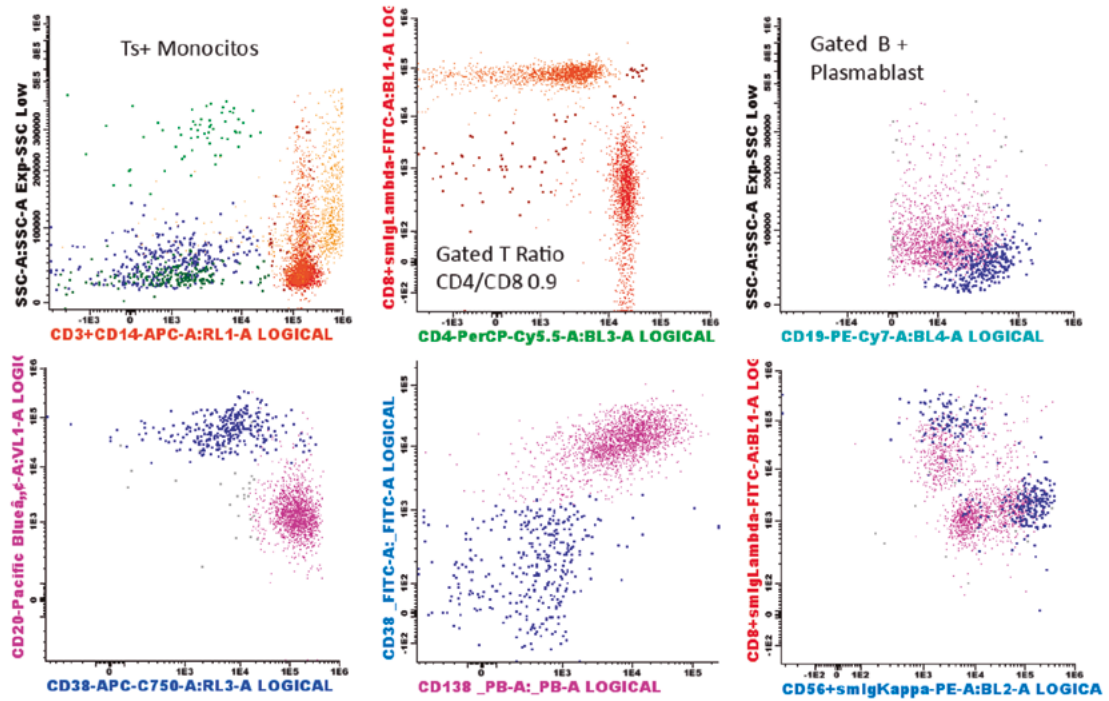


Figura 2. Análisis por citometría de flujo en LCR. Se observan células T con fenotipo normal y aumento de monocitos, así como expansión de plasmablastos de tipo policlonal.

23.- Nº 33

PREESCLERODERMIA CON ANTICUERPOS ANTI-TH/TO. LIMITACIONES EN LOS MÉTODOS DE DETECCIÓN

Pol Pol, Elisabet¹; Segura Guerrero, Marina²; Bordoy Ferrer, Carolina³; Mariscal Rodriguez, Anaís⁴; Martínez Pomar, Natalia⁵; Julià Benique, Maria Rosa⁶.

1. *Graduada en Bioquímica. Residente de 1º año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*
2. *Graduada en Biomedicina Básica y Experimental. Residente de 2º año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*
3. *Licenciada en Medicina. FEA Servicio Reumatología. Hospital Comarcal Inca. Inca.*
4. *Licenciada en Biología. FEA Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
5. *Doctora en Biología. FEA Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*
6. *Doctora en Biología. FEA 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 53 años que acude a la consulta de reumatología por presencia, durante el último mes, de cianosis distal en el segundo dedo de la mano derecha. Refiere cambios de coloración trifásicos (palidez, cianosis y eritema) en dedos de manos y pies desde edad temprana, con empeoramiento a los 35 años de edad.

En cuanto a los antecedentes personales, cabe destacar que ha padecido 3 abortos y es fumadora crónica (10 cigarrillos/día).

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la exploración física en el momento de la consulta, la paciente presenta tos productiva crónica, disnea moderada de esfuerzos y pirosis, sin disfagia. No presenta úlceras isquémicas, lesiones cicatriciales ni esclerodactilia. Se observa hiperqueratosis, hipertrofia y eritema en las cutículas. Una semana después, la paciente refiere que ha dejado de fumar y han desaparecido la tos y disnea. Presenta pesadez en piernas, parestesias en miembros inferiores y disfagia.

Pruebas complementarias:

En la analítica general no se observaron alteraciones significativas. El hemograma, la bioquímica, el proteinograma y los factores del complemento C3 y C4 se encontraban dentro de los valores de referencia. El estudio de crioglobulinas y anticoagulante lúpico, así como el análisis microbiológico para VIH, hepatitis B y C, fueron negativos.

Se solicitó estudio de anticuerpos (Ac) asociados a miositis y esclerosis sistémica (ES). Se observó un patrón

positivo de Ac anti-nucleares (ANA) mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células HEp-2: nucleolar homogéneo (AC-8) y huso mitótico tipo NuMA (AC-26) a título alto ($>1/320$) (**Figura 1**). Mediante inmunoblot (IB) en tira se detectaron Ac anti-PL-7 (anti-treonil ARNt sintetasa), por lo que se remitió muestra al Hospital de Sant Pau para su confirmación por técnica de inmunoprecipitación (IP) de ARN. Los Ac anti-PL-7 resultaron negativos, pero se detectaron Ac anti-Th/To (**Figura 2**), no observados previamente mediante IB. El estudio de Ac anti-ENA, ANCA y anti-triple tejido fue negativo, así como los anti-fosfolípidos.

La radiografía de manos no mostraba calcinosis ni artropatía significativa. En la de tórax se observaba un aumento de la trama intersticial. En el ecocardiograma no se observaban alteraciones significativas. El TAC torácico sin contraste mostró signos de enfisema pulmonar centrolobulillar bilateral y probables quistes hepáticos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A causa del fenómeno de Raynaud (FR) se deben descartar enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), principalmente miositis y ES, aunque no pueden excluirse otras conectivopatías.

La paciente no cumple los criterios de clasificación de ES definidos por el *American College of Rheumatism* (ACR) y la *European League against Rheumatism* (EULAR) en 2013 (1). Por el contrario, cumple los criterios de preesclerodermia definidos por LeRoy y Medsger en 2001 (2) ya que presenta un anticuerpo específico de ES (Th/To) junto al FR.

JUICIO CLÍNICO

Preesclerodermia con fenómeno de Raynaud severo y anticuerpos anti-Th/To.

COMENTARIO FINAL

La ES es una enfermedad autoinmune caracterizada por una lesión microvascular y anormalidades inmunológicas que conducen a fibrosis de la piel y otros órganos. Puede clasificarse como limitada o difusa en base a la extensión de la afectación cutánea. Sin embargo, un número importante de pacientes no cumplen los criterios diagnósticos (1), por lo que se define como pre-ES a la presencia de FR con capilaroscopia patológica y/o Ac específicos de ES: anti-centrómero, Th/To, Scl70, ARNpolimerasa III o U3RNP/fibrilarina (2,3).

El diagnóstico precoz de la ES es importante para un correcto control y tratamiento de los pacientes y para la prevención de complicaciones pulmonares, renales o cardíacas. Los ANA tienen un papel crucial en dicho diagnóstico ya que se encuentran presentes en más del 90% de pacientes, siendo el patrón nucleolar el más frecuente. Este patrón puede estar causado por distintos autoanticuerpos específicos de ES como fibrilarina, PM-Scl y Th/To, que definen fenotipos clínicos y permiten clasificar correctamente la enfermedad e incluso predecir posibles complicaciones y afectaciones orgánicas. El método de detección original y *gold standard* es la IP de ARN o proteínas, según la naturaleza de los autoantígenos. Actualmente, otros métodos más accesibles están disponibles comercialmente, como el IB en tira, que permite analizar diferentes Ac simultáneamente (4).

En el caso de esta paciente, el análisis se realizó mediante IB en tira (Euroimmun) para antígenos de ES: Scl-70, CENP A/B, ARN polimerasa III disgregado en dos subunidades (RP11 y 155), fibrilarina, NOR90, Th/To, PM-Scl100,

75, Ku, PDGFR y Ro-52 y para antígenos de miositis: Mi-2 α , Mi-2 β , TIF1 γ , MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro-52. Se obtuvo un resultado positivo para anti-PL-7 sin un patrón compatible por IFI sobre células HEp-2 y que no se confirmó mediante IP de ARN. Tansley *et al.* ya describieron que hasta un 16% de sueros de controles sanos pueden dar un falso positivo por IB en tira, resaltando así la importancia de confirmar estos resultados (5); por contra, la IP de ARN permitió determinar anticuerpos anti-Th/To, no observados por IB.

El antígeno Th/To es un complejo multiproteína-ARN, complejo de procesamiento de ARN mitocondrial (MRP) de ARNasa humana, compuesto por dos ARNs (7-2ARN y 8-2ARN) y al menos 9 componentes proteicos (Rpp14, Rpp20, Rpp21, Rpp29 (hPop4), Rpp25, Rpp30, Rpp38/40, hPop1 y hPop5). Casi todos los componentes de este complejo se han identificado como dianas de Ac en ES (3). Sin embargo, el IB en tira no contiene todas las subunidades del MRP de ARNasa, por lo que muchos sueros anti-Th/To (hasta un 36%) pueden dar un falso negativo (6). Por lo tanto, ante la presencia de un patrón nucleolar homogéneo sin ninguna especificidad por IB, es recomendable realizar IP de ARN para detectar Ac contra aquellos componentes del complejo MRP no representados en el IB.

Los Ac anti-Th/To dan un patrón tipo AC-8 por IFI sobre células HEp-2 y suelen ser excluyentes con otros Ac específicos de ES. Se encuentran en un 2-5% de ES, principalmente en la forma limitada. Los pacientes positivos suelen presentar menor afectación cutánea, vascular y gastrointestinal, pero mayor fibrosis e hipertensión pulmonar, crisis renales e inflamación muscular, con menor supervivencia a 10 años, comparados con los positivos para Ac anti-centrómero (7). De hecho, por la alta incidencia de afectación pulmonar (74%) la supervivencia de este grupo de pacientes es la más baja de las ES limitada.

En conclusión, es importante conocer la sensibilidad y especificidad de las técnicas utilizadas en la determinación de autoanticuerpos para interpretar los resultados y ofrecer un diagnóstico adecuado. El número de técnicas disponibles para el estudio de miositis y ES es reducido, por lo que no siempre se dispone de técnicas confirmatorias. El patrón de IFI puede ser indicativo, como en este caso, de una especificidad antigénica, pero en el caso de las miositis la mayoría de autoanticuerpos no presenta un patrón distintivo. Por todo ello, es importante remitir las muestras con especificidades para las que no se disponga de una segunda técnica de confirmación a centros de referencia especializados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van den Hoogen F *et al.* (2013). "2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative" *Ann. Rheum. Dis.* **72(11):1747-1755**.
2. LeRoy E C y Medsger T A (2001). "Criteria for the Classification of Early Systemic Sclerosis" *J. Rheumatol.* **28:1573-1576**.
3. Satoh M *et al.* (2022). "Clinical Significance of Antinucleolar Antibodies: Biomarkers for Autoimmune Diseases, Malignancies, and others" *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2022 Mar 8. doi: 10.1007/s12016-022-08931-3
4. Villalta D *et al.* (2012). "Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis" *Autoimmun. Rev.* **12(2):114-120**.
5. Tansley S L *et al.* "The reliability of immunoassays to detect autoantibodies in patients with myositis is

dependent on autoantibody specificity” *Reumatology*. **59(8):2109-2114**.

6. Mahler M *et al.* (2014). “Autoantibodies to the Rpp25 component of the Th/To complex are the most common antibodies in patients with systemic sclerosis without antibodies detectable by widely available commercial tests” *J. Rheumatol.* **41(7):1334-1343**.
7. Steen V D. (2005) Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin. Arthritis Rheum.* **35:35-42**.

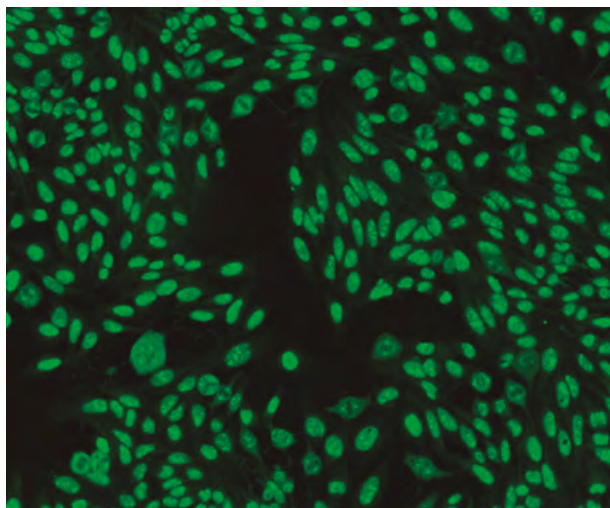


Figura 1. Patrón nucleolar homogéneo (AC-8) y huso mitótico tipo NuMA (AC-26) observado mediante IFI con suero de la paciente sobre células HEp-2.

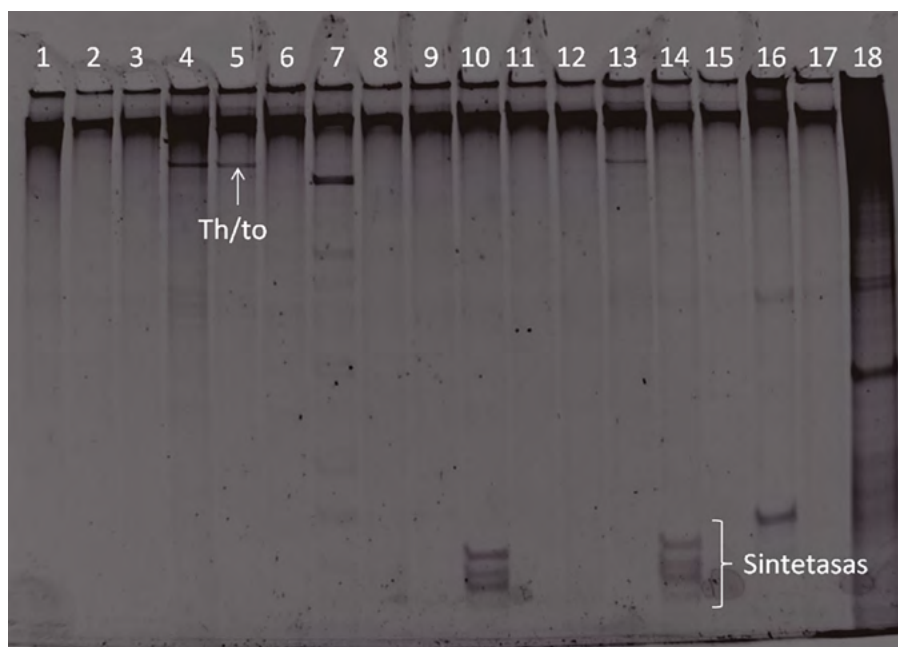


Figura 2. Inmunoprecipitación de ARN. En el carril 5 se observa una muestra de control positivo para Th/To y en el 14 un control positivo para la sintetasa EJ. En el carril 13 se encuentra la muestra de la paciente, observándose positividad únicamente para Th/To.

24.- Nº 34

MIOPATIA INFLAMATORIA CON PATRÓN HALIP POSITIVO

López Marín, María Fuensanta¹; López Albaladejo, José Ángel²; Rada Martínez, Ramón³; Ontañón Rodríguez, Jesús⁴; Marín Rubio, Luis Alberto⁵.

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

1. *Graduada en Bioquímica. Residente de 4º año de Análisis Clínicos.*

2. *Graduado en Bioquímica. Residente de 4º año de Bioquímica Clínica.*

3. *Doctor en Medicina. FEA Análisis Clínicos.*

4. *Licenciado en Biología. FEA Inmunología.*

5. *Doctor en Biología. FEA Inmunología.*

Autor de correspondencia: M^a Fuensanta López Marín. mfuensantal@sescam.jccm.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente varón de 58 años seguido en Medicina Interna desde 2013 por debilidad en miembros inferiores, persistente actualmente tras tratamiento con prednisona. Antecedentes de amaurosis bilateral congénita, dislipemia, Diabetes Mellitus tipo II, miocardiopatía derecha, infarto agudo de miocardio, alteración del sueño en contexto de confinamiento COVID y neumonía intersticial bilateral por SARS-CoV2. Entre su tratamiento habitual se encuentra medicación para su cardiopatía, estatinas para la dislipemia, dapagliflozina para la Diabetes Mellitus y diazepam para la alteración del sueño.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la exploración física no se observan lesiones cutáneas ni otros hallazgos de interés. Movimiento comprometido en el proceso de sedestación a bipedestación y al agacharse. Desde 2013, el paciente presenta concentraciones elevadas de creatinquinasa (CK) en torno a las 12.000 U/L [38 – 174], hipermioglobinemia de 1.000 µg/L [23 – 72] e hipertransaminasemia con GPT de 259 U/L [5 – 40] y GOT de 233 U/L [5 – 40], con función renal normal. El estudio posterior de marcadores tumorales muestra una ligera elevación de CA19.9 de 59,4 U/mL [0 – 37] y enolasa específica neuronal (NSE) de 18,6 ng/mL [0,05 – 17].

Ante estos hallazgos analíticos se solicitaron pruebas de imagen. La Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cuerpo confirma esteatosis hepática, así como la ecografía abdominal, y prostatitis crónica. El estudio por electromiografía concluye con presencia de miopatía proximal moderada junto con proceso inflamatorio agudo asociado.

Para descartar síndrome paraneoplásico se solicitó TAC de tórax, abdomen y pelvis con contraste endovenoso. En tórax cabe destacar la presencia de un pequeño nódulo de 5 mm de ubicación subpleural en el segmento postero-basal del lóbulo inferior izquierdo y granuloma secuelar de 1 mm en el segmento posterobasal del lóbulo inferior derecho. No se identifican otras alteraciones pleuro-parenquimatosas ni derrame pleural o pericárdico. Se objetiva

hígado de morfología y tamaño conservado con imagen focal hipodensa de 5 mm en segmento hepático V de probable aspecto quístico. Riñones sin signos de uronefrosis y discreta hipertrofia prostática. En conclusión, los hallazgos no son compatibles con un síndrome paraneoplásico.

Por otro lado, se realizó estudio de autoinmunidad. La determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) por Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) fue negativa. En triple tejido observamos marcaje fluorescente de hepatocitos aislados, compatible con patrón HALIP (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase Associated Liver IFL Pattern) (**Figura 1**). En dot-blot (Euroimmun) se detectó una señal débil para anticuerpos anti-LKM1 (Liver/kidney microsomal antibody type 1) que contrasta con lo observado en fluorescencia y que se informa como resultado dudoso para este antígeno. El análisis de una nueva muestra obtenida dos meses después confirma el patrón HALIP y permite descartar por IFI y dot-blot la presencia de anticuerpos anti-LKM1.

El patrón observado refleja probablemente la presencia de anticuerpos anti-3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMGCR), dato que no podemos confirmar con prueba específica pero que es compatible tanto con la clínica del paciente como con el tratamiento de su dislipemia con estatinas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Rabdomiolisis.
- Dermatomiositis.
- Miopatía inflamatoria (polimiositis).
- Síndrome paraneoplásico.

JUICIO CLÍNICO

Polimiositis por anticuerpos anti-HMGCR.

Tras seguimiento clínico durante varios años del paciente, con miopatía y debilidad intermitente de miembros inferiores sin remisión tras tratamiento con prednisona, se concluye que presenta una miopatía inflamatoria, siendo probable una polimiositis por consumo de estatinas ante el hallazgo del patrón HALIP en triple tejido mediante IFI. Como tratamiento se procede a la retirada de las estatinas, inicio de prednisona y fisioterapia. En las revisiones sucesivas, el paciente refiere que no ha tenido episodios de debilidad y va mejorando, siendo capaz de levantarse del suelo sin ayuda y presentando dolor muy leve de forma esporádica. Los niveles de CK se redujeron en el primer control a 6361 U/L [38 – 174] y en el último fueron normales. También se normalizaron las transaminasas y la mioglobina.

Es importante resaltar la utilidad del uso de IFI en triple tejido para el diagnóstico diferencial de miopatías inflamatorias, especialmente en pacientes tratados con estatinas, ya que se trata de una técnica rápida y de bajo coste que habría permitido tratar la patología más precozmente con un mayor beneficio para el bienestar del paciente.

COMENTARIO FINAL

Las estatinas se utilizan como tratamiento para reducir la hipercolesterolemia y el riesgo de cardiopatía isquémica.

Actúan como inhibidores competitivos de la HMGCR, enzima principal del proceso de biosíntesis endógena de colesterol. Entre un 5 – 20% de los pacientes suspenden la terapia con estatinas por el desarrollo de efectos secundarios, siendo el más común la afectación muscular. A pesar de que la miotoxicidad provocada por las estatinas es autolimitada, es posible desarrollar una miopatía autoinmune caracterizada por debilidad muscular proximal, progresiva y subaguda, niveles elevados de CK (normalmente de 1.000 a 10.000 U/L, pudiendo llegar incluso a valores en torno a 20.000 U/L) y transaminasas, biopsia muscular compatible con miopatía necrotizante y presencia de autoanticuerpos que reconocen a la HMGCR dando un patrón HALIP (tinción de hepatocitos aislados) en triple tejido por IFI. Cabe destacar que este patrón de fluorescencia puede aparecer también en casos de miopatía no asociada al consumo de estatinas. Otro factor de riesgo asociado a miopatía por anticuerpos anti-HMGCR es la presencia de alelos específicos de HLA de clase II como HLA-DRB1*11:01 y HLA-DRB1*07:01.

La etiología y mecanismos de la enfermedad no se conocen en su totalidad, aunque se postulan diversas hipótesis. Una de ellas se basa en el hecho bien establecido de que las estatinas aumentan la síntesis de HMGCR en músculo entre otros tejidos. Ello podría resultar en un procesamiento aberrante por parte de las células presentadoras de antígenos y exposición de epítomos crípticos que podrían dar lugar a la respuesta autoinmune. También es posible que la unión del fármaco a la HMGCR pueda aumentar la inmunogenicidad por cambios conformacionales en dicha enzima y alteración del procesamiento de péptidos por parte de las células presentadoras de antígenos, lo que provoca también la presencia de epítomos crípticos. Finalmente, otra hipótesis es que los péptidos procesados por las células presentadoras de antígenos sean más inmunogénicos cuando son presentados por moléculas de HLA de clase II codificadas por los alelos previamente citados. Estas hipótesis pueden ocurrir simultáneamente.

Por otro lado, el daño mediado por anticuerpos tampoco se comprende bien. Es posible que los autoanticuerpos sean directamente responsables del daño muscular por unión a la enzima y daño miofibrilar o que sean un subproducto de la citotoxicidad mediada por células T al atacar las miofibrillas.

La miopatía autoinmune por anticuerpos anti-HMGCR no es frecuente, por lo que en muchos casos su diagnóstico es tardío, siendo el principal motivo de sospecha la sintomatología clínica de debilidad muscular y la elevación de CK que podrían conducir a otros estudios como los de autoinmunidad, la electromiografía y la biopsia.

Como tratamiento, la primera medida es retirar las estatinas y aunque, en algunos casos esto es suficiente, la gran mayoría precisa tratamiento inmunosupresor en conjunto con sesiones de rehabilitación/fisioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mohassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR Myopathy. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(1):11-20.
2. Alvarado-Cardenas M, Marin-Sánchez A, Martínez MA, Martínez-Martínez L, Pinal-Fernandez I, Labrador-Horrillo M, Balada E, Mundet-Tuduri X, Gonzalez-Mera L, Casademont J, Acebes EM, Moreno PJ, Juarez C, Grau-Junyent JM, Pujol-Borrell R, Selva-O'Callaghan A. Statin-associated autoimmune myopathy: A distinct new IFL pattern can increase the rate of HMGCR antibody detection by clinical laboratories. *Autoimmun Rev.* 2016 Dec;15(12):1161-1166.
3. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve.* 2013 oct;48(4):477-83.
4. Olivé A. Miopatías farmacógenas. *Reumatol Clin* 2010;6(S2):25 – 27.

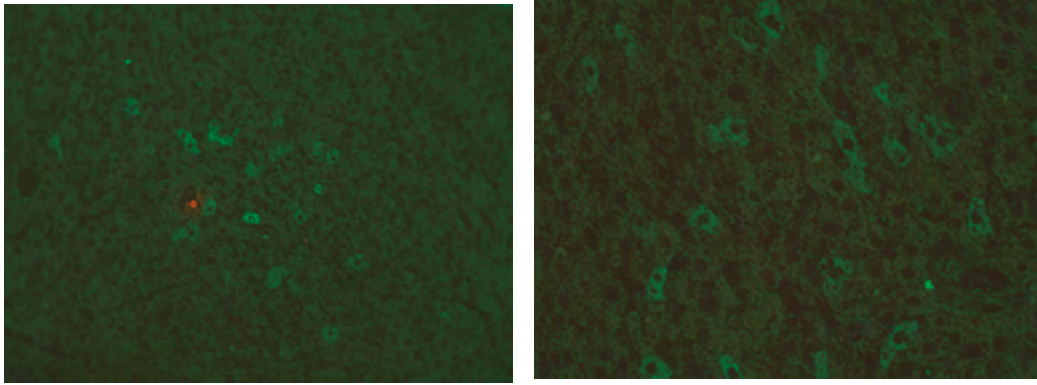


Figura 1. Patrón HALIP positivo por IFI sobre triple tejido a 200X (izquierda) y 400X (derecha). Hepatocitos dispersos con tinción únicamente citoplasmática. Menos del 10 % de los hepatocitos se tiñen en un lobulillo hepático determinado.

25.- Nº 35

UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE ANCA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME CONSTITUCIONAL. A PROPÓSITO DE UN CASO

López Albaladejo, José Ángel¹; López Marín, María Fuensanta²; Pérez García, Francisco Javier³; Rada Martínez, Ramón⁴; Marín Rubio, Luis Alberto⁵; Ontañón Rodríguez, Jesús⁶.

1. *Graduado en Bioquímica. Residente de 4º año de Bioquímica Clínica. Sección de Inmunología del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Albacete (CHUA).*
2. *Graduada en Bioquímica. Residente de 4º año de Análisis Clínicos. Sección de Inmunología del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Albacete (CHUA).*
3. *Graduado en Medicina. Residente de 2º año de Radiología. Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.*
4. *Doctor en Medicina. FEA de Análisis Clínicos e Inmunología. Sección de Inmunología del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Albacete (CHUA).*
5. *Doctor en Biología. FEA de Inmunología. Sección de Inmunología del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Albacete (CHUA).*
6. *Doctor en Biología. FEA de Inmunología. Sección de Inmunología del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Albacete (CHUA).*

Autor de correspondencia: José Ángel López Albaladejo. jlalbaladejo@sescam.jccm.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 62 años que acude al servicio de Urgencias por dolor abdominal constante de una semana de evolución acompañado de disnea, estreñimiento, disfagia, astenia, anorexia y pérdida aproximada de 20 kg de peso corporal en el último mes en contexto de nicturia y polidipsia.

Antecedentes de interés: paciente con obesidad, hipertensión arterial, dislipemia, hipogonadismo hipogonadotropo e hipoacusia neurosensorial. Pauta de vacunación frente a SARS-CoV2 incompleta por empeoramiento de su audición tras la primera dosis. En cuanto a hábitos tóxicos, es exfumador de 10-15 cigarrillos/día desde diciembre de 2021 y bebedor habitual de vino en las comidas.

EXPLORACIÓN FÍSICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Paciente bien nutrido e hidratado, con buen estado general y peso de 102 kg. Se reconoce un abdomen blando y depresible, sin masas palpables, con dolor a la palpación profunda en el epigastrio y sin evidencia de irritación peritoneal. Ausencia de adenopatías generalizadas y extremidades sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

Se solicita analítica completa urgente junto a radiografía, ambas sin alteraciones significativas.

Se realiza el alta de Urgencias con diagnóstico de sospecha de síndrome constitucional, citándole a la semana siguiente en la consulta de Medicina Interna. En la exploración física no resaltan hallazgos adicionales respecto a

su anterior visita y en la analítica destacan valores de glucosa: 178 mg/dL [74-109], HbA1c: 8,8 % [4-6], glucosuria positiva en la tira reactiva y función renal conservada. Con estos resultados, se le diagnostica de debut diabético en ausencia de cetoacidosis diabética ni estatus hiperosmolar y se pauta tratamiento con insulina y metformina.

El paciente refiere en sucesivas consultas con su médico de atención primaria un mal control de las glucemias basales, que se mantienen sobre los 500 mg/dL, y una persistencia del dolor en la zona abdominal que disminuye progresivamente a medida que mejora el control de las glucemias. No obstante, el paciente ingresa de forma programada en Medicina Interna -a las dos semanas de su última consulta- para completar el estudio de síndrome constitucional asociado a dispepsia postprandial.

Respecto a la analítica del primer día de ingreso, en las pruebas de autoinmunidad destacan: cribado de ANA, anticuerpos anti-mitocondriales, anti-microsomas de hígado-riñón, anti-músculo liso, anti-células parietales gástricas y anti-reticulina valorados mediante IFI: negativos. Cribado de ENAs mediante ELISA: negativo. **Patrón p-ANCA positivo (1/320) (Figura 1), MPO determinado por ELISA: 73 U/mL [< 5] y PR3 determinado por ELISA: negativo.** Anticuerpos anticardiolipina y anti-beta2 glicoproteína IgM e IgG: negativos.

Estudio de marcadores tumorales: CEA, CA 19.9, CA 15.3, CA 125, SCC, NSE, PSA, AFP y cromogranina A: normales. Resto sin alteraciones significativas.

Se realizan varias PCR frente a SARS-CoV2 durante el ingreso, todas con resultado negativo.

Tres días más tarde, se solicita analítica de control en la que se confirma un **patrón p-ANCA positivo (1/160) con valores de MPO: 61 U/mL [< 5]** y se solicita un TAC de tórax-abdomen-pelvis en el que se informa la presencia de múltiples nódulos pulmonares bilaterales (< 1 cm), en ausencia de derrame pleural, que podrían estar en relación con un proceso metastásico, sin poder descartar otro origen. También se observan adenopatías paratraqueales, hilares, prevasculares y subcarinales de hasta 17 mm. Sin otros hallazgos sugestivos de patología (**Figura 2A**).

Ante los hallazgos de Rx que no permiten descartar tuberculosis traqueobronquial, se solicita test de Mantoux y QuantiFERON, con resultados negativos.

Se realiza ecocardiograma con resultado normal y broncoscopia, en la que la biopsia revela la presencia de células inflamatorias mononucleadas, compatible con inflamación crónica inespecífica. El bronqui aspirado selectivo (BAS) y lavado broncoalveolar (BAL) resultan negativos para malignidad.

Se realiza biopsia nasal y TAC de senos paranasales, sin resultados concluyentes de enfermedad granulomatosa y, en una Rx de tórax de control, se observa persistencia del infiltrado reticulo-nodular bilateral a nivel pulmonar.

Por ello, se solicita 18F-FDG PET/TC, en el que se identifican innumerables micronódulos pulmonares bilaterales con metabolismo patológico. Además, en la base pulmonar derecha se detectan lesiones pseudonodulares, también con metabolismo incrementado (**Figura 2B**), y un engrosamiento difuso del cuerpo/cola pancreática con aumento de la actividad metabólica.

Finalmente, se realiza una ecoendoscopia en la que se informa la presencia de LOEs de características inespecíficas en la cola pancreática, sin evidencia de malignidad en el examen macro/microscópico de la PAAF-EUS y una biopsia pulmonar, en la que se observan hallazgos compatibles con **granulomatosis de Wegener, con patrón bronquiocéntrico**.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Síndrome constitucional a estudio de dos meses de evolución:

- Tuberculosis traquebronquial.
- Granulomatosis con poliangeítis (Wegener).
- Poliangeítis microscópica.
- Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis.
- Sarcoidosis.
- Neoplasia: patrón micronodular pulmonar bilateral de rápida progresión.
- Fibrosis.
- Infección: probable micosis por nula respuesta a antibiótico.

JUICIO CLÍNICO

Vasculitis p-ANCA (+) con especificidad para MPO compatible con granulomatosis con poliangeítis.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Al comienzo de su hospitalización, el paciente refiere una expectoración verdosa sin fiebre y estreñimiento de 3-4 días de evolución, que mejora en los días posteriores. Se inicia tratamiento profiláctico con piperacilina-tazobactam ante aparición de crepitanes pulmonares y disminución de saturación de O₂ y, a los cinco días, se suspende el tratamiento antibiótico tras el informe de resultados negativos en crecimiento microbiológico de BAS y BAL.

Durante su hospitalización, el paciente recibe un tratamiento de soporte con corticoides, que se retira tan solo cuando se le realizan las biopsias. El paciente manifiesta mejora clínica progresiva a lo largo de su ingreso, principalmente de su dolor abdominal, con función renal conservada en todo momento y registrando únicamente un empeoramiento de sus glucemias basales en el contexto de toma de corticoides.

El día previo a su alta hospitalaria -día 42 de ingreso- se inicia un primer ciclo de tratamiento con ciclofosfamida, que se mantiene hasta la actualidad.

El seguimiento se realiza por parte de Medicina Interna que, en sucesivas consultas, notifican una respuesta favorable y progresiva, monitorizan los valores plasmáticos de este fármaco y valoran la respuesta al mismo desde el punto de vista clínico y mediante la determinación de los niveles de MPOa las tres semanas del alta, con valores **MPO: 19 U/mL [< 5]** y persistencia de **patrón p-ANCA positivo (1/160)**.

COMENTARIO FINAL

El diagnóstico de las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) es complejo debido a la heterogeneidad de manifestaciones clínicas y presentación de síntomas sistémicos, siendo el riñón, las vías aéreas superiores y el pulmón las partes más frecuentemente afectadas. En concreto, la granulomatosis con poliangeítis también incluye otras partes

involucradas, como el oído y nariz (1).

No obstante, en el TAC de senos paranasales y biopsia nasal del paciente no se encontraron hallazgos sugestivos de enfermedad granulomatosa y no se informaron alteraciones en la función renal a lo largo de su ingreso, lo cual se asocia con un pronóstico favorable (1). Además, su marcado dolor en el epigastrio se resuelve durante la hospitalización.

En este sentido, a pesar de la negatividad para malignidad en las biopsias realizadas y valores de marcadores tumorales normales, los hallazgos de las pruebas de imagen (PET/TC y 18F-FDG PET/TC) de múltiples micronódulos con incremento de la actividad metabólica no permiten descartar un proceso neoplásico.

Dado que existen procesos oncológicos -principalmente oncohematológicos- que pueden presentarse con vasculitis sistémica aguda (2-4), es fundamental resaltar el papel del estudio integral de las pruebas de autoinmunidad junto a las pruebas de imagen e informe anatomopatológico para un adecuado diagnóstico diferencial del síndrome constitucional.

El hallazgo de ANCA permitió enmarcar el síndrome entre las vasculitis asociadas a ANCA. El patrón perinuclear y la especificidad para MPO son más frecuentes en poliangeítis microscópica, y no tanto en las granulomatosis con poliangeítis (1), que fue el diagnóstico final una vez realizadas la biopsia pulmonar y resto de pruebas complementarias.

Por tanto, este caso presenta las particularidades de positividad para el 18F-FDG PET/TC, TAC de senos paranasales inconcluyente y patrón p-ANCA con especificidad para MPO en granulomatosis con poliangeítis, demostrando la utilidad de la determinación de ANCA por IFI y ELISA en el diagnóstico diferencial de VAA frente a posibles procesos oncológicos con patrones PET/TC micronodulillares difusos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Almaani, S. et al. (2021). "ANCA-Associated Vasculitis: An Update". *J Clin Med*. **10 (7)**: 1446.
2. Díez-Porres, L. et al. (2005). "ANCA-associated vasculitis as paraneoplastic syndrome with colon cancer: A case report". *Lupus*. **14 (8)**: 632–634.
3. Kurzrock, R., & Cohen, P. R. (1993). "Vasculitis and cancer". *Clinics in Dermatology*. **11 (1)**: 175–187.
4. Pankhurst, T., Savage, C. O. S., Gordon, C., & Harper, L. (2007). "Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis". *Rheumatology*. **43 (12)**:1532–1535.

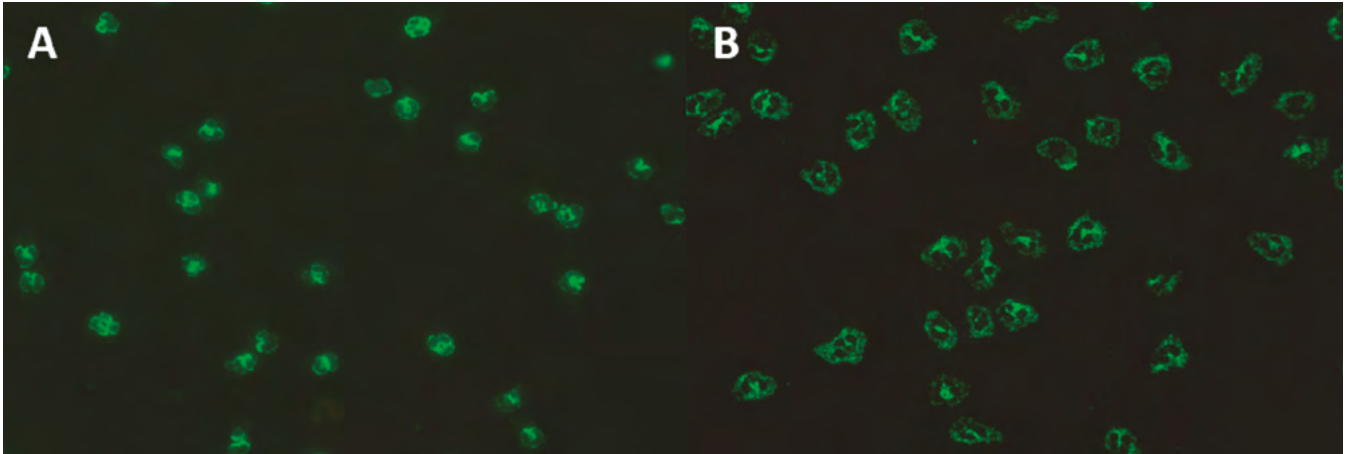


Figura 1. Anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos. Patrón perinuclear (p-ANCA) sobre neutrófilos fijados en etanol (A) y formalina (B).

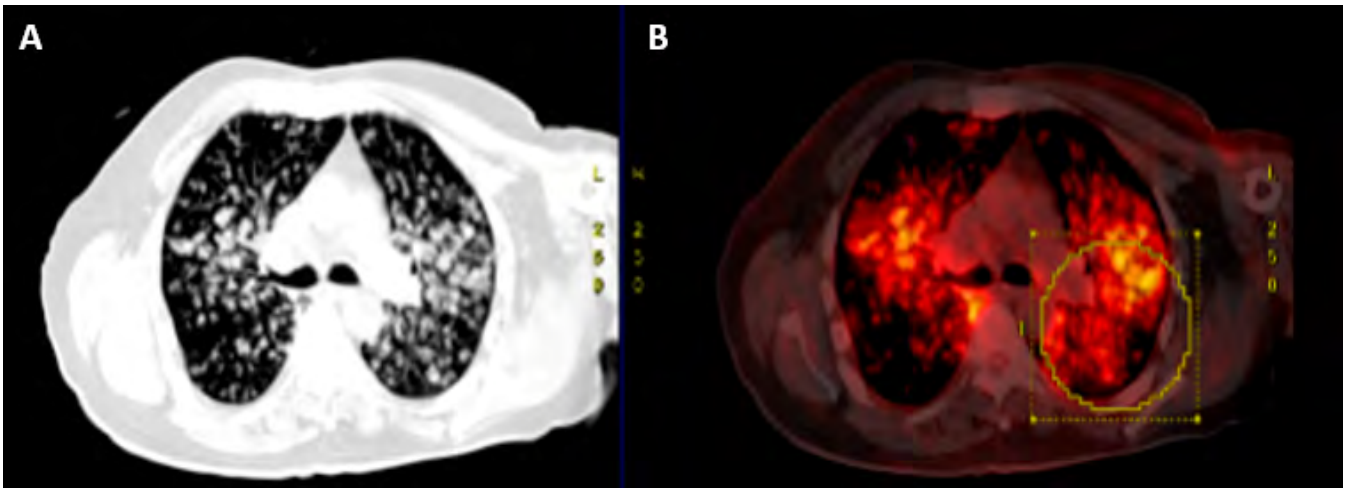


Figura 2. A) PET/TC donde se identifican numerosos micronódulos bilaterales dispersos de distribución difusa y adenopatías en múltiples compartimentos mediastínicos. B) 18F-FDG PET/TC en el que se identifican innumerables micronódulos pulmonares bilaterales con metabolismo patológico (SUVmáx: 7,52).

26.- Nº 37

ANTICUERPOS DE ISOTIPO IgA ANTI-MEMBRANA BASAL GLOMERULAR POST-TRASPLANTE RENAL EN PACIENTE CON SÍNDROME DE ALPORT

Segura Guerrero, Marina¹; Saus Sarrias, Carles²; Gozalbo Rovira, Roberto³; Vargas Pérez, María Luisa⁴; Saus Mas, Juan Bautista⁵; Julià Benique, María Rosa⁶.

1. *Graduada en Biomedicina Básica y Experimental. Residente de 2º año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*

2. *Doctor en Medicina. FEA Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.*

3. *Doctor en Bioquímica y Biología Molecular. Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia.*

4. *Doctora en Medicina. Jefe de Sección de Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*

5. *Catedrático. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia.*

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

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

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 47 años con sospecha de Síndrome de Alport (SA) con enfermedad renal crónica en estadio IV. Entre los antecedentes, presentaba hipertensión arterial, hipoacusia neurosensorial y tenía antecedentes familiares de enfermedad poliquística renal. Se le practicó un trasplante renal que fracasó por glomerulonefritis *de novo*, tras lo cual recibió un segundo injerto presentando a los ocho meses deterioro de la función renal.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Microbiología: Negatividad para estudios de hepatitis A y B, Parvovirus B19, tuberculosis, frotis faríngeo y urocultivo.

Estudio de factores del complemento: Mediante nefelometría (Siemens) se cuantificaron C3: 156 mg/dl [80-120] y C4: 25 mg/dl [20-40].

Estudio de anticuerpos (AC) anti-HLA: Mediante inmunoensayo multiparamétrico (Luminex) no se detectaron AC anti-HLA de clase I y clase II específicos del donante del segundo injerto renal.

Estudio de AC antinucleares (ANA): La determinación por inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células Hep2 (Inova) fue negativa.

Estudio de AC anti citoplasma de neutrófilo (ANCA): El estudio de IFI sobre neutrófilos humanos (Menarini) fue negativo.

Biopsia del segundo injerto renal: Se observó microangiopatía trombótica (MT) con cambios agudos (infarto glomerular, trombos) y crónicos (dobles membranas, mesangiolisis) y signos de rechazo activo mediado por AC (C4d1, ptc1, g1) (1). Se detectan depósitos mesangiales de IgA, presentes en el riñón donante previo a su inserción.

Estudios de AC anti membrana basal glomerular (MBG):

Mediante quimioluminiscencia (Menarini) se estudió la presencia en suero de AC anti-MBG de isotipo IgG, siendo el resultado negativo.

Por inmunofluorescencia directa (IFD) se observó positividad lineal intensa de IgA en la MBG (**Figura 1A**), así como positividad débil de IgG (**Figura 1B**) y de las proteínas del complemento C3 y C1q (no se muestra).

Se realizó además un estudio de IFI sobre riñón de primate en el Servicio de Inmunología del Hospital de Badajoz. El estudio de AC anti MBG de isotipo IgG fue negativo (no se muestra), sin embargo, se observó presencia de AC de isotipo IgA (**Figura 1C-1D**).

Estudio genético de SA: Mediante secuenciación masiva se detectó en el gen COL4A4, que codifica la cadena $\alpha 4$ del colágeno IV (C-IV), una variante bialélica (c.1343G>T), no descrita previamente. Esta variante da lugar al cambio de la glicina 448 por valina (p.G448V) que altera la secuencia repetitiva Gly-X-Y, propia del colágeno. Las herramientas de predicción de daño funcional (Polyphen, SIFT) apuntaron a que el cambio fuese probablemente patogénico.

Estudios de AC por Western Blot (WB): Para determinar la reactividad del suero del paciente contra las distintas cadenas del C-IV, se realizó un estudio de WB en la Universidad de Valencia (**Figura 2**). Se demostró presencia de AC de isotipo IgA en el suero del paciente que reconocían la cadena $\alpha 5$ del C-IV y en menor medida la cadena $\alpha 3$, apreciándose cierta reactividad cruzada con el resto de cadenas. No se detectaron AC de isotipo IgG.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los hallazgos histológicos orientan el deterioro renal hacia un rechazo humoral, aunque se deben descartar otras causas de MT post-trasplante. Esta MT se relaciona principalmente con la sobreactivación del complemento por presencia de autoanticuerpos (AUTOAC), toxicidad por inhibidores de calcineurina, infecciones o rechazo humoral, entre otras causas (2). Un rechazo humoral podría ser explicado por la presencia de aloanticuerpos (ALOAC) o AUTOAC:

- Rechazo humoral por ALOAC anti-HLA: Se descarta por la negatividad de AC donante específicos determinados por Luminex.
- Rechazo humoral por AUTOAC: Destaca el Síndrome de Goodpasture (SG), con AUTOAC frente al dominio no-colagenoso (NC1) de la cadena $\alpha 3$ del C-IV (3). Por quimioluminiscencia e IFI se descartó la presencia de AUTOAC de isotipo IgG anti-MBG, aunque hay descritos casos aislados de SG mediados por IgA (4). La exclusión de SG viene dada por el hallazgo de una alteración genética compatible con SA.
- Rechazo humoral por ALOAC anti-MBG: Su presencia tras un trasplante renal puede deberse a alteraciones genéticas en el receptor que afecten la expresión de los componentes de la MBG, destacando el SA, con mutaciones en los genes de las cadenas del protómero $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ del C-IV (5,6). Otra posibilidad podría ser el Síndrome de Pierson, con mutaciones en el gen de la cadena $\beta 2$ de la laminina-521 (7). La detección de

AC de isotipo IgA por IF concuerda con ambas patologías, mientras que los estudios genéticos y de WB confirman que se trata de un SA.

JUICIO CLÍNICO

SA con producción de ALOAC anti-MBG de isotipo IgA post trasplante renal.

COMENTARIO FINAL

El SA es una enfermedad hereditaria progresiva que se caracteriza por la presencia de mutaciones en los genes del C-IV, componente mayoritario de la MBG. El C-IV posee 6 cadenas distintas ($\alpha 1$ - $\alpha 6$) que se ensamblan para formar 3 tipos de heterotrimeros en las membranas basales: $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$, $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ y $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$. El SA presenta mutaciones en los genes *COL4A3*, *COL4A4* o *COL4A5* que codifican las cadenas $\alpha 3$, $\alpha 4$ o $\alpha 5$, respectivamente (8).

En nuestro paciente se demostró la presencia de una variante genética en *COL4A4*. La alteración de una de las cadenas del heterotrímico afecta la estructura global de la triple hélice $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ y provoca que el C-IV no se exprese o lo haga de forma aberrante, alterándose la estabilidad de la MBG.

Cuando en un paciente con SA se introduce un aloinjerto renal que contiene en su MBG el heterotrímico en su conformación nativa se puede producir un rechazo mediado por ALOAC frente a estos componentes (5,6). Aunque nuestro paciente tenga mutada la cadena $\alpha 4$, se demuestra por WB presencia de AC de isotipo IgA principalmente frente a la cadena $\alpha 5$ y en menor medida contra $\alpha 3$. Esto podría deberse a que los epítomos más inmunodominantes del heterotrímico en su conformación nativa son las cadenas $\alpha 3$ y $\alpha 5$ (3).

Es llamativo de este caso clínico que se detectan por primera vez AC de isotipo IgA en lugar de IgG, no habiéndose encontrado bibliografía previa que referencie un rechazo renal en SA mediado por ALOAC de isotipo IgA. Esto se debe en parte a que son difíciles de detectar porque los inmunoensayos para la detección de AC anti MBG suelen utilizar solo anti-IgG. Otra limitación de estos ensayos es que usan el antígeno purificado NC1 $\alpha 3$, detectándose solo AC frente a la cadena $\alpha 3$. Queda por dilucidar si la nefropatía IgA existente en el donante del segundo injerto tiene algún papel en la respuesta IgA frente a la cadena $\alpha 5$ del C-IV, como podría deducirse de diversos estudios en modelos animales de glomerulopatías (9).

Como conclusión, en los casos de alta sospecha de SA o de SG sería recomendable que al estudiar anticuerpos circulantes se realice también IFI sobre riñón de primate para determinar AC de isotipo IgA y estudiar AC contra todas las cadenas del C-IV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Loupy A, et al. (2020). "The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell and antibody-mediated rejection". *Am. J. Transplant.* **20(9)**:2318-2331.
2. Ávila A., Gavela E. y Sancho A. (2021). "Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation: An Underdiagnosed and Potentially Reversible Entity". *Front. Med.* **8**:642864.
3. Saus J. et al. (1988). "Identification of the Goodpasture Antigen as the $\alpha 3$ (IV) Chain of Collagen IV". *J. Biol.*

Chem. **263(26)**:13374-13380.

4. Moulis G. et al. (2012). "IgA-mediated anti-glomerular basement membrane disease: an uncommon mechanism of Goodpasture's syndrome". *Clin. Kidney J.* **5(6)**:545-548.
5. Charytan D. et al. (2004). "Allograft rejection and glomerular basement membrane antibodies in Alport's syndrome." *J. Nephrol.* **17(3)**:431-435.
6. Dehan P. et al. (1996). "Identification of post-transplant anti-alpha 5 (IV) collagen alloantibodies in X-linked Alport syndrome". *Nephrol Dial Transplant.* **11(10)**:1983-1988.
7. Borza CM. et al. (2015). "Cell Receptor-Basement Membrane Interactions in Health and Disease: A Kidney-Centric View". *Curr Top Membr.* **76**:231-253.
8. Kruegel J., Rubel D. y Gross O. (2013). "Alport syndrome--insights from basic and clinical research". *Nat. Rev. Nephrol.* **9(3)**:170-8.
9. Revert F. et al. (2007). "Increased Goodpasture antigen-binding protein expression induces type IV collagen disorganization and deposit of immunoglobulin A in glomerular basement membrane". *Am. J. Pathol.* **171(5)**:1419-30.

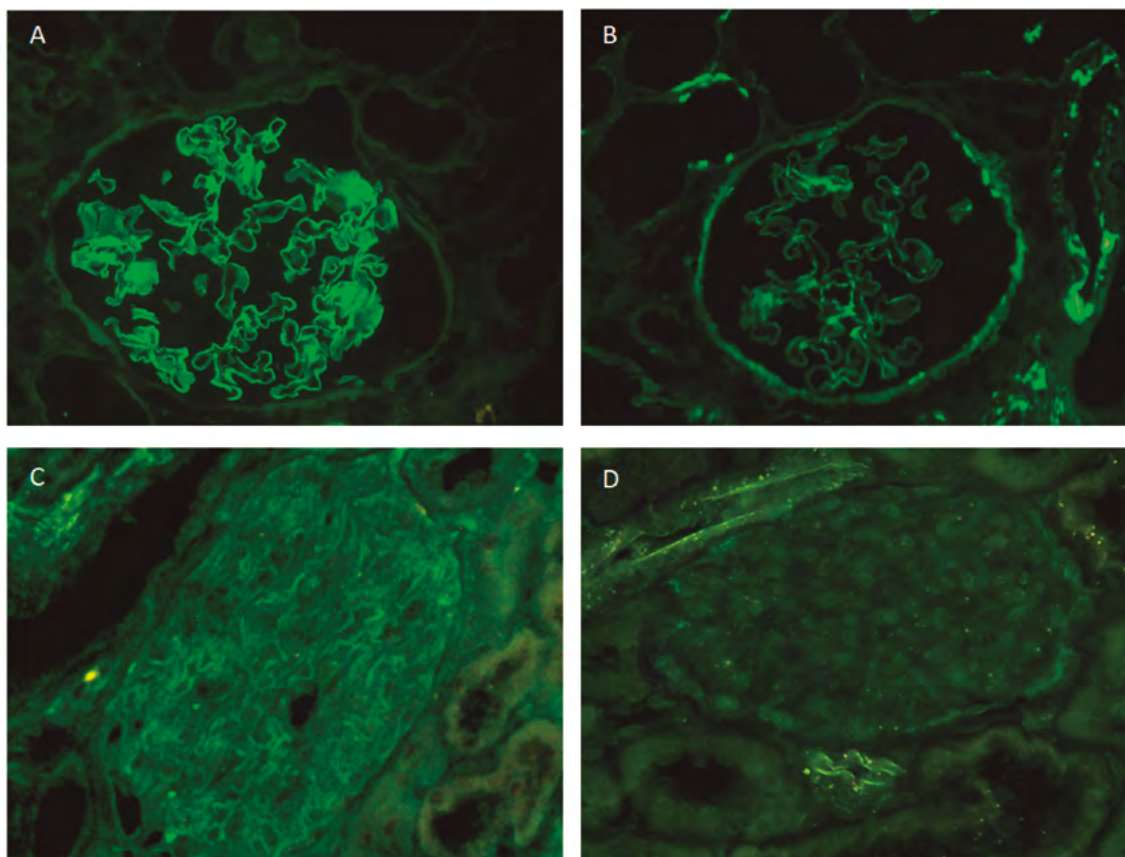


Figura 1. AC anti-MBG. A) IFD con anti-IgA conjugada con FITC sobre biopsia renal. B) IFD con anti-IgG conjugada con FITC sobre biopsia renal. C) IFI con suero del paciente y anti-IgA conjugada con FITC sobre riñón de primate. D) IFI con suero de sujeto sano y anti-IgA conjugada con FITC sobre riñón de primate.

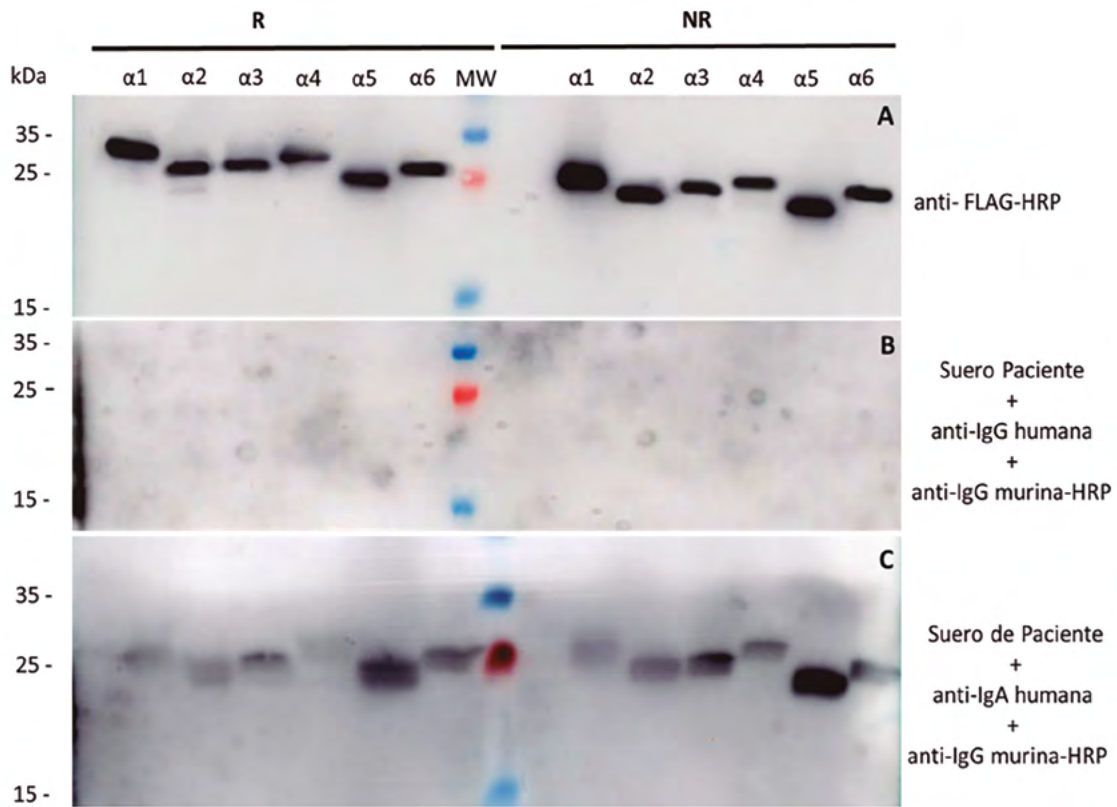


Figura 2. Electroforesis SDS-PAGE en condiciones reductoras (R) y no reductoras (NR) de polipéptidos recombinantes correspondientes a los dominios NC1 de las cadenas ($\alpha 1$ - $\alpha 6$) del C-IV marcadas con FLAG. Por WB se incubaron los polipéptidos con anti-FLAG conjugado con peroxidasa de rábano (HRP) o con el suero del paciente más AC monoclonales de ratón anti-IgG o anti-IgA humanos y secundarios anti-IgG murina-HRP como se indica. En A, la reactividad con anti-FLAG-HRP informa de la cantidad de polipéptido. En B, la ausencia de señal revela que el paciente no tenía niveles significativos de ALOAC IgG circulantes contra el dominio NC1 del C-IV. En C, la reactividad revela que el paciente tenía niveles significativos de ALOAC tipo IgA que reconocían principalmente $\alpha 5$ NC1 con los puentes disulfuro mantenidos (NR).

27.- Nº 43

HETEROGENEIDAD CLÍNICA EN EL SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE DE TIPO 1, MÁS ALLÁ DEL DEFECTO MONOGÉNICO

Matas Pérez, Elisabet¹; Miguel Berenguel, Laura²; González Torbay, Andrea³; Bravo García-Morato, María⁴; Nozal Aranda, Pilar⁵; Rodríguez Pena, Rebeca⁶

1. *Graduada en Bioquímica, Residente de 4º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
2. *Graduada en Biología, Residente de 1º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
3. *Licenciada en Medicina, Residente de 3º año de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
4. *Doctora en Medicina y Cirugía, Licenciada en Bioquímica, Facultativo Especialista de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
5. *Doctora en Medicina y Cirugía, Licenciada en Biología, Facultativo Especialista de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*
6. *Doctora en Medicina, Licenciada en Medicina, Facultativo Especialista de Inmunología, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

Autor de Correspondencia: Elisabet Matas Pérez (ematasperez@gmail.com)

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 18 años que acude a la consulta de Inmunología derivada de Endocrinología por un cuadro de autoinmunidad múltiple.

En cuanto a los antecedentes familiares, su madre padece vitíligo y su padre artrosis. Tiene un hermano mayor sano. No refiere otros antecedentes infecciosos, autoinmunes, alérgicos o hematológicos de interés. No existe consanguinidad conocida en la familia.

En cuanto a los antecedentes personales, la paciente fue diagnosticada de tiroiditis de Hashimoto a los 11 años, tras la detección de niveles elevados de TSH y anticuerpos anti-tiroideos durante un estudio por caída del cabello (**Tabla 1**). Dos años después, se sospechó insuficiencia suprarrenal por varios episodios de vómitos y mareos acompañados de hipoglucemia e hiponatremia. Los estudios analíticos mostraron elevación de la ACTH, disminución del cortisol basal y la presencia de anticuerpos anti-adrenales (**Tabla 1**), por lo que finalmente fue diagnosticada de enfermedad de Addison. En los estudios de RMN, se había detectado un tamaño hipofisario en el límite alto de la normalidad y una imagen de leucopatía/leucodistrofia en SNC de naturaleza inespecífica que persistió en las continuas revisiones. Por los hallazgos neurológicos, se realizó el estudio del gen *ABCD1*, asociado a adrenoleucodistrofia ligada al X, sin haberse detectado alteraciones genéticas. A nivel ginecológico, había presentado menarquia a los 14 años y, desde entonces, describía algún periodo de menstruación irregular, aunque de manera ocasional, siendo los anticuerpos anti-ovario negativos (**Tabla 1**).

Desde el punto de vista infeccioso no refiere infecciones de repetición o complicadas, salvo cuadro de herpes zóster a los 16 años.

El tratamiento farmacológico había consistido en el uso de levotiroxina, desde los 11 años para el control del hipotiroidismo, e hidroaltesona y fludocortisona desde los 13 años, para el manejo de la enfermedad de Addison.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Datos Antropométricos

Talla: 165,5 cm (p59, 0,23 DE); peso: 51,8 Kg (p26, -0,66 DE); IMC: 18.91 % (p20, -0.85 DE).

Laboratorio

Hemograma y bioquímica sin alteraciones.

El estudio inmunológico de subpoblaciones linfocitarias mostró una adecuada distribución de linfocitos T (incluyendo linfocitos T de memoria, T *helper* y T reguladores), linfocitos B (incluyendo linfocitos B de memoria) y células NK. De igual manera, se observó una buena proliferación celular en cultivos *in vitro* tras estímulo con mitógenos y una correcta formación de anticuerpos específicos frente a tétanos y difteria.

El estudio de autoinmunidad, confirmó la presencia de anticuerpos anti-adrenales y anti-tiroperoxidasa, habiendo ya negativizado los anticuerpos anti-tiroglobulina. Reveló además la presencia de ANA, con un patrón moteado a título de 1/320, y de anticuerpos anti-ovario, por lo que se derivó a la consulta de Ginecología para que fuese valorada. No se detectaron anticuerpos antihipófisis (**Tabla 1, Figura 1**).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se trata de una paciente con tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Addison de debut en la infancia que posteriormente había presentado ANA y anticuerpos anti-ovario. Los principales diagnósticos planteados fueron:

- Combinación de enfermedades autoinmunes.
- Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1.
- Síndrome poliglandular autoinmune tipo 2.

Estudio genético

En 2017, se realizó un estudio genético mediante un panel de secuenciación masiva en el que se detectó la variante NM_000383.4: c.607C>T, p.Arg203Ter, en heterocigosis, en el gen *AIRE*. Se trataba de una variante que condicionaba la aparición de un codón de terminación prematuro en el residuo 203 de una proteína de 545 aminoácidos. La frecuencia alélica poblacional de la variante era nula en bases de datos (*1000Genomes* y *gnomAD*) y había sido descrita, aunque en homocigosis o heterocigosis compuesta, en varios pacientes diagnosticados de síndrome poliglandular autoinmune tipo 1^{1,2}. En aquel momento, la mayoría de casos descritos en literatura médica seguían un patrón de herencia autosómico recesivo, aunque se había reportado algún individuo que padecía la enfermedad y en el que se había encontrado alterado un único alelo³. Finalmente, la variante quedó clasificada como patogénica, atendiendo a los criterios del *American College of Medical Genetics*.

Se realizó estudio familiar, en el que se detectó la alteración genética en el padre y el hermano de la paciente, quie-

nes no habían presentado patología autoinmune hasta el momento (**Figura 2**). A nivel analítico, ambos presentaban inversión CD4/CD8 y el hermano presentó ANA positivos, con un patrón nucleolar a título 1:160 en dos determinaciones, aunque fueron negativos en estudios posteriores.

También se analizó la presencia de anticuerpos anti-IFN α y anti-IFN ω resultando positivos en los tres individuos con la alteración genética.

JUICIO CLÍNICO

Atendiendo a los resultados anteriores, la paciente fue diagnosticada de síndrome poliglandular autoinmune de tipo 1 (SPA1).

COMENTARIO FINAL

Las enfermedades autoinmunes, en general, tiene un origen multifactorial, en el que pueden intervenir factores genéticos, procesos infecciosos y otras condiciones ambientales⁴. El SPA1 es un ejemplo paradigmático de enfermedad autoinmune de origen monogénico⁴, causado por alteraciones en el gen *AIRE* que codifica la proteína con el mismo nombre. Esta se encuentra principalmente en el timo, aunque también se podría expresar en órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos. *AIRE* tiene un papel fundamental en el mantenimiento de la tolerancia central T, fomentando la expresión de antígenos específicos de tejidos en las células de la médula tímica que se encargan de detectar y eliminar los clones autorreactivos de linfocitos T⁵. Las causas por la que aparece una disregulación en el compartimento B, con la consecuente formación de autoanticuerpos, aún no está clara. Podría deberse a la importante implicación de los linfocitos T en las reacciones de centro germinal, incluyendo la hipermutación somática, el cambio de isotipo y la selección de clones B⁶.

El SPA1 clásicamente, se caracterizaba por la triada de candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo autoinmune e insuficiencia adrenal primaria^{5,7}. Posteriormente, se observó que el espectro clínico de la enfermedad era mucho más amplio, y que los fenómenos autoinmunes podían afectar a otros órganos endocrinos, tal como el tiroides, las gónadas o la glándula pituitaria, e incluso a órganos no endocrinos, como piel, hígado, riñón, pulmón, ojos o intestino, o más raramente a nivel de SNC^{5,8}. También se observó que algunos pacientes presentaban manifestaciones ectodérmicas como alopecia, distrofia nasal, displasia del esmalte dental y queratopatía y, a nivel analítico, se observó que la mayoría de pacientes presentaban anticuerpos anti anti-IFN α y anti-IFN ω ⁷.

Con respecto al caso clínico aquí descrito, se trata de una paciente que solo presenta uno de los tres síntomas de la triada clásica ya que, hasta el momento, no ha cursado con candidiasis mucocutánea ni hipoparatiroidismo, pero que, en cambio, ha presentado otras enfermedades autoinmunes como tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Addison. Además, tras la detección de los anticuerpos anti-ovario, la paciente ha presentado un cuadro de opsomenorreas y ha sido diagnosticada de fallo ovárico primario precoz autoinmune, por lo que ha sido incluida en programas para la preservación ovárica. La presencia de leucodistrofia en SNC podría tener relación con la patología de base de la paciente, habiéndose descrito en literatura⁸.

El SPA1 es una enfermedad que tiene una expresividad clínica muy variable tal y como se refleja en la familia aquí descrita, en la que hay dos individuos con la misma alteración genética que el caso índice, que no han desarrollado patología autoinmune. Curiosamente, los tres individuos que compartían el defecto en el gen *AIRE* presentaban

anticuerpos anti-IFN α y anti-IFN ω , lo que podría reflejar la existencia una disregulación inmunológica basal, sin necesidad de que ello implique el desarrollo de la enfermedad. Hasta el momento, se desconocen las causas de la expresividad clínica tan variable de esta patología y diversos estudios han intentado determinar una relación genotipo-fenotipo sin éxito, por lo que se ha propuesto que otros factores genéticos, epigenéticos, inmunológicos y ambientales podrían influir en el desarrollo de la misma⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scott H.S, *et al.* (1998). “Common mutations in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients of different origins” *Mol. Endocrinol.* **12**(8):1112-9. <https://doi.org/10.1210/mend.12.8.0143>.
2. Giordano C, *et al.* (2012). “Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal- Dystrophy (APECED) in Sicily: confirmation that R203X is the peculiar AIRE gene mutation” *J. Endocrinol. Invest.* **35**(4):384-8.<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03318.x>.
3. Oftedal B.E, *et al.* (2015). “Dominant Mutations in the Autoimmune Regulator AIRE Are Associated with Common Organ-Specific Autoimmune Diseases” *Immunity.* **42**(6):1185-96. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.021>.
4. Reinsmoen N. L, *et al.* (2014). *Immunologic Disorders: Autoimmunity: Genetics and Immunologic Mechanisms*. Reference Module in Biomedical Research. Elsevier Inc.. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.05548-3>.
5. De Martino L, *et al.* (2013). “APECED: A Paradigm of Complex Interactions between Genetic Background and Susceptibility Factors” *Front. Immunol.* **4**:331.<https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00331>.
6. Meyer S, *et al.* (2016). “AIRE-Deficient Patients Harbor Unique High-Affinity Disease-Ameliorating Autoantibodies” *Cell.* **166**(3):582-595. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.024>.
7. Zhan F, y Cao L (2021). “Late-onset autoimmune polyendocrine syndrome type 1: a case report and literature review” *Immunol. Res.* **69**(2): 139–144. <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09180-w>.
8. Berger J.R, Weaver A, y Greenlee J. (2008). “Neurologic consequences of autoimmune polyglandular syndrome type 1” *Neurology*, **70**(23): 2248–2251. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000313837.45525.b6>

	Debut tiroiditis de Hashimoto 11 años	Debut enfermedad de Addison 12 años	Primera consulta inmunología 18 años	Última revisión inmunología 22 años	Valores normales
Estudio inmunológico					
IgG (mg/dl)	ND	788	1020	1301	660-1220
IgA (mg/dl)	ND	103	174	199	56-203
IgM (mg/dl)	ND	102	182	237	57-162
C3 (mg/dl)	ND	105,0	91,5	96,3	75,0-135,0
C4 (mg/dl)	ND	24,0	13,7	19,1	14,0-60,0
ANA	ND	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
Ac anti-ADN	ND	Negativo	ND	ND	Negativo
Ac anti-LKM	ND	Negativo	Negativo	ND	Negativo
Ac anti-células parietales	ND	Negativo	Negativo	ND	Negativo
Ac anti-tTG-IgA (UA/L)	ND	0,2	0,2	ND	<10,00
Ac anti-TG (UI/ml)	415,6	529,5	<2,0	28,0	<80,0
Ac anti-TPO (UI/ml)	3249,1	243,1	102,0	244,0	<80,0
Ac anti-paratiroides	ND	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Ac anti-ICA	ND	Negativo	ND	ND	Negativo
Ac anti-IA2	ND	Negativos	ND	ND	Negativo
Ac anti-GAD65	ND	Negativos	ND	ND	Negativo
Ac anti-hipófisis	ND	ND	Negativo	Negativo	Negativo
Ac anti-adrenales	ND	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo
Ac anti-ovario	ND	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
Estudio hormonal					
TSH (μU/ml)	13,53	56,00	1,70	1,66	0,64 – 6,27
T4 libre (ng/dl)	1,12	0,57	1,15	1,34	0,78 – 2,19
T3 libre (pg/ml)	3,6	ND	ND	ND	2,8-5,2
T3 total (ng/ml)	ND	1,16	ND	ND	0,8-2,0
ACTH (pg/ml)	ND	3939	550	1155	5-46
Cortisol basal (μg/dl)	ND	<1,0	2,1	0,6	5,0-25,0
DHEA-S (μg/dl)	ND	<15	ND	ND	35-430

Tabla 1. Estudio inmunológico y hormonal. En rojo y azul se marcan los valores que se encuentran por encima y por debajo del rango de referencia respectivamente. Ac, anticuerpos; IA2, tirosina fosfatasa; ICA, islotes pancreáticos; DHEA-S, dehidroepiandrosterona sulfato; ND, no datos; TG, tiroglobulina; TPO, tiroperoxidasa; tTG, transglutaminasa tisular.

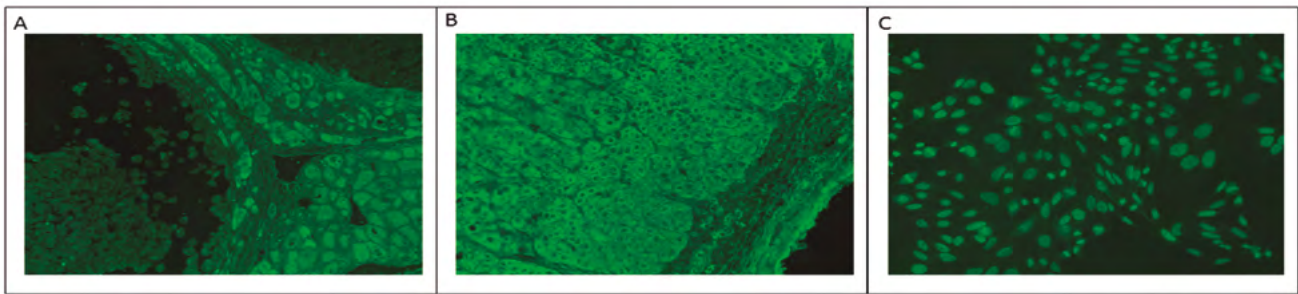


Figura 1. Inmunofluorescencia indirecta (IFI). A, patrón de anticuerpos anti-ovario. IFI sobre ovario de mono (Euroimmun), 20X. B, patrón de anticuerpos anti-adrenales. IFI sobre glándula adrenal de mono (Atom), 40X. C, patrón de ANA moteado sobre células Hep-2 (Euroimmun), 20X, dilución del suero 1:160.

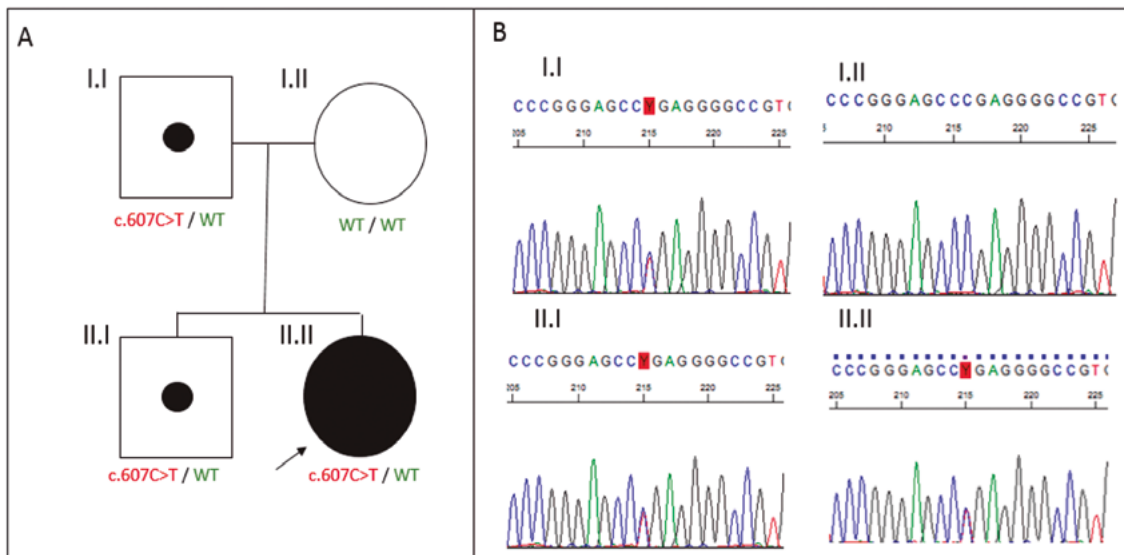


Figura 2. Estudio familiar de la variante NM_000383.4: c.607C>T, p.Arg203Ter en el gen AIRE. A, pedigree, se representan con un punto negro los individuos con la alteración genética, pero sin expresión clínica de la enfermedad. B, secuenciación tipo Sanger.

28.- Nº 46

MULTIESPECIFICIDAD EN PACIENTE CON SOLAPAMIENTO ARTRITIS REUMATOIDE Y MIOPATÍA INFLAMATORIA

Lynton-Pons, Elionor¹; Bravo Gómez, Andrea Carolina²; Martínez Martínez, Laura³; Clavaguera Poch, Maria Teresa⁴; Castellví, Ivan⁵; Mariscal Rodríguez, Anaís⁶.

1. *Graduada en Biología. Residente 2º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
2. *Licenciada en Medicina, MD. Residente 1º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
3. *Licenciada en Biología, PhD. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
4. *Licenciada en Medicina, MD. Especialista en Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital Doctor Josep Trueta. Girona.*
5. *Licenciado en Medicina, MD, PhD. Especialista en Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
6. *Licenciada en Biología. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*

Autor de correspondencia: Elionor Lynton Pons; elionorlp@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de un varón de 55 años de edad derivado desde el *Hospital Josep Trueta* (Girona) al *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau* (Barcelona) para la valoración de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) por anticuerpos anti-SRP.

En 1992, cuando el paciente tenía 25 años, se diagnosticó de artritis reumatoide (AR) seronegativa, con erosiones y con anticuerpos anti-nucleares (ANA) negativos. Dos años después, en 1994, empeoró a raíz de un cuadro de poliartritis generalizada que se trató inicialmente con hidroxicloroquina y sales de oro parenterales. El paciente se mantuvo en remisión hasta 1999, cuando presentó una reactivación del cuadro clínico e inició tratamiento con metotrexato (MTX) a dosis ascendentes, que ha seguido hasta la actualidad, y puntualmente con corticoides a dosis bajas. En enero de 2008, debido a la progresión de las erosiones y coincidiendo con la detección de anticuerpos anti-CCP, se decidió iniciar tratamiento con anti-TNF (Adalimumab), presentando buena respuesta. Este tratamiento se suspendió a los 6-8 meses a raíz de la colocación de una prótesis de cadera. En septiembre de 2009 acudió al hospital debido a una impotencia funcional proximal y distal progresiva, pérdida de peso de unos 8-10 Kg, epigastralgia no relacionada con las comidas y disnea de esfuerzo, sin empeoramiento de la clínica articular. En ese momento se le practicó una biopsia muscular de bíceps que, junto con la clínica y unos anticuerpos anti-SRP positivos condujeron al diagnóstico de MNIM. A raíz de este diagnóstico, se añadieron corticoides al tratamiento

con MTX, mostrando una buena respuesta clínica.

El paciente permaneció asintomático hasta el 2020, cuando manifestó rigidez y molestias de manos, además de debilidad muscular proximal que se agravó con la aparición de disfagia mixta, clínica cutánea con eritema periorbital, lesiones fotosensibles inflamatorias a nivel de facies y extremidades, manos de mecánico y lesiones en las yemas de los dedos. Además, refirió la evolución de fenómeno de Raynaud con aparición dos años antes, en 2018. Con este cuadro y la elevación de creatina quinasa (CK) en suero, el paciente inició tratamiento con hidroxicloroquina, aumentándose la dosis de corticoides y MTX, lo que no mostró eficacia a nivel de la clínica cutánea. En noviembre de 2020 y enero de 2021 recibió, además, 2 tandas de inmunoglobulinas endovenosas que sí mejoraron de forma parcial la clínica cutánea y mostraron una eficacia notable frente a la clínica muscular. En agosto de 2021 se retiró la hidroxicloroquina y se añadió un inhibidor de JAK (Tofacitinib). Aun así, en abril de 2022 el paciente seguía con la clínica inflamatoria cutánea y muscular, momento en que lo remiten a nuestro centro.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración física en el momento del diagnóstico (2009): El paciente presentó atrofia proximal de extremidades y linfedema, lo que dificultó la valoración de atrofia distal. Mostraba dificultad para levantarse sin ayuda de los brazos y para peinarse.

Biopsia muscular en el momento del diagnóstico (2009): Compatible con polimiositis asociada a enfermedad del tejido conectivo.

Capilaroscopia en el momento del diagnóstico (2009): Normal, sin alteraciones.

Exploración física actual: la auscultación cardio-pulmonar fue normal, sin crepitantes. El paciente presentaba manos de mecánico, *pitting scars* (lesiones en las yemas de los dedos) y lesiones ulcerosas cicatriciales en 3 dedos de ambas manos. A nivel cutáneo presentaba lesiones eritematosas en el dorso de las manos, facies y cuello y en la región extensora de las rodillas. El balance muscular fue de 4/5 a nivel de tríceps y 5/5 en el resto.

Capilaroscopia actual: muestra un patrón de tipo esclerodermia tardío, muy sugestiva de dermatomiositis (DM) (**Figura 1**).

Analítica sanguínea actual: hiperCKemia de 679 U/L [<200 U/L], patrón de citólisis hepática y linfopenia.

Estudio de inmunidad actual: el estudio de inmunoglobulinas y complemento se muestra en la **Tabla 1**. En la inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células HEp-2 (INOVA) se observó un patrón nuclear moteado fino (AC-4) a título 1/640 y un patrón citoplasmático moteado fino denso (AC-19) a título 1/80 (**Figura 2A**). En la IFI sobre triple tejido de rata (INOVA) a título 1/80 se observó un patrón citoplasmático de las células principales gástricas compatible con la presencia de anticuerpos anti-SRP [1] (**Figura 2A**). El estudio de especificidades por quimioluminiscencia (INOVA) fue negativo para anti-Ro60, anti-La, anti-Sm, anti-U1-RNP, anti-CCP y anti-HM-GCR. El estudio de anticuerpos asociados a miopatías por inmunoblot (EUROIMMUN) fue positivo para anti-SRP, anti-PL7 y anti-TIF-1 γ (**Figura 2B**). Se confirmaron los anticuerpos anti-TIF-1 γ por inmunoblot *in house* (**Figura 2C**). Además, se realizó una inmunoprecipitación de ARN para confirmar los anti-SRP y anti-PL7, resultando positivos exclusivamente los anti-SRP (**Figura 2D**).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Solapamiento AR + MNIM.
- Solapamiento AR + Síndrome antisintetasa.

JUICIO CLÍNICO

Solapamiento AR + MNIM + DM.

COMENTARIO FINAL

Las miopatías inflamatorias o miositis son trastornos autoinmunes de naturaleza sistémica caracterizados por la afectación de la musculatura esquelética proximal y simétrica. Frecuentemente se acompañan de manifestaciones extramusculares que pueden afectar a la piel, los pulmones o las articulaciones. La clasificación actual de las miopatías inflamatorias incluye los siguientes tipos más reconocidos: DM, MNIM, miopatía con solapamiento (que incluye el síndrome antisintetasa), miopatía esporádica de cuerpos de inclusión y polimiositis [2]–[4].

La MNIM se presenta con debilidad muscular proximal, enzimas musculares séricas excepcionalmente elevadas y electromiograma (EMG) con hallazgos miopáticos. En la biopsia muscular se encuentra necrosis y atrofia de fibras, infiltrados inflamatorios y aumento de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC-I) [5]. Alrededor de 2/3 de MNIM presentan además autoanticuerpos: anti-HMGCR o anti-SRP [2].

Por otro lado, la DM se caracteriza por debilidad muscular proximal y manifestaciones cutáneas que se desarrollan durante semanas o meses, aunque algunos pacientes pueden presentar la erupción cutánea típica con poca o nula afectación muscular [2]. Las manifestaciones cutáneas de la DM incluyen una erupción periorbital violácea, a menudo edematosa, y lesiones eritematosas en las superficies extensoras de las articulaciones (pápulas de Gottron). Los enzimas musculares se encuentran también elevados y el EMG muestra generalmente un patrón miopático [6]. A nivel histológico, en la biopsia muscular, una característica altamente específica de la DM es la atrofia perifascicular [7]. Se han descrito varios autoanticuerpos específicos de DM: SAE, Mi-2, NXP-2, MDA-5 y TIF-1 γ [8].

El síndrome antisintetasa es la más representativa de las miopatías con solapamiento. Los pacientes con síndrome antisintetasa pueden presentar miopatía inflamatoria, enfermedad pulmonar intersticial, artritis, síndrome de Raynaud, fiebre o manos de mecánico [9]. Además, pueden mostrar erupciones cutáneas similares a las que se presentan en la DM. Las características clínicas son igualmente similares a las de las DM, así como también los hallazgos de la biopsia muscular, excepto por un mayor número de fibras necróticas perifasciculares [10], [11]. Los autoanticuerpos que más comúnmente aparecen en el síndrome antisintetasa son aquellos que reconocen la histidil ARNt sintetasa (anti-Jo1), la treonil ARNt sintetasa (anti-PL7) y la alanil ARNt sintetasa (anti-PL12) [12], [13].

Nuestro paciente se diagnosticó en 2009 de MNIM anti-SRP+. A partir del 2020, el paciente comenzó a mostrar, además de debilidad muscular proximal, otras manifestaciones como disfagia mixta, manos de mecánico y alteraciones a nivel cutáneo. La capilaroscopia actual (**Figura 1**) mostró un patrón muy sugestivo de DM y en el estudio inmunológico destacó la aparición de auto-anticuerpos que no estaban presentes en las analíticas anteriores (anti-PL7 y anti-TIF-1 γ). Dado que los anticuerpos específicos de miopatías (*myositis-specific autoantibodies*, MSA) son mutuamente excluyentes, se procedió a confirmar las nuevas especificidades detectadas en este paciente,

confirmándose anti-SRP y anti-TIF-1 γ , pero no anti-PL7 (**Figura 2C y D**).

En conclusión, la evolución de las manifestaciones clínicas, con la aparición de alteraciones cutáneas típicas de DM, una capilaroscopia sugestiva y la confirmación de los autoanticuerpos anti-TIF-1 γ orientaron el diagnóstico de este paciente a un solapamiento MNIM + DM. Sin embargo, dada la clínica actual, con una clara afectación a nivel de manos, no permite descartar definitivamente un síndrome antisintetasa por lo que actualmente el paciente sigue en estudio, a pesar de no confirmarse la positividad para anti-PL7 por inmunoprecipitación de ARN.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palterer, B. *et al* (2018). “Bench to bedside review of myositis autoantibodies,” *Clin. Mol. Allergy*, **16**:5.
2. Selva-O’Callaghan, A. *et al.* (2018). “Classification and management of adult inflammatory myopathies,” *Lancet Neurol.*, **17**(9):816–828.
3. Lundberg, I.E. *et al.* (2017). “2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups,” *Ann. Rheum. Dis.*, **76**(12):1955–1964.
4. Senécal, J.L.; Raynauld, J.P. y Troyanov, Y. (2017). “Editorial: A New Classification of Adult Autoimmune Myositis,” *Arthritis Rheumatol.*, **69**(5):878–884.
5. Watanabe, Y. *et al.* (2016). “Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **87**(10):1038–1044.
6. Paganoni, S. y Amato, A. (2013). “Electrodiagnostic Evaluation of Myopathies,” *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.*, **24**(1):193–207.
7. Suárez-Calvet X. *et al.* (2017). “RIG-I expression in perifascicular myofibers is a reliable biomarker of dermatomyositis,” *Arthritis Res. Ther.*, **19**:1.
8. Satoh, M., *et al.* (2017). “A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy,” *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, **52**:1.
9. Dakalas, M.C. (2015) “Inflammatory muscle diseases,” *N. Engl. J. Med.*, **372**(18):1734-47.
10. Mescam-Mancini, L. *et al.* (2015) “Anti-Jo-1 antibody-positive patients show a characteristic necrotizing perifascicular myositis,” *Brain*, **138**(9):2485–2492.
11. Noguchi, E. *et al.* (2017) “Skeletal muscle involvement in antisynthetase syndrome,” *JAMA Neurol.*, **74**(8):992–999.
12. Pinal-Fernandez, I. *et al.*(2017) “A longitudinal cohort study of the anti-synthetase syndrome: Increased severity of interstitial lung disease in black patients and patients with anti-PL7 and anti-PL12 autoantibodies,” *Rheumatol. (United Kingdom)*, **56**(6):999–1007.
13. Trallero-Araguás, E. *et al.* (2016) “Clinical manifestations and long-term outcome of anti-Jo1 antisynthetase patients in a large cohort of Spanish patients from the GEAS-IIM group,” *Semin. Arthritis Rheum.*, **46**(2):225–231.

Parámetros	Valor	Referencia
IgG (mg/dL)	1.350	732-1.685
IgA (mg/dL)	<6,67	69-382
IgM (mg/dL)	157	40-230
Factor reumatoide (UI/mL)	<20	<20
CH50 (UI/mL)	67,05	42,20-36,00
C3 (mg/dL)	78,50	85,00-193,00
C4 (mg/dL)	13,80	12,00-36,00

Tabla 1. Estudio actual de inmunoglobulinas y complemento.

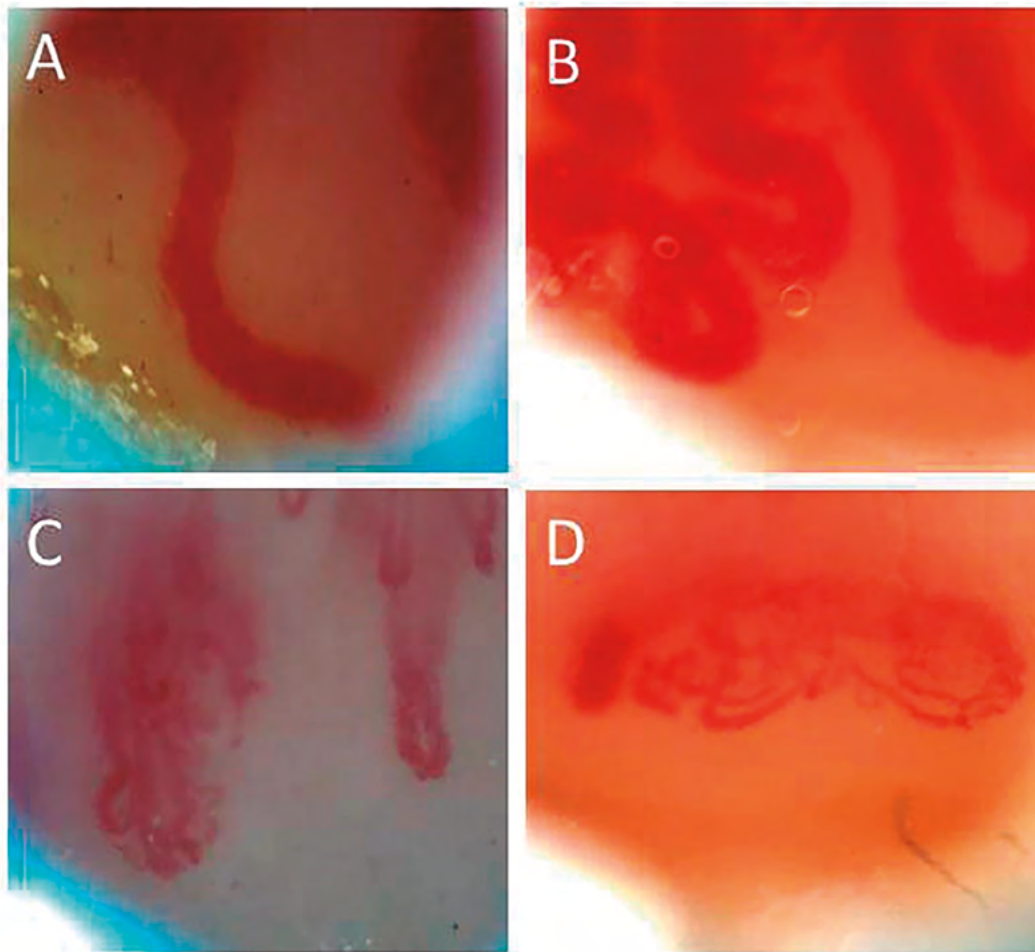


Figura 1. Videocapilaroscopia actual del paciente con capilares gigantes (A) y gigantes desestructurados (B), capilares con neovangiogénesis (C) y neovangiogénesis con desestructuración (D).

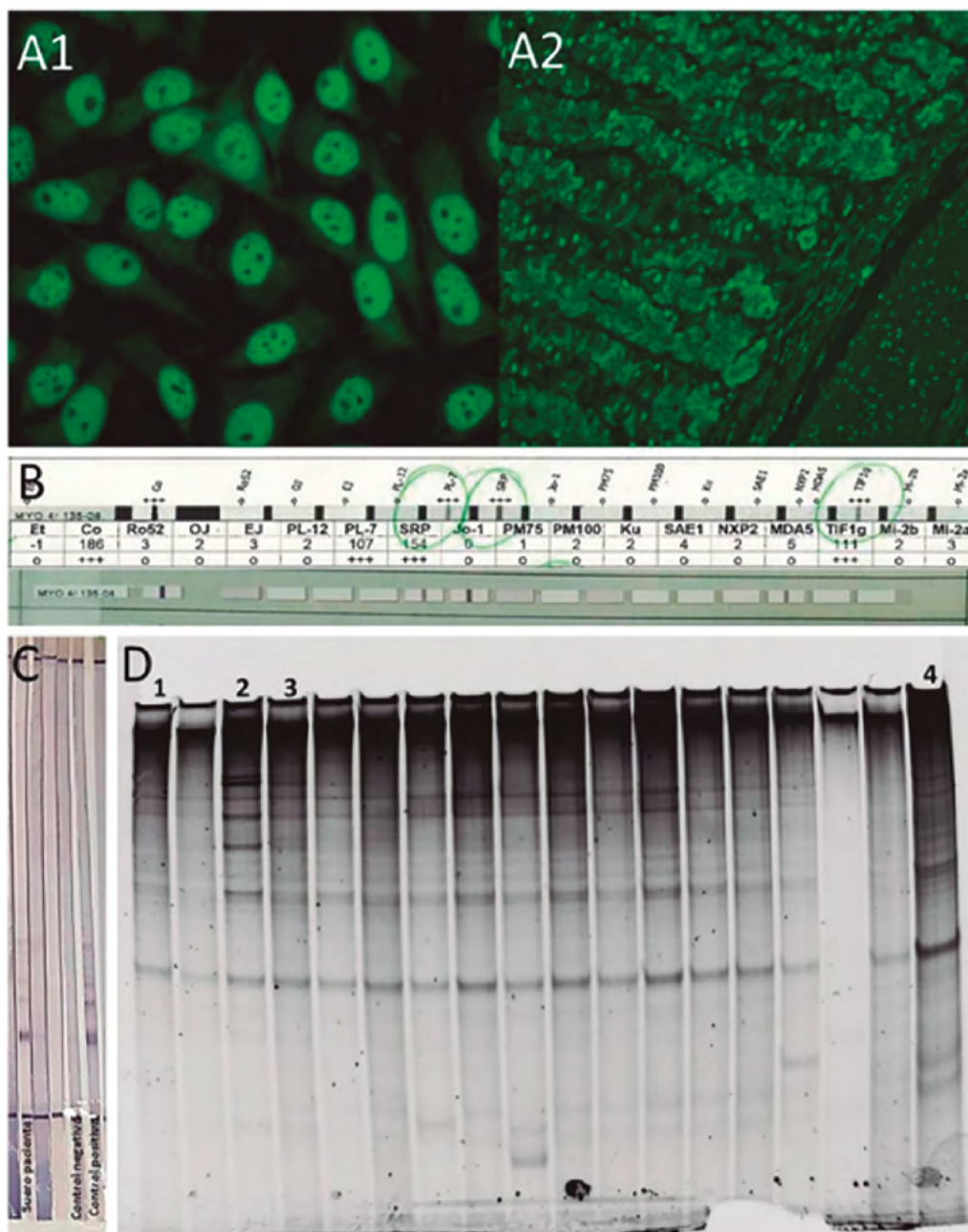


Figura 2. A1: IFI sobre células Hep-2 a título 1/80 que muestra un patrón nuclear moteado fino (AC-4) y citoplasmático moteado fino denso (AC-19). **A2:** IFI sobre Triple tejido de rata a título 1/80 con un patrón citoplasmático de las células principales gástricas compatible con la presencia de anticuerpos anti-SRP. **B:** Inmunoblot de EUROIMMUN con positividad para las especificidades anti-PL7, anti-SRP y anti-TIF-1γ. **C:** Inmunoblot *in house* que confirma la positividad de los anti-TIF-1γ. **D:** Inmunoprecipitación de ARN. La muestra 1 corresponde a un suero humano normal, la muestra 2 corresponde al suero del paciente, que presenta un perfil de bandas compatible con SRP, la muestra 3 corresponde al control SRP y la muestra 4 corresponde al control de extracción de ARN.

29.- Nº 48

NEUROPATÍA ATÁXICA CRÓNICA CON ANTICUERPOS ANTI-GANGLIOSIDOS EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO AUSENTES EN SUERO

Bravo Gómez, Andrea Carolina¹; Lynton Pons, Elionor²; Moga Naranjo, Esther³; Pascual Goni, Elba⁴; Rojas García, Ricardo⁵; Mariscal Rodríguez, Anais⁶.

1. *Licenciada en Medicina. Residente de 1º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
2. *Graduada en Biología. Residente de 2º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
3. *Licenciada en Medicina, PhD. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
4. *Licenciada en Medicina, PhD. Especialista en Neurología. Unidad de Neuromuscular. Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
5. *Licenciado en Medicina, PhD. Especialista en Neurología. Unidad de Neuromuscular. Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
6. *Licenciada en Biología. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*

Autora de correspondencia: abravogom@santpau.cat

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente hombre de 53 años de edad, sin antecedentes patológicos de interés, hábito enólico elevado diario, trabaja en montaje de maquinaria con metales pesados (tóxicos). Historia familiar de hermano con diagnóstico de polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP) a los 55 años, sin antecedentes de consanguinidad. Es derivado a consulta de Neuromuscular por cuadro de aproximadamente 1 año de evolución caracterizado por parestesias en pies y adormecimiento en calcetín. Las parestesias han progresado hasta zona glútea con compromiso genital, asociado a alteración de sensibilidad al calor y al frío, importante inestabilidad de la marcha con caídas frecuentes.

Debido a la progresión sin diagnóstico definitivo ni etiología filiada se decide hospitalizar para estudio. En cuanto a los exámenes complementarios, los estudios de neurografía sensitiva y motora estaban dentro de la normalidad. Sin embargo, los potenciales evocados somestésicos estaban ausentes tanto de extremidades superiores (EESS) como inferiores (EEII), la resonancia magnética (RM) medular demostró leve realce en las raíces de la cola de caballo y disociación albumino-citológica en la punción lumbar (PL) (proteínas 0,66 g/L). El estudio de anticuerpos anti-gangliósidos resultó positivo en líquido cefalorraquídeo (LCR) pero no en suero.

Se realizó prueba terapéutica con inmunoglobulinas endovenosas (IVIg) 2gr/kg durante la hospitalización. En el control al mes post IVIg el paciente refiere clara mejoría en la sensibilidad y la marcha, con mejoría de 4 puntos en

la escala mISS, que comenzó a decaer a las 3 semanas. Se indican 3 tandas más de IVIg cada 4 semanas.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración Neurológica:

- Oculomotricidad normal.
- Sin debilidad facial ni cervical.
- Balance motor por subgrupos normal.
- Hipoestesia táctil hasta raíz de miembros, incluida zona genital y zona glútea. Hipoestesia termoalgésica.
- Apalestesia (pérdida de sensibilidad vibratoria) en ambos pies; hipopalestesia 4/8 hasta rodillas.
- Artrocinética alterada en ambos pies; normal en tobillos y EESS.
- Arreflexia generalizada.
- Test Romberg positivo, lo que indica problemas de propiocepción.
- Marcha atáxica.
- Puntuación en escala *Modified Incat Sensory Sum Score* (mISS):

Inicial: 10

Post 1 mes IVIg: 6

- Puntuación en escala *Rasch-built Overall Disability Scale* (R-ODS):

Inicial: 33

Post 1 mes IVIg: 28

Estudio Bioquímico: los resultados del análisis bioquímico se muestran en la **Tabla 1**.

Serologías: las serologías para virus hepatitis B y C, VIH y Epstein-Barr fueron negativas. La serología para Citomegalovirus (CMV) fue positiva para IgG. Las serologías de Lúes y Lyme fueron negativas.

Punción lumbar:

Bioquímica: 3 células/ μ l [ausencia]; glucosa 3,2 mmol/L [2,2 – 3,9]; proteínas totales 0,66 g/L [0,15 – 0,45]; ADA 2,6 U/L [0 – 9].

Microbiología: Negativa para bacterias, CMV, virus herpes simple 1 y 2.

Estudio Inmunológico:

Los niveles de inmunoglobulinas en suero se encontraban en rangos normales. Al encontrarnos frente a un caso de neuropatía periférica se realizó una electroforesis de proteínas (Sebia) con valores normales de alfa, beta y gamma globulinas. En la inmunofijación (IFS) (Sebia) se detectó una banda monoclonal de tipo IgM lambda. Este componente no pudo cuantificarse dado que no se detectaba en la electroforesis de proteínas.

El cribado de anticuerpos anti-nucleares (ANAs) y anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) por inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células HEp-2 y neutrófilos (INOVA), respectivamente, resultaron negativos. El estudio por quimioluminiscencia de anticuerpos anti-Ro52 (INOVA) resultó también negativo. Para determinar la presencia de anticuerpos anti-proteínas del nodo de Ranvier (Contactina-1, Neurofascina-140, Neurofascina-155 y Neuro-

fascina-186) se realizó una inmunocitoquímica *in-house* sobre células HEK transfectadas, sin reactividad.

Se realizó también estudio de anticuerpos anti-antígeno glicoproteico asociado a mielina (MAG) por ELISA (Bühlman) y de anticuerpos anti-antígenos paraneoplásicos mediante IFI (INOVA) e inmunoblot (Euroimmun), todos resultaron negativos tanto en suero como en LCR. Se estudiaron los anticuerpos anti-gangliósidos de clase IgG e IgM (GM1, asialo-GM1, GD1b, GM2, GT1b, GQ1b, GM3, GD3 y sulfátido) por ELISA *in-house*, resultando negativo para todas las especificidades en suero, sin embargo, positivo para IgM en LCR contra GD1b a título 1/76, GD3 1/48, GT1a 1/47 y GQ1b 1/68 (positivo >1/10). Se estudiaron las bandas oligoclonales (BOC) IgG (Helena) e IgM (*in-house*) en LCR por isoelectroenfoque, observándose un componente homogéneo de alta intensidad con bandas oligoclonales IgM (**Figura 1**).

Como estudio complementario se realizó el tipaje de HLA para descartar la presencia de enfermedad de Behcet asociada a HLA-B*5. El paciente presentaba los alelos HLA-B*18 y B*44.

Electromiografía: Neurografías sensitivas y motoras en extremidades superiores e inferiores con amplitudes, latencias motoras distales y velocidades dentro de la normalidad.

Potenciales evocados somatosensoriales EESS y EEII: Ausencia de potencial estructurado y replicable tanto por estímulo de ambos nervios medianos como de ambos nervios tibiales posteriores. Sin Asimetría.

Neurofisiología central: El estudio con estímulo eléctrico en tobillo de ambas EEII mostró una respuesta cortical abolida bilateral (con neurografía normal) compatible con mielopatía (síndrome cordonal posterior) en un grado lesional severo.

RM cerebral: Estudio RM craneal sin lesiones agudas, únicamente se observó moderada pérdida de volumen cerebeloso de aspecto inespecífico, que se debe valorar en el contexto global del paciente.

RM medular: No se observaron lesiones medulares, pero sí un leve realce de las raíces de la cola de caballo. Ausencia de otras alteraciones destacables.

PET - CT: Estudio PET-CT sin lesiones hipermetabólicas sugestivas de malignidad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP).

Neuropatía asociada a anticuerpos anti-MAG.

Neuronopatía sensitiva.

Neuropatía de fibra fina.

Nodopatía autoinmune.

Polineuropatía paraneoplásica.

JUICIO CLÍNICO

Polirradiculopatía sensitiva inmune crónica (CISP).

Gammapatía monoclonal de significado incierto IgM Lambda.

COMENTARIO FINAL

Los gangliósidos son glicoesfingolípidos que se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema nervioso y son los principales determinantes moleculares de la superficie de las células nerviosas^{1,2}. Su estructura le permite recibir señales extracelulares y transmitir las al interior, teniendo un rol importante en la interacción axón-mielina y la excitabilidad neuronal². Sin embargo, los hace un blanco fácil de posibles auto-anticuerpos patogénicos, teniendo como consecuencia diversas formas de neuropatías periféricas³.

Los anticuerpos anti-gangliósidos pueden ser tanto de la clase IgM como IgG. Los primeros son más frecuentes en las neuropatías periféricas crónicas y los segundos en las agudas, como es el caso del Síndrome de Guillain Barre⁴. La detección de estos anticuerpos se realiza generalmente en suero, ya que su presencia en LCR se debe a la disrupción de la barrera hematoencefálica^{4,5}. Hasta ahora, se ha descrito la presencia de anticuerpos anti-gangliósidos en LCR pero no en suero en pacientes con VIH con complicaciones del sistema nervioso central y en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica, atribuyéndose a la producción intratecal^{6,7}. No obstante, hasta la fecha no se ha descrito ningún caso de producción intratecal en las neuropatías autoinmunes⁴.

Nuestro paciente presenta una neuropatía periférica progresiva de difícil diagnóstico, con presencia de anticuerpos anti-gangliósidos IgM en LCR, pero no en suero. La presencia de bandas oligoclonales IgM en LCR apoya la producción intratecal de IgM en este paciente. Curiosamente, su hermano, diagnosticado de CIDP a los 55 años, también presentó anticuerpos anti-gangliósidos en LCR, pero no en suero. El estudio genético del paciente y su hermano mostró que son HLA idénticos, lo que sugiere una contribución genética de la patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schnaar, R. (2009). "Brain gangliosides in axon-myelin stability and axon regeneration". *FEBS Letters*. **584**: 1741-1747.
2. Schnaar, R., Gerardy-Schahn, R. and Hildebrandt, H. (2014). "Sialic Acids in the Brain: Gangliosides and Polysialic Acid in Nervous System Development, Stability, Disease, and Regeneration". *Physiological Reviews*. **94**: 461-518.
3. Paparounas, K. (1999). "Anti-ganglioside antibodies can bind peripheral nerve nodes of Ranvier and activate the complement cascade without inducing acute conduction block in vitro". *Brain*, **122**: 807-816.
4. Willison, H. J. (2018). "Anti-ganglioside Antibodies in Peripheral Nerve Pathology". In: Sonnino S., Prinetti A. (Eds.) *Gangliosides. Methods in Molecular Biology*, **1804**: 173-188.
5. Brettschneider, J., Petzold, A., Süßmuth, S. and Tumani, H. (2009). "Cerebrospinal fluid biomarkers in Guillain-Barré syndrome – Where do we stand?". *Journal of Neurology*. **256**: 3-12.
6. Gisslén, M., Lekman, A. and Fredman, P. (2000). "Cerebrospinal Fluid Antibodies Directed against Neuron-Associated Gangliosides in HIV-1 Infection". *Infection*. **28**: 143-148.
7. Niebroj-Dobosz, I., Jamrozik, Z., Janik, P., Hausmanowa-Petrusewicz, I. and Kwiecinski, H. (2009).

“Anti-neural antibodies in serum and cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients”. *Acta Neurologica Scandinavica*. **100**: 238-243.

8. Querol, L. et al. (2017). “Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications”. *Nature Reviews Neurology*. **13**: 533-547.

Parámetros	Resultado	Referencia
Hemoglobina (g/L)	167	[130 – 170]
Hematocrito (L/L)	0,47	[0,4 – 0,5]
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	191	[140 – 350]
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	7,12	[3,8 – 11]
Linfocitos (x10 ⁹ /L)	2,93	[1 – 4]
VSG (mm/hr)	4	[1 – 10]
Sodio (mmol/L)	143	[136 – 145]
Potasio (mmol/L)	4,38	[3,5 – 5,1]
Urea (mmol/L)	4,3	[3 – 9,2]
Creatinina (µmol/L)	79	[64 – 110]
Filtrado Glomerular (mL/min/1.73m ²)	> 90,00	-
Proteínas totales (g/L)	66,5	[64 – 83]
Albumina (g/L)	39,8	[35 – 52]

Parámetros	Resultado	Referencia
Bilirrubina Total (µmol/L)	12	[5 – 20]
AST (GOT) (U/L)	31	[5 – 34]
ALT (GPT) (U/L)	55	[0 – 55]
GGT (U/L)	119	[11 – 59]
Fosfatasa Alcalina (U/L)	67	[40 – 150]
CK (U/L)	100	[0 – 174]
TSH (mUI/L)	3,94	[0,3 – 5]
Vitamina B1 (nmol/L)	122,6	[66,5 – 200]
Vitamina B6 (nmol/L)	54,20	[34,8 – 110]
Vitamina B12 (pmol/L)	237	[150 – 650]
Folato (nmol/L)	11,1	[7 – 45]
Selenio (mcg/L)	84	[60 – 120]
Plomo (mcg/dL)	2,3	[< 4,9]

Tabla 1. Análisis bioquímico del paciente.



Figura 1. Estudio de bandas oligoclonales IgM en LCR *in-house* mediante isoelectroenfoque. El recuadro verde corresponde al paciente, donde se observa un componente homogéneo de alta intensidad con bandas oligoclonales IgM en LCR (“L”). A la derecha el estudio de otro paciente el cual es negativo

30.- Nº 49

SÍNDROME AUTOINMUNE MÚLTIPLE

Escuder Azuara, Elsa¹; Castaño López, Laura²; Eguía Núñez, Jorge³; Rodríguez Villasante, Marta⁴; Canal Aranda, Mireia⁵; Villegas Martín, Eduardo⁶.

1. *Graduada en Biotecnología. Residente de 4º año en Análisis Clínicos. Hospital del Mar (PSMAR). Barcelona.*
2. *Licenciada en Farmacia. FEA en Análisis Clínicos. Laboratori de Referència de Catalunya (LRC). El Prat de Llobregat (Barcelona).*
3. *Licenciado en Farmacia. FEA en Inmunología. Laboratori de Referència de Catalunya (LRC). El Prat de Llobregat (Barcelona).*
4. *Técnico superior especialista en Laboratorio de Análisis Clínico y Biomédico. Sección de Autoinmunidad. Laboratori de Referència de Catalunya (LRC). El Prat de Llobregat (Barcelona).*
5. *Licenciada en Bioquímica. Especialista en análisis clínicos. Directora técnica. Laboratori de Referència de Catalunya (LRC). El Prat de Llobregat (Barcelona).*
6. *PhD en Biología. FEA en Inmunología. Laboratori de Referència de Catalunya (LRC). El Prat de Llobregat (Barcelona).*

Autor de correspondencia: eescuder@psmar.cat

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 63 años de edad, fumadora de 94 paquetes-año, que presenta como antecedentes personales artritis reumatoide, diagnosticada a los 40 años de edad. Respecto a la historia obstétrica, constan tres embarazos de los cuales dos llegaron a término con recién nacidos vivos y el restante fue un aborto posterior a la semana 10 de gestación. En el último embarazo fue ingresada a cargo del Servicio de Dermatología por presentar lesiones vesiculoampollosas en la piel de localización generalizada. Ha sido tratada con corticoterapia, aunque de forma intermitente debido a una mala tolerancia a esta medicación. En la actualidad no recibe ningún tratamiento.

La paciente consulta por presentar sintomatología de fatiga, fotosensibilidad, sequedad ocular, disfagia con atragantamientos frecuentes, úlceras orales, poliartralgia, dificultad de movimiento de dedos y manos y rigidez articular.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la exploración física destaca inflamación y rigidez articular principalmente en las manos y sequedad tanto de la mucosa oral como de la mucosa ocular.

Se solicita analítica incluyendo bioquímica general, hemograma y estudio inmunológico, encontrando alteraciones en este último.

Se realizó la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células HEp-2 (Euroimmun®) donde se detectaron anticuerpos antinucleares (ANA) a título superior a 1/640 con patrones homogéneo (AC-1) y nucleolar homo-

géneo (AC-8) (**Figura 1**).

Debido a este resultado y a la historia clínica, se amplió el estudio inmunológico obteniendo los resultados mostrados en la **Tabla 1** y la **Tabla 2**.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A raíz de estos resultados, debe valorarse el diagnóstico diferencial de lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerodermia y síndrome antifosfolípido.

Según los criterios establecidos en 2019 de la European League Against Rheumatism y del American College of Rheumatology (EULAR/ACR-2019) para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, se requiere como criterio indispensable ANA a títulos superiores a 1/80, al menos un criterio clínico y 10 puntos más. Nuestra paciente presenta úlceras orales (2 puntos), enfermedad articular (6 puntos) y anticuerpos antifosfolípidos (2 puntos), cumpliendo los criterios necesarios para el diagnóstico de esta enfermedad.

Respecto al síndrome de Sjögren, el diagnóstico se basa en criterios clínicos y analíticos. Como criterios clínicos se incluye la afectación ocular y oral, presente en nuestra paciente. Además, aparece positividad para los anticuerpos anti-SSA/Ro-60 y anti-SSA/Ro-52.

De la misma forma que en el caso anterior, la esclerodermia se diagnostica en base a criterios clínicos y analíticos. Como criterios clínicos la paciente muestra poliartralgia y dificultad de movimiento, y como criterio analítico encontramos la presencia de anticuerpos anti-CENP B, confirmada por dos técnicas a pesar de no observarse un patrón centromérico aparente por la técnica IFI.

Por último, el síndrome antifosfolípido se caracteriza por el desarrollo de trombosis venosa o arterial y/o morbilidad durante el embarazo, asociado a la presencia confirmada de anticuerpos antifosfolípidos. Debe cumplirse al menos un criterio clínico y uno de laboratorio. En este caso el criterio clínico es un aborto posterior a la semana 10 de gestación y el criterio de laboratorio son unos anticuerpos antifosfolípido positivos que se confirmaron en una segunda analítica con más de 12 semanas de diferencia.

Teniendo en cuenta la sintomatología, los antecedentes de la paciente y los resultados de las pruebas complementarias, no se puede descartar ninguna de las patologías. La paciente fue diagnosticada de las cuatro enfermedades autoinmunes, a las que se añade la artritis reumatoide ya diagnosticada con anterioridad.

JUICIO CLÍNICO

- Artritis reumatoide.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Síndrome de Sjögren.
- Esclerosis sistémica.
- Síndrome antifosfolípido.

COMENTARIO FINAL

La coexistencia de varias enfermedades autoinmunes es un fenómeno que se describe cada vez con mayor frecuencia. Esta presencia de más de una enfermedad autoinmune en un mismo paciente se denomina poliautoinmunidad. Por otro lado, en los casos en los que se presentan tres o más enfermedades autoinmunes hablamos de síndrome autoinmune múltiple.

Se estima que las enfermedades autoinmunes con mayor asociación a poliautoinmunidad son, en orden de mayor a menor prevalencia, la esclerosis sistémica, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y la artritis reumatoide. Además, este fenómeno se da con mayor frecuencia en pacientes de sexo femenino y en pacientes con antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes.

Nos encontramos ante un caso de síndrome autoinmune múltiple ya que nuestra paciente presenta 5 enfermedades autoinmunes. Casos como este suponen un reto diagnóstico debido a que muchas de estas enfermedades cursan con signos y síntomas clínicos similares, además de compartir mecanismos fisiopatológicos y factores de riesgo genéticos asociados. Realizar una valoración completa del paciente, integrando datos analíticos y clínicos, así como la colaboración entre las unidades clínicas y el laboratorio, es indispensable para el correcto diagnóstico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amengual MJ, et al. Protocolos de diagnóstico inmunológico en enfermedades autoinmunes. Elsevier. ISBN: 978-84-9022-602-5.
2. Aringer M, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400–1412.
3. Cáliz Cáliz R, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre síndrome antifosfolípido primario. Parte I: Diagnóstico, evaluación y tratamiento. *Reumatología Clínica.* 2020;16(2):71–86.
4. González Jiménez, D et al. Lupus eritematoso sistémico: enfoque general de la enfermedad. *Revista Médica Sinergia.* 2021;6(1):e630.
5. Matusiewicz A, et al. Polyautoimmunity in rheumatological conditions. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2018;22(3):386–91.
6. Rojas M, et al. New insights into the taxonomy of autoimmune diseases based on polyautoimmunity. *Journal of Autoimmunity.* 2022; 126:102780.
7. Ruíz Gutierrez L, et al. Síndrome de Sjögren. *Medicine.* 2017;12(28):1639-44.
8. Serra-García L, et al. Criterios de clasificación 2019 del lupus eritematoso sistémico. *ACTAS Dermo-Sifiligráficas* 2022; 113:310-312.

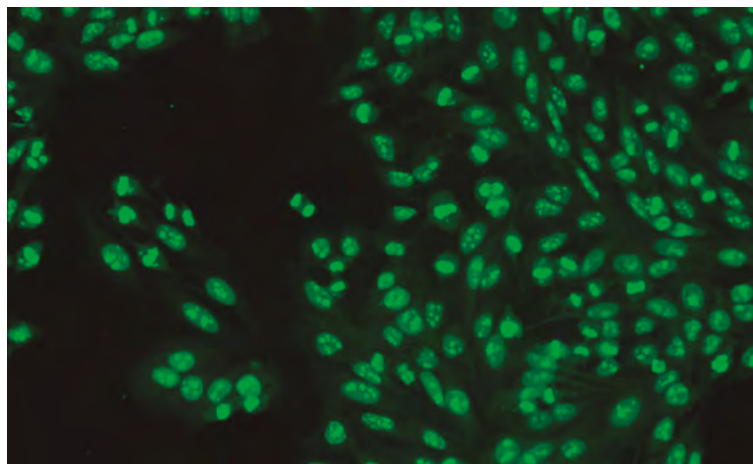


Figura 1. Inmunofluorescencia indirecta mostrando los patrones AC-1 y AC-8.

DETERMINACIÓN	RESULTADO	VALORES DE REFERENCIA
Ac. anti-dsDNA	7 UI/mL	0 – 10 UI/mL
Ac. anti-SM	<0,2 IA	0 – 1 IA
Ac. anti-RNP	<0,2 IA	0 – 1 IA
Ac. anti-SSB (La)	<0,2 IA	0 – 1 IA
Ac. anti-SSA/Ro-60	>8 IA	0 – 1 IA
Ac. anti-SSA/Ro-52	1,7 IA	0 – 1 IA
Ac. anti-CENP B	6,7 IA	0 – 1 IA
Ac. IgG anti-cardiolipina	>160 GPL U/mL	0 – 20 GPL U/mL
Ac. IgM anti-cardiolipina	31.1 MPL U/mL	0 – 20 MPL U/mL
Ac. IgG anti-b2-glicoproteína I	>160 SGU	0 – 20 SGU
Ac. IgM anti-b2-glicoproteína I	44,5 SMU	0 – 20 SMU

Tabla 1. Resultados de los parámetros analizados por inmunoensayo multiplex (Bio-Rad®).

DETERMINACIÓN	RESULTADO
Ac. anti-Scl-70	Negativo
Ac. anti-CENP A	Negativo
Ac. anti-CENP B	Positivo
Ac. anti-RNA polimerasa III (RP11)	Negativo
Ac. anti-RNA polimerasa III (RP155)	Negativo
Ac. anti-fibrilarina	Negativo
Ac. anti-NOR90	Negativo
Ac. anti-Th/To	Negativo
Ac. anti-PM-Scl100	Negativo
Ac. anti-PM-Scl75	Negativo
Ac. anti-Ku	Negativo
Ac. anti-PDGFR	Negativo
Ac. anti-Ro-52	Positivo

Tabla 2. Resultados de los parámetros analizados por inmunoblot (Euroimmun®).

31.- Nº 51

MIOPATÍA NECROTIZANTE INMUNOMEDIADA CON DOBLE POSITIVIDAD ANTI-SRP Y ANTI-PL-7. UTILIDAD DE LA INMUNOPRECIPITACIÓN DE RNA.

Adao Abe, Collin-Dexter¹; García-Gargallo, Adrià¹; Arnaldos-Pérez, Cristina²; Mariscal, Anaís³; Prieto-González, Sergio⁴; Ruiz-Ortiz, Estíbaliz⁵.

1. *Médico Residente, 2º año. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*
2. *Médico Residente, 2º año. Servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*
3. *Licenciada en Biología. FEA. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, Barcelona, España.*
4. *Doctor en Medicina. FEA. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*
5. *Doctora en Biología. FEA. Servicio de Inmunología. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.*

Autora de correspondencia: Estíbaliz Ruiz-Ortiz. esruiz@clinic.cat

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 58 años, natural de Venezuela, sin alergias medicamentosas conocidas y ex-fumadora de 3 cigarrillos/día hasta marzo de 2021. Antecedente de hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo con levotiroxina 50mcg/día. Consultó en noviembre de 2021 en el servicio de urgencias de un hospital comarcal por cuadro de 4 días de evolución consistente en parestesias, astenia, dolor y debilidad progresiva de miembros superiores e inferiores (MMSS y MMII) que le impedían la deambulación autónoma.

No refería fiebre, artritis o artralgias, lesiones cutáneas, aftas, fenómeno de Raynaud, sintomatología respiratoria ni digestiva, abortos ni otra clínica asociada. No había tomado fármacos previamente.

Ingresó en el servicio de medicina interna del hospital comarcal bajo la sospecha de una miopatía inflamatoria. Analíticamente destacaba hemoglobina 10,3 gr/dL [VN: 12 – 15 gr/dL]; VSG 37 mm/h [VN: 1-20 mm/h]; AST 352 U/L [VN: 5-40 U/L]; ALT 238 U/L [VN: 5-40 U/L]; LDH 1488 U/L [VN: <234 U/L]; creatinquinasa (CPK total) 8497 U/L [VN: <200 U/L]; fosfatasa alcalina 178 U/L [VN: 46-116 U/L]; aldolasa 94 U/L [VN: <7,6 U/L]. El estudio de autoinmunidad mostró ANA+ a título 1/1280 con patrón citoplasmático y nucleolar mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) en HEp-2, anti-SRP y anti-PL7 positivos. Para el despistaje de enfermedad oncológica subyacente se realizó una ecografía abdominal y ginecológica, y una tomografía computarizada (TC) toracoabdominal que no objetivaron malignidad. Asimismo, se realizó un ecocardiograma transtóraco (ETT) donde no se objetivó patología subyacente.

Se completó el estudio con un electromiograma (EMG) y una biopsia muscular de cuádriceps que evidenció una miopatía necrosante inmunomediada (MNIM), por lo que fue derivada al servicio de enfermedades autoinmunes sistémicas de nuestro centro para completar el diagnóstico y el tratamiento.

Se inició tratamiento con prednisona (PDN) 50mg/día y azatioprina (AZA) 50mg/día. Se llevó a cabo una PET/TC que descartó malignidad y se revisó la biopsia muscular que confirmó el diagnóstico histológico. Durante su estan-

cia presentó empeoramiento clínico con balance muscular 0/5 a nivel proximal de MMSS y MMII por lo que se intensificó el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y bolus de metilprednisolona. Posteriormente la paciente presentó mejoría progresiva, aunque no notoria, por lo que se administró Rituximab (RTX). Con dicho tratamiento y nuevas tandas mensuales de IGIV fue presentando mejoría progresiva.

En el momento actual, la paciente se encuentra asintomática con PDN 5mg/día y recibiendo IGIV de forma mensual.

EXPLORACIÓN FÍSICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

A la exploración física en nuestro centro destacaba auscultación cardíaca rítmica y soplo sistólico panfocal III/IV, sin extratonos. Auscultación pulmonar sin hallazgos destacables. Exploración abdominal sin alteraciones. No tenía lesiones cutáneas ni mucosas. Balance muscular 0/5 cuádriceps derecho, 1/5 cuádriceps izquierdo. Musculatura distal 5/5. Deltoides derecho 1/5, deltoides izquierdo 2/5. Bíceps y tríceps bilateral 5/5.

El estudio inmunológico en nuestro centro mostró los siguientes resultados: factor C3 y C4 del complemento 1.160 y 0.190 respectivamente, CH50 >65 [28-60], dosificación de IgG en suero 32,8 gr/dl [VN: 6,8-15,3 gr/dL]. Factor reumatoide <15 U/ml [VN<25 U/ml]. La IFI sobre células HEp-2 (INOVA) evidenció un patrón citoplasmático intenso (**Figura 1A**). El estudio mediante inmunoblot del perfil de miositis (Euroimmun) destacó la positividad de anticuerpos anti-Ro52, -SRP y -PL-7 (**Figura 1C**). El resto del estudio fue negativo. (**Tabla 1**).

Dada la baja frecuencia con la que se observa la aparición simultánea de anticuerpos anti-PL7 y anti-SRP, teniendo además ambos una positividad intensa, así como la ausencia de clínica compatible con la presencia de anticuerpos anti-sintetasa, se decidió llevar a cabo la confirmación de estos resultados por inmunoprecipitación de RNA (**Figura 1B**). En esta se observó un perfil de bandas compatible con la presencia de anticuerpos anti-SRP, no obstante, no se detectó la banda correspondiente a los anticuerpos anti-PL-7.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Miopatías inflamatorias como Polimiositis (PM) /Dermatomiositis (DM), el síndrome anti-sintetasa (SAS), la miositis por cuerpos de inclusión o la MNIM.
- Miopatías tóxico-metabólicas.
- Neoplasias.
- Enfermedades de motoneurona.
- Miastenia gravis.
- Otras distrofias musculares y miopatías mitocondriales.

JUICIO CLÍNICO

Miopatía inmunomediada necrosante por anticuerpos anti-SRP.

COMENTARIO FINAL

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (IIM) son un grupo de miopatías adquiridas que se caracterizan por la inflamación y destrucción del tejido muscular por diversos mecanismos, asociando dolor y debilidad muscular con diferentes grados de severidad. Son patologías raras (5-10 casos por millón de habitantes en edad adulta) y heterogéneas en las que las manifestaciones clínicas pueden ir más allá del propio tejido muscular, por lo que se han de considerar enfermedades sistémicas. Actualmente se pueden clasificar en 4-5 subgrupos según el fenotipo: DM, PM, SAS, miositis por cuerpos de inclusión y la MNIM. [1].

La instauración de la MNIM suele ser más rápida y el grado de afectación muscular más grave en comparación a las demás IIM, afectando sobre todo la musculatura proximal tanto de MMSS como de MMII. Existen 2 autoanticuerpos que se asocian a la MNIM, constituyendo una gran herramienta diagnóstica: anti-SRP y anti-HMGCR. El autoanticuerpo anti-SRP se puede observar entre el 10-20% de los pacientes con MNIM (aunque según diferentes series puede variar del 0% al 54%) y su expresión se puede asociar a un curso aún más severo de la enfermedad y a la presencia de cardiomiopatía, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y disfagia. [2]

Como ocurre con otros autoanticuerpos, existen diferentes métodos de detección de autoanticuerpos relacionados con la MNIM. Las técnicas más usadas son el *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), line-blot y dot-blot. [3] En nuestra paciente, se realizó mediante éste último, con positividad intensa para anticuerpos anti-SRP y anti-PL-7 (más típico y presente en el 3-4% de pacientes SAS y que asocia presencia de EPI y peor evolución). Como métodos confirmatorios, el considerado gold-standard es la inmunoprecipitación de proteínas o de RNA en aquellos casos que los autoanticuerpos reconozcan complejos que incluyan RNA, por ejemplo, la unidad 7S RNA de SRP. [3]. En el caso clínico que describimos, la confirmación se realizó mediante inmunoprecipitación de RNA (realizado en Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona) que solamente confirmó la presencia de anticuerpos anti-SRP y no así de anticuerpos anti-PL-7.

Generalmente, la positividad para anticuerpos específicos o asociados a miositis es única, siendo los casos en los que un paciente presenta múltiples anticuerpos muy poco frecuentes. En aquellos pacientes con positividad a múltiples anticuerpos específicos o asociados a miositis en Dot-blot o en los que no se correlacione la positividad a la clínica del paciente, debería considerarse la realización de otros métodos incluyendo la inmunoprecipitación. [4]

BIBLIOGRAFÍA

1. Mariampillai K, *et al.* (2018). “Development of a new classification system for idiopathic inflammatory myopathies based on clinical manifestations and myositis-specific-Autoantibodies”. *JAMA Neurol.* **75(12)**: 1528-1537.
2. Schmidt J. (2018). “Current classification and management of inflammatory myopathies”. *Journal of Neuromuscular Diseases.* **5**. 109-129.
3. Pinal-Fernandez, I *et al.* (2018). “Immune-mediated Necrotizing Myopathy”. *Curr Rheumatol Rep.* **20 (4)**.21.
4. Tansley, SL, *et al.* (2020). “The reliability of immunoassays to detect autoantibodies in patients with myositis is dependent on autoantibody specificity”. *Rheumatology (Oxford, England).* **59(8)**: 2109–2114.

Técnica	Anticuerpos anti-	Resultado
Inmunofluorescencia indirecta sobre células HEP2 (dilución de cribado 1:40) (figura 1A) (INOVA)	Nucleares	1/80; AC-4
	Citoplasmáticos	1/160; AC-19 (compatible con la presencia de anticuerpos anti-SRP)
Inmunofluorescencia indirecta sobre triple tejido de rata (dilución de cribado 1:40) (INOVA)	Nucleares Mitocondriales, Célula parietal gástrica, Músculo liso, LKM, LC-1	80 URF patrón homogéneo Negativo
Inmunofluorescencia indirecta sobre Crithidia luciliae (INOVA) Quimiluminiscencia (INOVA) ELISA (Palex)	dsDNA	Positivo a título moderado (3+)
	dsDNA	12.7 IU [<20 IU]
	Nucleosomas	45.3 U/ml [<20 U/ml]
Quimiluminiscencia (INOVA)	Ro/SSA La/SSB, Sm, U1-RNP, Jo1, dsDNA, CCP	72,1 [<20 CU] Negativo [<20 CU]
Dot-Blot (figura 1C) (Euroimmun)	PL7, SRP Ro-52 OJ, EJ, PL12, Jo-1, PM-Scl75, PM-Scl100, Ku, SAE1, NXP2, MDA5, TIF1g, Mi2-alfa, Mi2-beta	85+++ , 188+++ [<15] 65++ [<15] Negativo
Turbidimetría (Siemens)	Factor reumatoide	Negativo [<25 U/mL]
ELISA (INOVA)ELISA (Palex)	HMGCR	Negativo [<20 U/mL]
	Ro52	Negativo [<15 U/mL]

Tabla 1. Resumen de resultados de autoinmunidad.

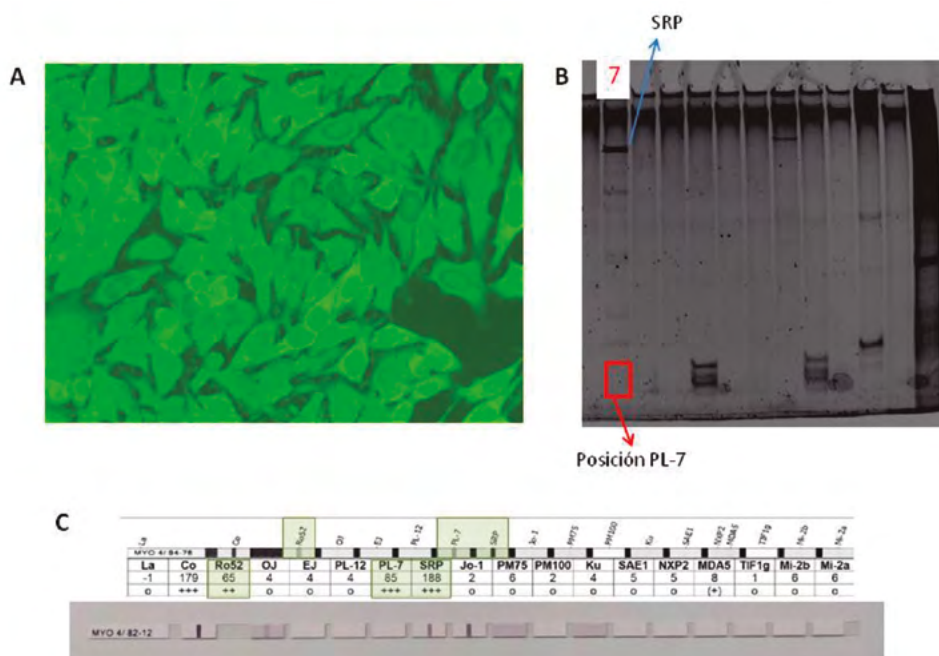


Figura 1. Resultados de autoinmunidad. **A)** Inmunofluorescencia indirecta sobre células HEp-2 (INOVA); **B)** Inmunoprecipitación de RNA (realizado Servicio Inmunología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau); **C)** Dot-Blot (Euroimmun)

32.- Nº 55

MIOCARDITIS LINFOCÍTICA FULMINANTE, SECUNDARIA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE *CHECKPOINTS*, EN EL CONTEXTO DE POLIMIOSITIS AUTOINMUNE

Arroyo-Rodenas, Javier¹; Cabrera-Marante, Oscar²; Arroyo-Sánchez, Daniel³; Toldos, Oscar⁴; Serrano, Antonio²; Paz-Artal, Estela⁵; Pleguezuelo, Daniel E.²

1. *Farmacéutico Residente. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.*

2. *Médico adjunto. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España*

3. *Médico Residente. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.*

4. *Médico adjunto. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.*

5. *Jefe de Servicio. Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.*

Autor de correspondencia: Javier Arroyo-Rodenas, farroyor@salud.madrid.org

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 52 años, hipertenso, diabético, obeso y exfumador. Presenta bloqueo completo de rama derecha, previamente diagnosticado. Sin antecedentes familiares de neoplasia.

Hace dos años, se le diagnosticó un carcinoma renal de células claras en estadio pT1a. Un año después, se detectó progresión local del tumor a nivel renal y desarrollo de metástasis de localización pulmonar bilateral. En comité multidisciplinar, se pautó tratamiento combinado con dos anticuerpos monoclonales inhibidores de *checkpoints* (ICIs): nivolumab (anti-PD1) e ipilimumab (anti-CTLA-4).

A los quince días de recibir la primera dosis, el paciente acude a Urgencias por diplopía binocular, mareo inespecífico, inestabilidad de la marcha y somnolencia de instauración abrupta, refiriendo dolor lumbar en días previos. Se encuentra consciente y sin fiebre.

Bajo la sospecha de una complicación inmunomediada, se inicia corticoterapia a dosis altas y se ingresa al paciente en la Unidad de Cuidados Agudos Cardiológicos.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

EXPLORACIÓN FÍSICA INGRESO: TA 153/90 mmHg, 64 lpm, 99% sat. O₂. Consciente y orientado. En la exploración neurológica, se observa limitación en el movimiento de abducción del ojo derecho y proptosis binocular. Fuerza, sensibilidad y reflejos simétricos y conservados. Babinski negativo. Romberg negativo, con marcha algo inestable y debilidad muscular proximal en ambos miembros superiores.

ESTUDIO ANALÍTICO INGRESO: ALT (GPT) 289 [5-45], AST (GOT) 940 U/L [5-33], LDH 1.466 U/L [135-225], Proteína C Reactiva 1,65 mg/dL [0,10-0,50], marcadores de daño cardiaco: CK 15.065 U/L [34-171], Troponina T 2.701 ng/L [ref <14 ng/L], CK-MB masa 305,6 ng/mL [0,0-6,2], NT-proBNP 742 pg/mL [<125]. TSH 3,35 µUI/mL [0,40-4,50], T4 libre 1,18 ng/dL [0,70-1,90].

ECG INGRESO: Ritmo sinusal alternante, con bloqueo auriculoventricular de rama izquierda, no presentes en el ECG previo.

TAC INGRESO: Sin signos de patología intracraneal aguda valorable mediante esta técnica.

INMUNOLOGÍA CELULAR: Al ingreso, nº linfocitos 1.200 cels/_L, % linfocitos 14,9 [20,1-47,0] y % neutrófilos 76,6 [41,5-72,0]. Seis días después, tras inicio de tratamiento con fármacos inmunosupresores (siete dosis de metilprednisolona, ocho de micofenolato de mofetilo y tres de timoglobulina), se alcanza un nadir de cero linfocitos totales en sangre periférica. A partir del día doce de ingreso, los niveles se van recuperando progresivamente, observándose principalmente linfocitos T CD8+ activados (HLA-DR+) y con fenotipo efector. Realizamos seguimiento del compartimento celular durante el ingreso en UCI, ajustando la medicación inmunosupresora y monitorizando la respuesta celular (**Tabla 1**).

AUTOINMUNIDAD: Ante los síntomas descritos, se determinan anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (AChR), que se mantienen positivos durante todo el ingreso (**Tabla 2**). Se miden autoanticuerpos específicos de miositis, detectándose anti-SRP y anti-PM-SCL-100 al menos hasta el día treinta de ingreso (**Figura 1**). También hay positivización de anti-Ro52 y anti-GAD65, presumiblemente en relación con la administración reciente de inmunoglobulina intravenosa (IGIV).

BIOPSIA MUSCULAR: Al cuarto día de ingreso, en biopsia de tejido endomiocárdico, se observa una abundante destrucción tisular, con presencia de áreas de necrosis miocitaria e infiltrado inflamatorio linfocitario, neutrofílico y eosinofílico masivo (**Figura 2**). Un mes y medio después, se realiza biopsia de músculo esquelético (bíceps braquial), observándose numerosas fibras necróticas en diferentes estadios, con y sin miofagocitosis, e infiltrado linfocitario mixto B y T, con presencia de células plasmáticas. Además, se detecta sobreexpresión difusa de HLA de clase I en membrana y citoplasma de fibras musculares, sin depósito patológico de moléculas del complejo de ataque a la membrana del complemento (C5b-C9) en el sarcolema.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Miositis distiroidea: Descartada por niveles eutiroides en analítica al ingreso.
- Paniculitis orbitaria: Descartada por afectación extraocular generalizada.
- Miopatía metabólica: Descartada gracias a las tinciones de PAS (Periodic Acid-Schiff) y Oil Red.
- Miopatía del enfermo crítico grave: Descartada por biopsia y síntomas neurológicos y oculares.
- Dermatomiositis: Descartada por biopsia y ausencia de síntomas cutáneos.
- Síndrome antisintetasa: Descartada por biopsia y ausencia de síntomas extramusculares (“manos de mecánico”, artritis inflamatoria, síndrome de Raynaud).
- Miopatía necrotizante inmunomediada: No se observa depósito patológico de C5b-C9 en el sarcolema de las fibras musculares.
- Miositis por cuerpos de inclusión: Descartada por la ausencia de vacuolas e inclusiones patológicas en biopsia.

JUICIO CLÍNICO

Miocarditis linfocítica fulminante, secundaria al tratamiento con fármacos inhibidores de *checkpoints*, en el contexto de miopatía inflamatoria inmunomediada de tipo polimiositis.

COMENTARIO FINAL

Se ha documentado la aparición de polimiositis y dermatomiositis como eventos adversos inmunomediados asociados a la terapia con ICIs¹. Además, se han publicado algunas cohortes de pacientes que presentaban miastenia gravis y/o miocarditis de forma concomitante²⁻⁴. En todas ellas, estos pacientes tuvieron peores desenlaces que aquellos que desarrollaron miositis aislada. En una de las cohortes, además, se vio asociación significativa entre la presencia de ptosis y la aparición de miocarditis⁴.

En este caso, el paciente acude a Urgencias por diplopía, debilidad muscular e inestabilidad de la marcha. El examen físico del paciente, así como la determinación de anticuerpos anti-AChR, anti-SRP y anti-PM-SCL-100, junto con las biopsias de musculo cardiaco y esquelético, permiten orientar el diagnóstico de miositis inmunomediada secundaria a ICIs. El inicio de tratamiento inmunosupresor con corticoides y micofenolato de mofetilo no impide el empeoramiento brusco del paciente en las siguientes 72 horas, desarrollando disfunción cardiaca, shock cardiogénico y necesitando de medidas de soporte intensivo (intubación orotraqueal y ECMO).

Tras prolongar el tratamiento inmunosupresor para controlar la inmunidad humoral y añadir timoglobulina para frenar la activación de los linfocitos T, se plantea plasmaféresis y uso compasivo con IGIV. Después de 4 meses en UCI, con ajuste continuo de medicación inmunosupresora, el paciente pasa a planta por mejoría clínica progresiva. Un mes después, se da el alta y se cita para seguimiento.

La miositis secundaria al tratamiento con ICIs es un efecto adverso poco frecuente, pero grave, lo que justifica la necesidad de estudios exhaustivos que permitan elucidar los mecanismos fisiopatológicos implicados¹. De esta manera, la determinación de autoanticuerpos de forma rutinaria en estos pacientes, junto con otros posibles biomarcadores predictivos, podría ayudar a prevenir esta complicación potencialmente fatal.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Solimando AG, Crudele L, Leone P et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myositis: From Biology to Bedside. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9).
2. Chen JH, Lee KY, Hu CJ, Chung CC et al. Coexisting myasthenia gravis, myositis, and polyneuropathy induced by ipilimumab and nivolumab in a patient with non-small-cell lung cancer: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(50): e9262.
3. Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology.* 2017; 89(11):1127.
4. Aldrich J, Pundole X, Tummala S et al. Inflammatory Myositis in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73(5):866.

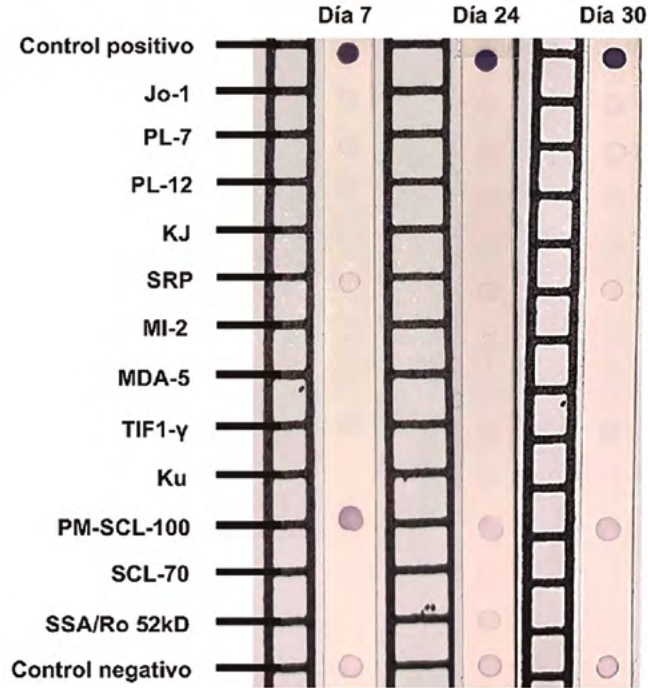


Figura 1. Inmunoblot Polimiositis/Esclero de 12 antígenos (D-Tek, Palex Medical S.A.).

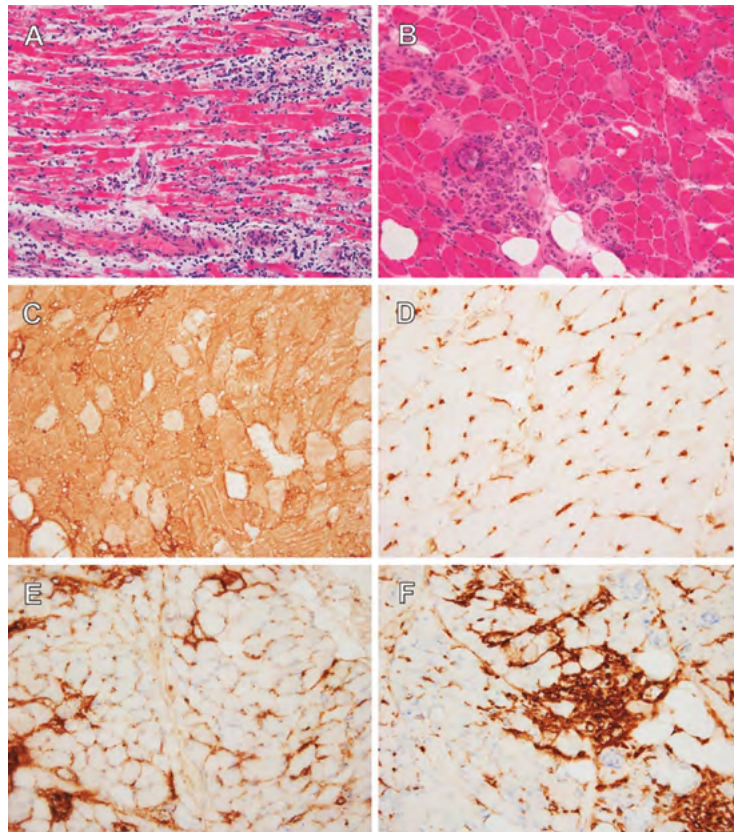


Figura 2.A. y B. Tinción hematoxilina-eosina en miocardio y músculo esquelético, respectivamente. C. Expresión de moléculas HLA de clase I, en comparación con un control sano (D.). E. Ausencia de C5b-C9 en el sarcolema. F. Infiltrado linfocitario CD45+.

Día de ingreso		Día 0	Día 7	Día 12	Día 18	Día 24	Día 30	Día 43	Día 54	Día 86
N° Linfocitos T (cels/μL)		-	0	150	97	104	400	645	1176	573
% Linfocitos T CD4+		-	NC	4	53	55	30	45	37	40
% LT CD4+ Naive		-	NC	-	35,2	42,1	23,5	31,3	-	-
% LT CD4+ MC		-	NC	-	50,3	35	37,2	28,9	-	-
% LT CD4+ ME		-	NC	-	14,3	21,7	39,3	34,9	-	-
% LT CD4+ Efect.		-	NC	-	0,2	1,1	0	4,8	-	-
% Linfocitos T CD8+		-	NC	2	20	23	40	25	22	20
% LT CD8+ Naive		-	NC	-	27,2	18,3	6,2	11,2	-	-
% LT CD8+ MC		-	NC	-	16,4	13	2,6	6,8	-	-
% LT CD8+ ME		-	NC	-	47,4	54,7	46,2	51,2	-	-
% LT CD8+ Efect.		-	NC	-	9,1	14	44,9	30,8	-	-
% LT activados		-	NC	-	23	25	59	45	-	-
N° Linfocitos B (cels/μL)		-	0	46	36	5	18	30	308	11
N° Linfocitos NK (cels/μL)		-	0	17	9	18	143	188	431	320
N° Linfocitos totales (cels/μL)		1200	0	200	147	134	562	896	1916	933

Tabla 1. Seguimiento del compartimento celular durante el ingreso en UCI.

Día de ingreso	Día 3	Día 7	Día 12	Día 18	Día 24	Día 30	Día 43	Día 54	Día 86
ANAs/ENAs	N	-	-	-	-	N	-	-	-
Blot hepático	N	-	-	-	-	-	-	-	-
AchR (nmol/L)	5,57	-	5,37	4,55	4,88	4,61	2,86	5,98	4,2
MuSK (U/mL)	-	-	-	-	0,06	-	-	-	-
Sust. Intercelular	N	N	N	N	-	-	-	-	-
Membrana basal	N	N	N	N	-	-	-	-	-
Blot miositis	-	P	-	-	P	P	-	-	-
S. Antifosfolípido	-	-	N	N	-	-	-	-	N
HMG-CoA (U)	-	-	N	-	-	-	-	-	-
GAD65 (UI/mL)	-	-	-	-	119	53,9	11,3	10,3	4,5
IA2 (U/mL)	-	-	-	-	4	4	4	4	4
Zinc 8 (U/mL)	-	-	-	-	0	0	0	1,43	3,81

Tabla 2. Seguimiento de autoinmunidad durante el ingreso en UCI.

33.- Nº 56

ANTICUERPOS ANTI-SRP EN UNA PACIENTE CON ESCLEROSIS SITÉMICA, CIRROSIS BILIAR PRIMARIA Y SIN SIGNOS DE MIOPATÍA INFLAMATORIA

Pariente Rodríguez, Roberto¹; Manterola Navarro, Elena²; García-Hoz Jiménez, Carlota³; Loarce Martos⁴, Jesús; Mariscal Rodríguez, Anaís⁵; Roy Ariño, Miren Garbiñe⁶.

1. *Doctor en Biología. Residente 4º año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.*
2. *Graduada en Medicina. Residente 2º año. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.*
3. *Doctora en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.*
4. *Graduado en Medicina. FEA Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.*
5. *Licenciada en Biología. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*
6. *Doctora en Medicina. FEA Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.*

Autor de correspondencia: roberto.pariente@salud.madrid.org

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 64 años seguida desde 2017 en la consulta de Reumatología por un cuadro de artralgias migratorias en varias articulaciones sin artritis objetivadas al inicio. En la primera consulta, refirió prurito cutáneo coincidiendo con la aparición de artralgias, así como sequedad oral. A nivel analítico destacaba ligera alteración del perfil hepático, así como ANA+1/160, Anti Ro+, AMA+ (anticuerpos anti-M2-3E positivos confirmados por Inmunoblot). A raíz de esta primera consulta, fue valorada por Gastroenterología, siendo diagnosticada de cirrosis biliar primaria (CBP). La paciente inició tratamiento con Ursobilane 500 mg/8 horas con mejoría clínica.

En las sucesivas consultas de seguimiento (2018-19), refirió persistencia del dolor sobre todo en pie izquierdo, no claramente relacionado con esfuerzo físico o con el reposo, así como artralgias migratorias. No presentaba lesiones cutáneas, ni Raynaud y negaba clínica de debilidad muscular, refiriendo discreta sequedad oral. El test de Schirmer reveló una disminución en la secreción de la glándula lacrimal (<5mm). Se le pautó tratamiento con dolquine 200 mg/día y prednisona a dosis bajas.

En 2020, la paciente describió episodios de Raynaud bifásico, sin úlceras o cambios en la piel. Xeroftalmia en tratamiento con gotas. Refirió también artromialgias inespecíficas en brazos y piernas, no localizadas claramente en articulaciones, sin clara artritis, con sensación inespecífica de debilidad generalizada. No presentaba lesiones eritematosas, y refirió tos habitualmente sin expectoración, con disnea de moderados-grandes esfuerzos. No presentaba fiebre y había ganado peso con el tratamiento con prednisona (que no había mejorado nada la sintomatología).

En la consulta de noviembre de 2021, refirió artralgias en miembros superiores (MMSS) e inferiores (MMII), y aumento del volumen en las manos. Persistía el fenómeno de Raynaud trifásico con el frío, también xerostomía, xeroftalmia ocasional y sequedad cutánea.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

2018

- Exploración física (EF): no artritis, fuerza proximal y distal conservada, no lesiones cutáneas, no pápulas de Gottron, no arañas vasculares, apertura oral conservada y buen pool salivar.
- Bioquímica normal. Creatinquinasa (CK): 63 U/L [26-140U/L].
- Hemograma normal.
- **Inmunología à ANA 1/640 patrón mixto centrómero (AC-3) / punteado fino denso citoplasmático (AC-19), anticuerpos anti-DNA negativo, anti-Ro60+ (40,00 U/ml ELia), anti-La negativos, anti-centrómtero+++ (240,00 U/ml ELia). Perfil miositis: anti-SRP+++ (91,7 UA) y anti-Ro52+++ (67,0 UA). Inmunofluorescencia indirecta sobre triple tejido (LKS): tinción mitocondrial atípica 1/1280. Perfil hepatopatía autoinmune: anticuerpos anti-M2-3E+++ (79,8 UA) y anti-gp210+++ (83,3 UA). Las unidades arbitrarias se calculan como unidades relativas referidas al control positivo. Inmunoglobulinas normales. Proteína C reactiva (PCR): 6,00 mg/L [0,00-5,00].**

2020

- EF: no lesiones cutáneas, no endurecimiento. Apertura oral conservada, no debilidad muscular proximal ni distal. No telangiectasias. Temblor en reposo en manos.
- CK: 69 U/L [26-140 U/L].
- **Inmunología: similar al anterior estudio.**
- Capilaroscopia: densidad capilar conservada. Capilares con dilataciones apicales, tortuosidades y algún sobrecruzamiento. No megacapilares, hemorragias ni áreas avasculares.
- TC torácico: imagen nodular en LII segmento posterior, indeterminada de 5x8 mm. discreta opacidad en vidrio deslustrado de aspecto residual en localización paravertebral de LID.

2021

- EF: no telangiectasias. Dudosos “puffy fingers” (dedos hinchados). Fuerza 5/5 en MMSS y MMII.
- CK: 68 U/L [26-140 U/L].
- **Inmunología: similar al estudio anterior.**

2022

- CK: 58 U/L [26-140 U/L].
- **Inmunología: similar al anterior estudio. La especificidad de los anticuerpos anti-SRP fueron confirmados mediante inmunoprecipitación de RNA (IP) por el Servicio de Inmunología del Hospital de la**

Santa Creu i Sant Pau (Barcelona).

- Capilaroscopia: se aprecian megacapilares y algunas hemorragias, no áreas avasculares. Patrón precoz de esclerosis sistémica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Esclerosis Sistémica.
- Miopatía Necrotizante inmuno-mediada.
- Síndrome de Sjögren.

JUICIO CLÍNICO

Esclerosis Sistémica ACA+ (ac. anti-centrómero) y síndrome de Sjögren secundario. Colangitis Biliar Primaria M2+. Ac. anti-SRP+ sin signos de miopatía inflamatoria.

COMENTARIO FINAL

La esclerosis sistémica (ES) y las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son ejemplos de enfermedades heterogéneas en las que los autoanticuerpos pueden utilizarse en la práctica diaria como biomarcadores de fenotipos clínicos (1-2), con utilidad diagnóstica y pronóstica. Además, existen autoanticuerpos muy prevalentes, como el anti-Ro52, que coexisten frecuentemente con los ac. anti-sintetasas en las MII, o con los ac. característicos de la ES, e incluso con los ac. marcadores de hepatopatías autoinmunes, añadiendo en todos ellos un matiz de mayor severidad al cuadro clínico (3).

En el caso presentado, la paciente había sido diagnosticada de cirrosis biliar primaria con anticuerpos anti-mitochondriales (M2-3E) positivos, presentando también anticuerpos anti-centrómero positivos (CENP-B), desarrollando tardíamente episodios de Raynaud, con estudio capilaroscópico patológico y cumpliendo los criterios diagnósticos para ES. El estudio del suero también resultó en la detección de ac. anti-Ro60 y anti-Ro52, que junto con un test de Schirmer patológico fue compatible con un síndrome de Sjögren asociado a su patología de base.

La ES es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por fibrosis afectando principalmente a la piel y a los vasos sanguíneos, también se puede observar afectación pulmonar o del tracto gastrointestinal (4). La ES es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de varios autoanticuerpos, siendo los anticuerpos anti-centrómero marcadores de esclerosis sistémica limitada y de mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar (1).

Por otro lado, las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunes caracterizadas por afectación muscular esquelética y de varios órganos sistémicos (piel, pulmón, corazón y articulaciones) (5). Las MII se pueden subcategorizar en polimiositis (PM), dermatomiositis (DM), miositis por cuerpos de inclusión y miopatía necrotizante inmuno-mediada (IMNM; del inglés *immune-mediated necrotizing myopathy*) (5). Existen anticuerpos dirigidos contra estructuras celulares que se encuentran casi exclusivamente en pacientes con PM/DM, denominándose como anticuerpos específicos de miositis (MSA; de inglés *myositis-spe-*

cific antibodies). Los MSA nos ayudan a definir subgrupos de pacientes con características clínicas homogéneas, determinar su pronóstico, y son útiles para identificar a pacientes con riesgo de enfermedad intersticial pulmonar o de miopatía necrotizante (5).

Los anticuerpos anti-SRP se dirigen contra partículas de reconocimiento de señal y se asocian principalmente con IMNM (presentes en el 70-100% de pacientes con MII anti-SRP+), siendo uno de los criterios diagnósticos (5). La IMNM resulta en una debilidad muscular proximal, con rápida atrofia muscular, elevación del nivel de creatina quinasa sérica y necrosis de fibras musculares con signos de regeneración en la biopsia muscular (6).

Sin embargo, cada vez existe más bibliografía referente a la presencia de anticuerpos anti-SRP en pacientes sin el fenotipo clínico asociado (6-7). Durante el seguimiento realizado a la paciente, en ningún momento debutó con clínica asociada a miopatía inflamatoria, sin objetivarse debilidad muscular, pérdida de fuerza, disfagia o elevación de creatina quinasa sérica. Además, las pruebas de función respiratoria fueron normales y los ecocardiogramas no demostraron signos de hipertensión pulmonar. En este caso, la detección de un título elevado de anticuerpos anti-SRP por inmunofluorescencia indirecta (IFI) (**Figura 1A**) e Inmunoblot (**Figura 2A**), cuyos títulos se mantuvieron estables en el tiempo, no se asoció al desarrollo de IMNM. Al tratarse de una paciente con varias enfermedades de etiología autoinmune y autoanticuerpos, nos llevó a explorar la posibilidad de que la determinación de ac. anti-SRP se tratara de un falso positivo. Esto fue descartado mediante la realización de técnicas de inmunoprecipitación y western-blot, que confirmaron la especificidad de los anticuerpos anti-SRP.

Aunque los ac. anti-SRP siguen siendo específicos de MII, ocasionalmente se detectan en pacientes con otros síndromes autoinmunes en ausencia de miopatía, tales como artritis reumatoide, ES, lupus eritematoso, síndrome de Sjögren o hepatitis autoinmune (6-7). El caso presentado pone de manifiesto la heterogeneidad clínica e histopatológica presente en los pacientes con anticuerpos anti-SRP, pero que obliga a un seguimiento clínico de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Didier K, Bolko L, Giusti D, et al. (2018). Auto-antibodies associated with connective tissue diseases: what meaning for clinicians? *Front. Immunol.* **9**: 541.
2. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, et al. (2018). Development of a new classification system for idiopathic inflammatory myopathies based on clinical manifestations and myositis-specific auto-antibodies. *JAMA Neurol.* **75**: 1528–37.
3. Chan EKL. (2022). Anti-Ro52 Autoantibody Is Common in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases and Correlating with Worse Outcome when Associated with interstitial lung disease in Systemic Sclerosis and Autoimmune Myositis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*
4. Denton C.P. y Khanna D. (2017). Systemic sclerosis. *Lancet.* **390(10103)**: 1685-1699.
5. Nakashima R. (2018). Clinical significance of myositis-specific autoantibodies. *Immunol. Med.* **41(3)**: 103-112.
6. Picard C, et al. (2016). Heterogeneous clinical spectrum of anti-SRP myositis and importance of the methods of detection of anti-SRP autoantibodies: a multicentric study. *Immunol. Res.* **64(3)**: 677-86.
7. Rodríguez-Muguruza Set al. (2016). Anti-SRP auto-antibodies are not specific for myositis: Report of 8 cases. *Joint Bone Spine.* **84(1)**: 103-105.

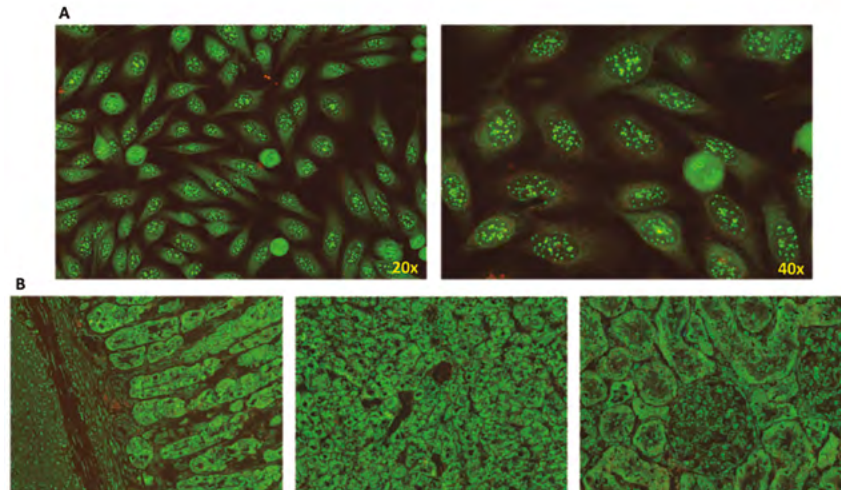


Figura 1. Cribado de anticuerpos anti-centrómero, anti-SRP y anti-mitocondriales por inmunofluorescencia indirecta. A. Inmunofluorescencia indirecta sobre células HEp-2 que muestra un patrón granular fino citoplasmático (AC-19) junto con un patrón nuclear tipo centrómero (AC-3) asociado. **B.** Inmunofluorescencia indirecta sobre triple tejido (LKS) en la que se observa una tinción mitocondrial atípica a título alto.

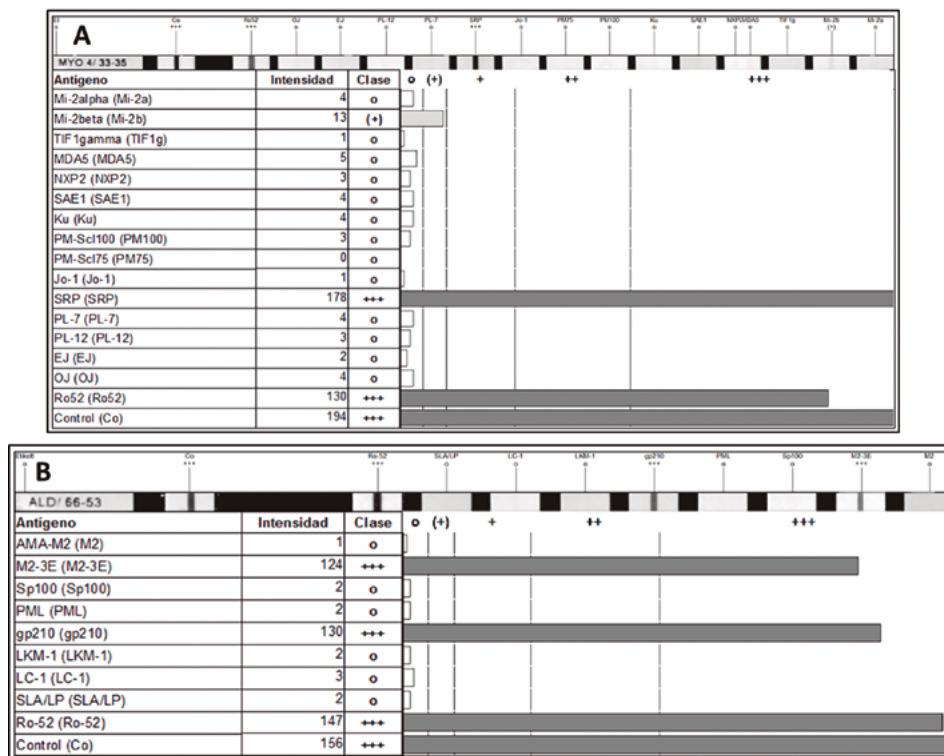


Figura 2. Detección de anticuerpos anti-SRP, anti-Ro52 y anti-mitocondriales por técnicas antígeno-específicas. A. Resultado del estudio por Inmunoblot “Myositis Antigen Profile 16 IgG” (Euroimmun), en la que se observa la positividad para anticuerpos anti-SRP de 91,7 UA y la positividad de anticuerpos anti-Ro52 de 67,0 UA. **B.** Resultado del estudio por Inmunoblot “Autoimmune Liver Diseases” (Euroimmun), en la que se observa la positividad para anticuerpos anti-M2-3E de 79,8 UA y anti-gp210 de 83,3 UA. Las unidades arbitrarias (UA) se calcularon como unidades relativas referidas al control positivo.

34.- Nº 58

ANTICUERPOS ANTI CASPR2 EN PACIENTE CON POLINEUROPATÍA SENSITIVA LEVE

Bernardo Serrano, Raquel ¹, Costa Anzola, Antonio², Álvarez Romero, Paula ³, Aguado Álvarez, Rocío ⁴, Limia Pérez, Laura ⁵, Jurado Roger, Aurora ⁶

1 Grado en Biología, BIR-1 Inmunología, UGC Alergia e Inmunología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

2 Licenciado en Medicina, MIR-2 Inmunología, UGC Alergia e Inmunología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

3 Grado en Bioquímica BIR-4 Inmunología, Alergia e Inmunología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

4 Doctora en Biología, Especialista en Inmunología, UGC Alergia e Inmunología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

5 Licenciada en Medicina y, Especialista en Medicina Interna, UGC Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

6 Doctora en Medicina y Cirugía, Especialista en Inmunología, UGC Alergia e Inmunología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Autor de Correspondencia: Aurora Jurado Roger aurora.jurado.sspa@juntadeandalucia.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se describe el caso de un varón de 67 años que fue derivado para estudio de polineuropatía sensitiva. El paciente presentaba antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento, mononucleosis infecciosa hace 30 años, hematuria hace años con realización de cistoscopia normal (en contexto de ITU hemorrágica) y elevación del PSA por hiperplasia benigna de próstata (HBP) y adenoma adrenal izquierdo. Entre los hábitos tóxicos figuraba el consumo etílico moderado hasta hace 2-3 años. Igualmente, había recibido la vacunación COVID completa con AstraZeneca.

En marzo de 2020 comenzó con dolor tipo ‘‘quemazón y compresión’’ bilateral y simétrico, que también afectaba a manos en menor magnitud y que se manifestaba con la marcha (no en bipedestación), que le impedía dormir, con mala respuesta a analgesia de primer escalón (paracetamol y metamizol) y que calmaba con el frío. No presentaba claudicación intermitente. Tampoco presentaba úlceras ni lesiones isquémicas ni cambios en la coloración de manos ni pies. No tenía dolor ni inflamación articular, ni lumbalgia ni dorsalgia. No presentaba síndrome constitucional. Ante este cuadro, se consultó con Reumatología para la realización de electromiograma (EMG) y con Neurología para la realización de electroneurograma (ENG).

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la exploración, destacaba la presencia de esplenomegalia. Los miembros inferiores no tenían edemas ni signos

de trombosis venosa profunda. En la exploración neurológica presentaba una puntuación de 15 en escala de Glasgow; el habla era normal; Romberg negativo y la marcha en tándem normal; no presentaba ataxia de miembros superiores ni apraxia del vestido ni la marcha; los pares craneales eran normales, así como la campimetría por confrontación; no presentaba nistagmo; fuerza conservada; reflejo osteotendinoso de miembros inferiores (MMII) disminuido: sensibilidad vibratoria no explorada. En el ENG que aportó procedente de centro privado se detectó una polineuropatía sensitiva desmielinizante de MMII de intensidad leve. En la tomografía computerizada de tórax, abdomen y pelvis (TC-TAP) no se apreciaron neoplasias, pero sí un nódulo suprarrenal izquierdo (adenoma) sin cambios con respecto a TC-TAP previo. Además, se observó aumento de tamaño de la próstata. Se solicitó una resonancia magnética (RM) que no pudo realizarse por claustrofobia. En el análisis de laboratorio, destacaban unos niveles de PSA altos (6,83 ng/mL; [<4 ng/mL]).

En la revisión de octubre de 2021, se consideró oportuno completar el estudio de polineuropatía periférica desmielinizante para descartar enfermedad autoinmune sistémica (EAS), crioglobulinemia, amiloidosis secundaria o enfermedad paraneoplásica, a pesar de considerarse poco probable por ausencia de clínica acompañante. Se solicitó autoinmunidad, estudio del complemento, crioglobulinas, serología infecciosa, inmunoglobulinas y proteinograma con inmunofijación, siendo todos los resultados normales excepto anticuerpos (IgG) anti Caspr2 positivos a título $>1/100$ [$>1/10$ positivo] en suero (**Figura 1**), anticuerpos anti gangliósidos GM1 (27 UA [<10 UA]), GM2 (25 UA [<10 UA]), GM3 (15 UA [<10 UA]), y anticuerpos anti cardiolipina IgG débilmente positivos (11 GPL/mL; [<10 GPL/mL]). Los marcadores tumorales no presentaban alteraciones excepto un nivel PSA que persistentemente elevado (PSA: 7.25 ng/mL; [<4 ng/mL]; PSA (libre): 1,40 ng/mL; [$<1,00$ ng/mL]; PSA (fracción libre): 19,3%; [20-100%]). Los anticuerpos onconeuronales intracelulares fueron negativos.

En noviembre de 2021 se solicitó TC de cuello y TC-TAP con contraste para descartar timoma u otra neoplasia oculta. Se solicitó, además, una RM craneal y EMG/ENG para valorar miotonía y una tomografía por emisión de positrones (PET-TC) para búsqueda de neoplasia sólida. En PET-TC no se encontraron hallazgos patológicos y en la resonancia cerebral no se objetivaron alteraciones de intensidad de señal que sugiriesen encefalitis límbica. Se identificaron numerosas lesiones puntiformes hiperintensas en secuencias T2-FLAIR en sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, de origen isquémico crónico, así como focos de microsangrados antiguos en el tálamo izquierdo y corona radiada derecha, sin otros hallazgos significativos.

En analítica de enero de 2022 seguían destacando niveles de PSA elevados (PSA: 5,52 ng/mL; [<4 ng/mL]; PSA (libre): 1,58 ng/mL; [$<1,00$];) y PSA (fracción libre) dentro de la normalidad (23,2% [20-100%]).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Polineuropatía sensitiva periférica desmielinizante con anticuerpos anti CASPR2 positivos a título alto con o sin neoplasia asociada.

Polineuropatía sensitiva secundaria a déficit de Vitamina B6, DM o enolismo.

Cuadro sensitivo de origen psicógeno o cuadro psiquiátrico.

JUICIO CLÍNICO

El paciente presentaba un cuadro clínico compatible con polineuropatía periférica por anticuerpos anti CASPR2, que, ante la ausencia de cuadro clínico completo y neoplasia asociada en el momento actual, el servicio de Neurología calificó de significado incierto. No había empeoramiento clínico ni en la exploración funcional (ENG seriados) ni datos de encefalitis límbica en RM craneal.

Plan de actuación: Ante este cuadro de estabilidad clínica y en ENG, no pareció justificado en este momento el tratamiento con Igs vs rituximab ni la punción lumbar para anticuerpos en LCR. Se descartó polineuropatía sensitiva secundaria a déficit de Vitamina B6 por ser los niveles normales en el momento de primera revisión.

Aunque no había evidencia de neoplasia en el momento actual, se citó al paciente en 6 meses para repetir CASPR2 y vigilancia de neoplasias.

COMENTARIO FINAL

La proteína 2 asociada a contactina (CASPR2) es una proteína axonal transmembrana que se une a la Contactina 2. Colabora en la organización del canal de potasio Kv1 en la región yuxtaparanodal donde parece participar en el correcto funcionamiento de los axones mielinizados y también se encuentra presente en el hipocampo y el cerebelo [1].

Los anticuerpos anti gangliósidos son inespecíficos y pueden encontrarse en múltiples polineuropatías, razón por la cual no es infrecuente su presencia en pacientes que han sufrido polirradiculopatía, y se han descrito asociados a anticuerpos anti CASPR1, anti NF155 o anti CNTN1 [2], pero hasta la fecha no asociados a anti CASPR2. No obstante, los anti CASPR2 sí se han encontrado en síndrome de Guillain-Barré en ausencia de anti gangliósidos [3].

Los anti CASPR2 se asocian a encefalitis. Otros síntomas que se presentan al principio de la enfermedad incluyen epilepsia y trastornos cognitivos, dolor neuropático, e hiperexcitabilidad del nervio periférico o neuromiotonía. Además, a lo largo del desarrollo de la enfermedad pueden darse episodios de epilepsia, amnesia, trastornos del comportamiento, insomnio, alucinaciones y cambios de humor y trastornos cognitivos. Es también característica la disfunción autonómica mediante hiperhidrosis, taquicardia, pérdida de peso, retención e hipotensión ortostática. Por último, tanto al principio como durante el desarrollo de la enfermedad puede producirse síndrome cerebelar [4].

La neuromiotonía, la encefalopatía, los trastornos del sueño y la disfunción autonómica conforman el Síndrome de Morvan. El 50% de los pacientes con anti CASPR2 y Morvan presenta un timoma asociado. Los pacientes con anti CASPR2 también pueden presentar los síntomas de manera aislada [5]. Este último escenario podría ser el caso del paciente en cuestión, si bien también podría plantearse la idea de un Síndrome de Morvan emergente que aún no ha desarrollado todas las características.

Por otro lado, aunque el timoma es la neoplasia que con más frecuencia se asocia a los anti CASPR2, también se han descrito casos de adenocarcinoma de próstata [4]. Teniendo en cuenta que los anticuerpos anti CASPR2 deben considerarse como de riesgo intermedio para el desarrollo de cáncer cuando se asocian al síndrome de Morvan [6] y que el paciente podría llegar a desarrollar este síndrome, su seguimiento es crucial para evitar el empeoramiento de, por un lado, los síntomas relacionados con el Síndrome de Morvan y, por otro, la progresión de la hiperplasia benigna de próstata a adenocarcinoma de próstata.

No obstante, esta asociación entre anti CASPR2 y carcinoma de próstata ha de interpretarse con cautela debido a la alta prevalencia del cáncer prostático en varones por encima de 60 años [7].

BIBLIOGRAFÍA

1. Montojo, MT et al. (2015). “Espectro clínico y valor diagnóstico de los anticuerpos contra el complejo proteico asociado a canales de potasio.” *Neurología*, **30**: 295-301.
2. Liberatore G et al. (2022) “Frequency and clinical correlates of anti-nerve antibodies in a large population of CIDP patients included in the Italian database”. *Neurol Sci*; **43**: 3939-3947.
3. Rosch RE et al. (2014) “Guillain-Barré syndrome associated with CASPR2 antibodies: two paediatric cases.” *J Peripher Nerv Syst*. **19**: 246-9.
4. Boyko, M. et al. (2020). Systematic review of the clinical spectrum of CASPR2 antibody syndrome. *Journal of Neurology*, **267**: 1137-1146.
5. Seery, N. et al. (2022). “Contemporary advances in antibody-mediated encephalitis: anti-LGI1 and anti-Caspr2 antibody (Ab)-mediated encephalitides.” *Autoimmunity Reviews*, **21**: 103074.
6. Graus, F. et al., (2021). “Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes “. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, **8**.
7. Sousa, S. et al. (2017). “Caspr2 antibodies in a patient with prostate cancer: a cognitive deterioration with recurrent and paroxysmal gait ataxia and aphasia.” *Neurological Sciences* **38**: 2217-2219.

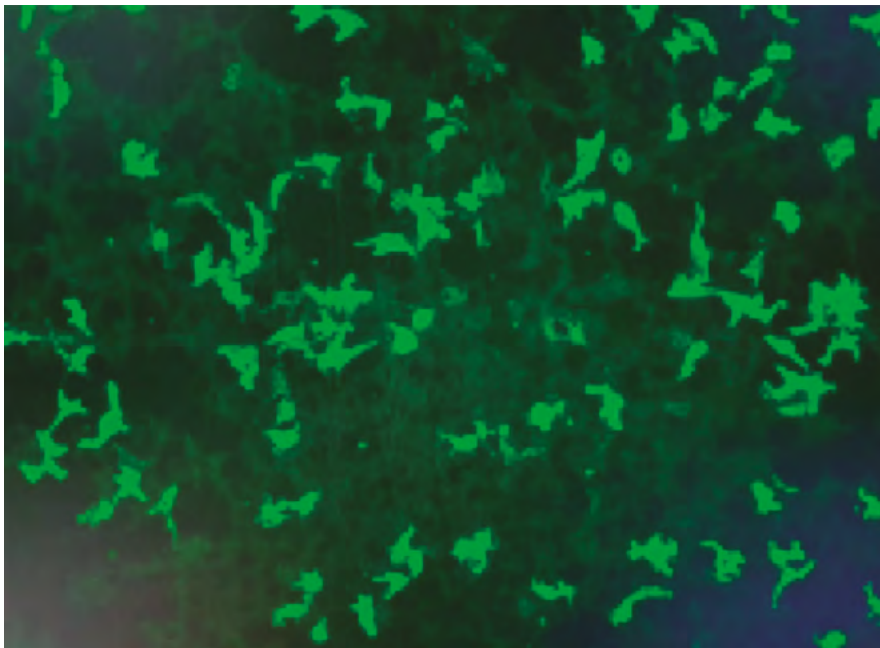


Figura 1. Anticuerpos Anti-Caspr2 positivos a título 1/100.

35.- Nº 60

DIAGNÓSTICO PRECOZ DE SÍNDROME ANTISINTETASA POR ANTICUERPOS ANTI-ISOLEUCIL tRNA SINTETASA (OJ) EN MUJER JOVEN

Ortiz Aljaro, Pilar¹; Morales García, Carmen²; Rodríguez Bayona, Beatriz³

1. Licenciada en Medicina. Residente de 4º año de Inmunología, UGC de Laboratorios Clínicos. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
2. Licenciada en Biotecnología. Residente de 2º año de Inmunología, UGC de Laboratorios Clínicos. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
3. Doctora en Biología. FEA de Inmunología, UGC de Laboratorios Clínicos. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Autor de correspondencia: Pilar Ortiz Aljaro (pili.ortiz.aljaro@gmail.com)

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 31 años de edad derivada al Servicio de Medicina Interna para valoración por sospecha de enfermedad autoinmune sistémica (EAS). En el mes previo, la paciente había sufrido una pérdida fetal del tercer trimestre por múltiples infartos placentarios, sin antecedentes de otros abortos y habiendo gestado un embarazo a término sin complicaciones. Dos semanas después comenzó con artralgias en manos y rodillas asociadas a rigidez matutina y tumefacción, fenómeno de Raynaud en los dedos de la mano derecha, astenia y sensación de falta de aire a esfuerzos moderados. Progresivamente refirió la aparición de mialgias generalizadas y sensación febril vespertina. No refería fotosensibilidad, aftas orales, xerostomía, xeroftalmia ni episodios trombóticos previos. Como antecedentes personales presentaba cefalea tensional crónica. Como antecedentes familiares destacaban una tía paterna con lupus eritematoso sistémico y una tía materna con polimialgia reumática.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Al examen destacó ligero dolor en articulaciones interfalángicas proximales de forma asimétrica sin signos inflamatorios y discretas telangiectasias en la punta de los dedos. La fuerza y sensibilidad estaban conservadas en todas las extremidades. La ACR era normal sin ruidos patológicos. Resto sin hallazgos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Estudio hematimétrico y bioquímico

- Hemograma sin alteraciones de interés salvo discreta eosinofilia. Aspartato aminotransferasa (AST): 184,7 U/L [0,0-32,0]; alanina aminotransferasa (ALT): 130,4 U/L [5,0-32,0]; gamma glutamiltransferasa (GGT): 6 U/L [0-40]; fosfatasa alcalina: 45 U/L [33-98]; factor reumatoide, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) dentro de la normalidad.

Estudio de autoinmunidad

- Anticuerpos (Ac) anti-péptidos cíclicos citrulinados (CCP) negativos, Ac anti-cardiolipina IgM positivo débil (30 MPL/mL [<10]), anti-cardiolipina IgG, anti-beta2-glicoproteína IgG e IgM negativos (ELIA Thermofisher). Anticoagulante lúpico negativo.
- Ac anti-citoplasma de neutrófilos, anti-músculo liso, anti-LKM y antimitocondriales negativos (inmunofluorescencia indirecta, INOVA) negativos.
- Ac antinucleares (ANA) positivos con patrón citoplasmático granular denso fino (AC-19) a título 1/320 [VR: título $<1/80$] (Figura 1), cribado de especificidades antigénicas de enfermedad autoinmune sistémica (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, Jo-1, Ribosomal-P, mediante ELIA CTD Screen, Thermofisher) negativo.
- El patrón AC-19 en el contexto de un aumento de transaminasas motivó la ampliación desde el Laboratorio de Autoinmunidad de enzimas asociadas a daño muscular, de las cuales destacan elevación de creatina cinasa (3524 U/L [0-170]) y de lactato deshidrogenasa (867 U/L [127-223]), y del estudio de especificidades antigénicas asociadas a miopatías inflamatorias mediante Line-blot (Autoimmune Inflammatory Myopathies 16 Ag, Euroimmun) que reveló fuerte positividad frente a OJ (isoleucil-tRNA sintetasa) (Figura 2). El resto de las especificidades estudiadas fueron negativas (Mi-2 α , Mi-2 β , TIF1 γ , MDA5, NXP2, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, SAE1 y Ro-52). Se informó el resultado al facultativo solicitante alertando de la alta asociación con afectación pulmonar intersticial en estos pacientes, lo quemotivó la ampliación de pruebas de imagen y de función respiratoria.

Pruebas de imagen

- Ecografía abdominal y ecocardiograma sin hallazgos relevantes.
- TC de tórax con contraste: patrón de afectación del intersticio pulmonar con reticulación de predominio periférico subpleural, con gradiente ápico-basal, relativamente simétrico y sin preservación subpleural. Bronquiectasias por tracción. Escasas áreas focales en vidrio deslustrado en campos medios, menos predominante que el patrón intersticial referido. No asocia panalización ni consolidación. Los hallazgos radiológicamente son compatibles con un patrón probable para neumonía intersticial usual vs neumonía intersticial no específica con fibrosis incipiente. No derrame pleural ni pericárdico.

Pruebas de función respiratoria

- Espirometría simple: FVC 2630 ml (72%), FEV1 2210 ml (70%), FEV1/FVC 84.13. Volúmenes: VR 94%, TLC 68%, VR/TLC 137%.
- Capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO): DLCO SB 54.8%, DLCO VA 86.7%.
- Conclusión: patrón restrictivo leve con disminución moderada de la difusión, que se corrige con el volumen alveolar.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La presentación clínica con poliartralgias, fenómeno de Raynaud y mialgias planteaba la necesidad del diagnóstico diferencial entre diferentes EAS.

Las poliartralgias asimétricas sin signos inflamatorios y con anticuerpos anti-CCP, factor reumatoide y reactantes de fase aguda (PCR y VSG) dentro de la normalidad descartaban el diagnóstico de AR.

La clínica asociada de poliartralgias, mialgias y la sensación disneica junto al aumento de enzimas musculares y a la detección de un patrón de ANA AC-19 con la identificación posterior de anticuerpos anti-OJ confirmó el diagnóstico de síndrome antisintetasa (ARS).

JUICIO CLÍNICO

Síndrome antisintetasa por anticuerpos anti-isoleucil tRNA sintetasa (OJ) con afectación articular, muscular y pulmonar.

COMENTARIO FINAL

El síndrome antisintetasa o ARS es una entidad incluida dentro del espectro de las miopatías inflamatorias inmunomediadas y se define por la triada de miositis, artritis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI), con manos de mecánico, fenómeno de Raynaud y fiebre de origen desconocido como manifestaciones acompañantes frecuentes. Los signos y síntomas pueden ser variables dependiendo del tipo de auto-Ac asociado. Se han descrito auto-Ac frente a 8 de las 20 sintetetas existentes y solo los Ac anti-histidil tRNA sintetasa (Jo1) se consideran en los criterios de clasificación actuales. Esto es debido a la baja prevalencia del resto de auto-Ac y a la dificultad para su detección por los métodos disponibles. En general, se considera que el ARS asociado a Ac antisintetasas distintos de Jo1 tienen peor pronóstico (1, 2). La isoleucil-tRNA sintetasa (OJ) forma parte de un complejo multienzimático formado por 9 sintetetas y 3 componentes no catalíticos. El método de elección para su detección es la inmunoprecipitación ya que los ensayos en línea comerciales disponibles tienen muy baja sensibilidad. El ARS asociado a anti-OJ tiene una baja prevalencia (<5% de los casos), el 90% de los pacientes presentan EPI y, en muchos casos, es la forma inicial de presentación. Son manifestaciones frecuentes la miositis, aunque se han descrito formas amiopáticas e hipomiopáticas, la fiebre y la artritis (manifestación descrita en el 50% de los casos siendo infrecuente como forma de presentación inicial). El fenómeno de Raynaud y las manos de mecánico no son hallazgos consistentes en la mayoría de los casos reportados (3, 4). En definitiva, a partir de los casos descritos en la literatura se puede concluir que los pacientes con ARS por Ac anti-OJ no suelen presentar el cuadro clínico completo que caracteriza al síndrome.

En el caso expuesto, la paciente no presentaba manos de mecánico, presentaba artralgias, pero no artritis evidente ni fiebre. Presentaba datos incipientes de afectación muscular con elevación de enzimas musculares y mialgias, pero con fuerza conservada, fenómeno de Raynaud y sensación disneica. La detección de Ac anti-OJ permitió orientar el diagnóstico de sospecha de ARS y motivó la búsqueda activa de EPI mediante pruebas de función respiratoria y de imagen y la instauración de tratamiento de forma precoz. Actualmente, la EPI se mantiene estabilizada sin progresión radiológica ni funcional, y la miopatía y las artralgias se han controlado con el tratamiento; en principio se inició tratamiento con prednisona (30 mg/día) en combinación con micofenolato de mofetilo (500 mg/12h) para

controlar el dolor articular y la afectación muscular. Progresivamente, se redujo la dosis de prednisona y se aumentó la de micofenolato de mofetilo y se complementó el tratamiento con un anti fibrótico (Nintendanib 150 mg cada 12 horas) con buena respuesta actual.

Este caso pone de manifiesto cómo desde el Laboratorio de Autoinmunidad se puede contribuir a la orientación diagnóstica precoz, a dirigir la búsqueda de posibles complicaciones, como es el caso de la EPI asociada e inicio de tratamiento precoz para evitar la evolución de las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahler M, Miller FW, Fritzler MJ. Idiopathic inflammatory myopathies and the antisynthetase syndrome: a comprehensive review. *Autoimmun Rev* 2014; 13:367–71.
2. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2018 Sep;77(9): e64]. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1955-1964.
3. Galindo-Feria AS, Notarnicola A, Lundberg IE, Horuluoglu B. Aminoacyl-tRNA Synthetases: On Anti-Synthetase Syndrome and Beyond. *Front Immunol*. 2022; 13:866087.
4. Vulsteke JB, Satoh M, Malyavantham K, Bossuyt X, De Langhe E, Mahler M. Anti-OJ autoantibodies: Rare or underdetected?. *Autoimmun Rev*. 2019;18(7):658-664.

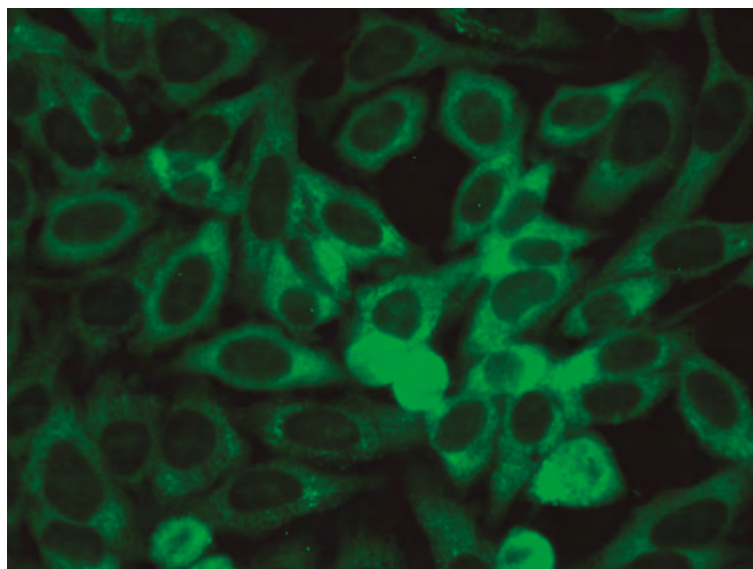


Figura 1: Patrón AC-19 sobre Células HEp-2 mediante inmunofluorescencia indirecta, INOVA.



Figura 2: Imagen de Line-blot de Miopatías Inflammatorias (Euroimmun) que muestra fuerte reactividad frente a OJ.

36.- Nº 61

ANTICUERPOS ANTI-SEPTINA-5 EN UN PACIENTE CON ATAXIA CEREBELOSA

Bolaños-Gómez, Jennifer¹; Ruiz-García, Raquel²; Herrero-San Martín, Alejandro³; Martínez-Hernández, Eugenia⁴; Sabater, Lidia⁵; Naranjo, Laura⁶.

1. *Licenciada en Medicina. Residente de primer año. Servicio de Inmunología, Centre Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clinic, Barcelona, España.*
2. *Doctora en Biomedicina, Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología, Centre Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clinic, Barcelona, España.*
3. *Licenciado en Medicina, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España.*
4. *Doctora en Medicina, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Clinic, Barcelona, España.*
5. *Doctora en Biología. Programa de Neuroinmunología, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España.*
6. *Graduada en Bioquímica, Especialista en Inmunología, Servicio de Inmunología, Centre Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clinic, Barcelona, España.*

Autora de correspondencia: Naranjo, Laura. Email: lanaranjo@clinic.cat

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 58 años, sin antecedentes personales de interés, que consulta en enero de 2021 en Urgencias del Hospital Universitario 12 de Octubre por cefalea frontal y cuadro subagudo de 1 mes de evolución de inestabilidad de la marcha, oscilopsia, vértigo y vómitos precedidos de náuseas. Se le realizó un TC de cráneo sin hallazgos relevantes. Posteriormente, ingresa en Neurología para estudio.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración neurológica:

El paciente estaba consciente, orientado y con lenguaje conservado. Presentaba nistagmo en todas las direcciones de la mirada (salvo en la supraversion), oscilopsia, vértigo y ataxia de la marcha, bipedestación con marcado aumento de la base de sustentación y apoyo sobre talones. No presentaba disimetría ni disartria.

Pruebas complementarias:

Análisis de sangre: Hemograma y bioquímica dentro de los límites normales. Serologías para VHB, VHC y VIH negativos. Anticuerpos antinucleares negativos. Anticuerpos onconeuronales negativos (inmunoblot).

Análisis de LCR (líquido cefalorraquídeo): proteínas 39 mg/dL [15-50], 13 células mononucleadas/mm³ [<5] (leve pleocitosis con predominio linfocitario). Sin presencia de células tumorales. Gram y cultivo de LCR negativos.

PCR para virus Varicela-Zoster, Herpes Simplex-1 y 2 negativos. VDRL negativo. Anticuerpos onconeuronales negativos (immunoblot).

Tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo sin contraste: normal.

Resonancia magnética (RM) de cráneo/cérvico-dorso-lumbar: normal.

Angio-RM cerebral: normal.

TAC-body: sin alteraciones significativas.

PET-TAC body: sin evidencia tumoral.

Electromiograma (EMG): normal.

Ecografía testicular: sin hallazgos patológicos significativos.

Marcadores tumorales: PSA, Alfa-FP, CEA, Ca 125, Ca 19.9, Beta HCG, CYFRA, Enolasa negativos.

Estudio de anticuerpos anti-neuronales (suero y LCR): anticuerpos de superficie neuronal negativos, evaluados mediante inmunohistoquímica (IHQ) indirecta sobre cerebro de rata. La determinación de anticuerpos intracelulares mediante IHQ indirecta sobre cerebelo de rata perfundido mostró un patrón compatible con la presencia de dichos anticuerpos (**Figura 1**). La presencia de IgG específica contra septina-5 en suero y LCR fue confirmada por western blot (con septina-5 recombinante) y mediante inmunofluorescencia indirecta sobre células HEK293 transfectadas con septina-5 humana.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

1. Degeneración cerebelosa paraneoplásica. Se realizaron diferentes estudios de imagen y marcadores tumorales en búsqueda de neoplasias que pudieran explicar el cuadro clínico, los cuales fueron negativos.
2. Cerebelitis post-infecciosa. Suelen estar asociadas a encefalitis y/o meningitis. Las pruebas microbiológicas realizadas fueron negativas.
3. Ataxia asociada a celiaquía. Paciente sin antecedentes personales, ni sospecha clínica de enfermedad celíaca.
4. Ataxia asociada a otras enfermedades autoinmunes no neurológicas. Paciente sin antecedentes ni clínica de enfermedades autoinmunes sistémicas. Búsqueda de anticuerpos relacionados con enfermedades autoinmunes sistémicas negativa.
5. Ataxia asociada a anticuerpos de superficie neuronal. La búsqueda de anticuerpos dirigidos frente a antígenos de superficie neuronal fue negativa. Estos anticuerpos se asocian mayoritariamente a encefalitis.
6. Ataxia genética: paciente sin antecedentes familiares de ataxia, No se realizaron estudios en búsqueda de estas entidades (poco probable por la rápida instauración).

JUICIO CLÍNICO

Ataxia cerebelosa asociada a anticuerpos anti-septina-5.

COMENTARIO FINAL

Las septinas son una familia de 13 proteínas de unión a guanosina trifosfato (GTP), pertenecientes al citoesqueleto y con diversas funciones. Fueron identificadas por primera vez en 1975, en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, como proteínas importantes en el proceso de gemación, estando localizadas en el septo que divide a la célula en dos durante la división celular (de ahí su nombre).¹

Hasta el momento, se han identificado 13 genes codificantes de septina, encontrándose una alta expresión de septina-3, 4 y 5 en el tejido cerebral.² Se ha observado que las septinas interactúan con el complejo SNARE y otras proteínas involucradas en la exocitosis de vesículas y liberación de neurotransmisores.³ También juegan un papel importante en el mantenimiento de la estabilidad y ramificación dendrítica⁴. Se ha observado una relación significativa entre la disminución de los niveles de septina-5 y de la longitud de los axones en neuronas hipocampales.⁵

En 2018, Honorat *JA et al.*, publicaron por primera vez una serie de 6 pacientes con una forma de ataxia cerebelosa autoinmune en la que se detectó la presencia de anticuerpos anti-septina-5, tanto en suero como en LCR. La edad media de la cohorte fue de 59 años, y todos habían debutado con cuadro subagudo de ataxia cerebelosa con síntomas de oscilopsia o vértigo. En todos ellos, se encontró un patrón de tinción idéntico de las regiones sinápticas del cerebro y cerebelo de ratón. El antígeno fue identificado por inmunoprecipitación y análisis de espectrometría de masas, confirmándose posteriormente su presencia en las muestras de los pacientes mediante western blot e inmunofluorescencia indirecta sobre células HEK293 transfectadas (ensayos celulares). En ninguno de los 6 pacientes se detectó la presencia de cáncer. En la mayoría mejoró su sintomatología, uno espontáneamente y resto tras la administración de corticoides, inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis. Un paciente falleció a los 6 meses del diagnóstico. Por lo anterior, los autores concluyeron que la presencia de anticuerpos anti septina-5 representa un biomarcador para esta forma rápidamente progresiva de ataxia cerebelosa autoinmune.⁶

Presentamos el caso de un paciente con clínica de ataxia cerebelosa subaguda y anticuerpos anti-septina-5. Presentó una mínima mejoría después de ser tratado con corticoides, inmunoglobulinas intravenosas, ciclofosfamida y rituximab.⁷

BIBLIOGRAFÍA

1. Glomb O, et al. Septin Organization and Functions in Budding Yeast. *Front Cell Dev Biol.* **4**, 123 (2016).
2. Zuvanov L, et al. A blueprint of septin expression in human tissues. *Funct Integr Genomics.* **19**, 787-797 (2019).
3. Tokhtaeva E, et al. Septin dynamics are essential for exocytosis. *J Biol Chem.* **290**, 5280-5297 (2015).
4. Mostowy S, et al. Septins: the fourth component of the cytoskeleton. *Nat Rev Mol Cell Biol.* **13**, 183-194 (2012).
5. Tsang CW, et al. Characterization of presynaptic septin complexes in mammalian hippocampal neurons. *Biol Chem.* **392**, 739-749 (2011).
6. Honorat JA, et al. Autoimmune septin-5 cerebellar ataxia. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* **5**, 5 (2018).
7. Herrero San Martin A, et al. Autoimmune Septin-5 Disease Presenting as Spinocerebellar Ataxia and Nystagmus. *Neurology.* **97**, 291-292 (2021).

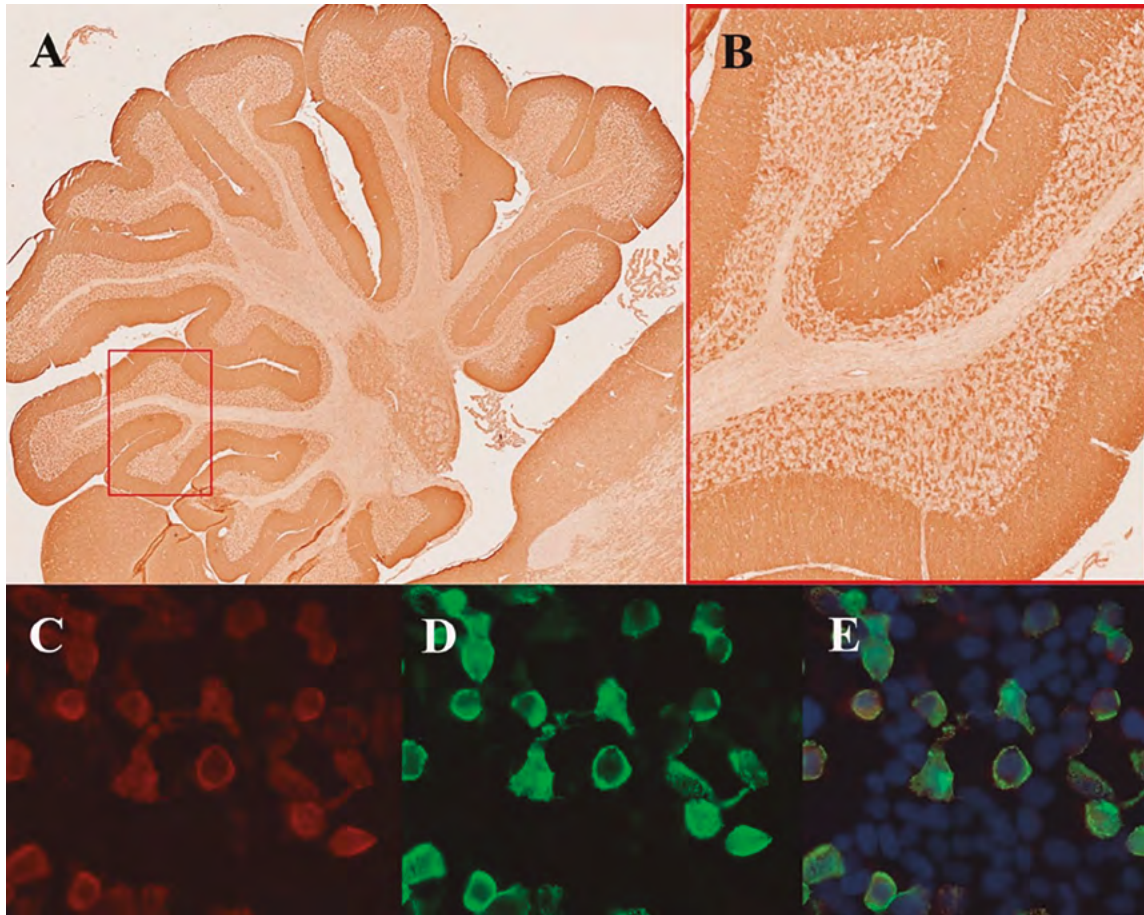


Figura 1. (A, B) La inmunohistoquímica indirecta sobre cerebelo de rata muestra una tinción intensa de la capa granular y molecular. La positividad para anticuerpos anti-Septina-5 se confirmaron mediante inmunofluorescencia indirecta sobre células HEK293 transfectadas con el clon Septin5 humano (RC206831, Origine): (C) la fluorescencia roja muestra tinción del LCR del paciente; (D) la fluorescencia verde indica tinción del antígeno Septina5 mediante un anticuerpo comercial (control de transfección); (E) reactividad combinada del anticuerpo comercial y del paciente (amarillo), con los núcleos celulares teñidos con DAPI (azul).

37.- N° 62

ESCLEROSIS SISTÉMICA CON ANTICUERPOS FRENTE A FIBRILARINA

Laura Suárez Garzón¹, Juan Francisco Gutiérrez Bautista², Irene Díaz Alberola³, Laura Jáimez Gámiz⁴.

1. *Graduada en Farmacia. Residente de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.*

2. *Licenciado en Bioquímica. Facultativo Especialista de Inmunología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.*

3. *Graduada en Biomedicina Básica y Experimental. Residente de Inmunología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.*

4. *Doctora en Medicina. Facultativa Especialista de Inmunología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.*

Autor de correspondencia: Juan Francisco Gutiérrez Bautista. Correo: juanfrety@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 36 años de origen senegalés, de etnia Maasai, que acude a Urgencias por dolor epigástrico continuo muy intenso de 24 horas de evolución que inició de forma súbita sin relación a ingesta o esfuerzos, diarrea con heces negruzcas y pérdida de peso moderada (6-7 kg) en los últimos meses. Durante su ingreso, sufre además una crisis de hipertensión arterial (HTA) hasta 220/110, con diferencia de 40 mmHg de presión arterial sistólica (PAS) en miembros inferiores. Se descarta disección aórtica por angioTC y se instaura tratamiento con labetalol, que permite conseguir presión arterial (PA) en torno 170/100 mmHg. En marzo de 2021 fue ingresado por cuadro similar de fuerte dolor epigástrico y diarrea negruzca autolimitada. Sufrió otras tres crisis de dolor epigástrico que requirieron ingreso hospitalario en distintos hospitales, de los cuales se fue de alta sin diagnóstico. En enero de 2021 ingresó en cardiología por infarto agudo de miocardio sin enfermedad coronaria aterosclerótica obstructiva, con ventrículo izquierdo en el límite superior de la normalidad, hipertrofia excéntrica, fracción de eyección en límite inferior (53%), trabeculación apical sin criterios patológicos de no compactación y alteraciones segmentarias inferolaterales. Tiene hipertensión arterial, vitíligo de comienzo a los 33 años, sin respuesta a tacrolimus tópico, gonalgia derecha de 2 años de evolución por meniscopatia, síndrome del túnel carpiano, poliserositis con miopericarditis y ascitis. No visita su país desde 2019, vive en entorno urbano, no contacto con animales domésticos o salvajes y sin relaciones sexuales de riesgo.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración física: Regular estado general, consciente, postrado, normoperfundido. No fiebre o sensación distérmica, aunque previo a su ingreso refiere sensación distérmica. Abdomen muy doloroso a la palpación localizado en epigástrico, continuo y no irradiado, Carnett positivo. Lesiones cutáneas hipopigmentadas con distribución tipo “manchas de leopardo” en cabeza, tórax, miembros superiores y piernas. No edemas. Presencia de calcinosis en tercer dedo de ambas manos. No artritis o artralgiás. Adenopatías cervicales, en región yugular y triángulo posterior izquierdas, levemente dolorosas. Tras la crisis hipertensiva sufrida al ingreso y el tratamiento, mantiene PA 177/102 mmHg, frecuencia cardíaca de 100 lpm, saturación de oxígeno al 99%, no disnea ni ortopnea, taquipnea a 30 rpm.

Tacto rectal negativo para melenas.

Hemograma: Hemoglobina: 11.8g/dl [11-17]; Hematocrito: 32.7% [30-50]; Volumen corpuscular medio (VCM): 81.3 fL [80-100]; Leucocitos: 15.6 x 10³/ml [3.5-10.5]; Neutrófilos: 12.29 x 10³/ml [1.5-7.7]; Linfocitos: 1 x 10³/ml [1.1-4.5]; Plaquetas: 71 x 10³/ml [120-450].

Coombs directo: negativo.

Frotis Sangre Periférica (FSP): Anemia normocítica severa con importante anisopoiquilocitosis y ortocromía con presencia de punteado basófilo en algunos eritrocitos. Se evidencian un 9% de eritroblastos, presencia de drepanocitos (6-7%) y esquistocitos 4%.

Despistaje de hemoglobinopatías: HbA2 3.2%, Hb F 0.6%, HbS 25.7%. Presencia de rasgo falciforme.

Bioquímica: Creatinina: 3.28 mg/dL [0.67-1.17]; TSH: 10.46 mUI/mL [0.34-5.10]; T4 libre: 1.03 ng/dL [0.5-1.5]; Lactato Deshidrogenasa (LDH): 608 U/L [0-248]; Bilirrubina directa: 0.63 mg/dL [0.00-0.50]; Bilirrubina indirecta (BI): 1.47 mg/dL [0.00-0.75].

Proteínas específicas: Factor reumatoide: 5 UI/mL [1.4-14]; Homocisteína: 16.1 mmol/L [12-15]; Complemento C3: 82.1 mg/dL [90-180]; Complemento C4: 17.4 mg/dL [10-40]; Proteína C reactiva: 153.8 mg/dL [0-5]; Procalcitonina: 4.59 ng/dL [0.02-0.50]; Troponina I: 113.6 ng/L [2.0-34.2].

Microbiología: Serología negativa para Hepatitis B, C, VIH, Parvovirus B19, Virus de Epstein-Barr, Citomegalovirus. Anticuerpos treponémicos negativos. Toxina Shiga negativa.

Autoinmunidad: Anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea: 242.8 UI/mL [0-10].

Mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células Hep2 (EUROIMMUN) se detectaron anticuerpos anti-nucleares (ANA) a título alto (>1/1280) con un patrón nucleolar AC-9. Mediante DOT-BLOT (EUROIMMUN) se filieron dichos anticuerpos, detectándose anticuerpos frente a U3-RNP (Fibrilarina) (**Figura 1**).

Capilaroscopia: resultado sugerente de patrón activo con pérdida vascular generalizada.

PET-TAC: descarta afectación respiratoria.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre los diagnósticos diferenciales que se valoraron se incluyen:

- Microangiopatía trombótica por la presencia de anemia hemolítica no inmunomediada, trombocitopenia, hipertensión severa, fallo renal agudo con empeoramiento progresivo. Se descarta por negatividad de ADAMTS-13 y toxina Shiga, entre otros datos concluyentes.
- Hemoglobinopatía con posible rasgo drepanocítico-talasémico.
- Proceso infeccioso o neoplásico, descartado con pruebas microbiológicas y de imagen.
- Enfermedad autoinmune sistémica, principalmente Lupus Eritematoso Sistémico (LES) al sumar criterios de la clasificación de la SLICC 2012: anemia, trombopenia, descenso complemento, miopericarditis, afectación articular, ANA positivos. Sin embargo, la clínica y el patrón nucleolar intenso observados en la IFI de ANA (**Figura 1**) orientó el diagnóstico hacia esclerosis sistémica y se amplió la batería de pruebas dirigida hacia esa patología.

JUICIO CLÍNICO

Esclerosis Sistémica difusa con afectación renal (crisis renal esclerodérmica con microangiopatía trombótica conducentes a situación de insuficiencia renal grave-predialisis) y cardíaca (miopericarditis y derrame pericárdico), sin afectación respiratoria y con presencia de anticuerpos anti-U3-RNP.

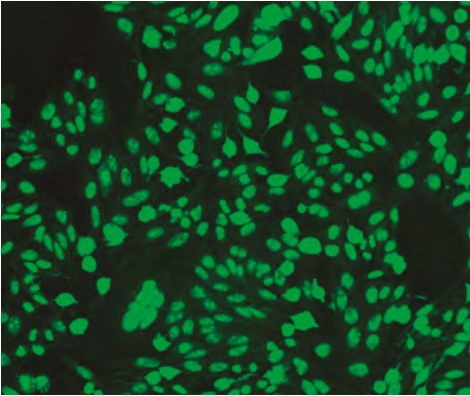
COMENTARIO FINAL

La Esclerosis Sistémica (SSc) es una enfermedad crónica multisistémica caracterizada por una disfunción vascular generalizada y una fibrosis progresiva de la piel y los órganos internos. Se trata de una enfermedad heterogénea, que se refleja en una amplia gama de afectación de órganos, gravedad de la enfermedad y distintas respuestas al tratamiento (1). Los casos de SSc generalmente se pueden clasificar en dos principales subgrupos en función de la extensión de la piel afectada; aquellos con afectación proximal se clasifican como SSc cutánea difusa, mientras que aquellos con afectación restringida que afecta a las extremidades distales como codos o rodillas, con o sin afectación de la cara y el cuello, se clasifican como SSc cutánea limitada (1). En la SSc se pueden observar manifestaciones cutáneas, musculoesqueléticas, gastrointestinales, pulmonares, cardíacas, neuromusculares, genitourinarias y vasculares (1). La mayor parte de los pacientes son mujeres, siendo estas las que presentan enfermedad más limitada, con inicio más temprano. Los hombres tienen mayor riesgo de enfermedad difusa, enfermedad pulmonar intersticial más grave y mayores complicaciones cardiovasculares. Además, los hombres con descendencia africana presentan mayor incidencia de SSc y enfermedad más severa (2). La prueba de ANA es positiva en aproximadamente el 95% de los pacientes. Los principales antígenos frente a los que van dirigidos los anticuerpos son: Topoisomerasa I (Scl-70), centrómero, ARN polimerasa I, II y III, PM-Scl y U3-RNP (Fibrilarina) (3). Los anticuerpos anti-U3-RNP están considerados como unos de los anticuerpos más altamente específicos de SSc (4), especialmente con la SSc difusa y afectación muscular (4,5), y apareciendo con más frecuencia en hombres negros con enfermedad más severa y mal pronóstico (5). La presencia de anti-U3-RNP está relacionada con hipertensión arterial pulmonar, presencia de esclerodermia cardíaca, crisis renales y afectación intestinal severa (3,5).

BIBLIOGRAFÍA

1. Denton, Christopher P, and Dinesh Khanna. (2017). "Systemic Sclerosis." *The Lancet* 390(10103): 1685–99.
2. Steen, Virginia et al. (2012). "A Clinical and Serologic Comparison of African American and Caucasian Patients with Systemic Sclerosis." *Arthritis and rheumatism* 64(9): 2986–94.
3. Nihtyanova, Svetlana I, and Christopher P Denton. (2010). "Autoantibodies as Predictive Tools in Systemic Sclerosis." *Nature reviews. Rheumatology* 6(2): 112–16.
4. Tormey, V J, C C Bunn, C P Denton, and C M Black. (2001). "Anti-Fibrillar Antibodies in Systemic Sclerosis." *Rheumatology (Oxford, England)* 40(10): 1157–62.
5. Aggarwal, Rohit et al. (2009). "Anti-U3 RNP Autoantibodies in Systemic Sclerosis." *Arthritis and rheumatism* 60(4): 1112–18.

A)



B)

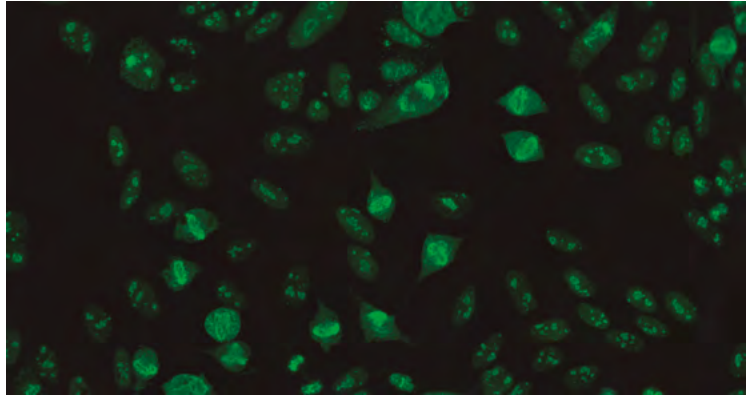


Figura 1. A) ANA mediante IFI sobre células Hep2. Se observa patrón nucleolar a título $>1/1280$. B) Imagen de células Hep2 con menor intensidad de fluorescencia que permite observar las metafases características de anticuerpos frente a fibrilarina: Tinción irregular de los nucléolos y cuerpos de Cajal con una tinción pericromosómica en las placas metafásicas (AC-9)

38.- Nº 64

JUGANDO AL DESPISTE. ANTICUERPOS ANTI-DSDNA DISCORDANTES EN PACIENTE CON LUPUS

Peña Blanco, Virginia¹; Sancho Cadenas, Elena²; Martínez Becerra, María José³; Vegas Sánchez, María del Carmen⁴.

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid:

1. *Graduada en Farmacia. Residente de 2º año de Inmunología, Servicio de Inmunología.*
2. *Técnico Especialista de Laboratorio. Servicio de Inmunología.*
3. *Licenciada en Farmacia. Adjunto de Inmunología, Servicio de Inmunología.*
4. *Licenciada en Farmacia. Adjunto de Inmunología, Servicio de Inmunología.*

Autor de correspondencia: Virginia Peña Blanco, virginia.pena@quironsalud.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 44 años con antecedentes de infecciones de orina recurrentes y epilepsia en tratamiento con carbamazepina (CBZ), clobazam y lacosamida. Se encuentra en estudio por el servicio de Hematología por neutropenia persistente evidenciada en el contexto de un cuadro de lesiones cutáneas en el brazo. Se decide ampliar el estudio de médula ósea y derivar al servicio de Reumatología para descartar otras causas. La paciente refiere haber tenido previamente anemia ferropénica sin otras citopenias y astenia desde hace tres meses. No presenta lesiones cutáneas, fotosensibilidad, artritis ni artralgias.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración física: No se palpan adenopatías. No presenta signos de artritis. Auscultación cardiopulmonar (ACP) normal.

Analítica: destaca hemograma con neutrófilos $0,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ [1.7-8.0], leucocitos $1,14 \times 10^3/\mu\text{l}$ [3.5-12] y linfocitos $0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ [1.2-8,0]. Ferritina 343 ng/ml [13-150] y transferrina 184 ng/ml [200-236]. Se amplía frotis de sangre que muestra anemia normocítica normocroma y confirma la fórmula con neutrófilos bien segmentados, sin observarse células atípicas. Test anticoagulante lúpico positivo débil con anticuerpos anti-fosfolípidos por ELISA INOVA® negativos: anti-B2GP1 IgG=1.00 SGU e IgM=3.72 SMU, anti-aCL IgG=3.37 GPL e IgM=14.49 MPL [<20]. Niveles de complemento C3=67 mg/dl [90-180] y C4=5 mg/dl [10-40] con valores normales de Factor B. Inmunoglobulinas en rango.

Estudio de autoinmunidad: Cribado de anticuerpos antinucleares (ANAs) por BioPlex (BioRad®) positivo con anti-SSA/Ro60 kDa (>8 IA [VP >1]), siendo negativas el resto de las especificidades (dsDNA, CENP-B, SSB/La, Jo1, Scl70, Sm, U1RNP y Ribosomal P). Positivo por Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) en células Hep2 (INOVA®) con patrón mixto: nuclear homogéneo (AC-1) a título 1/640 y citoplasmático con puntos diferenciados

tipo cuerpos GW (AC-18) a título 1/640 (**Figura 1**). En el informes de Inmunología se indica que estos anticuerpos anti-GW son inespecíficos, describiéndose en casos aislados de Síndrome de Sjögren y neuropatías, así como en otros contextos (colangitis biliar primaria, LES y AR entre otros) o en población sana. Dado el patrón observado, se realiza:

Confirmación de anti-dsDNA negativo de BioPlex (2 UI/mL [VP \geq 10]) mediante ELiA (12 UI/mL [VP $>$ 15]).

Inmunoblot comercial [EUROLINE anti-dsDNA/Nucleosomas/Histonas/DFS70 (IgG)]: resultado positivo débil [+] para anticuerpos anti-histonas (**Figura 2**), empleando sistema de lectura automatizada EuroblotOne, Euroimmun®: 26/109 (analito/control).

En un segundo estudio, se realiza prueba de *Crithidia luciliae* por IFI (CLIFT) INOVA® (diluciones 1/10 y 1/40) con resultado positivo fuerte [+++/>+++].

Estudio de citometría de flujo: estudio de médula ósea sin datos de enfermedades hematológicas. El inmunofenotipo es normal, destaca la presencia de precursores de línea B en el contexto de marcada linfopenia.

Estudio de anatomía patológica: médula ósea con ausencia de grumo medular, observándose buena representación de serie mieloide sin displasia significativa.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre las posibles causas de leucopenia se encuentra el tratamiento farmacológico con metamizol (1), que fue empleado el mes previo a la primera consulta. Se trata de una reacción adversa grave poco frecuente que suele aparecer en las primeras semanas de tratamiento, aunque en algunos casos puede tener un mayor tiempo de latencia. Sin embargo, esta posibilidad se consideró poco probable ya que, al revisar analíticas históricas se objetiva linfopenia de años de evolución con neutropenia progresiva, leucopenia y consumo de factores del complemento (C3 y C4).

Los hallazgos en el estudio de autoinmunidad, donde se reveló la presencia de un patrón homogéneo a título alto, con anticuerpos anti-SSA/Ro60 y anticuerpos anti-histonas llevaron a la sospecha de LES. Dado que la paciente se encontraba en tratamiento farmacológico con antiepilépticos (2) se planteó la posibilidad de que se tratara de un LES inducido por fármaco (DIL, por sus siglas en inglés). Esta posibilidad fue descartada, ya que la retirada de CBZ no implicó la resolución de los síntomas.

JUICIO CLÍNICO

Diagnosticada en marzo de 2021 de Lupus Eritematoso Sistémico, inicia tratamiento con metilprednisolona (4mg/día) e hidroxicloroquina (200 mg/día).

En consultas sucesivas la paciente refiere ausencia de clínica sistémica, aunque mantiene valores analíticos similares a los históricos por lo que se cambia a prednisona. En los meses sucesivos se reevalúa el tratamiento, añadiendo ciclosporina (3mg/kg), observándose una recuperación de los niveles de neutrófilos y linfocitos, e incremento de los factores del complemento. En la desescalada de corticoterapia la paciente muestra empeoramiento analítico y clínico (cefalea oclusiva con pico tensional). Se suspende ciclosporina, se aumenta prednisona (15mg) y se añade micofenolato (1g/día) como inmunomodulador.

Actualmente la paciente tiene el siguiente esquema de terapéutico: micofenolato (2g/día) y prednisona (5 mg/día), objetivándose la normalización progresiva de los valores analíticos y mejoría clínica (sin molestias ni astenia, puede realizar actividad física de forma regular).

COMENTARIO FINAL

El LES es una enfermedad autoinmune sistémica de carácter crónico que destaca por una gran variabilidad de manifestaciones clínicas y analíticas (3). Los criterios de clasificación EULAR/ACR de 2019 establecen como criterio de entrada la presencia de ANA positivos a un título $\geq 1/80$ y requieren una puntuación ≥ 10 con al menos 1 criterio clínico. La presencia de anticuerpos anti-Sm o anti-dsDNA son considerados en el apartado de criterios inmunológicos (4).

En el momento del diagnóstico nuestra paciente, no cumplía con los requisitos que establecen los criterios clasificatorios de LES. La presencia de anticuerpos anti-Ro y anti-histonas no están contemplados como anticuerpos criterios de la enfermedad. Sin embargo, la clínica y la alteración analítica que presentaba eran sugestivas de LES. Posteriormente, la ampliación del estudio con CLIFT, una prueba altamente específica de anticuerpos anti-dsDNA, con resultado positivo, reforzó el diagnóstico planteado desde Reumatología.

Los anticuerpos anti-dsDNA son considerados un marcador específico de LES asociado a nefritis lúpica (5). Son de gran utilidad en el diagnóstico y pronóstico, así como en la monitorización del tratamiento.

Existen diversas técnicas para la detección de anti-dsDNA, con distinta sensibilidad y especificidad. La gran variabilidad en los ensayos comercializados se debe fundamentalmente a la secuencia antigénica (se recomienda dsDNA nativo puro >40 pb), fuente de antígeno elegida y la plataforma seleccionada por el fabricante. El dsDNA en su forma purificada puede contener otros autoantígenos (ej. histonas o ssDNA), mientras que las fuentes recombinantes pueden perder o crear nuevos epítomos (6). Por otro lado, la diversidad de los epítomos reconocidos por los anticuerpos policlonales de los pacientes, que pueden presentar además distinto grado de avidéz, dificulta la estandarización entre técnicas. La iniciativa de la OMS de proporcionar un estándar internacional (Wo/80) no ha conseguido solventar este problema (7), poniéndose de manifiesto en los programas de controles externos (UK-NEQAS ej.174-2).

Entre las principales técnicas empleadas en los laboratorios podemos encontrar: CLIFT, enzimoimmunoanálisis en fase sólida (ELISA), ensayos de quimioluminiscencia (CLIA), fluoroenzimoimmunoensayos (FEIA) y Luminex®.

La técnica de CLIFT emplea dsDNA nativo altamente compactado (kinetoplasto). En los estudios comparativos realizados con CLIFT comerciales (6) se demuestra su elevada especificidad (95-100%) y escasa sensibilidad (6-56%). Por otro lado, los inmunoblots son otra alternativa que mayoritariamente emplea dsDNA nativo.

Los ensayos ELISA, FEIA y CLIA mejoran la sensibilidad respecto al CLIFT, además son objetivos, automatizados y presentan la ventaja añadida de ser cuantitativos, siendo una herramienta de gran utilidad en la monitorización de la enfermedad.

En nuestro caso, el estudio de anticuerpos anti-dsDNA fue inicialmente realizado por BioPlex; este emplea tecnología Luminex con fuente antigénica dsDNA recombinante, con buena correlación reportada frente a SLEDAI (Índice de Actividad de LES). La buena correlación entre técnicas de cribado de ANA en fase sólida e IFI (8) permite utilizar indistintamente estas técnicas para clasificar a los pacientes de LES según los criterios EULAR/

ACR, siempre que tengan eficacia equivalente. La negatividad para anti-dsDNA de nuestra paciente por Luminex y FEIA plantea la posibilidad de que existan pacientes con LES con anti-dsDNA y cribado de ANA en fase sólida negativo.

Por otro lado, no puede descartarse la posibilidad de que exista un falso positivo por el test de *Crithidia luciliae* (9).

La detección de anti-dsDNA está sujeta al algoritmo empleado en cada centro. Existe una población de anti-dsDNA, como los de esta paciente, que se escaparían al cribado por ensayos de fase sólida. Este hecho implica cambios en el enfoque del estudio de pacientes con sospecha de LES, donde el abordaje multidisciplinar e individualizado es primordial para la orientación del estudio y la interpretación de resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lutz M. (2019). “Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature”. *J. Clin. Pharmacol.* **59**(11):1433-1442.
2. Álvarez-Lario B. *et al.* (2019). “Carbamazepine-induced systemic lupus erythematosus: A case-based review”. *Eur. J. Rheumatol.* **6**(1):48-54.
3. Tsokos GC. *et al.* (2016). “New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus”. *Nat. Rev. Rheumatol.* **12**(12):716-730.
4. Aringer M. y Johnson SR. (2020). “Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century”. *Rheumatology (Oxford)*. **59**(Suppl5):v4-v11.
5. Mummert E. *et al.* “The clinical utility of anti-double-stranded DNA antibodies and the challenges of their determination”. *J. Immunol. Methods.* **459**:11-19.
6. Cockx M. *et al.* (2022). “Laboratory evaluation of anti-dsDNA antibodies”. *Clin. Chim. Acta.* **528**:34-43.
7. González C., Aparicio M. B. y Alarcón I. (2021). “Actualización y manejo clínico de los anticuerpos anti-ácido desoxirribonucleico”. *Adv. Lab. Med.* **3**(2):322-331.
8. Bossuyt X. y Fieuws S. (2014). “Detection of antinuclear antibodies: added value of solid phase assay?”. *Ann. Rheum. Dis.* **73**(3):e10.
9. Conrad K. *et al.* (2009). “High sensitive detection of double-stranded DNA autoantibodies by a modified *Crithidia luciliae* immunofluorescence test”. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1173**:180-185.

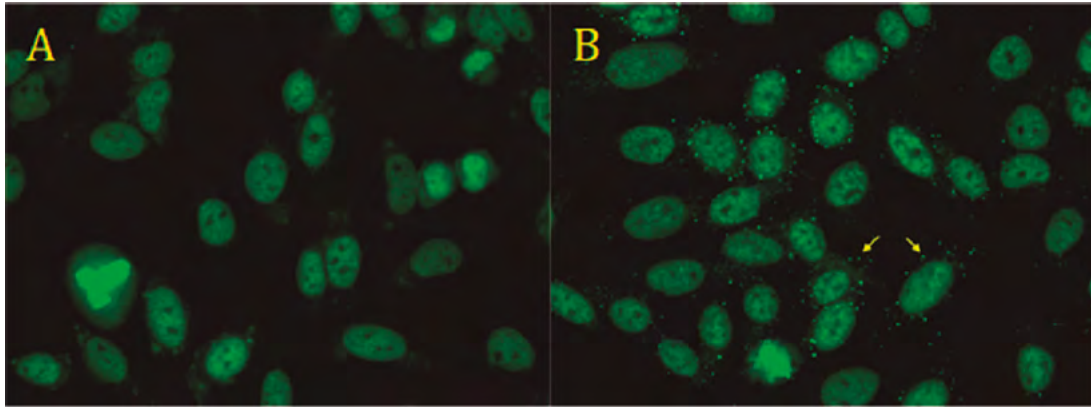


Figura 1. Imagen de IFI en células Hep2 (título de dilución 1/80), INOVA®. Patrón mixto: nuclear homogéneo (AC-1) y citoplasmático con puntos diferenciados tipo cuerpos GW (AC-18) señalados.

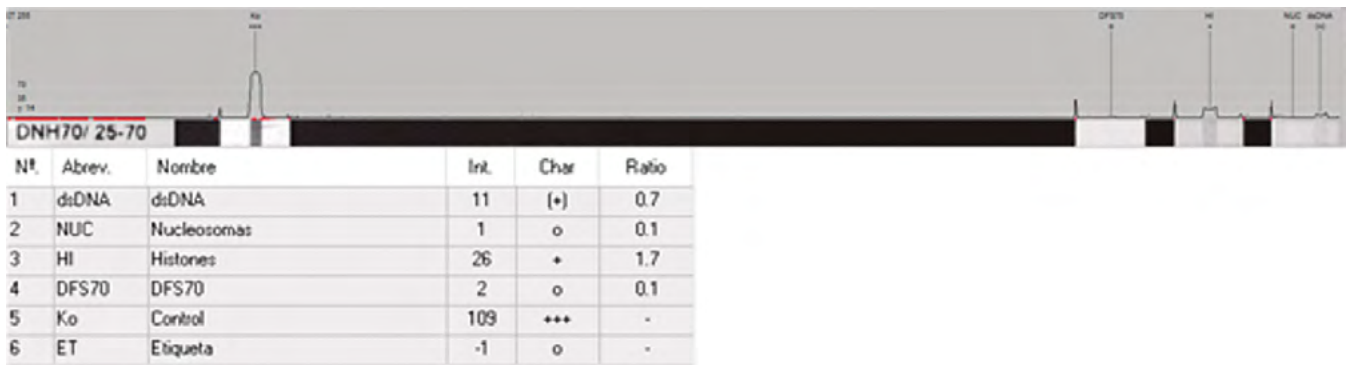


Figura 2. Inmunoblot (Euroimmun®) con positivo débil [+]₂₆/₁₀₉ para anti-histonas.

39.- Nº 67

ACS ANTI PL-7 EN UN PACIENTE CON INFILTRADOS PULMONARES CAVITADOS

Villegas Siles, F¹; Vergara Prieto, E², Ferranti Ramos, A³; Vasques Reyes P⁴, Cavallo Caccamo, A⁵; Fernández Pereira, L⁶.

1. Licenciado en Medicina. Residente de 3º año Inmunología.

2. Licenciada en Biología. FEA Inmunología

3. Licenciado en Medicina. Residente de 2º año Inmunología

4. Licenciado en Medicina. Residente de 1º año Inmunología

5. Licenciado en Medicina. Residente de 4º año Inmunología

6. Doctor en Medicina. FEA Inmunología. Coordinador de la Unidad de Inmunología y Genética.

Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Unidad de Inmunología y Genética. Cáceres. España.

Autor de correspondencia: Villegas Siles, Fabiola mildredf.villegas@salud-juntaex.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 28 años que en febrero de 2022 presenta un cuadro de odinofagia, sensación distérmica, congestión nasal y tos. Es diagnosticado de amigdalitis aguda y tratado con Augmentine durante 7 días, AINEs y beclometasona/formoterol en aerosol, con mejoría parcial de los síntomas.

Dos semanas después, el cuadro empeora, manifestando tos productiva, fiebre, escalofríos y ruidos respiratorios por lo que se reinicia el tratamiento con beclometasona/formoterol y se asocian corticoides orales, salbutamol y levofloxacino. Sin embargo, los síntomas persisten, por lo que es ingresado dos semanas después, con el diagnóstico de sepsis de origen respiratorio, neumonía multilobar izquierda y alcalosis respiratoria.

EXPLORACIÓN FÍSICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Al ingreso presentaba tos productiva, fiebre de 39°C y, a la auscultación, sibilantes dispersos en ambos campos pulmonares, así como crepitantes en pulmón izquierdo. No se apreciaban lesiones cutáneas.

En la radiografía de tórax se observaron infiltrados parcheados algodonosos perihiliares izquierdos que afectaban a lóbulo inferior izquierdo, llingula y lóbulo superior izquierdo, algunos de ellos impresionan de posible cavitación y podrían ser compatible con bronconeumonía.

En el TAC de tórax, durante el ingreso, se observaron múltiples lesiones cavitadas con pared irregular y algunas con niveles hidroaéreos compatible con neumonía bilateral multilobar necrotizante (**Figura 1**).

En la analítica presentaba un hemograma con leucocitosis y neutrofilia [leucocitos $23.8 \times 10^9/L$ (4.5 -11), neutrófilos $16.6 \times 10^9/L$ (1.8 - 8), linfocitos $3.17 \times 10^9/L$ (1 - 4.8)]. Manteniendo dichos niveles durante el ingreso. La bioquímica mostraba un perfil renal y hepático dentro de parámetros normales, pero con elevación de reactivos de

fase aguda [PCR de 20.5 mg/dL (0-0.5), ferritina 586 ng/mL (30-400) y VSG 55 mm/h (1-30)] que se normalizan al alta. Destacaba una elevación de los niveles de creatín quinasa (CK) [1423.Ul/L] (38-190 Ul/L) que descienden hasta normalizarse a los 5 días (**Tabla 1**). Los marcadores tumorales son negativos CEA 1 (0-5) ng/mL, CEA 199 (0-37) U/ml, CA72.4 4.3 (0-7) U/ml, AFP 2.5 (0-11) ng/ml, NSE 9 (0-25) ng/ml, PPLG 33.3 (0-50) pg/ml, SCC 0.3 (0-2.5) ng/mL.

Se realizó broncoscopia que evidenció una ligera inflamación y abundante secreción de moco, extrayéndose muestras de aspirado bronquial y biopsia sin datos sugerentes de malignidad.

El cultivo bacteriológico, micológico y de micobacterias en biopsia pulmonar y aspirado bronquial fue negativo al igual que el examen de KOH, tinción de Auramina y tinción de Gram.

El estudio serológico de hongos también fue negativo: Aspergillus Ag. Negativo, Galactomanano (ELISA) Negativo (0.143 ng/mL), Beta-D-glucano Negativo (10.0 pg/mL), Ac. Antimicelio Negativo.

PCR a *Mycobacterium tuberculosis* negativa y hemocultivos negativos.

Ante la sospecha de una vasculitis con afectación pulmonar, se solicitaron pruebas de autoinmunidad que fueron negativas para MPO 0.3 (0-20) UI/ml, PR3 1.2 (0-25) UI/ml y MBG 0.4 (0-40) UI/ml.

Se realizó un estudio de Ac anti nucleares, el cuál evidenció un patrón citoplasmático granular fino (AC-19, 20) (**Figura 2**) sugestivo de Ac anti tRNA sintetetas. En la ampliación del estudio por inmunoblot se confirmó la presencia de Ac anti PL-7.

En el TAC de control posterior se objetivó una evidente reducción, respecto al estudio previo, de las masas de partes blandas que rodeaba a todas las cavitaciones e incluso se comprobó la desaparición de algunas de ellas. Estos hallazgos podrían estar en relación con una granulomatosis con poliangeítis sin poder descartar otras vasculitis o enfermedades autoinmunes.

El estudio electromiográfico y ecocardiográfico fue normal y se descartó hipertensión pulmonar.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se trata de un paciente con clínica respiratoria, de larga duración, fiebre y astenia, en el que se observan lesiones cavitadas pulmonares. Una vez descartada la etiología neoplásica y al no encontrar un agente infeccioso que justifique su etiología, nos planteamos un probable origen inflamatorio/autoinmune. Ante la sospecha de Granulomatosis con Poliangeítis, se realizan pruebas de autoinmunidad, sin embargo, los resultados son negativos para ANCA, Acs anti MPO, PR3 y MBG, además presentaba una función renal conservada, lo que hacía incluso menos probable el diagnóstico de una vasculitis asociado a ANCA.

De forma incidental encontramos unos ANA positivo, con patrón citoplasmático y especificidad anti PL-7, lo cual orientaba el diagnóstico hacia un probable síndrome antisintetasa (ASSD) con afectación pulmonar como única manifestación y una elevación de las enzimas musculares (CK) durante su ingreso y hasta la administración de corticoides. Sin embargo, no mostraba alteraciones electromiográficas.

La presencia de infiltrados cavitados sería una rareza en este síndrome, cuya lesión más habitual es la neumonía intersticial no específica, aunque no existe una única forma de afectación pulmonar. Eso nos plantea la duda si pudiera haber algún componente infeccioso en dichos infiltrados cavitados, aunque los cultivos de aspirado bron-

quial fueron negativos. Por otro lado, la evolución clínica y radiológica fue favorable tras la instauración del tratamiento con corticoides a altas dosis y antibioterapia, con evidente reducción de los infiltrados que rodeaban todas las cavitaciones, incluso con desaparición de algunas.

Dada la buena evolución, tras 14 días de ingreso y a pesar de no llegar a un diagnóstico definitivo, es dado de alta con desescalada de esteroides y antibioterapia.

Finalmente, aunque no haya una certeza diagnóstica se aconseja seguimiento estrecho del paciente, teniendo en cuenta la posibilidad de desarrollar algún otro síntoma que permita confirmar un síndrome antisintetasa.

JUICIO CLÍNICO

Infiltrados pulmonares cavitados en paciente con Acs anti PL7 positivos en ausencia de miopatía inflamatoria que podría encajar en un síndrome antisintetasa de presentación atípica.

COMENTARIO FINAL

Aunque la presentación clínica típica del síndrome antisintetasa es artritis, miositis y Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) (que se observa hasta en el 90% de los casos), es poco común ver que las tres manifestaciones se presenten de forma concomitante como presentación inicial. Lo más habitual es la aparición sucesiva de características clínicas durante el seguimiento de la evolución de la enfermedad. (1)

En nuestro paciente los datos que van a favor de un síndrome antisintetasa son la presencia de acs anti PL7 y una CK de hasta 1423 UI/L. Así mismo, la afectación pulmonar, aunque no es el típico patrón intersticial con infiltrados en vidrio deslustrado, sino que cavitados, iría en contra del síndrome antisintetasa clásico, además no manifestaba clínica de miopatía ni alteraciones electromiográficas ni alteraciones dermatológicas.

En el estudio “American and European Network of Antisynthetase Syndrome” de 225 pacientes con ASSD anti-Jo1-positivo, solo el 20% de los pacientes tenían una triada completa al momento de la presentación. La artritis aislada, la miositis o la EPID ocurren hasta en el 50% de los casos. (1)

Otras características clínicas típicas del síndrome antisintetasa, como fiebre, fenómeno de Raynaud y manos de mecánico, se observan con menos frecuencia en comparación con los hallazgos de la triada clásica y se han informado en aproximadamente el 40% de los casos. (1) En nuestro caso sólo presentaba fiebre.

Existe heterogeneidad entre los diferentes anticuerpos anti-ARS, en cuanto a la prevalencia y la gravedad de la EPID. Los pacientes con acs. anti-PL-7 y anti-PL-12 tienen EPID con mayor frecuencia y es menos probable que tengan miopatía en comparación con los pacientes con acs. anti-Jo-1. (2)

Aunque la neumonía intersticial no específica (NINE) es el patrón radiográfico más común seguido de la neumonía organizada (NOC) y la neumonía intersticial habitual (NIU) en pacientes con EPID asociada a Síndrome antisintetasa, la correlación con la histopatología es pobre. No hay características patognomónicas que permitan un diagnóstico definitivo en particular basado únicamente en las características histopatológicas. (3)

Creemos que es importante destacar que la presentación de las miopatías inflamatorias puede ser muy variada, con ausencia de lesiones cutáneas o clínica miopática. En ocasiones su sintomatología principal es la pulmonar,

pero incluso así suele ser necesario realizar un TAC de alta resolución para definir las lesiones. En esta ocasión las lesiones cavitadas también son muy atípicas, hasta donde nosotros sabemos no descritas previamente. El estudio de ANCA y ANA, permitió dar un diagnóstico que de otro modo habría sido imposible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cavagna L, et al. Time course of the clinical spectrum in anti-Jo-1 positive antisynthetase syndrome: results of an international retrospective multicentre multicentre study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (32): e1144.
2. Marie I, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1 and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmune Rev* 2012; 11 (10): 739-745.
3. Kun Huang, et al. Anti-synthetase syndrome: a distinct spectrum of disease. *J Scleroderma Relat Disord.* 2020 octubre; 5(3): 178–191.
4. Scire CA, et al. Time course of the clinical spectrum of interstitial pneumonia with autoimmune features in anti-synthetase antibody-positive patients. *Respir Med* 2017; 132: 265-266.
5. Hajime Yoshifuji, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity.* 2006 May; 39 (3):233-41.

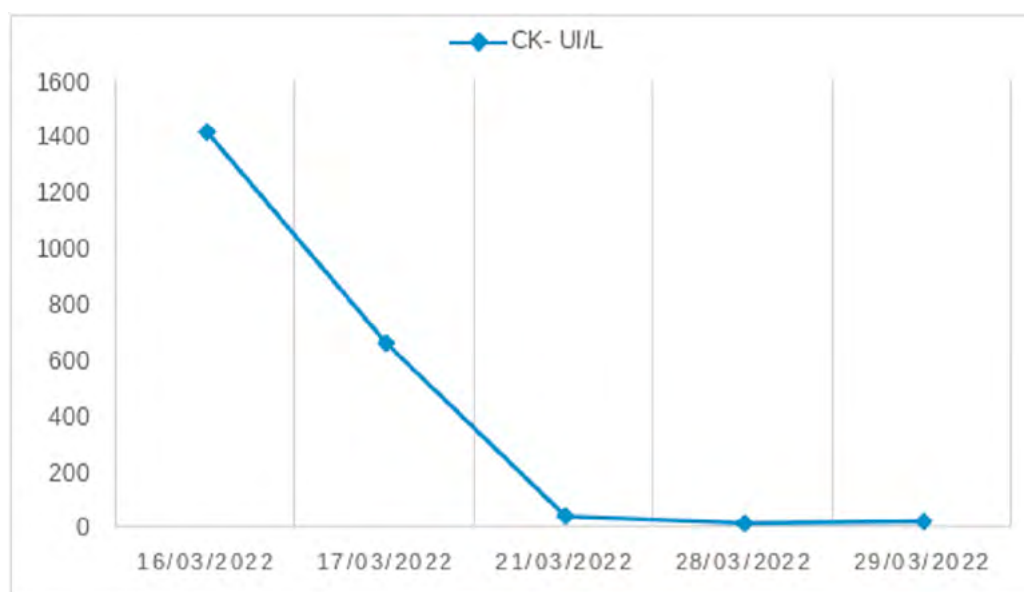


Tabla 1. Niveles elevados de CK con posterior descenso.

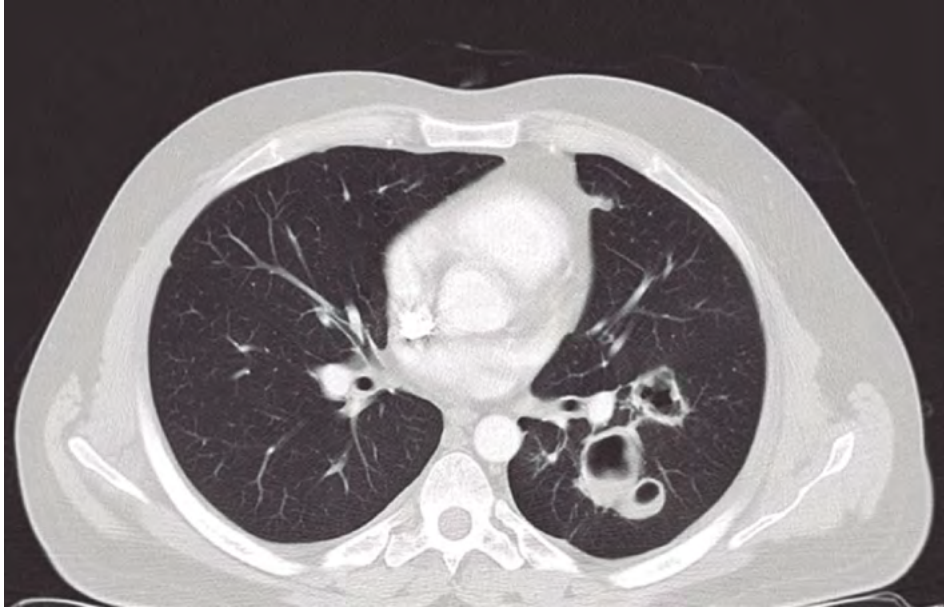


Figura 1. TAC de Tórax donde se observan múltiples cavidades pulmonares, de predominio en pulmón izquierdo.

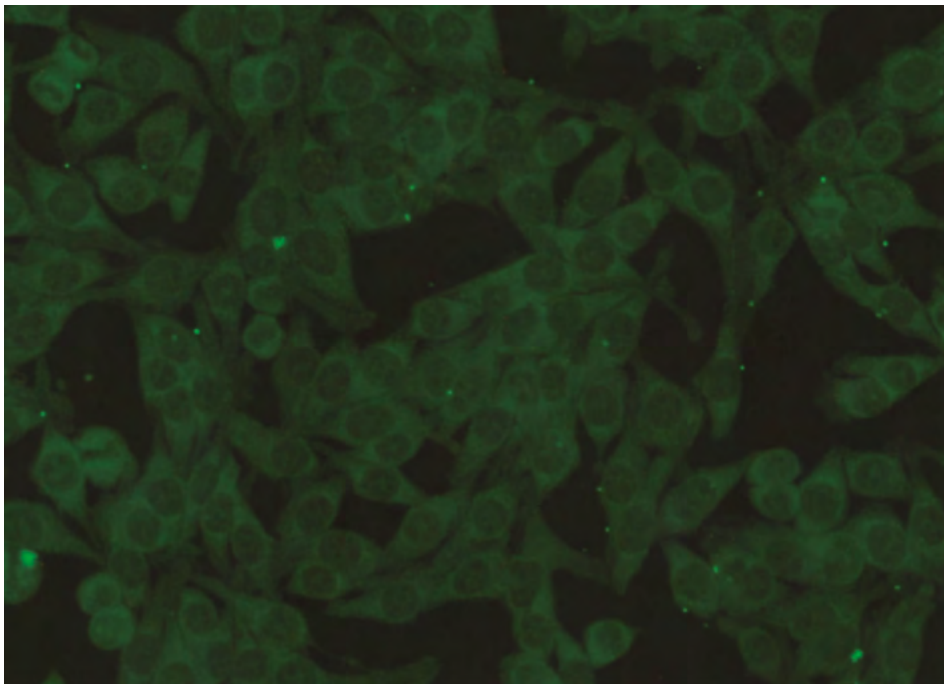


Figura 2. IFI. Se observa placa de células Hep2, tinción positiva 1/80, con patrón citoplasmático granular

40.- Nº 68

UVEÍTIS POR VOGHT-KOYANAGE-HARADA vs ESCLERITIS POR IgG4 EN EDAD PEDIÁTRICA

Franco Leyva, Teresa¹; Moya, Patricia²; Díaz Cascajosa, Jesús³; Vela Segarra, Ignacio⁴; de la Calle Martín, Oscar⁵; Martínez Martínez, Laura⁶.

1. *Graduada en Medicina. Residente de 4º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
2. *Licenciada en Medicina, PhD. Especialista en Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
3. *Licenciado en Medicina. Especialista en Oftalmología. Servicio de Oftalmología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
4. *Licenciado en Medicina. Especialista en Oftalmología. Servicio de Oftalmología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
5. *Licenciado en Medicina, PhD. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*
6. *Licenciada en Biología, PhD. Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*

Autor de correspondencia: Teresa Franco: tfranco@santpau.cat

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de un varón asiático de 16 años con sospecha de enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4). En diciembre de 2017, con 11 años, consultó por ojo rojo doloroso con disminución de la agudeza visual en ojo izquierdo. Tras la exploración se orientó como una uveítis anterior asociada a desprendimiento de retina y se trató con prednisolona tópica y ciclopléjico. El estudio microbiológico resultó negativo. Se sospechó de posible Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada pero el paciente no acudió a las visitas de seguimiento.

En febrero de 2019, con 13 años, presentó otro episodio de dolor retrocularde gran intensidad asociado a hiperemia ocular y disminución de la agudeza visual del ojo izquierdo. En esta ocasión, la exploración sugería escleritis y desprendimiento de retina, que se confirmó con las pruebas de imagen (**Figura 1**). El estudio inmunológico sólo reveló aumento de IgA y de las subclases IgG3 e IgG4 sin otros hallazgos (**Tabla 1**). Se le trató con corticoterapia a dosis altas. En abril del mismo año presentó lesiones cutáneas en forma de placas eritematoedematosas calientes en pie y mano y pápulas eritematosas puntiformes en los laterales del tronco. Sin un diagnóstico definitivo, se trató con corticoide tópico. En octubre sufrió un tercer episodio de ojo rojo doloroso. Esta vez, la determinación de ANA fue positiva a título 1/80 con patrón moteado, aunque no se halló especificidad. La determinación de ECA también resultó negativa. Sin embargo, se mantenía la elevación de IgA, ahora acompañada de aumento de IgG total, a cuenta de IgG1, IgG3 e IgG4 (**Tabla 1**). Entonces, se sugirió la posibilidad de una ER-IgG4. Dada la refractariedad al tratamiento corticoideo, se añadió micofenolato de mofetilo. En un mes se resolvió el desprendimiento de retina,

con ligero adelgazamiento macular como secuela. Durante 2020 y 2021 el paciente mantuvo mala adherencia al tratamiento con micofenolato y se le fueron reduciendo las dosis de corticoides. En 2022, de cara a la retirada definitiva del tratamiento y dada la dificultad para obtener una biopsia del tejido afectado, se consultó con el servicio de Inmunología para reestudio de valores de subclases IgG4 y determinación de plasmablastos (**Figura 2**) para confirmar si se trataba de una ER-IgG4.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración oftalmológica:

- **Diciembre 2017:** hiperemia, fenómeno de Tyndall, precipitados queráticos en hemicórnea inferior izquierda, membrana de fibrina en cámara anterior. Edema macular peripapilar, tortuosidad venosa sin vitritis ni coriorretinitis.
- **Febrero 2019:** sin Tyndall, precipitados queráticos en hemicórnea inferior, membrana de fibrina en cámara anterior y conjuntiva hiperémica difusa que no redujo en región temporal tras la aplicación de fenilefrina. Sin edema papilar, arcadas vasculares normoconfiguradas, sin vitritis ni coriorretinitis. Gran desprendimiento de retina.

Ecografía ocular: signo de la T presente con engrosamiento escleral y fluido retroocular.

TC Orbital: El globo ocular izquierdo muestra un marcado engrosamiento y realce de la esclera posterior asociado a mínima infiltración de la grasa intraconal adyacente. Mínima proptosis en probable relación con los cambios inflamatorios descritos. No se observan abscesos orbitarios. A nivel extraorbitario se observa un discreto engrosamiento palpebral e infiltración de la grasa de aspecto inflamatorio sin identificar colecciones sugestivas de abscesos. El conjunto de los hallazgos es compatible con el diagnóstico clínico de escleritis del OI.

Estudios microbiológicos: Brucella negativa, lúes negativa. QuantiFERON-TB: Negativo. Serologías: Bartonella negativa, toxoplasmosis negativa, CMV negativa, VHC negativa. VHB anti-HBs positiva, anti-HBc negativa. EBV: IgG+, IgM-; Rubeola: IgG+, IgM-; VHA IgG+, IgM-.

Estudios inmunológicos: Los estudios realizados en suero están reflejados en la **Tabla 1**. Otros: HLA-B*40, 54. Poblaciones linfocitarias (mayo 2022): linfocitos totales 2500 / μ L [1000-4000], linfocitos T CD3⁺ 77,02%, T CD4⁺ 28,29%, T CD8⁺ 36,24%, T $\gamma\delta$ ⁺ 12,59%, linfocitos B CD19⁺ 15,20%, NK 7,58%. Plasmablastos **9690 /mL** [<900].

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Uveítis Anterior infecciosa.
- Uveítis Anterior por Enfermedad de Vogt-Koyanage-Harada.
- Escleritis por ER-IgG4.

JUICIO CLÍNICO

Posible ER-IgG4.

COMENTARIO FINAL

Las uveítis anteriores consisten en una inflamación de la úvea anterior. Su etiología incluye un amplio diagnóstico diferencial incluyendo enfermedades infecciosas, síndromes Mascarada y enfermedades sistémicas. La edad del paciente y las características ayudan a orientar la sospecha diagnóstica. Este paciente debutó con ojo rojo doloroso, fenómeno de Tyndall, precipitados queráticos y fibrina, lo que motivó el diagnóstico de uveítis anterior. Habiendo descartado la etiología infecciosa, las etiologías más frecuentes en la edad de nuestro paciente incluyen la uveítis asociada a nefritis intersticial, sarcoidosis, enfermedad de Behçet, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) o enfermedad inflamatoria intestinal¹. De entre éstas, la única que no se pudo descartar y por lo tanto quedó como sospecha principal fue el VKH, a pesar de la presentación unilateral. El síndrome VKH, o síndrome uveomenígeo, es una panuveítis granulomatosa generalmente bilateral y difusa que cursa con desprendimiento de retina seroso. Puede acompañarse de alteraciones en el sistema nervioso central (SNC), dermatológicas y auditivas². Nuestro paciente nunca presentó alteraciones del SNC ni auditivas, pero sí lesiones cutáneas. Sin embargo, un diagnóstico diferencial importante de esta entidad es la escleritis posterior.

La escleritis es la inflamación de la esclera, la capa exterior del globo ocular. Entre 50-70% de los casos son de etiología idiopática, menos del 10% son de origen infeccioso y el 30% de los casos pueden asociarse a patología sistémica, incluyendo artritis reumatoide, vasculitis y espondiloartropatías³. En algunos casos puede llegar a asociarse a uveítis⁴. Se caracteriza por ojo rojo que no reduce con la aplicación de gotas adrenérgicas (fenilefrina) acompañado de dolor intenso que aumenta con los movimientos oculares⁵. En concreto, la escleritis posterior puede llegar a mostrar una exploración anterior normal y el diagnóstico debe hacerse con pruebas de imagen⁵. Coincidentemente, dos años después del debut y con mala adherencia al tratamiento, a este paciente se le diagnosticó de escleritis gracias a las pruebas de imagen. En búsqueda de otra etiología, destacó un aumento repetido de IgG4 sérico, surgiendo la sospecha de ER-IgG4.

La ER-IgG4 se caracteriza por la aparición de masas fibro-inflamatorias o nódulos infiltrados por células plasmáticas IgG4-positivas. Es más frecuente en varones (4:1-3:1) y se presenta generalmente entre los 58 y 67 años de edad, siendo la presentación pediátrica rara⁶. La principal afectación ocular/orbitaria de la ER-IgG4 es la afectación de la glándula lagrimal. Sin embargo, se han descrito en la literatura casos tanto de uveítis como de escleritis^{6,7}. Los criterios de clasificación de la ACR/EULAR de 2019 incluyen criterios de inclusión, de exclusión y una puntuación en base a características histopatológicas, séricas y clínicas (**Tabla 1**). Nuestro paciente cumple los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, pero no tiene suficientes puntos para establecer el diagnóstico ya que se ha evitado la biopsia, al tratarse de un tejido de difícil acceso en paciente pediátrico. Por ello, se decidió hacer un estudio de plasmablastos en sangre periférica.

Los plasmablastos, definidos como CD19^{low}CD20⁻CD27⁺CD38^{bright} dentro de los linfocitos, representan un estadio intermedio entre los linfocitos B *naïve* y las células plasmáticas. Tras la maduración y el cambio de clase en los centros germinales, los plasmablastos recirculan brevemente para volver a la médula ósea y acabar de madurar como células plasmáticas, donde mueren en poco tiempo^{8,9}. Los individuos sanos suelen tener pocos plasmablastos detectables en sangre periférica (<900 /mL)¹⁰. Sin embargo, en la ER-IgG4 se han descrito niveles drásticamente

elevados que, además, correlacionaban con la actividad de ER-IgG4 incluso mejor que los niveles séricos de IgG4^{10,11}. Efectivamente, nuestro paciente presentaba más de 10 veces más de plasmablastos en sangre periférica (9690/mL), incluso en un momento de baja actividad clínica. Tal determinación contribuyó definitivamente al diagnóstico de este paciente pediátrico. Además, gracias a ello el paciente será tributario de tratamiento con Rituximab, que ha mostrado ser una gran opción terapéutica para los pacientes con ER-IgG4 con afectación ocular u orbitaria¹¹⁻¹³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Llopis DMD, editor. Protocolos Diagnósticos y Nuevas Estrategias Terapéuticas. Valencia: Sociedad Española de Uveítis e Inflamación Ocular (SEDU); Grupo Español Multicéntrico para el Estudio de las Uveítis (GEMU); 2011.
2. Riveros Frutos A, Romera Romero P, Holgado Pérez S, Anglada Escalona JR, Martínez-Morillo M, Tejera Segura B. Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. Semin la Fund Española Reumatol [Internet]. 1 octubre 2012 [citad 23 maig 2022];13(4):142-6. Disponible a: <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-enfermedad-vogt-koyanagi-harada-S1577356612000449>
3. Bielefeld P, Saadoun D, Héron E, Abad S, Devilliers H, Deschasse C, et al. Sclérites et maladies systémiques : que doit savoir l'interniste ? La Rev Médecine Interne. 1 setembre 2018;39(9):711-20.
4. Vergouwen DPC, Rothova A, Berge JCT, Verdijk RM, van Laar JAM, Vingerling JR, et al. Current insights in the pathogenesis of scleritis. Exp Eye Res [Internet]. 1 agost 2020 [citad 2 juny 2022];197. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32504648/>
5. Nevares A, Raut R, Libman B, Hajj-Ali R. Noninfectious Autoimmune Scleritis: Recognition, Systemic Associations, and Therapy [Internet]. Vol. 22, Current Rheumatology Reports. 2020 [citad 2 juny 2022]. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s11926-020-0885-y>
6. Derzko-Dzulynsky L. IgG4-related disease in the eye and ocular adnexa. Curr Opin Ophthalmol [Internet]. 1 novembre 2017 [citad 2 juny 2022];28(6):617-22. Disponible a: https://journals-lww-com.sire.ub.edu/co-ophthalmology/Fulltext/2017/11000/IgG4_related_disease_in_the_eye_and_ocular_adnexa.13.aspx
7. Lee CS, Harocopos GJ, Kraus CL, Lee AY, Van Stavern GP, Couch SM, et al. IgG4-associated orbital and ocular inflammation. J Ophthalmic Inflamm Infect [Internet]. 1 desembre 2015 [citad 8 juny 2022];5(1):1-8. Disponible a: <https://joii-journal.springeropen.com/articles/10.1186/s12348-015-0047-y>
8. Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, Hoyer BF, Mei H, Radbruch A. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. Nat Rev Rheumatol [Internet]. març 2011 [citad 8 juny 2022];7(3):170-8. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21283146/>
9. Okazaki K. Current Topics in Microbiology and Immunology IgG4-Related Disease. [citad 8 juny 2022]; Disponible a: <http://www.springer.com/series/82>
10. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. Ann Rheum Dis [Internet]. 1 gener 2015 [citad 8 juny 2022];74(1):190-5. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24817416/>

11. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014 [citad 8 juny 2022];134(3):679. Disponible a: /pmc/articles/PMC4149918/
12. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* [Internet]. juny 2010 [citad 8 juny 2022];62(6):1755-62. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20191576/>
13. Wu A, Andrew NH, Tsirbas A, Tan P, Gajdatsy A, Selva D. Rituximab for the treatment of IgG4-related orbital disease: experience from five cases. *Eye* [Internet]. 10 gener 2015 [citad 8 juny 2022]; 29(1):122. Disponible a: /pmc/articles/PMC4289839/



Figura 1. TC craneal. Se observa engrosamiento de la esclera posterior del ojo izquierdo asociado a mínima infiltración de la grasa intraconal adyacente (cuadro naranja).

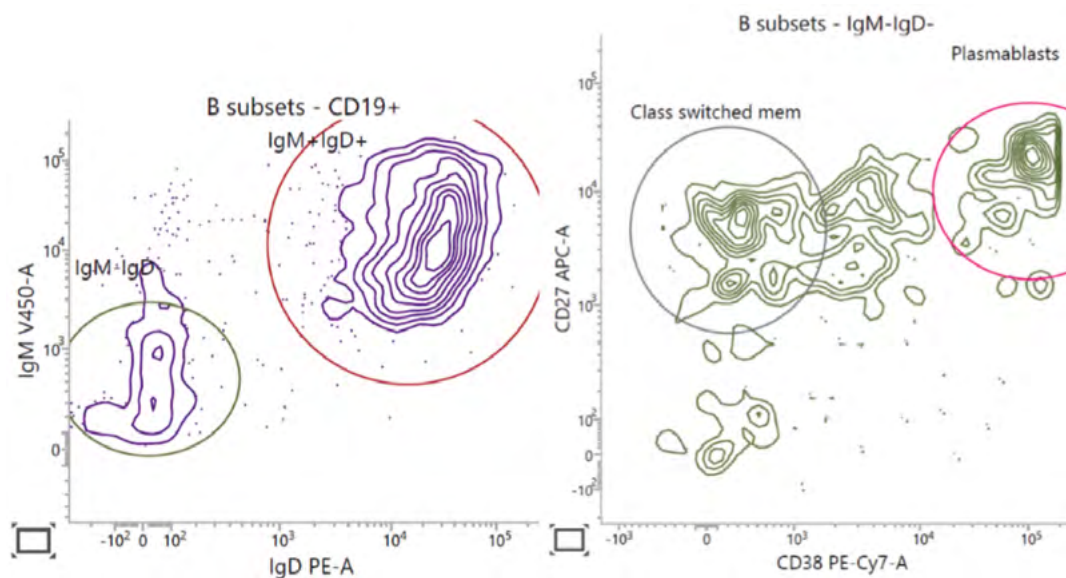


Figura 2. Citometría de flujo. Estrategia de *gating* para seleccionar plasmablastos. Se observa una población considerable de plasmablastos en el paciente.

Estudio inmunológico	Febrero 2019	Noviembre 2019	Mayo 2022	Rango de normalidad
IgG (mg/dL)	1540	1950	1624	[723 - 1685]
-IgG1 (g/L)	-8,14	-10,59	-9,99	[3,65 - 9,41]
-IgG2 (g/L)	-2,96	-2,59	-2,77	[1,65 - 5,45]
-IgG3 (g/L)	-1,68	-3,06	-1,81	[0,32 - 1,16]
-IgG4 (g/L)	-1,53	-1,41	-1,26	[0,04 - 1,21]
IgA (mg/dL)	435	530	415	[69 - 382]
IgM (mg/dL)	144	131	106	[40 - 230]
C3 (mg/dL)	126	136	135	[85 - 193]
C4 (mg/dL)	25,8	23,1	23,3	[12 - 36]
FR (UI/mL)	<20	<20		[<20]
Anti-CCP (U/mL)	<1,21	<1,21		[<5,3]
ANCA	Negativo	Negativo		-
-Anti-MPO (UI/mL)	- < 0,96			[<6]
-Anti-PR3 (UI/mL)	- < 0,6			[<5]
ANA	Negativo	1/80 Moteado		
ENA		Negativo (histonas, nucleosomas, PCNA, proteína P ribosomal, PM-Scl, Sm, U1-RNP, Ro52, Ro60, La).		

Tabla 1. Estudios inmunológicos tras los episodios de ojo rojo del paciente.

41.- Nº 70

ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4 EN PACIENTE CON FRACASO RENAL

Just Balerdi, María Begoña¹; Téllez Pérez, Raquel²; Santiago Álvarez, José Luis³; Castaño Núñez, Ángel Luis⁴; Torrico Hatami, Sara⁵

1. *Graduada en Medicina. R1, Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*
2. *Licenciada en Farmacia. Facultativo, Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*
3. *Doctor en Biología. Facultativo, Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*
4. *Licenciado en Biología. Facultativo, Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*
5. *Graduada en Medicina. R4, Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.*

Autor de correspondencia: Just Balerdi, María Begoña. maria.just@quironsalud.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 22 años, originario de Ecuador y residente en España desde hace 20 años, que ingresó en el servicio de Medicina interna (MI) por fracaso renal (FR). En los últimos años refirió presentar episodios de urticaria de 1-2 días de evolución en primavera y verano.

Antecedentes personales de migraña con buena respuesta a amitriptilina y neumonía bilateral por COVID 19 que no precisó ingreso; no tenía alergias medicamentosas conocidas. Acudió a su médico de cabecera por problemas en la esfera sexual. No presentaba otra sintomatología.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Desde atención primaria se solicitó analítica sanguínea (AS) con perfil hormonal, donde destacó una hemoglobina de 10,7 g/dL [13-17] y creatinina 3,39 mg/dL [0,67 – 1,17] de origen incierto, con determinación previa en agosto de 2019 de 0,87 mg/dL, y resto del perfil renal conservado. Además, perfil hormonal con prolactina de 235 ng/dL [4,04-15,2], TSH de 7,8 µUI/mL [0,4-4,5] con T4 libre de 0,88 ng/dL [0,7-1,9] y testosterona de 0,21 ng/dL [2,49-8,36]. Posteriormente se amplía con ACTH <1,5 pg/mL [7,2-63,3], FSH <0,3 mUI/mL [1,5-12,4] y LH <0,3 mUI/mL [1,7-8,6]. Sedimento sin elementos anormales con ausencia de proteinuria y microalbuminuria. En la anamnesis dirigida, el paciente refirió ingesta de creatina diaria desde hacía unas semanas. Se decidió suspender suplementos y repetir AS en 4 días. Se observó la persistencia de FR, motivo por el que se amplió el estudio con ecografía renal donde se observó un descenso de la ecogenicidad del parénquima renal, sugestivo de nefropatía, inespecífica con vía no dilatada.

Se solicitó estudio de autoinmunidad, en el que destacó factor reumatoide 34 UI/mL [<14], C3 41 mg/dL [90-180] y C4 <2 mg/dL [10-40], ANAS, anti dsDNA, ENAS y ANCAS negativos, y cuantificación de IgG de 5357 mg/dL [650 - 1600], IgA 83 mg/dl [70 - 400], IgM 22 mg/dl [40 - 230], IgE total 351 UI/mL [< 100 en adultos] y eosinofilia con 1,93 μ l [0,0-0,5].

Ante estos hallazgos, desde el laboratorio de Inmunología se decidió ampliar subclases de IgG y una inmunofijación en suero, con los siguientes resultados:

IgG 1: 2175,00 mg/dl [382 - 929]

IgG 2: 809,40 mg/dl [242 - 700]

IgG 3: 494,40 mg/dl [2 - 176]

IgG 4: 1720,60 mg/dl [4 - 86]

Inmunofijación: Aumento policlonal de IgG. (**Figura 1**)

Se decidió ingreso en Medicina Interna para continuar estudio.

Durante el ingreso se realizó:

- TC abdomino-pélvico, con hallazgo de nódulo de 2 x 3,5 cm paratraqueal inferior derecho. Adenomegalias retroperitoneales periaórticas y escasa cuantía de líquido en pelvis.
- RMN cerebral, donde se observó engrosamiento de la glándula hipófisis y el tallo hipofisario con realce difuso de contraste, además de engrosamiento y realce homogéneo de nervios oculomotores (parcialmente visualizados).
- Biopsia renal, con resultado de nefropatía tubulointersticial que cumplía criterios diagnósticos clínico-patológicos (Grupo de la Clínica Mayo/Sociedad Japonesa de Nefrología) de afectación renal por enfermedad relacionada con IgG4. (**Figura 2**)

Inició tratamiento con pulsos de corticoides (500 mg iv tres días) con posterior paso a prednisona oral a altas dosis. Para evitar efectos adversos de corticoterapia prolongada, se pautó carbonato de calcio, vitamina D y Septrin. Tras el resultado de la biopsia y en consenso con el servicio de Reumatología, se administraron 2 ciclos de Rituximab 1gr/15 días.

Para el abordaje del panhipopituitarismo, se realizó interconsulta (IC) con el servicio de endocrinología, que decidió tratamiento de sustitución de los ejes corticotropo, tirotrópico y gonadotropo, sin precisar tratamiento de hiperprolactinemia, por lo que se pautó inicialmente Testogel 50mg/5g, con posterior cambio a Testex prolongatum 250 mg intramuscular mensual por posible reacción alérgica y continuación con pauta descendente de Prednisona nunca por debajo de 5 mg al día.

Además, se IC al servicio de alergología, por varias reacciones exantemáticas tras consumo de ciertos antibióticos presentando angioedema acompañado de lesiones máculo-papulosas. Se modificó la antibioterapia y sustitución hormonal con testosterona. Se orientó el diagnóstico como un cuadro compatible con una urticaria por vasculitis secundaria a su proceso de base, sin poder descartar un origen medicamentoso. Actualmente, el paciente continúa en estudio por el servicio de alergología para filiar el diagnóstico, así como por el servicio de reumatología para valoración y posterior seguimiento tras iniciar sospecha de enfermedad relacionada con IgG4.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Nefritis Intersticial Aguda (NIA) secundaria a tratamiento reciente con antibióticos-AINEs; descartado con biopsia renal.
- NIA secundaria a infecciones como legionella o CMV; el paciente no mostró clínica infecciosa a ningún nivel, así como ausencia de reactantes de fase aguda en ninguna de sus analíticas sanguíneas.
- NI tuberculosa; en contra la ausencia de granulomas ni bacilos ácido-alcohol resistentes en la biopsia.
- Crioglobulinemia.
- Hipofisitis linfocitaria; esta aparece habitualmente en mujeres gestantes con perfil de autoinmunidad alterado.
- Vasculitis ANCA; descartable por ausencia de clínica a nivel respiratorio así como por la anatomía patológica y el resultado negativo de Ac anti MPO, PR3 y MBG.
- LES. Ausencia de patología clínica acompañante como hematuria, edema, etc. El paciente presentó un estudio con ANA, anti-dsDNA, Sm negativos. Posteriormente, quedó excluido con el estudio histopatológico.

JUICIO CLÍNICO

Enfermedad relacionada con IgG4:

- Afectación renal.
- Adenopatías retroperitoneales y paratraqueales.
- Hipofisitis linfocitaria con panhipopituitarismo por hipofisitis linfocitaria por IgG4 (hipotiroidismo, probable insuficiencia suprarrenal secundaria, hipogonadismo, hiperprolactinemia).
- Neuritis de nervios oculomotores sin clínica asociada.

COMENTARIO FINAL

La enfermedad relacionada con IgG4 es una condición fibroinflamatoria inmunomediada^{1,2} que conlleva la formación de lesiones en múltiples órganos. Provoca lesiones destructivas en los tejidos y fallo multiorgánico llevando a la muerte si no se trata. Tiene una progresión caracterizada por una primera fase inflamatoria que desemboca en desarrollo de fibrosis. Cursa con hipocomplementemia y a menudo las concentraciones de C3 y C4 correlacionan inversamente con las concentraciones de IgG4 en el contexto de enfermedad activa y disminuyen a medida que empeora la actividad de la enfermedad³.

Las formas más comunes de presentación se pueden agrupar como:

- Grupo 1. Enfermedad pancreato-hepato-biliar. Aparece, más frecuentemente en hombres de edad adulta. Analíticamente presentan aumento de IgG4 que suele acompañarse de elevación de IgE. Suele cursar con diabetes mellitus y malabsorción secundaria a insuficiencia exocrina.
- Grupo 2. Fibrosis retroperitoneal con inflamación de aorta torácica o abdominal.

- Grupo 3. Caracterizada por afectación orbitaria, con proptosis. Aparece en un perfil más joven de pacientes, con predominio en población asiática. Suele ser refractario a tratamiento con corticosteroides y recaer al iniciar pauta descendente⁴.
- Grupo 4. Enfermedad de Mickulicz relacionada con IgG4. Engloba afectación de glándulas salivares y lacrimales, así como pancreática y pulmonar.

Las manifestaciones clínicas de nuestro paciente dificultan englobarlo en un solo grupo. Presenta rasgos clínicos y analíticos compatibles con varios de ellos. El marcado deterioro de la función renal nos orientaría a pensar en un grupo 4, sin embargo, el hallazgo de la hipofisitis es más sugestivo del grupo 3.

Además, el debut de la enfermedad en pacientes tan jóvenes no es habitual en los casos descritos para esta patología. Esto, juntos al hecho de que se trata de una patología poco frecuente, hace que la enfermedad relacionada con IgG4 no figure inicialmente entre las opciones del diagnóstico diferencial.

Aunque el estudio histopatológico fue clave para el diagnóstico de esta enfermedad (patrón estoriforme con infiltrado linfocítico y de células plasmáticas, con un aumento de IgG4/IgG^s en la inmunotinción), el detonante para el diagnóstico en este paciente fue la aparición de una banda ancha policlonal en la inmunofijación que condujo a la cuantificación de las subclases de IgG.

La correlación de los datos clínicos, hallazgos Rx e histológicos conducen al diagnóstico certero de esta patología. No todos los casos de IgG4 cursan con aumento de niveles séricos de IgG4. Aunque, en el caso de nuestro paciente, la determinación de estos niveles fue clave para dirigir el proceso diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lanzillota, M. *et al* (2020). Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ*, 369:m1067
2. Ardila-Suarez O, Abril A, Gómez-Puerta JA (2017). IgG4-related disease: A concise review of the current literature. *Reumatol Clin.*; **13**(3):160-166.
3. Zhang W, Stone JH (2019) Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol* (1): e55–65
4. Shimatsu, A. *et al* (2009). Pituitary and stalk lesions (infundibulo-hypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease: an emerging clinical entity. *Endocrine Journal*, **56**(9):1033-1041
5. Sánchez-Oro, R. *et al* (2019). Revisión de la enfermedad relacionada con la IgG4. *Gastroenterol Hepatol*, **42**(10):638-647

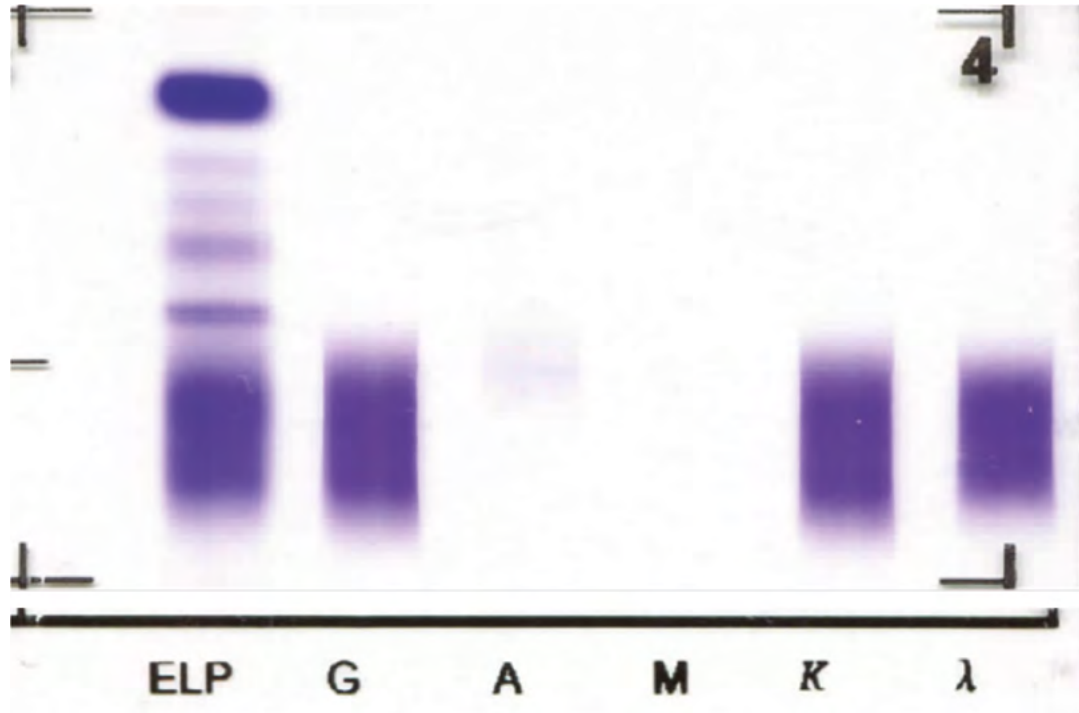


Figura 1. Inmunofijación en suero. Se observa un aumento policlonal sin componente monoclonal

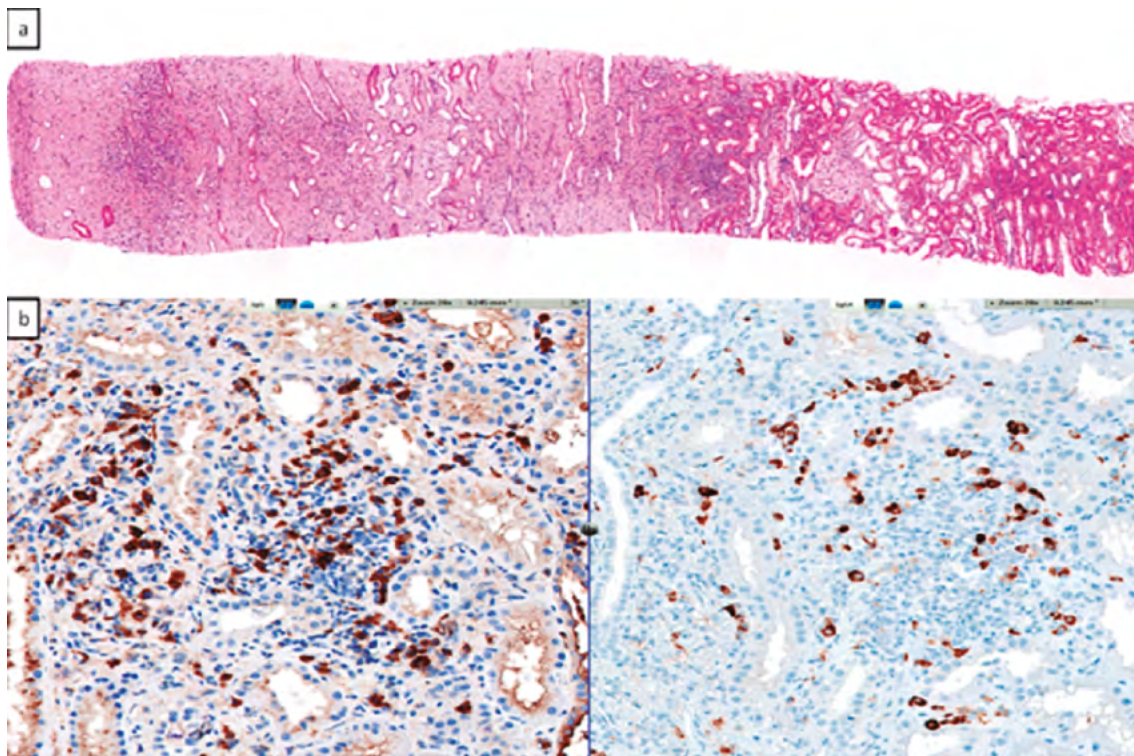


Figura 2. a) El compartimento tubulointersticial muestra alteraciones con borramiento de la arquitectura normal con una afectación parcheada y abrupta. Los túbulos se encuentran sustituidos por un denso infiltrado inflamatorio difuso de predominio plasmocitario. **b)** Mediante técnicas de inmunohistoquímica se demuestra > 10 células plasmáticas IgG4/CGA con una relación de IgG4/IgG aproximadamente del 15-20%.

42.- Nº 74

ABORTOS DE REPETICIÓN Y PANCITOPENIA EN PACIENTE CON GASTRITIS CRÓNICA AUTOINMUNE Y ANEMIA PERNICIOSA

Vásquez Reyes, P¹; Vergara Prieto E², Cavallo, A³; Ferranti Ramos, A⁴; Villegas Siles, F⁵; Fernández Pereira, L⁶

1. *Licenciada en Medicina. Residente 1er año Inmunología.*
 2. *Especialista en Inmunología. Bióloga. Facultativo Especialista de Área*
 3. *Licenciado en Medicina. Residente 4to año Inmunología*
 4. *Licenciada en Medicina. Residente 2do año Inmunología*
 5. *Licenciado en Medicina. Residente 3er año Inmunología*
 6. *Especialista en Inmunología. Doctor en Medicina. Coordinador*
- Complejo Hospitalario de Cáceres. Unidad de Inmunología Clínica. Cáceres*

Autora de correspondencia: Vásquez Reyes, Paulina paulina.vasquez@salud-juntaex.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 24 años de edad seguida en el servicio de hematología por anemia megaloblástica y pancitopenia: leucocitos $4.09 \times 10^9/L$ [4-11]; Hemoglobina 4.3 g/dl [12-16]; Plaquetas $52 \times 10^9/L$ [150-450].

Antecedentes personales: Alérgica a amoxicilina, anemia perniciosa diagnosticada en noviembre de 2021, en tratamiento desde entonces con vitamina B12 y ácido fólico. Abortos de repetición (2) previos al diagnóstico de anemia perniciosa.

En el año 2017 tuvo un episodio de pielonefritis con analítica de urgencias dentro de parámetros normales (Hemoglobina 11.7 g/dL). En 2020 es atendida en urgencias por aborto completo y refiere aborto previo en el 2019. Se aplica gammaglobulina hiperinmune IM anti-D, en ese entonces Hb de 10,3 g/dL. Permanece asintomática hasta septiembre del 2021, cuando comienza con pérdida de peso de 5 kg, cefalea, astenia y cansancio. Su MAP la deriva a Urgencias en noviembre del mismo año por encontrar en la analítica pancitopenia: Hb: 4,6 g/L, leucocitos: $3.89 \times 10^9/L$ y plaquetas: $60 \times 10^9/L$. Se transfunden dos concentrados de sangre y es dada de alta con diagnóstico de anemia perniciosa por déficit de vitamina B12 con tratamiento con Optovite B12 a dosis de 1000 gammas cada semana. En la Consulta de Hematología solicitan estudio de Autoinmunidad cuyos resultados fueron Acs. Anti células parietales (anti CP) positivos y Acs Anti factor intrínseco (anti-FI) positivos y se solicita Endoscopia Digestiva Alta.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

9/11/2021

Hemograma: Hematíes: 1,02 x10E9/L [4-5,2] Hb: 4,60 g/L [12-16]; VCM: 130.4 [78-102]; Leucocitos: 3.89x10E9/L [4,5-11]; Neutrófilos: 2.35x10E9/L [1,8-8]; Plaquetas: 60x10E9/L [150-450]; Frotis de sangre periférica: 66% de neutrófilos todos hipersegmentados de más de 5 lóbulos.

Bioquímica: Glucosa: 88 mg/dL[65-110]; Urea:22 mg/dL[6-42];Creatinina: 0,57 mg/dL[0,5-1,1];Proteínas totales: 5,8 g/l[6,6-8,7];Bilirrubina total:1,39 mg/dL[0,2-1,2]; . Sodio: 140 mmol/L [135-145]; Potasio:4.3 mmol/L [3,5-5,2]; **Vitamina B12:** <150pg/mL [197-866] **Acido Fólico:** 2,20[3-13,5]; Ferritina: 184 ng/mL[15-150]; Transferrina. 31mg/dL [200-360]; IST: 84%[20-50]; **LDH:** 1758UI [135-214]; Resto de parámetros dentro de la normalidad

10/11/21:

Inmunología:

Autoinmunidad: ANA negativo; Anti mitocondriales negativo; Anti musculo liso negativo; Anti LKMnegativo; **Ac anti células parietales positivos a 1/80 y anti factor intrínseco positivo 68.4 UI/mL [0-6]. Resto de pruebas negativas.**

Inmunoproteínas séricas: IgG 441 mg/dL [600-1700]; IgA 69 mg/dL [70-400]; IgM 61 mg/dL [40-230].

Proteinograma: Tabla 1.

10/1/22:

Endoscopia Digestiva Alta: Gastritis activa focal, Gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal focal. Hiperplasia lineal de células neuroendocrinas sin evidencia de displasia. No se detecta H Pylori

EVOLUCIÓN: Una vez normalizados los niveles de Vitamina B12 y la Pancitopenia la paciente se queda embarazada, manteniéndose en la actualidad dicho embarazo sin complicaciones.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Causas Autoinmunes de Abortos de Repetición. Ante una paciente con abortos de repetición se deben descartar causas autoinmunes de infertilidad. El papel de los autoanticuerpos en el fallo reproductivo múltiple sólo está parcialmente demostrado. Se considera “bien establecido” en el síndrome antifosfolípido (Anticuerpos anti-Fosfolípido o anticoagulante lúpico). Sin embargo, es discutido (aunque las evidencias sugieren fuertemente una posible participación) con: Anticuerpos antitiroideos Anticuerpos antinucleares, Anticuerpos anti-transglutaminasa y anti-endomisio (1). No hay evidencias de la participación de los anticuerpos anti FI y CP, pero la anemia severa con pancitopenia podría haber jugado un papel importante en los abortos recurrentes.

Pancitopenia por aplasia medular: Al encontrar una pancitopenia *de novo* sin causa aparente no se puede descartar

tar esta hipótesis, como de hecho ocurrió en Urgencias. Sin embargo, los niveles indetectables de Vitamina B12 establecieron claramente el diagnóstico que luego se confirmó por la presencia de autoanticuerpos, así como la Endoscopia y la rápida recuperación con el tratamiento.

Anemia por déficit de folato: las características de la anemia coinciden, sin embargo, los niveles de ácido fólico tienen un valor cercano a la normalidad. La pancitopenia en este caso sería menos probable.

JUICIO CLÍNICO

Abortos de repetición debido a Gastritis Crónica Autoinmune y Anemia Perniciosa asociada a pancitopenia.

COMENTARIO FINAL

La vitamina B12 tiene un papel esencial en la síntesis de ADN. Cuando existe una carencia seria de esta vitamina se deteriora la capacidad de síntesis de ADN de las células de nuestro organismo, capacidad que en principio es esencial para que exista multiplicación celular. Así pues, la carencia de vitamina B12 conlleva una ralentización de la producción de las células tanto más acusada cuánto más proliferación celular exista en el tejido del que se trate. El déficit de vitamina B12 acarrea por tanto anemia, leucopenia y trombocitopenia. (2) Lo que explicaría el patrón de la analítica.

La paciente en nuestro caso cumple la definición de aborto recurrente: pérdida de dos o más embarazos documentados por ultrasonografía o examen histopatológico. (3). No se ha encontrado hasta el momento asociación entre el aborto y la presencia de Ac Anti factor intrínseco y Anti células parietales. La placenta y sus membranas adheridas protegen al embrión del ataque de las células inmunitarias maternas, modulando el sistema inmunitario local para promover y mantener la placentación y el embarazo normales. Las células trofoblásticas detectan células citotóxicas y anticuerpos maternos para evitar su paso (4). Al momento la paciente se encuentra cursando un embarazo hasta la última consulta en segundo trimestre sin incidencias. Por este preámbulo podríamos suponer que el tratamiento para la anemia perniciosa ha beneficiado a la progresión gestacional, probablemente por la mejoría hematológica.

Este caso nos invita a pensar en una causa integral de la clínica de nuestra paciente, encontrando la causa en la autoinmunidad para el cuadro. Sin embargo, permanece la duda del posible papel de los anticuerpos anti CP y FI en la infertilidad. Sería interesante estudiar pacientes similares para establecer o descartar a la gastritis crónica autoinmune con Ac antifactor intrínseco y Ac anti células parietales gástricas como causales de abortos a repetición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silvia Díppolito et al. “The pathogenic role of autoantibodies in recurrent pregnancy loss (RPL)”. *Am J Reprod Immunol*. 2019 Oct.
2. Carreto, P., et al. (2015). “Pancitopenia secundaria a deficit de vitamina B12 - Case Report”. *Semergen Journal*, 37, 160–175.
3. Togas Tulandi, et al. “Recurrent pregnancy loss: Definition and etiology”, Literature review. . UpToDate 2021. Doi: <https://www.uptodate.com/contents/recurrent-pregnancy-loss-definition-and-etiology/print?csi=->

[d2de1983-6d2c-4595-a3a2-ea6e93615e2f&source=contentShare](https://doi.org/10.1016/j.ijm.2019.09.001)

4. Vikki M Abrahams. "Immunology of the maternal-fetal interface". Literature review. UpToDate 2019. Doi: <https://www.uptodate.com/contents/immunology-of-the-maternal-fetal-interface?csi=d0124143-0285-4b31-8cd3-b9771e587638&source=contentShare>

Proteinograma	Resultado	Unidades	Valor de Referencia
Albumina%	74,1	%	54-66
Alfa 1 globulina %	4	%	1,4-2,8
Alfa 2 globulina %	7	%	9,1-13,8
Beta globulina %	9,7	%	8,7-14,4
Gamma globulina %	5,2	%	10,6-19,2
Albúmina	4,52	g/dL	3,24-5,28
Alfa 1 globulina	0,24	g/dL	0,08-0,22
Alfa 2 globulina	0,43	g/dL	0,55-1,10
Beta globulina	0,59	g/dL	0,52-1,15
Gamma globulina	0,32	g/dL	0,64-1,54

Tabla 1. Proteinograma (10/11/2021), Observamos hipogammaglobulinemia.

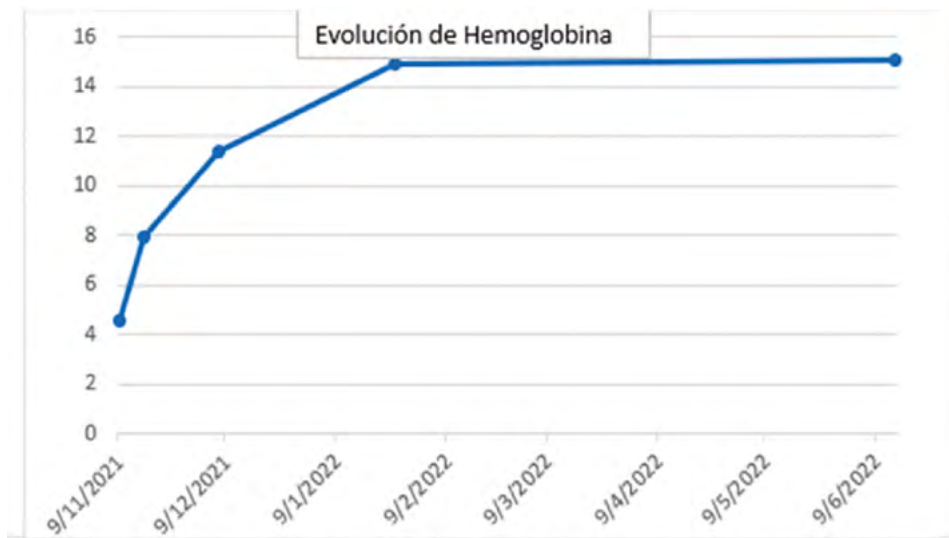


Gráfico 1. Evolución de hemoglobina desde diagnóstico, observamos una mejoría total desde inicio de tratamiento con vitamina B12.

43.- Nº 76

ENCEFALITIS AUTOINMUNE CON ANTICUERPOS ANTI-NMDAR EN PACIENTE PEDIÁTRICO RESISTENTE A CORTICOIDES + IVIG

Costa, Antonio ^{1,2}; Álvarez, Paula ^{1,2}; Molina, Juan ^{1,2}; Cantisán, Sara ^{1,2}; Jurado, Aurora ^{1,2}.

1. Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba (IMIBIC)/ Reina Sofia University Hospital/ University of Cordoba, Cordoba, Spain

2. Department of Immunology and Allergy, Reina Sofia University Hospital, Cordoba, Spain

Autor de correspondencia: Aurora Jurado aurora.jurado.sspa@juntadeandalucia.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 9 años, sin antecedentes personales de interés, cuya madre refiere desde hace 3 semanas inestabilidad de la marcha, dificultad para escribir y movimientos constantes durante el sueño, clínica que ha ido empeorando progresivamente. Niega fiebre, vómitos u otra sintomatología, motivo por el cual acuden a Urgencias, donde se decide ingreso y hospitalización en planta de Pediatría.

EXPLORACIONES Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la exploración inicial presenta: tensión arterial 103/58 mmHg, frecuencia cardiaca 90 lpm, frecuencia respiratoria 23 rpm, temperatura corporal 36°C. Regulares condiciones generales. No se evidencian lesiones ni en mucosa oral ni yugal, faringe no congestiva, tabique nasal central, fosas nasales permeables sin lesiones, cornetes medios eutróficos, conductos auditivos externos permeables, membranas timpánicas intactas. En la exploración cardiológica no se observa ápex, pero sí se identifica a la palpación; ruidos cardíacos rítmicos y regulares normofonéticos, sin soplo a la auscultación: primer ruido único, sístole silente, segundo ruido único, diástole silente, no se ausculta R3 ni R4. Tórax simétrico normo-expansible. Ruidos respiratorios presentes en ambos campos pulmonares sin agregados. Abdomen blando depresible, no doloroso a la palpación, ruidos hidroaéreos presentes, no se palpan organomegalias. En la exploración neurológica, el paciente aparece somnoliento e irritable, responde a preguntas simples, pares craneales indemnes, se observa discinesia en miembros superiores, inferiores y en cara, con movimientos coreo-atetósicos, ataxia con disimetría, sensibilidad no valorable ante el cuadro presente, ausencia de signos meníngeos, sin control de esfínteres.

En las exploraciones complementarias a su ingreso se evidencia: hemoglobina 13,9 g/dL [4,00-12,40], hematocrito 41% [42-52], plaquetas $379 \times 10^3/\mu\text{L}$ [130-450], leucocitos $12,76 \times 10^3/\mu\text{L}$ [4,00-12,40], neutrófilos $8,33 \times 10^3/\mu\text{L}$ [1,90-8,00], linfocitos $3,10 \times 10^3/\mu\text{L}$ [0,90-5,20], glucosa 118 mg/dL [74-106], urea 34 mg/dL [19-50], creatinina 0,60 mg/dL [0,70-1,30], PCR 0,00 mg/dL [$<10,0$], ALT 12 U/L [10-49], sodio 140 mEq/L [132-146], potasio 4,1 mEq/L [3,5-5,5].

El estudio de autoinmunidad con suero del paciente identifica la presencia de anticuerpos (IgG) antinucleares positivos a título 1/320 con patrón de múltiples puntos nucleares (AC-6) y 1/160 con patrón nuclear homogéneo (AC-1).

Ante la presencia de cuadro neurológico, se realiza punción lumbar con características macroscópicas de agua de roca, cuyos resultados son: glucosa 60 mg/dL [74-106]; proteínas totales 19,7 mg/dL [15,0 – 45,0]; adenosina desaminasa (LCR): negativo; hematíes 0x1/μL [0-1]; leucocitos 22x1/μL [0-5]; cultivo bacterias, hongos y parásitos: negativo; PCR VHS 1-2 + VVZ: negativos. En el estudio autoinmune con perfil de encefalitis para la presencia de anticuerpos (IgG) anti-proteína CASPR2/DPPX/LGI1/anti-receptor GABA-B (subunidad 1+2), anti-receptor AMPA (GluR1+GluR2), el resultado es negativo, mientras que los anticuerpos (IgG) anti-receptor NMDA (Subunidad NR1) resultan positivos a título >1/100 (NMDAR) (**Figura 1**).

Finalmente, se realiza electroencefalograma, objetivándose lentificación de la actividad bioeléctrica cerebral de base para la correspondiente a su edad, con predominio en regiones posteriores (parieto-occipitales) y en el hemisferio izquierdo. Igualmente, se realiza Resonancia Magnética Cerebral (RNM), sin alteraciones.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Etiología infecciosa (viral, bacteriana, espiroquetas); etiología autoinmune (encefalitis autoinmune, encefalomyelitis diseminada aguda, vasculitis, encefalitis secundaria a enfermedad autoinmune sistémica); tóxicos (síndrome neurológico maligno, consumo de drogas, síndrome de abstinencia); lesiones ocupantes de espacio cerebrales (glioma del SNC, metástasis, trastorno psiquiátrico primario, encefalomiopatía mitocondrial).

JUICIO CLÍNICO

Ante los hallazgos clínicos, neurológicos y autoinmunes en LCR el paciente es diagnosticado de encefalitis aguda por anticuerpos anti-NMDAR.

COMENTARIO FINAL

Se decide iniciar tratamiento con metilprednisolona 30 mg/kg/día intravenosa durante 3-5 días e inmunoglobulina inespecífica iv a 1 g/Kg/día durante 2 días. A pesar de que el paciente recibió tratamiento desde el primer día del ingreso, En los días posteriores al inicio del tratamiento mismo persisten discinesias de miembros y bucofaciales, agitación nocturna, en ocasiones agresividad, y aparecen nuevos síntomas como insomnio nocturno y somnolencia matutina, alucinaciones visuales, mutismo parcial, automatismos de peinado y rascado, habla inconexa e ininteligible. Al 8º día, el paciente sufre un episodio de bradicardia e hipoventilación con disminución de saturación de O₂, motivo por el cual se traslada a unidad de terapia intensiva pediátrica para soporte ventilatorio. Ante la pobre respuesta al tratamiento, se decide agregar Rituximab a dosis de 375 mg/m² semanal durante 4 semanas.

En días posteriores, el paciente presenta mejoría progresiva significativa, establece conversación, está consciente, ubicado en espacio, tiempo y persona, sin episodios de agitación, ausencia de movimientos discinéticos de miembros y bucales. Se mantiene en vigilia durante un ciclo vigilia-sueño completo, sin signos de disautonomía. Mejor coordinación visomotriz. Por este motivo, se decide alta médica con descenso progresivo de corticoterapia, pauta de profilaxis con cotrimoxazol y seguimiento ambulatorio del paciente, quien hasta el presente día no ha presentado nuevos síntomas.

La encefalitis por anticuerpos anti-receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR) es una enfermedad rara y descrita

recientemente, de origen autoinmune, caracterizada por la presencia de signos neurológicos y psiquiátricos, cuyo diagnóstico puede ser difícil, necesitando así un grupo multidisciplinar de profesionales para llegar al mismo. La encefalitis epidemiológicamente su causa principal en edad pediátrica son de tipo infeccioso aproximadamente 40% siendo predominantemente los enterovirus y de segundo lugar el *Mycoplasma pneumoniae*, en cuanto la encefalitis autoinmune las más frecuente (50% de los casos) la encefalitis aguda diseminada por autoanticuerpos anti-MOG, la segunda causa la encefalitis anti-NMDAR y la tercera se describe la encefalitis anti-GABA_AR, todas estas se distribuye heterogéneamente sin tener predominio etario, en cuanto a sexo, parece ser predominante en mujeres [1-4].

Para el diagnóstico confirmatorio de la enfermedad es necesario la detección en LCR de autoanticuerpos IgG anti-NMDAR por inmunofluorescencia indirecta. Las analíticas sanguíneas de rutina no son muy específicas y en cuanto a las pruebas de imagen, la RNM puede aparecer sin alteraciones [5].

En relación con el tratamiento específico, aunque no existan estudios de casos-control, está recomendado el uso de corticoides a altas dosis, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis, terapia que suele ser efectiva en la mitad de los pacientes. Como segunda línea de tratamiento, se recomienda el uso de rituximab, ciclofosfamida, azatioprina y micofenolato ácido [5-6].

Este caso clínico ilustra que las causas autoinmunes deben ser consideradas como posibilidad de diagnóstico en presencia de un paciente con síntomas neurológicos. La importancia del conocimiento de estos casos y su diagnóstico prematuro podría prever complicaciones con el inicio de tratamiento de manera inmediata y su escalada a una segunda línea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Samanta D y Lui F. (2022). “Anti-NMDA Receptor Encephalitis”. *StatPearls*.
2. Gu Y, Zhong M, He L et al. (2019). “Epidemiology of Antibody-Positive Autoimmune Encephalitis in Southwest China: A Multicenter Study”. *Front. Immunol.* **10**:2611.
3. Pillai SC, Hacoheh Y, Tantsis E, Prelog K, Merheb V, Kesson A, Barnes E, Gill D, Webster R, Menezes M, Ardern-Holmes S, Gupta S, Procopis P, Troedson C, Antony J, Ouvrier RA, Polfrit Y, Davies NWS, Waters P, Lang B, Lim M, Brilot F, Vincent A, Dale RC. Infectious and autoantibody-associated encephalitis: clinical features and long-term outcome. *Pediatric* 2015;135(4):e974–e84. Retrospective cohort of 164 children with autoimmune and infectious encephalitis. Important as largest cohort to define long term outcomes in this age group.ç
4. Britton PN, Dale RC, Booy R, Jones CA. Acute encephalitis in children: Progress and priorities from an Australasian perspective. *J Paediatr Child Health*. 2015 Feb;51(2):147-58.
5. Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy KC and Cotter DR. (2015). “Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment”. *BJPsych Bull*. **39**:19-23.
6. Dalmau J, Armangué T, Planagumà J et al. (2019). « An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models”. *Lancet Neurol*. **18**:1045-1057.

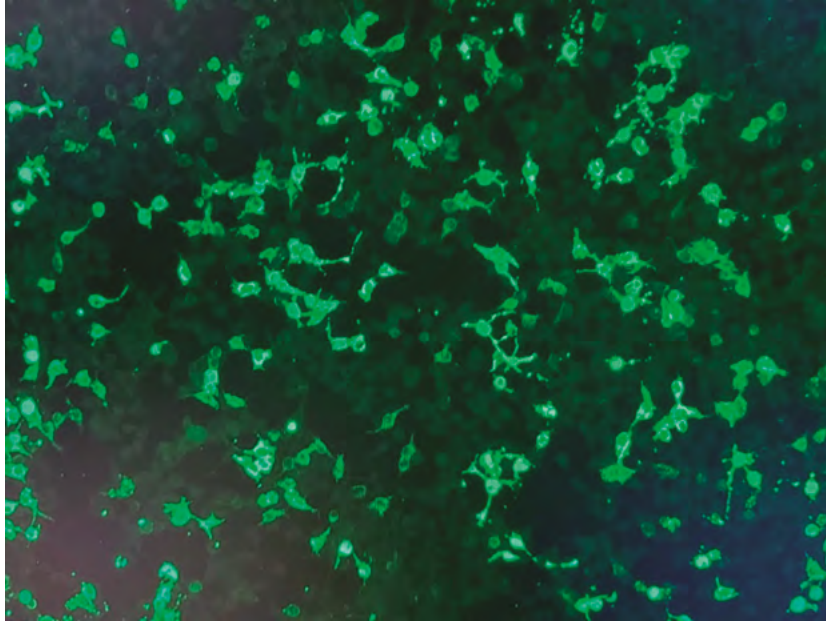


Figura 1 Anticuerpos anti-NMDAR sobre células transfectadas mediante inmunofluorescencia indirecta en LCR a título $>1/100$.

44.- Nº 77

MENINGITIS LINFOCITARIA RECURRENTE EN PACIENTE CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO y SD. ANTISINTETASA. CONCEPTO DE POLIAUTOINMUNIDAD

Mansilla-Ruiz María Dolores¹; Villegas-Mendiola Ángela¹; Mohamed-Mohamed Kauzar²; De la Fuente-Muñoz Eduardo¹; Ochoa-Grullón Juliana³; Sánchez-Ramón Silvia⁴

1. Médico interno residente. Servicio de Inmunología Clínica del Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

2. Biólogo interno residente. Servicio de Inmunología Clínica del Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

3. Médico especialista de área. Servicio de Inmunología Clínica del Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

4. Jefe de servicio. Servicio de Inmunología Clínica del Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Autor de Correspondencia: María Dolores Mansilla Ruiz. R1 Inmunología Clínica. Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Email: mmr86082@gmail.com

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 50 años, remitida desde el servicio de Neurología, por episodios de meningitis asépticas recurrentes, desde el año 2003, con un total de 8 episodios hasta la fecha. Fue evaluada en nuestro servicio de Inmunología clínica, iniciándose estudio inmunológico completo, en paciente con diagnóstico previo de síndrome antifosfolípido.

Antecedentes personales:

- No antecedentes de cirugía, no alergias conocidas. No hábitos tóxicos.
- Síndrome antifosfolípido Obstétrico. G7A3V4. 4 partos vaginales, 3 abortos en primer trimestre. En tratamiento con adiro 100 mg diario.
- Esteatosis hepática.
- Tratamientos médico: adiro 100 mg.

Antecedentes familiares: hermana en estudio posible síndrome Sjögren.

Situación basal: Nacida en Perú. Trabaja como auxiliar de enfermería.

Historia actual: la paciente refería presentar mialgias intensas en musculatura paravertebral, de larga evolución, que empeoraban en los episodios de meningitis, por lo que se solicitó estudio con perfil de miositis. Además, refería aparición de poliartralgias y fenómeno de Raynaud.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Estudio Hematología: hemoglobina 14.3 g/dl [3.8-5.1], plaquetas 282.000 / μ l [150-450], leucocitos 6.900/ μ l [4-10] (neutrófilos 3.400 / μ l [2.000-7.000], linfocitos 2.900/ μ l [1.000-3.000]). Coagulación: PT 13.3s [9.2-13.8], INR

1 [0.8-1.2], APTT 34s [21.8-37.8], fibrinógeno: 445 mg/dl [150-400]. Bioquímica: proteínas 8.2 g/dl [6.6-8.3], albúmina 4.8 g/dl [3.5-5.3], glucosa 100 mg/dl [74-106], LDH 379 u/l [208-378], CK 71 u/l [10-145], ALT 132 u/l [3-35], AST 70 u/l [3-35], GGT 46 u/l [1-39], FA 95 u/l [33-120]. Aldolasa: 12.3 U/L [1-7.6], Creatinina 0.69 mg/dl [0.51-0.95], estimación filtrado glomerular 103.3 ml/min. Proteinograma sin alteraciones. B2 microglobulina 1.8 mg/l [1-2.5], PCR <0.29 mg/dl [1-3], VSG 26 mm [0-20]. Estudio marcadores tumorales: negativo.

Estudio autoinmunidad (HELIOS AESKU. Wendelsheim, Germany): ANA positivo, patrón moteado fino a título bajo, ENAS: negativos (centrómero, Cromatina, DNA doble cadena, Jo1, RNP, ribosomal P, scl70, Sm, Sm-RNP, SSA, SSA/RO (52 Y 60 Kd), SSB/La). Estudio ANOES negativo. (Celicheck AESKU): Anticuerpos anti-transglutaminasa IgA+IgG: negativos. Estudio HLA celiacía: DQ 7.5 positivo, corresponde con susceptibilidad baja. ANCAS negativo. Crioglobulinas negativo. (BIOPLEX 2200 System. Bio-Rad Laboratories: Anticuerpos anti-CARDIOLIPINA positivos en 2 determinaciones: (1ª determinación: IgM: 0.0 MPL-U/ml, IgG: 46.3 GPL-U/ml; 2ª determinación: IgM 0.0 MPL-U/ml, IgG 40 GPL-U/ml), antibeta 2 glicoproteína (IgG/M): negativos [Valores de referencia de anticuerpos antifosfolípidos: 7-9: Indeterminado; 10-19.9: Positivo bajo; 20-79.9: Positivo medio; >80: Positivo alto]. Anticoagulante lúpico positivo débil (1.23) en una ocasión [0.8-1.2]. Factor reumatoideo <10 IU/ml [0-15]. Anti CCP <25 UA/ml [0-25]

Perfil miositis (Euroimmune): Positivo: PM – Scl75 y Mi-2beta. Indeterminado: PL12, KU, Mi2alpha y SRP. Negativo: EJ, MDA5, NXP2, PJ, PL7, PM/Scl100, SAE1, TIF1, Jo1, SSA (Ro, 52 kD).

Anticuerpos onconeuronales negativos (Hu, anfisina, Ri, Yo, CV2 y PNMA2) (Euroimmune). Anti aquaporina 4 negativo.

HLA B: ausencia de B51 y B27.

Estudio del complemento: C3 140 mg/dl [70-140], C4 30 mg/dl [15-30]. Inmunoglobulinas: IgG 1339 mg/dl [600-1600], IgA 289 mg/dl [80-400], IgM 116 mg/dl [50-200], IgE: 90 kU/l [0-100].

Estudio subpoblaciones linfocitarias (Becton Dickinson): CD3 73.2 % [60-84], CD4 40.94 % [32-62], CD8: 31.84 % [11-35], COCIENTE CD4/CD8: 1.28 [0.9-1.9], CD19 15.5 % [3-19], CD16+ CD56+ 10.7 % [4-18].

Estudio microbiología: VHC, Sífilis Ac totales, VIH, Herpesvirus 1-2, CMV, VEB (IgM e IgG): Negativos. Toxoplasma gondii, T. Cruzi, Borrelia burgdorferi, Leishmania, Brucella, Equinococcus granulosus, Ac de HTLV I y II, Micoplasma pneumoniae. Rickettsia conorii, Trypanosoma cruzi (IgM e IgG): negativo. Tinción de Ziehl-Nielsen y cultivo negativos. Micología: cultivo de hongos y tinta china negativo. Intradermorreacción de Mantoux: 0 mm. Quantiferon negativo.

- Estudio LCR: Punción Lumbar. Muestra de LCR: Linfocitos: 93.07 % [93- 95%], Monocitos: 5.23 % [3-5.5%], Neutrófilos: 1.02 % [0-2%]. Estudio LCR, bandas oligoclonales IgG positivas, patrón en espejo, No asociado con EM. Citología de LCR: Negativo. Cultivo de LCR con virus neurotrofos: negativos. VDRL de LCR: Negativo.
- TC CEREBRO SIN CONTRASTE: No hemorragia aguda intra ni extraaxial, no signos de isquemia reciente. No desplazamiento de estructuras de la línea media ni otros efectos de masa. Sistema ventricular de tamaño y morfología normal.
- RM CEREBRAL ESTUDIO DE DIFUSIÓN TENSOR (TRACTOGRAFÍA): No signos radiológicos que sugieran la presencia de meningoencefalitis. Se realiza RM con secuencias habituales y secuencias tras la

administración de gadolinio intravenoso. No signos de isquemia o sangrado intracraneal. No alteración en la intensidad de señal del parénquima cerebral, que sugieran la presencia de encefalitis, tampoco se identifica engrosamiento de las cubiertas meníngicas ni realce de las mismas. No se observan zonas con efecto de masa, ni desviación de las estructuras de la línea media. No hay signos de hidrocefalia.

- TC DE TORAX CON CONTRASTE: Áreas parcheadas muy sutiles de atenuación en vidrio deslustrado y pequeña reticulación en bases, LM y llingula, a descartar un proceso agudo infeccioso o cambios inflamatorios secundarios a su enfermedad de base. No se observa fibrosis pulmonar. No se observan adenopatías supraclaviculares ni axilares, mediastínicas o hiliares de tamaño significativo. En el parénquima pulmonar se observan unos aumentos focales muy sutiles e inespecíficos de atenuación en vidrio deslustrado, parcheados, de distribución peribroncovascular y subpleural, bilaterales en ambos lóbulos inferiores, LM y llingula, más numerosos en el LID, en primer lugar, habría que descartar un proceso infeccioso, incluyendo neumonía COVID 19. Si se descarta patología aguda, la siguiente posibilidad diagnóstica sería un proceso inflamatorio en relación con su enfermedad de base.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se establece dentro de la etiología de Meningitis Linfocitarias Asépticas Recurrentes:

- Autoinmune: síndrome antifosfolípídico (como sería el caso de nuestra paciente), LES, Síndrome de Sjögren, Enfermedad de Behçet. Observamos que, durante los episodios de meningitis, la paciente presentaba valores de Ac anti fosfolípidos elevados, en el caso de la paciente, siempre fueron ACA IgG, resto negativos.
- Medicamentosa: AINES, azatioprina, etc. En el caso de nuestra paciente, tomaba adiro a diario, con concentración más baja de la aspirina habitual. No considerándose como origen del proceso.
- Neoplásica: la paciente tenía marcadores tumorales y pruebas de imagen LOES negativas.
- Compresiva: no signos de focos parameníngeos.
- Enfermedad infecciosa. Estudio citológico y microbiológico de LCR negativo. Estudio serológico de microorganismos tropismo SNC (VHS, Sífilis, Brucella...) negativos.

JUICIO FINAL

MENINGITIS LINFOCITARIAS ASÉPTICAS RECURRENTES.

SD ANTIFOSFOLÍPIDO.

SD ANTISINTETASA.

COMENTARIO FINAL

La meningitis linfocitaria es un proceso de naturaleza fundamentalmente infecciosa que afecta a las envolturas o meninges del sistema nervioso central (SNC), sin embargo, cada vez son más los cuadros clínicos a considerar

como diagnóstico diferencial.

Dentro de la patología de origen autoinmune, habitualmente han sido la enfermedad de Behçet y el LES, los que más frecuentemente se han relacionado con este tipo de meningitis. Sin embargo, en la literatura actual, cada vez son más los casos publicados de positividad de los anticuerpos anti fosfolípidos, como origen de meningitis asépticas recurrentes. Además, como es el caso de nuestra paciente, que asociaba clínica de mialgias en musculatura proximal, poliartralgias y fenómeno de Raynaud, ampliándose el estudio inmunológico con positividad en anticuerpos de miositis (Pm-SCL75 y Mi2beta), completándose el estudio de un posible síndrome antisintetasa, que posteriormente ha sido confirmado, con signos actuales de afectación intersticial pulmonar, en TC tórax reciente.

Es importante introducir el concepto de poliautoinmunidad, como desencadenante de un estado de inflamación y como posible origen de cuadros clínicos, que siempre se han asociado a otros orígenes. La hoy conocida como poliautoinmunidad, confiere al paciente, mayor riesgo de procesos patológicos autoinmunes en cualquier localización, como es en este caso, la afectación del sistema cerebral, muscular y pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hermans PE, Goldstein NP, Wellman WE. Mollaret's meningitis and differential diagnosis of recurrent meningitis. *Amer J Med* 1972; 52: 128-40.
2. Sergent JS, Lockshin MD, Klempner MS, Lipsky BA. Central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Amer J Med* 1975; 58: 644-54.
3. Garret EA, Provost TT, Stevens MB, Alexander EL. Sjögren syndrome: central nervous system manifestations. *Neurology* 1981; 31: 1391-6.
4. Inflammatory muscle diseases: dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis. *Internist (Berl)*. 2005; 46:1218-32.
5. A. Rojas-Villarraga, J. Amaya-Amaya, A. Rodríguez-Rodríguez, R.D. Mantilla, J.M. Anaya. Introducing polyautoimmunity: Secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Dis.*, 2012 (2012), pp. 254319.

45.- Nº 79

DERMATOMIOSITIS ANTI-NXP-2+ TRATADA CON PROTOCOLO DE GGIV A ALTAS DOSIS FRACCIONADO

Díaz Luna, Mercedes¹; Moncayo Muñoz, Ana Paulina¹; Mejía, María Alejandra²; Martínez Barrio, Julia³; Fernández-Cruz, Eduardo⁴; Carbone Campoverde, Javier⁴. (javier.carbone@salud.madrid.org)

1. *Residente Médico en Inmunología, Servicio de Inmunología Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*
2. *Especialista en Inmunología, Servicio de Inmunología Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*
3. *Doctora en Reumatología, Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*
4. *Profesor Doctor en Inmunología, Servicio de Inmunología Clínica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una paciente diagnosticada en Enero de 2021 de dermatomiositis anti-NXP-2+ que ha presentado fracaso terapéutico con primeras líneas de tratamiento (corticoterapia sistémica, Hidroxicloroquina, Azatriopina, Rituximab)^{1,2} con aparición de criterios de gravedad analíticos y clínicos⁵ así como hipogammaglobulinemia IgG secundaria a dichos tratamientos inmunosupresores con infección grave asociada. Todo ello conlleva ingreso de larga duración en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Se trata de una mujer de 32 años de edad, natural de España. Independiente para actividades diarias. No refiere antecedentes familiares de interés. Antecedentes personales de Tiroiditis de Hashimoto con hipotiroidismo, lipomas lumbares, y quiste ovárico hemorrágico.

Acude por primera vez a Urgencias en Diciembre de 2020 por aparición de lesión eritematosa en muslo asociada a dolor que en ese momento impresionaba de lesión por rascado. Se trató como brote de Herpes Zóster, a pesar de lo cual la sintomatología persiste y evoluciona progresivamente. En Enero de 2021 acude nuevamente a Urgencias asociando esta vez disgeusia y dado el contexto epidemiológico actual se descarta infección por COVID19, destacando en analítica de sangre un valor del enzima creatinin-kinasa (CK) de 2240 U/L [26 – 192] con el resto de parámetros normales, sin alteraciones en radiografía de tórax y con derivación a consultas de Reumatología al alta para continuar estudio de posible miopatía inflamatoria⁵. Se realizan varias pruebas complementarias con resultados compatibles con dicha patología y se inicia tratamiento con corticoterapia. Posteriormente comienza con tratamiento con Hidroxicloroquina 200 mg/12 horas y Rituximab 1g (1º ciclo en Abril 2021, 2º ciclo Noviembre y 3º ciclo Diciembre 2021).

En el ingreso actual, la paciente acude a Urgencias por cuadro de 48 horas de evolución de edema palpebral, debilidad muscular generalizada, predominante en región cervical y miembros superiores, en contexto de descenso de dosis de Prednisona de 30 a 20 mg. Además, asocia dolor centrotorácico no opresivo, no irradiado y febrícula

de 37,7°C. A su llegada se realiza analítica de sangre, donde destaca hallazgo de trombopenia severa (30000 10E3/ μ L [140000 – 400000]), por lo que se realiza frotis sanguíneo, donde no se observan agregados plaquetarios, únicamente algunas plaquetas degranuladas, así como test de Coombs directo e indirectos, ambos con resultado negativo. También destaca dímero D elevado (3472 ng/mL [0 – 250]), por lo que le realizan radiografía de tórax, sin alteraciones y tomografía computarizada (TC) de arterias pulmonares, sin evidencia de tromboembolismo pulmonar. Se objetivan bandas de líquido en tejido celular subcutáneo y subhepáticas e ingurgitación mesogástrica en probable relación con sobrecarga de líquidos.

La paciente ingresa a cargo de Reumatología para completar estudio de trombopenia e iniciar tratamiento con bolos de corticoides y GGIV, así como para iniciar cobertura antibiótica empírica (Ceftriaxona 2g/24h) por posible cuadro infeccioso subyacente.

Durante el ingreso asocia hiponatremia hipoosmolar hipervolémica de origen multifactorial en relación a hipoalbuminemia, así como insuficiencia respiratoria en relación a sobrecarga hídrica. Esto motiva su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, durante el cual presenta necesidad de intubación orotraqueal por cuadro de status epiléptico intercurrente. Todo ello conlleva la aparición de múltiples infecciones relacionadas con la ventilación mecánica, así como colonización por microorganismos multirresistentes (incluyendo *Pseudomona aeruginosa*).

Ante la presencia de dermatomiositis activa grave coexistente con infección oportunista no se deseaba intensificar la inmunosupresión convencional y se decide continuar con GGIV a alta dosis. Por el riesgo trombótico elevado y criterios de necesidad de restricción de volumen, así como hallazgo de hipogammaglobulinemia IgG (491 mg/dL [670.0 - 1640.0]) en relación a tratamientos inmunosupresores recibidos con anterioridad, se decide modificación de pauta de tratamiento con GGIV diferente al convencional (400mg/kg/día durante 5 días)^{3,4}, planteando el uso de 20g por día de GGIV a una concentración de 5%, 1 vez a la semana de manera continuada. Tras 3 meses y 3 semanas de ingreso, actualmente se mantiene estable clínicamente desde el punto de vista infeccioso y de su patología autoinmune de base.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración física (al ingreso): La paciente presenta edema palpebral con eritema en heliotropo. En las manos se observan lesiones compatibles con pápulas de Gottron de predominio en mano derecha. Presenta fuerza muscular en miembros superiores (MMSS) 3/5, miembros inferiores (MMII) 4/5 y músculos flexores de cuello 2/5.

Pruebas complementarias al diagnóstico de DM:

Biopsia muscular (músculo vasto lateral): músculo estriado con cambios compatibles con miopatía inflamatoria.

Biopsia de tejido fibroadiposo: presencia de estructuras vasculares congestivas y un infiltrado inflamatorio linfocitario maduro perivascular con predominio de linfocitos T CD8+, siendo compatible con el diagnóstico clínico de dermatomiositis, si bien no es específico.

Electromiografía (EMG) (Figura 1): El electromiograma muestra cambios miopáticos de grado leve-moderado en musculatura proximal y distal de los miembros superiores e inferiores. No se registran ondas agudas positivas ni fibrilaciones en reposo, si bien la actividad de inserción se encuentra incrementada, objetivándose ocasionalmente descargas de alta frecuencia.

Estudio inmunológico (Tabla 1): En el estudio de autoinmunidad se observó la presencia de anticuerpos antinucleares positivos con patrón nuclear fino granular a título 1:320. El análisis de especificidades de anticuerpos nucleares por inmunoblot que identifica los anticuerpos Anti-SSA/RO, Anti-SSB/La, Anti-RNP, Anti-SM fue negativo.

El estudio de las especificidades antigénicas mediante inmunoblot específico de miositis reveló la presencia de anticuerpos anti NXP-2. Tras revisar la literatura⁷, comprobamos que dichos autoanticuerpos se suelen asociar a un patrón nuclear fino granular en la inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células HEp-2, tal y como encontramos en nuestra paciente, sin presentar ningún otro patrón específico. Tan solo en un 60% de los casos se ha asociado a un patrón de múltiples puntos, que no aparece en nuestro caso.

Además del despistaje de autoinmunidad, se analizó el nivel de anticuerpos IgG específicos anti-polisacárido de neumococo, que era de 0.8 mg/dL [1-19.1] (nivel considerado de alto riesgo para infecciones bacterianas). Actualmente se encuentra pendiente de análisis de anticuerpos específicos post-inmunización con vacuna de neumococo.

Pruebas complementarias durante ingreso actual:

TC toraco-abdomino-pélvico (Figura 2): llama la atención la presencia de marcado edema en el tejido celular subcutáneo, así como en la musculatura torácica y de la pared abdominal sugestivo de probable sobrecarga hídrica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Tras exploración física y realización de pruebas complementarias los resultados sugieren una dermatomiositis con anticuerpos anti-NXP-2⁺⁵.

Durante el ingreso la paciente presentó hipogammaglobulinemia IgG secundaria a tratamiento inmunosupresor y nivel bajo de anticuerpos de neumococo asociados a múltiples infecciones respiratorias de evolución tórpida y colonización por microorganismos multirresistentes.

Ambas entidades diagnósticas han formado parte de la decisión terapéutica.

JUICIO CLÍNICO

Dermatomiositis con anticuerpos anti-NXP-2⁺. La paciente está actualmente en tratamiento con GGIV a dosis inmunomoduladoras con un protocolo diferente al convencional⁴ y más fraccionado por elevado riesgo trombótico y criterios de necesidad de restricción de volumen de la paciente (GGIV a una concentración de 5%, 1 vez a la semana de manera continuada durante el ingreso prolongado).

COMENTARIO FINAL

En pacientes con dermatomiositis activa coexistente con infección grave una opción terapéutica debe incluir GGIV a dosis alta^{3,4}. De manera convencional esta terapia se administra a dosis de 2 gramos/kg distribuidos a razón de 400 mg/kg/día durante 5 días seguidos con buenos resultados terapéuticos mejorando la fuerza muscular, los niveles de CK y el compromiso esofágico, siendo bien tolerada por la mayoría de pacientes⁶. Para minimizar riesgos en pacientes altamente complejos es posible fraccionar el protocolo de alta dosis administrando dosis semanales de manera continuada. En el caso descrito dicho protocolo coincidió con estabilidad de la paciente, siendo bien

tolerado y sin acontecimientos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chung, Melody P., et al. Calcinosis Biomarkers in Adult and Juvenile Dermatomyositis. *Autoimmunity Reviews*, June 2020 vol. 19, no. 6.
2. Okamoto, Nami, et al. Clinical Practice Guidance for Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) 2018. *Modern Rheumatology*, Jan 2019, vol. 29, no. 1, pp. 41–59.
3. Waldman, Reid, et al. Dermatomyositis: Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Feb. 2020, vol. 82, no. 2, pp. 283–96.
4. Wang, Dong Xue, et al. Intravenous Immunoglobulin Therapy in Adult Patients with Polymyositis/Dermatomyositis: A Systematic Literature Review. *Clinical Rheumatology*, May 2012, vol. 31, no. 5, pp. 801–06.
5. Li, Danyang, and Sarah L. Tansley. Juvenile Dermatomyositis—Clinical Phenotypes. *Current Rheumatology Reports*, vol. 21, no. 12, Dec. 2019, p. 74.
6. Anji Xiong et al. The Therapeutic Efficacy and Safety of Intravenous Immunoglobulin in Dermatomyositis and Polymyositis: A Systematic Review and Meta-Analysis
7. *Mod Rheumatol*. Jun 4, 2022. Online ahead of print.
8. Palterer, Boaz, et al. «Bench to Bedside Review of Myositis Autoantibodies». *Clinical and Molecular Allergy*, vol. 16, n.o 1, diciembre de 2018, p. 5.

EMG Findings Summary

Muscle/Side	Act. inser	Fib/OP	Fasc	DAF	Otras	PUM normal	PUM aumen	PUM dism	Polifasia	Reclut	Fin11	Fin12
Deltoid R	Normal	0	0	+2	0	+3	0	+2	N	precoz		
Biceps Brachii R	Aumentada	0	0	0	0	+2	0	+2	+2	precoz		
1st Dorsal Inter. R	Aumentada	0	0	0	0	+3	0	+1	N	precoz		
Rectus Femoris L	Normal	+1	0	0	0	+3	0	+1	+1	IF		
Tibialis Anterior L	Aumentada	0	0	+1	0	+2	0	+2	+2	precoz		

Figura 1. Resumen de hallazgos del estudio electrofisiológico (electromiografía).

AUTOANTICUERPO ESPECÍFICO	RESULTADO
Ac. Anti-Jo-1	Negativo
Ac. Anti-PL7	Negativo
Ac. Anti-PL12	Negativo
Ac. Anti-EJ	Negativo
Ac. Anti-SRP-54	Negativo
Ac. Anti-Mi2	Negativo
Ac. Anti-MDA-5	Negativo
Ac. Anti-TIF1-y	Negativo
Ac. Anti-HMGCR E	Negativo
Ac. Anti-SSA/RO 52 Kd	Negativo
Ac. Anti-SAE1/2 E	Negativo
Ac. Anti-NXP-2 E	Positivo

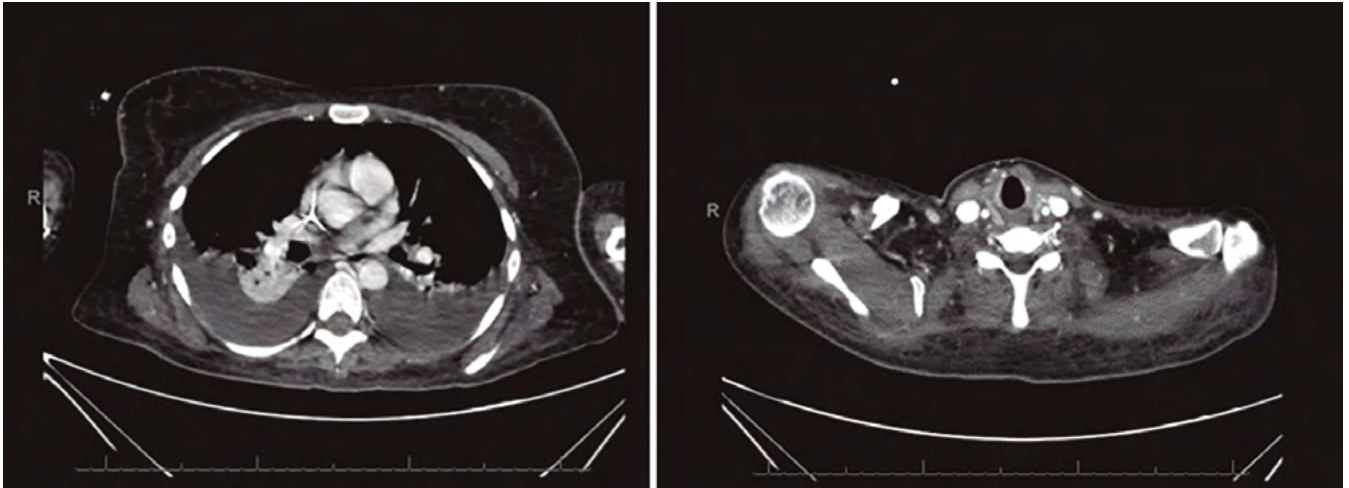


Figura 2. TC toraco-abdomino-pélvico: Se visualiza derrame pleural bilateral de nueva aparición en al menos en grado moderado, con atelectasia pasiva parcial de ambos lóbulos inferiores. Se visualiza pequeña cantidad de líquido libre intraperitoneal en FID y en fondo de saco de Douglas. Edema y bandas fluidas en la grasa presacra posterior de la ampolla rectal.

46.- Nº 80

ENCEFALITIS POR ANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR DE NMDA TRAS COVID-19

Jimenez, Ana Lucia¹; Bravo, Maikel²; Fusi Velarde, Cinthia³; Mora Diaz, Sergio⁴; Lorenzo, Sofia⁵, Marco de la Calle, F.M.⁶

1. *Licenciado en Medicina, Residente 2º año de Inmunología H.G.U.A Dr. Balmis*

2. *Licenciado en Medicina, Residente 2º año de Inmunología H.G.U.A Dr. Balmis*

3. *Doctor en Medicina, F.E.A, Inmunología H.G.U.A Dr. Balmis*

4. *Licenciado en Biología, F.E.A Inmunología H.G.U.A Dr. Balmis*

5. *Doctor en Medicina, F.E.A. Bioquímica Especial H.G.U.A Dr. Balmis*

6. *Doctor en Medicina, F.E.A, Inmunología H.G.U.A Dr. Balmis*

Autor de correspondencia F.M. Marco de la Calle. marco_fradela@gva.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 17 años previamente sana, con pauta completa de vacunación contra la COVID-19 de Pfizer- BioNTech (COMIRNATY). Tras un contacto estrecho con un paciente COVID-19 positivo, presentó rinorrea, odinofagia, cefalea y mialgia, con test de antígenos positivos. Al tercer día desde el inicio de síntomas sus familiares observaron alteraciones de la conducta como infantilismo, irritabilidad y habla incoherente. Al noveno día presentó crisis tónico-clónicas generalizadas. No se acompañó de otras manifestaciones clínicas asociadas a la infección por COVID-19.

Acudió a urgencias, ingresando por trastornos de la conducta y crisis parciales complejas resistentes al tratamiento, trasladándose a la unidad de cuidados intensivos donde se realizó intubación orotraqueal. La paciente fue sedada y recibió tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) (levetiracetam, lacosamida y ácido valproico). Ante la sospecha de encefalitis autoinmune fue tratada en primera línea con inmunomoduladores (altas dosis de corticoides junto a inmunoglobulinas), sin respuesta a estos.

Se trasladó a la Unidad de Epilepsia Refractaria del Hospital Universitario y Politécnico La Fe donde se realizó monitorización periódica por vídeo-electroencefalograma (EEG) con ventana de sedación, para valoración neurológica. Durante su ingreso presentó infecciones nosocomiales con buena respuesta al tratamiento. Se realizaron varios intentos de descenso de sedación y FAE con ausencia de contacto con el medio, apertura ocular fija con mirada desviada hacia la izquierda, movimientos involuntarios continuos de localización facial, cervical y extremidades, de intensidad fluctuante. Se administraron varias líneas de tratamiento como metilprednisolona, rituximab, inmunoglobulinas intravenosas, ciclofosfamida, plasmaféresis y terapia electroconvulsiva.

Permaneció sin cambios neurológicos durante cinco meses y de forma espontánea presentó mejoría clínica con períodos alternos de conexión con el medio, apertura ocular espontánea, movimiento de miembros superiores e inferiores, aunque persistía con mutismo.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realizó exploración física (respiratoria y cardiaca) y examen neurológico.

En las pruebas complementarias al ingreso destacó en el hemograma linfopenia (800/UI) y resto de los parámetros dentro de la normalidad. Coagulación con elevación de Dímero-D (868 ng/ml). PCR SARS CoV-2 negativo.

Se realizó punción lumbar que evidenció pleocitosis moderada de 46 células/ml predominio de monocitos (100%), proteínas 49 mg/l y glucosa de 70 mg/dl en líquido cefalorraquídeo (LCR). Estudio microbiológico y PCR para SARS CoV-2 en LCR sin alteración.

Se amplió estudio inmunológico con anticuerpos antinucleares (ANA) resultando patrón homogéneo a título 1/320 y DNA negativo. Ac contra antígenos nucleares extraíbles (ENA) mediante inmunoblot Euroimmun® con detección simultánea de Ac. IgG frente a Sm, RNP, Ro60, Ro52, La, Scl-70 y Jo-1 negativos. Anticuerpos onconeuronales (Ru, Yo, Hu, Ma2, anfifisina) por inmunoblot Euroimmu® con resultado negativo Posteriormente se solicitó estudio dirigido a encefalitis autoinmune por anticuerpos IgG antirreceptor N-metil-D-aspartato. (NMDAr) en suero (**Figura 1**) y LCR por inmunofluorescencia indirecta (IFI) con resultado positivo en células transfectadas mediante mosaico de Encefalitis Autoinmune Euroimmun® que incluye también CASPR2, tipo AMPA1/2, LGI1, DPPX y Receptor GABA B, estos últimos con resultado negativo. Durante el ingreso, se realizó seguimiento en suero de los títulos de los anticuerpos anti NMDAr por IFI indirecta en células transfectadas Euroimmun_, con títulos >1/100 al ingreso y con descenso progresivo.

La tomografía cerebral y toraco-abdomino-pélvica no mostro hallazgos relevantes, descartándose la presencia de neoplasias. En el electroencefalograma se observó actividad epileptiforme de predominio en regiones anteriores, con ondas deltas rítmicas que progresan en localización y en ritmo, se inician en región temporal derecha, frontales derechos o en hemisferio izquierdo, con duración superior a 10 minutos. En la resonancia magnética nuclear se observó discreta hiperintensidad en T2 en ambos hipocampos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Encefalitis secundaria a causas infecciosas.
- Encefalitis origen paraneoplásico.
- Encefalopatía Tóxica metabólica.
- Psicosis Lúpica.
- Neoplasia Cerebral.

JUICIO CLÍNICO

El diagnóstico final de la paciente es una Encefalitis autoinmune (EA) por anticuerpos anti-NMDAR en paciente con COVID-19 leve.

COMENTARIO FINAL

La Encefalitis anti receptor NMDA (NMDAr) es una enfermedad inmunomediada caracterizada por alteraciones neuropsiquiátricas y la presencia de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo contra la subunidad GluN1 del NMDAr. La mediana de edad en el momento de la aparición de la enfermedad es de 21 años (el 37% tiene menos de 18 años y el 19% menos de 12 años); es más frecuente en mujeres con una proporción de mujeres y hombres 8:2.

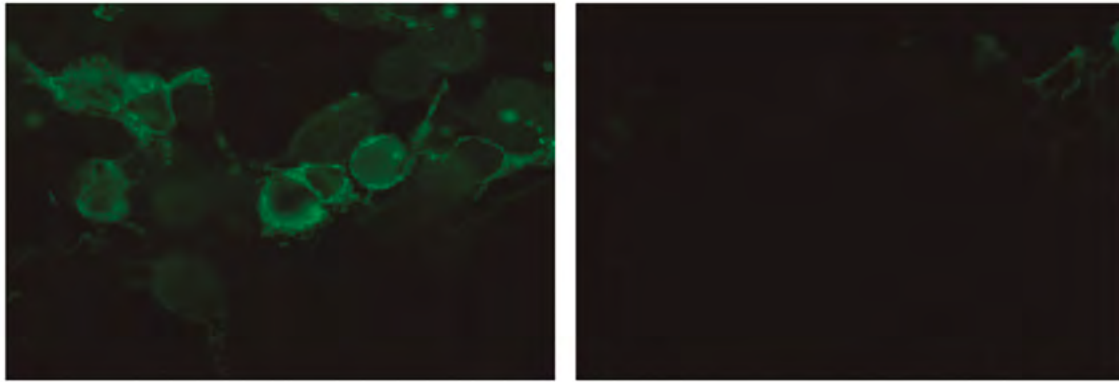
La causa de esta enfermedad suele relacionarse principalmente con tumores como el teratoma ovárico y con infecciones virales como el *Herpes simplex-1*, *Varicella zoster* y más recientemente con el *SARS-CoV-2*.

La infección por *SARS-CoV-2* puede presentarse con síntomas respiratorios leves, moderados o con afectación multiorgánica grave, pudiendo llegar a ser fatal. Las manifestaciones neurológicas pueden ser debido a un daño cerebral directo por el *SARS-CoV-2*, uniéndose a células del SNC a través de los receptores de enzima convertidora de angiotensina 2, produciendo una activación de mediadores de la inflamación, llevando a una activación de Linfocitos T. El mimetismo molecular puede contribuir al desarrollo de los síntomas neuropsiquiátricos asociados a la COVID-19, debido a las similitudes estructurales entre el NMDAr GluN1 y GluN2a con la proteína no estructural 8 (NSP8) y proteína no estructural 9 (NSP9) del *SARS-CoV-2* [5].

Se debe sospechar esta patología paciente con infección por *SARS-CoV-2* y alteraciones psiquiátricas, independiente de la severidad de la COVID-19. El inicio temprano del tratamiento inmunomodulador se asocia a un mejor pronóstico, se recomienda iniciarlo ante la sospecha diagnóstica [4]. Este tipo de EA se asocia a periodos prolongados de hospitalización, con recuperación de su situación basal completa o casi completa [1].

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalmau J, Armangué T y Planagumà J et al. 2019. “An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models”. *Lancet Neurol.* **18:1045-1057**.
2. Dotan A, Muller S, Kanduc D y David P et al. (2021). “The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity”. *Autoimmun Rev.* **20:102792**.
3. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. (2020). “Neurological associations of COVID-19”. *Lancet Neurol.* **19:711-796**.
4. Maarten J Titulaer, Lindsey McCracken y Inigo Gabilondo et al (2013). “Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study.” *The Lancet Neurology.* **12: 157-165**.
5. Vasilevska V, Guest PC y Bernstein HG, Schroeter ML et al. (2021) “Molecular mimicry of NMDA receptors may contribute to neuropsychiatric symptoms in severe COVID-19 cases”. *J Neuroinflammation.* **18:245**.
6. Zhang, Y, Liu G, Jiang M.D et al. (2017). “Analysis of electroencephalogram characteristics of anti-NMDA receptor encephalitis patients in China” *Clinical Neurophysiology.* **128:1227-123**.



A

B

Figura 1. Inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células transfectadas contra subunidad GluN1 del NMDAr (Euroimmun®). Panel A: Paciente, Panel B: Control negativo.

47.- N° 83

PENFIGOIDE AMPOLLOSO CON ANTICUERPOS ANTI BP180, DESMOGLEINA 1 y COLAGENO VII POSITIVOS

García Herrero, Juan¹; Calleja Antolín, Sara María²; Martín García-Sancho, Juan³; Colindres Rodríguez, Ronald Magdiel⁴; García Ruiz de Morales, José María⁵.

1. *Licenciado en Medicina. Residente de Inmunología de 2º año. Unidad de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE). León.*
2. *Licenciada en Medicina. FEA Inmunología. Unidad de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE). León.*
3. *Licenciado en Medicina. FEA Inmunología. Sección de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE). León.*
4. *Licenciado en Medicina. Residente de Inmunología de 1º año. Unidad de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE). León.*
5. *Doctor en Medicina. Jefe de Unidad de Inmunología. Unidad de Inmunología. Complejo Asistencial Universitario de León (CAULE). León.*

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 76 años con hipertensión arterial e hiperplasia benigna de próstata, sin antecedentes familiares de interés. Acude a urgencias por lesiones cutáneas maculo-papulares eritemato-pruriginosas, de 1 semana de evolución, siendo diagnosticado de urticaria aguda (UA) recibe tratamiento con corticoesteroides (CE) y antihistamínicos, con escasa mejoría. Diez días después acude de nuevo a urgencias por mal control, con evolución de las lesiones a ampollas en extremidades superiores (EES) e inferiores (EEII). En ese momento es valorado por Dermatología para toma de biopsia y seguimiento. Tras estudio se diagnostica de penfigoide ampolloso (PA) por lo que recibe tratamiento vía oral con azatioprina 50 mg/12 h y prednisona en pauta descendente con mejoría de su cuadro clínico y desaparición de lesiones ampollosas, con persistencia de aisladas pápulas eritematosas en espalda.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En su 2ª visita a urgencias se describen lesiones ampollosas tensas en extremidades y región inguinal, sobre base urticarial, sin afectación mucosa, fiebre ni compromiso del estado general.

En la biopsia de piel histológicamente se observa, una hiperqueratosis ortoqueratósica sobre una epidermis de grosor normal, desprendida de la dermis originando una ampolla subepidérmica con material fibrino-hemático, restos celulares y abundantes eosinófilos. En la dermis superficial y media, presencia de un infiltrado inflamatorio con predominio de eosinófilos, disposición peri-vascular e intersticial entre las fibras de colágeno. En tinción con PAS sin microorganismos patógenos. El estudio con inmunofluorescencia directa (IFD) muestra depósito de C3, IgG y fibrinógeno a lo largo de la membrana basal epidérmica, sin depósito de IgA e IgM.

Tras 15 días, en valoración en consulta de Dermatología, el paciente presenta lesiones vesiculares, muy pruriginosas, en axilas, manos y antebrazos (algunas en fase de costra) y en región inguinal en fase más crónica.

Se realizó estudio de autoinmunidad con inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre esófago de mono (BioSystems), con patrón y título variable durante la evolución del proceso. En muestra de suero tomada al inicio de su proceso (2019), se observa un patrón lineal de membrana basal epidérmica a título de 1/160 junto un patrón intercelular a título 1/80 (**Figura 1A**). Posteriormente (2021), se observa únicamente el patrón intercelular a título de 1/40 (**Figura 1B**). Finalmente, en muestra de 2022 persiste dicho patrón intercelular de título 1/40 (**Figura 1C**). Especialmente en las muestras 2ª y 3ª, se observa un refuerzo en la membrana de las células del estrato más basal, a priori no filiado.

Las muestras se analizaron con 2 ensayos de ELISA diferentes:

Uno cualitativo (Perfil de dermatología; Euroimmun), con antígenos recombinantes humanos de Desmogleínas 1 (Dsg1) y 3 (Dsg3), BP180 y BP230, Envoplaquina y Colágeno VII (ColVII), en los que se observó la positividad en las 3 muestras para Dsg1, BP180 y ColVII.

Otro cuantitativo (MBL), con antígenos recombinantes humanos de Dsg1, Dsg3 y BP180, obteniéndose los valores que se muestran en la tabla 1.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico de enfermedades ampollosas adquiridas se incluyen:

No autoinmunes, como pueden ser infecciosas (síndrome de la piel escaldada estafilocócica, impétigo ampolloso subcórneo), inflamatorias o por agentes físicos (fricción, quemaduras, irritantes químicos).

Autoinmunes, que se dividen en dos grupos principales según localización del auto-antígeno. En el caso de los pénfigos, la localización es intraepidérmica y en el caso de los penfigoides es de localización subepidérmica.

Debido a la positividad en auto-anticuerpos contra Dsg1 y los patrones observados en IFI cabría la posibilidad de plantearse un diagnóstico dentro de los pénfigos. La positividad de los autoanticuerpos contra el BP180 y el ColVII, apoya un diagnóstico diferencial en el grupo de los penfigoides, asociándose mayoritariamente el BP180 al PA y el ColVII a la Epidermiolisis Ampollosa Adquirida (EAA).

Teniendo en cuenta la clínica y los resultados de la biopsia de una de las lesiones, el diagnóstico que se asumió por mejor correlación clínico-inmunohistológica con nuestro paciente fue el de PA.

JUICIO CLÍNICO

Penfigoide Ampolloso.

COMENTARIO FINAL

Las enfermedades ampollosas autoinmunes son un grupo heterogéneo de patologías en las que se afecta la piel y/o las mucosas con formación de ampollas y que, tienen asociados autoanticuerpos contra proteínas estructurales

encargadas de la adhesión entre células de la epidermis (pénfigos) o de éstas con la matriz extracelular en la unión dermo-epidérmica (UDE) (penfigoides) (1).

Entre los pénfigos, los más comunes de ellos en nuestro medio son el Pénfigo Vulgar (PV) y el Pénfigo Foliáceo (PF), caracterizados por anticuerpos contra Dsg1 y en el caso del PV también antiDsg3 especialmente en el caso de afectación mucosa (2).

Entre los penfigoides el más común en occidente es PA con presencia de anticuerpos anti BP180 (dominio NC 16A) y/o BP230 (2).

Clínicamente el PV se caracteriza por ampollas flácidas y erosiones raramente pruriginosas que afectan a piel y/o mucosas (predominantemente oral), con signo de Nikolsky positivo (3). Las ampollas, de localización intra-epidérmica, se producen por un proceso de acantolisis, mediante diferentes vías fisiopatogénicas derivadas de la presencia de autanticuerpos IgG. Las más relevantes serían la neutralización de las propias desmogleinas, la activación de diversas cascadas de señalización que inducen la apoptosis de los queratinocitos y el desensamblaje del citoesqueleto. Se consideran vías secundarias la activación del complemento y la activación celular por receptores Fc (1).

Por otra parte, el PA clínicamente cursa con lesiones o placas urticariformes o eccematosas muy pruriginosas sobre las que aparecen ampollas tensas, con signo de Nikolsky negativo (4). Las ampollas son de localización subepidérmica, debidas a la rotura de la UDE y sin afectar mucosas. Su origen está en la producción de autoanticuerpos contra BP180 y/o BP230. Los autoanticuerpos son IgG, destacando subclase IgG1 sobre IgG4 y presencia de autoanticuerpos de isotipo IgE. Se produce la rotura de la UDE por la activación de diferentes mecanismos, como el complemento (IgG1 mediada), la internalización de BP180 por pinocitosis, activación de eosinófilos y mastocitos (principalmente mediada por IgE) y activación de neutrófilos y monocitos con la producción de enzimas proteolíticas (1).

Con respecto a la EAA, clínicamente se considera una forma similar al PA, pero que suele afectar también a mucosas, con formación de ampollas característicamente secundarias a traumatismos, cicatrización y atrofia cutánea (5).

Lo particular del caso que se presenta, radica en la simultaneidad de los hallazgos de tres especificidades antigénicas, a priori poco frecuente y en principio sugestiva de diferentes enfermedades: anti-Dsg1 en PV y PF, anti-BP180 en PA y anti-ColVII en EAA. La concordancia del hallazgo de las técnicas antígeno-específicas con los patrones detectados en la IFI, fue variable, si bien la concordancia entre los dos ELISA de diferente fabricante es alta, en los que vemos positividad de antiDSG1, que explicaría el patrón intercelular, pudiendo descartar falsos positivos por anticuerpos frente a grupo sanguíneo (6).

Se ha descrito un subgrupo de pacientes con PA en los que de forma simultánea se detectan anticuerpos anti-BP180 y anti-ColVII, con un fenotipo clínico de afectación también en mucosas (ausente en este paciente) y mayor tasa de recaídas y dificultad en su control clínico (7). La IFI en piel separada resulta útil para la localización del patrón UDE por anti-BP180 (en el lado epidérmico) y anti-ColVII (en el subepidérmico), pero en nuestro caso no tuvimos disponibilidad para su realización (2).

En conclusión, nos encontramos ante un paciente cuya sintomatología e histología dirige a un diagnóstico de PA, con respuesta clínica al tratamiento con corticoides y azatioprina y persistencia de algunas lesiones no ampollas. Inmunológicamente nos encontramos con hallazgos atípicos, como la positividad simultánea mantenida de anti-Dsg1, BP180 y ColVII, con patrones en IFI que han variado de un patrón mixto anti-UDE y anti-desmosomas, a

un patrón anti-desmosomas, a pesar de mantener la positividad por ELISA de las 3 especificidades y añadiendo además la peculiaridad de un patrón de refuerzo de la membrana celular de las células del estrato basal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bieber, K. et al (2021). "Milestones in Personalized Medicine in Pemphigus and Pemphigoid." *Front Immunol.* vol. 11 591971.
2. Saschenbrecker, S. et al (2019). "Serological Diagnosis of Autoimmune Bullous Skin Diseases." *Front Immunol.* vol. 10 1974.
3. Stanley, J. R. y Amagai, M. (2006). "Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome." *N Engl J Med.* vol. 355, 17: 1800-1810.
4. Bernard, P. y Antonicelli, F. (2017). "Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment." *Am J Clin Dermatol.* vol. 18, 4: 513-528.
5. Kim, W. B. et al. (2015). "Epidermolysis Bullosa Pruriginosa: Case Series and Review of the Literature." *Int J Low Extrem Wounds.* vol. 14, 2: 196-199.
6. Goldblatt, F. y Gordon, T. P. (2002). "Antibodies to blood group antigens mimic pemphigus staining patterns: a useful reminder." *Autoimmunity.* vol. 35, 2: 93-96.
7. Giusti, D. et al. (2018). "Anti-Type VII Collagen Antibodies Are Identified in a Subpopulation of Bullous Pemphigoid Patients With Relapse." *Front Immunol.* vol. 9, 570.

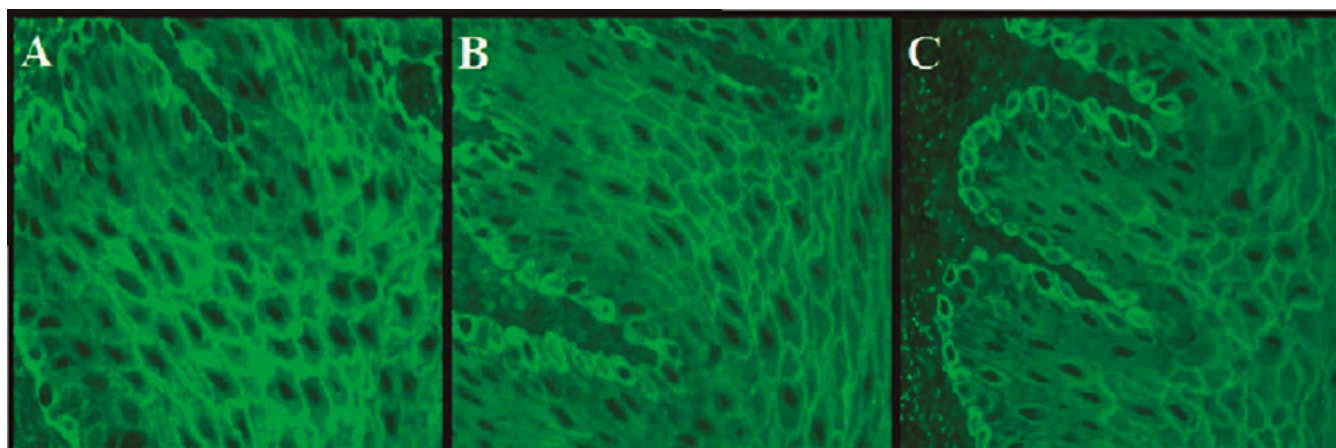


Figura 1. Imágenes de IFI (objetivo 40x) sobre esófago de mono: **A)** muestra 2019 - Patrón mixto membrana basal e intercelular; **B)** Muestra 2021 - Patrón intercelular. **C)** Muestra 2022 - Patrón Intercelular.

Fecha Analítica	2019		2021		2022	
	Euroimmun	MBL	Euroimmun	MBL	Euroimmun	MBL
Tipo Elisa						
Anti-Dsg 1 [0 - 20 U/mL]	Positivo	12,2 U/mL	Positivo	34,5 U/ mL	Positivo	33,22 U/ mL
Anti-Dsg 3 [0 - 20 U/mL]	Negativo	8 U/mL	Negativo	8,2 U/mL	Negativo	8,6 U/mL
Anti-BP180 [0 - 9 U/mL]	Positivo	150,6 U/ mL	Positivo	54,7 U/ mL	Positivo	66,6 U/ mL
Anti-BP230	Negativo	No Datos	Negativo	No Datos	Negativo	No Datos
Anti- Envoplaquina	Negativo	No Datos	Negativo	No Datos	Negativo	No Datos
Anti-Col. VII	Positivo	No Datos	Positivo	No Datos	Positivo	No Datos
Inmunofluorescencia Indirecta						
Anti-UDE	1/160		Negativo		Negativo	
Anti-Desmosomas	1/80		1/40		1/40	

Tabla 1. Resumen de resultados de ensayos ELISA e IFI de las 3 muestras.

48.- Nº 84

SÍNDROME DE COTARD (DELIRIO NIHILISTA) COMO DEBUT DE ENCEFALITIS AUTOINMUNE

Trujillo, Antonio^{1, 2}; Bernardo, Raquel^{1, 2}; Navas, Ana^{1, 2}; Aguado, Rocío^{1, 2}; Cantisán, Sara^{1, 2}; Jurado, Aurora^{1, 2}

1. Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba (IMIBIC)/ Reina Sofia University Hospital/ University of Cordoba, Cordoba, Spain

2. Department of Immunology and Allergy, Reina Sofia University Hospital, Cordoba, Spain

Autor de correspondencia: Aurora Jurado; e-mail: aurora.jurado.sspa@juntadeandalucia.es

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 20 años que en mayo de 2021 fue llevado a urgencias por presentar desde 5 días atrás, insomnio, malestar general, rechazo de la ingesta, apatía y postración. Negaba consumo reciente de tóxicos. La exploración neurológica y el TAC craneal a su llegada fueron normales, citándose al paciente en la consulta de salud mental con el diagnóstico provisional de “posible cuadro conversivo”.

Dos días después, acudió nuevamente a urgencias por alteración del comportamiento y del estado de ánimo, ingresando (con carácter involuntario) en la unidad de psiquiatría. Durante su estancia el paciente empeoró, manteniéndose la postración, el déficit absoluto del autocuidado y la negativa a la ingesta, no interaccionando con el personal sanitario ni con otros pacientes, con ánimo disminuido, negativa a usar el lenguaje e ideas de muerte. Aunque el paciente estaba consciente, no respondía a órdenes verbales ni presentaba datos de disautonomía, fiebre o cefalea.

EXPLORACIONES Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se solicitó RNM de cráneo para descartar patología orgánica. Los hallazgos encontrados mostraron lesiones de perfil inflamatorio/desmielinizante yuxtacorticales, periventriculares y subcorticales compatibles con criterios McDonald 2017 para el diagnóstico de esclerosis múltiple (EM), por lo que se solicitó interconsulta a neurología desde dónde, ante la ausencia de datos de diseminación temporal ni clínica compatible con enfermedad desmielinizante alguna, calificaron los hallazgos como síndrome radiológico aislado (RIS) en un paciente con catatonía de probable origen psiquiátrico. En el EEG se observó actividad bioeléctrica cerebral lentificada globalmente en grado moderado, sin anomalías epileptiformes focales ni generalizadas. El TAC abdominopélvico, así como de cuello y tórax con contraste, no mostró alteraciones significativas. PET-TAC sin captaciones patológicas de radiofármaco que sugiriesen patología tumoral maligna.

Los resultados de los análisis inmunológicos mostraron la presencia de anticuerpos anti-NMDAR en suero a título 1/10 (positivo débil) y en LCR a título >1/10 (positivo) (**Figura 1**). Los Ac. Onconeuronales, MOG, AQP4 y Anti-tiroideos fueron negativos.

En el resto de los análisis realizados se detectaron niveles circulantes de inmunoglobulinas dentro del rango de normalidad, excepto IgE (431,2 UI/mL [$<158,0$]). Serologías para sífilis, VIH, VHC y VHB negativas. Mantoux

negativo. Inmunización frente a paroditis, sarampión, VVZ y rubeola. El análisis cito-bioquímico del LCR mostró 4 leucocitos/ μ L, 65 mg/dL proteínas, glucosa normal y presencia de bandas oligoclonales con patrón positivo (compatible con RIS).

Se inició tratamiento con metilprednisolona iv a dosis de 1g/24 horas durante 5 días y posteriormente en combinación con IVIG. Aunque inicialmente se apreció mejoría motora con deambulaci3n aut3noma, el paciente sigui3 presentando parkinsonismo, bradicinesia, hipomimia y temblor de extremidades en reposo, por lo que se a1adi3 Rituximab (4 ciclos a 375 mg/m²).

Al alta, el paciente se encontraba orientado y presentaba una puntuaci3n en el test de MOCA de 20/30, aunque persistía la bradipsiquia con aumento de latencias verbales, hipomimia, tendencia al aislamiento y al llanto. Continu3 con esteroides orales. En una revisi3n posterior, la mejoría fue evidente, con ausencia pr3cticamente de sntomas (MOCA 29/30). Sin embargo, a los pocos meses, el paciente abandon3 el tratamiento y no se realiz3 RNM de control, con cambio de car3cter y conducta, incluyendo hurtos familiares, gran irritabilidad en domicilio, falta de inter3s por relaciones familiares con su hija o madre, conducta antisocial y consumo de drogas (MOCA 29/30). En una RNM sucesiva, no se objetivaron cambios con respecto al control al alta. Finalmente, tras empeoramiento en el plano de la agresividad, el paciente reingres3 para valoraci3n y administraci3n de nueva dosis de Rituximab, con juicio clínic: probable recaída en esfera conductual de su patología de base, con retirada propia del tratamiento corticoide como factor precipitante.

DIAGN3STICO DIFERENCIAL

Encefalitis con anticuerpos anti-NMDAR vs. Esclerosis múltiple vs. Patología psiqui3trica.

JUICIO CLÍNICO

Probable sntrome Overlap Encefalitis NMDAR+ y Esclerosis Múltiple acompa1ado de Sntrome de Cotard con mutismo y parkinsonismo.

COMENTARIO FINAL

El paciente que se presenta fue ingresado en Psiquiatría con un diagn3stico sindr3mico de “trastorno emocional en contexto adolescente” recibiendo tratamiento con antipsic3ticos y antidepresivos. La aparici3n de lesiones desmielinizantes en el despistaje inicial de patología orgánica y la positividad para anti-NMDR permiti3 reconducir el diagn3stico y el tratamiento. La encefalitis anti-NMDAR es una enfermedad inmunomediada que se caracteriza por un complejo sntrome neuropsiqui3trico y la presencia de anticuerpos en el LCR frente a la subunidad GluN1 del receptor NMDA. Presenta predominancia en mujeres (8:2), una distribuci3n de edad con una mediana de 21 a1os y asociaci3n con la presencia de tumores (principalmente teratoma de ovario) o encefalitis por herpes simplex. Aproximadamente el 90% de los pacientes presentan sntomas psiqui3tricos y alteraciones del comportamiento, que dificultan el diagn3stico por su similitud con una enfermedad psiqui3trica [1], de ahí la importancia de la detecci3n de los autoanticuerpos IgG, preferentemente en LCR. Aproximadamente el 80% de los pacientes mejoran o se recuperan tras la inmunoterapia o eliminaci3n del tumor, mientras que el 12% suele presentar recaídas en los dos

años siguientes al diagnóstico, aunque habitualmente menos graves que el primer episodio [1].

La EM, por su parte es la enfermedad crónica inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa del sistema nervioso central más común [2]. Se trata de un desorden heterogéneo, multifactorial e inmunomediado, influenciado tanto por factores ambientales como genéticos. Patológicamente aparecen lesiones desmielinizantes en encéfalo y médula espinal que pueden estar asociados con daño neuro-axonal; estas lesiones focales pueden estar causadas por la infiltración de células inmunes, incluyendo las células T, B y mieloides dentro del parénquima nervioso [2]. El diagnóstico se basa principalmente en la presencia de criterios clínicos, aunque la imagen por RMN puede apoyar o reemplazar algunos de dichos criterios debido a su sensibilidad y especificidad para la identificación de las lesiones desmielinizantes. El análisis de laboratorio incluye el estudio de celularidad y proteínas en LCR, índice de IgG, niveles de cadena ligera kappa [3-4] y la presencia de bandas oligoclonales [2].

Por su parte, el síndrome de Cotard se caracteriza por la aparición de delirios nihilistas en relación con la propia persona, incluyendo la creencia de que uno está muerto o no existe. Se trata de un desorden considerado como raro y pobremente entendido [5]. Jules Cotard lo describe por primera vez en 1880 como un nuevo tipo de depresión caracterizada por la presencia de melancolía ansiosa, ideas de daño o rechazo, insensibilidad al daño, delirio de no existencia y de inmortalidad [6]. No hay criterios estandarizados establecidos que permitan su diagnóstico y en cuanto al tratamiento farmacológico, se ha ensayado el uso de fluoxetina, paroxetina y litio, así como otras combinaciones como haloperidol y clomipramina [5].

Aproximadamente un 5% de los pacientes con encefalitis anti-NMDAR desarrollan evidencias clínicas o radiológicas desmielinizantes, como aquellas dentro del espectro de la neuromielitis óptica. Las características clínicas o radiológicas pueden preceder, ocurrir simultáneamente o desarrollarse tras la encefalitis NMDA. En dichos casos se puede detectar la coexistencia de anticuerpos anti-AQP4 o MOG [1]. Igualmente, pacientes con EM pueden desarrollar encefalitis por anticuerpos anti NMDAR, en cuyo caso se presenta con síntomas atípicos, como psiquiátricos, epilepsia y desorden del movimiento [7-10]. En el caso que presentamos, se identificó un solapamiento de hallazgos de EM y encefalitis NMDA con síntomas clínicos atípicos y psiquiátricos. Gracias a los estudios de imagen y laboratorio, se pudo diagnosticar y reconducir el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalmau J, Armangué T, Planagumà T et al. (2019). "An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models". *Lancet Neurol.* **18**:1045-57.
2. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F et al. (2018). "Multiple sclerosis". *Nat. Rev. Dis. Primers.* **4**:43.
3. Menéndez-Valladares P, García-Sánchez MI, Adorna Martínez M et al. (2019). "Validation and meta-analysis of kappa index biomarker in multiple sclerosis diagnosis". *Autoimmun. Rev.* **18**:43-49.
4. Rosenstein I, Rasch S, Axelsson M et al. (2021). "Kappa free light chain index as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis: A real-world investigation". *J. Neurochem.* **159**:618-628.
5. Dieguez S. (2018). "Cotard Syndrome". *Front. Neurol. Neurosci.* **42**:23-34.
6. Debruyne H, Portzky M, Van den Eynde F et al. (2009) "Cotard's Syndrome: A Review". *Curr. Psychiatry Rep.* **11**:197-202.

7. Huang Y, Wang Q, Zeng S et al. (2020) “Case Report: Overlapping Multiple Sclerosis With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Case Report and Review of Literature”. *Front. Immunol.***11**:595417.
8. Gulec B, Kurucu H, Bozbay S. et al. (2020) “Co-existence of multiple sclerosis and anti-NMDA receptor encephalitis: A case report and review of literature”. *Mult. Scler. Relat. Disord.***42**:102075.
9. Chahal K, Endeman T, Scapinello S et al. (2021) “Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis presenting as atypical psychosis in multiple sclerosis: a case report”. *BMC Psychiatry***21**:347.
10. Baheerathana A., Brownleeb WJ, Charda DT et al. (2017) “Antecedent anti-NMDA receptor encephalitis in two patients with multiple sclerosis”. *Mult. Scler. Relat. Disord.***12**:20-22.

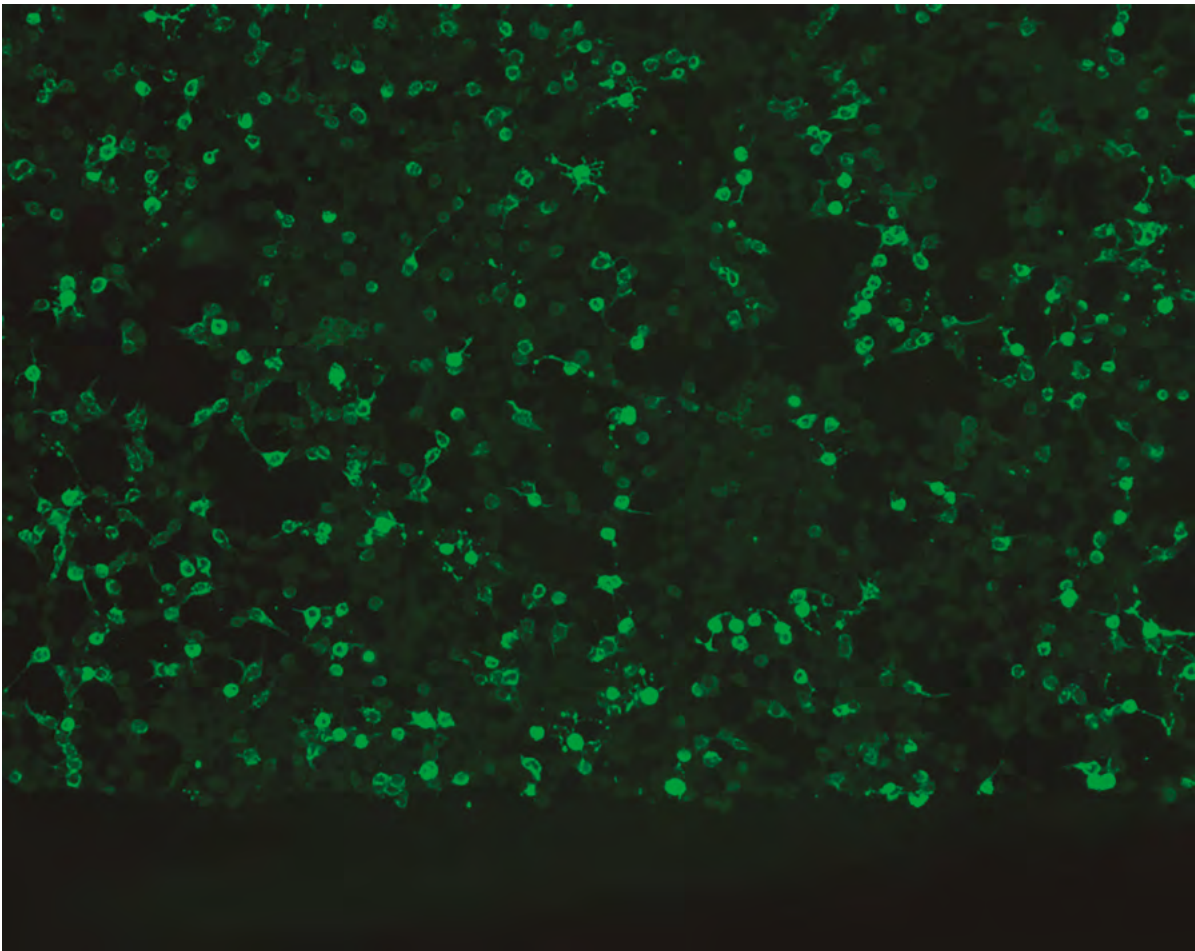


Figura 1 Anticuerpos anti NMDAR sobre células transfectadas mediante inmunofluorescencia indirecta en LCR a título >1/10.

49.- Nº 85

REACTIVIDAD COMPATIBLE CON ANTICUERPOS ANTINEUROFILAMENTO EN PACIENTE CON PATOLOGÍA NEUROLÓGICA

Requejo Olaizola, Pedro Mikel¹; Arenas Caro, Pedro Pablo²; Espinosa Ros Eduardo³, Monzón Casado, David⁴; Larraitz Aragón Iruskietas⁵; Prada Iñurrategui, Álvaro⁶

1. *Graduado en Medicina. Residente de 1er año Inmunología. Sección de Inmunología. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián.*
2. *Graduado en Medicina. Residente de 3er año Inmunología. Sección de Inmunología. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián.*
3. *Graduado en Medicina. Residente de 1er año Inmunología. Sección de Inmunología. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián.*
4. *Licenciado en Biología. FEA Inmunología. Sección de Inmunología. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián.*
5. *Licenciada en Farmacia. FEA Inmunología. Sección de Inmunología. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián.*
6. *Licenciado en Medicina. Jefe de sección. Sección de Inmunología. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián.*

Autor de correspondencia: pedromikel.requejoolaizola@osakidetza.eus

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 56 años que ingresó en Medicina Interna derivado desde Urgencias por pérdida visual en el ojo izquierdo. Como antecedentes a destacar presentó shocks anafilácticos de repetición secundarios a mastocitosis sistémica en tratamiento con antihistamínicos desde hace más de 30 años y HTA. El paciente refirió pérdida de unos 7 kg de peso en los últimos 5 meses y diarreas casi diarias que iban en aumento, sin productos patológicos; así mismo ingería unos 8 litros de agua diariamente. Desde el día previo al ingreso se quejó de disminución de la agudeza visual en ojo izquierdo y cierta sensación de falta de equilibrio.

EXPLORACIÓN FÍSICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

EXPLORACIÓN FÍSICA

Consciente y orientado. Hemodinámicamente estable. A la inspección destacaban las lesiones cutáneas crónicas secundarias a la mastocitosis sin nuevas erupciones. A la palpación se constató una adenopatía inguinal única, izquierda e indolora, no adherida a planos profundos.

Auscultación cardiopulmonar normal. En la exploración neurológica se constató la pérdida de agudeza visual del ojo izquierdo siendo por lo demás anodina.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En su visita a Urgencias se le realizaron las siguientes pruebas diagnósticas:

- Analítica sanguínea y gasometría venosa sin hallazgos de interés.
- En la analítica de orina destaca Creatinina 30 mg/dL [normal >39], Sodio 16 mmol/L [normal >80], Potasio 13 mmol/L [normal >20], Cloruro 15 mmol/L [normal >70].
- RX tórax sin alteraciones cardiopulmonares.
- TAC craneal sin alteraciones.

Una vez ingresó en Planta:

- Biopsia con aguja gruesa (BAG) de adenopatía guiada por ecografía: Se realizó BAG en la adenopatía inguinal con resultado de carcinoma neuroendocrino de alto grado metastásico compatible con carcinoma de células de Merkel.

INTERCONSULTA A HEMATOLOGÍA

Aspirado de médula ósea: Series mieloide y eritroide en todos los estadios madurativos y sin alteraciones morfológicas destacables. Presencia de mastocitos diseminados por toda la extensión.

INTERCONSULTA A NEUROLOGÍA

Se constató disminución de la agudeza visual del ojo izquierdo e hipofunción vestibular derecha con probable síndrome piramidal derecho. En el fondo de ojo se ve papiledema bilateral.

RMN craneal: leucoencefalopatía vascular crónica con captaciones puntiformes milimétricas supratentoriales frontales bilaterales y en cápsula interna derecha que sugieren origen neoplásico como primera posibilidad diagnóstica (metástasis). No se aprecian captaciones sugerentes de patología desmielinizante en cerebro ni médula espinal (RMN en T2 FLAIR y tras administración de gadolinio). Hipófisis: Morfología normal. Sin imagen nodular en glándula hipofisaria que sugiera microadenoma. Señal de neurohipófisis normal. Cisterna supraselar y senos cavernosos sin alteraciones.

LCR: 46 células con 98% de monomorfonucleares e hiperproteorraquia. Presión de salida normal.

Se solicitaron niveles de ADH y osmolaridad en la orina que aportaron los siguientes resultados: ADH <1,9 [normal <7,6] y 282 [normal 284-300]. Ante las evidencias clínicas y analíticas de existencia de diabetes insípida no se realizó estudio dinámico para filiar el origen y se instauró tratamiento con desmopresina nasal.

Se procedió a establecer tratamiento empírico corticoideo con rápida mejora de la clínica visual y del equilibrio, en este contexto se decidió plantear interconsulta con Inmunología.

INTERCONSULTA A INMUNOLOGÍA

Se consultó con Inmunología para extender el estudio realizando batería de autoanticuerpos antineuronales y onco-

neuronales con el objetivo de explicar la clínica neurológica del paciente. También se pidieron anticuerpos anti-MOG y anti-NMO.

Bandas oligoclonales (BOC): Positivas en IgG e IgM (método de fosfatasa alcalina).

IB de Ac. Onconeuronales en LCR (Yo, Hu, Ri, GAD65, SOX1, anfisina, CV2, Tr, PNMA, Recoverina, Zic4, Titina): Negativos.

IFI de Ac. Neuronales de membrana en LCR (NMDA, AMPA 1 y 2, GABA-B CASPR2, LGI1, DPPX): Negativos.

IB de Gangliósidos IgG e IgM en LCR: Negativos.

Analítica con Ac. antiNMO y antiMOG en suero: Negativos.

IFI de Onconeuronales en suero: Reactividad compatible con presencia de anticuerpos anti-neurofilamentos (**Figura 1**). Tras este hallazgo se enviaron muestras al Hospital Clínic de Barcelona donde se confirmaron los resultados.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Síndromes neurológicos de características autoinmunes.
- Patología desmielinizante del SNC.
- Síndrome paraneoplásico en paciente con tumor neuroendocrino.
- Cuadro infiltrativo cerebral por posible metástasis detectada en RMN.

JUICIO DIAGNÓSTICO

Síndrome autoinmune que cursa con papilitis, síndrome piramidal y diabetes insípida en el contexto de un paciente con mastocitosis sistémica y carcinoma neuroendocrino de células de Merkel.

COMENTARIO FINAL

El principal objetivo a la hora de valorar este paciente es aclarar si el origen de su clínica es de carácter autoinmune, infiltrativo y/o paraneoplásico. El hecho de que la clínica visual del paciente mejorara súbitamente con la administración de prednisona, la localización de las lesiones cerebrales (RMN) incoherente con la clínica, así como el LCR negativo para malignidad aleja la posibilidad del diagnóstico infiltrativo.

Por otro lado, no hemos encontrado en la literatura asociación ninguna entre carcinoma neuroendocrino ganglionar (sea Merkel o no) y diabetes insípida o papiledema bilateral, lo que resta posibilidades al origen paraneoplásico del cuadro. A ello podemos sumarle el resultado negativo para anticuerpos onconeuronales (tampoco fueron positivos los antineuronales de membrana, descartando un contexto de encefalitis límbica atípica).

Asimismo, consultado el Servicio de Neurología, tras la valoración clínica del paciente y ante la ausencia de lesiones captantes sugestivas de patología desmielinizante, sumado a la negatividad para anticuerpos antiMOG y antiNMO, no se consideran la EM u otras desmielinizantes como un diagnóstico altamente probable. Si bien el resultado para las BOC fue positivo, hay evidencias de que pueden presentarse en procesos autoinmunes más allá

de ser apoyo diagnóstico exclusivamente para EM, tales como LES, síndrome de Sjögren o encefalitis autoinmunes (comunicación propia al 46° Congreso de la SEI). Sin embargo, resulta llamativo el patrón de inmunofluorescencia que muestra una reactividad compatible con presencia de anticuerpos anti-neurofilamentos sin detectar otras especificidades por Immunoblot.

Los neurofilamentos (Nfs) son proteínas presentes específicamente en el citoesqueleto axonal de neuronas mielinizadas maduras del SNC y SNP que tienen como principal función el soporte estructural de las mismas. Cuando se producen daños axonales, bien sean de origen traumático, inflamatorio o en el contexto de patología neurodegenerativa como la esclerosis múltiple (EM), los Nfs son liberados al intersticio extracelular y de allí pueden pasar al LCR y finalmente a sangre periférica. Es en estos fluidos donde podemos medir sus niveles y relacionarlos con el grado de daño axonal. En el momento actual, los datos de los que disponemos acerca del papel que juegan los Nfs en la patología neurológica son limitados y son perentorios nuevos estudios al respecto. Si bien su elevación es altamente específica en cuanto al origen neurológico reciente de la misma, no se puede adscribir a un grupo de patologías concreto. En los últimos ensayos, especialmente ligados al estudio de la EM, se han aportado evidencias favorables que relacionan los niveles de Nfs con el curso de la enfermedad, su actividad clínica y la respuesta al tratamiento.

Los anticuerpos anti-neurofilamento pueden ser detectados en suero y LCR tanto de pacientes con patología neurológica como en individuos sanos. Estudios recientes los han relacionado con patologías de muy diversos orígenes, tales como Alzheimer, síndrome de Down, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, LES, artritis reumatoide, síndromes paraneoplásicos, endocrinopatías autoinmunes, gammapatías monoclonales, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y síndrome pospoliomielítico. También han sido detectados en el contexto de senescencia. La importancia de la determinación de estos anticuerpos no sólo se basaría en su carácter de biomarcador de daño del sistema nervioso, sino que permitiría una mayor profundización en el estudio del proceso de activación del sistema inmune en la patología neurológica.

Si bien en el caso del paciente que presentamos no se puede asociar de manera taxativa el patrón de anticuerpos anti-neurofilamento visible en la imagen con la sintomatología que presenta, considerando menos probables otros orígenes etiológicos, creemos que la presencia de los mismos resulta altamente sugestiva. Queremos destacar el escaso número de publicaciones en la literatura que relacionan anticuerpos anti-neurofilamento con clínica específica. Por ello, nos parece interesante presentar este caso en el que pudieran estar relacionados con la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol 2. 19th ed.; 2016.
2. Fernández Fernández Ó, Arroyo González R V., Rodríguez Antigüedad A, et al. Biomarcadores en esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 2013; 56(07):375. doi:10.33588/rn.5607.2013111 29.
3. Fernández Fernández Ó, Tintoré Subirana M del M, Saiz Hinarejos A, et al. Revisión de las novedades presentadas en el congreso ECTRIMS 2018: XI Reunión Post-ECTRIMS (I). *Rev Neurol.* 2019;68(10). doi:10.33588/rn.6810.2019120
4. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors

for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(1). doi:10.1038/nrneurol.2016.187

5. Asociación Española De Esclerosis Múltiple (AEDEM-COCEMFE). Accessed April 20, 2021. <https://aedem.org/>
6. EM Esclerosis Múltiple Euskadi.
7. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3). doi:10.1067/mcp.2001.113989
8. Lambertsen KL, Soares CB, Gaist D, Nielsen HH. Neurofilaments: The C-reactive protein of neurology. *Brain Sci*. 2020;10(1). doi:10.3390/brainsci10010056
9. Teunissen CE, Khalil M. Neurofilaments as biomarkers in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2012;18(5):552-556. doi:10.1177/1352458512443092
10. Zmira O, Halpern AI, Drori T. Anti-neurofilament antibodies and neurodegeneration: Markers and generators. *J Neuroimmunol*. 2020 Jul 15; 344:577248. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577248. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32344161).

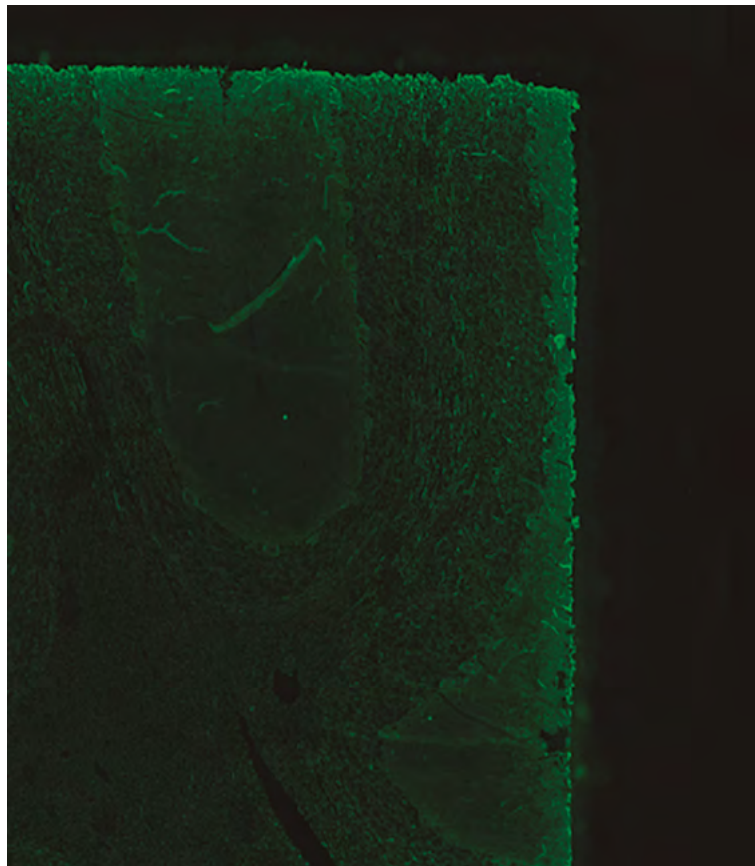


Figura 1: IFI sobre cerebelo de mono con reactividad compatible con presencia de anticuerpos anti-neurofilamentos.

50.- Nº 86

PACIENTE CON MIASTENIA GRAVIS, SÍNDROME DE MORVAN Y ANTICUERPOS DE SUPERFICIE NEURONAL DE ESPECIFICIDAD DESCONOCIDA

Lorca-Arce, Daniel¹; Naranjo Laura ²; Esteller Diana³; Martínez-Hernández, Eugenia⁴; Guasp, Mar⁵; Ruiz-García, Raquel⁶.

1. *Licenciado en Farmacia. Residente de segundo año. Servicio de Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona, España.*
2. *Graduada en Bioquímica, Especialista en Inmunología, Servicio de Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona, España.*
3. *Licenciada en Medicina, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona, España.*
4. *Doctora en Medicina, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona, España.*
5. *Licenciada en Medicina, Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona, España.*
6. *Doctora en Biomedicina, Especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología, Hospital Clínic, Barcelona, España.*

Autora de correspondencia: Ruiz-García, Raquel. Email: r Ruizg@clinic.cat

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 68 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo II, dislipemia, síndrome de apnea obstructiva del sueño y miastenia gravis diagnosticada en 2003, con presencia de anticuerpos anti-AChR+ y en tratamiento con prednisona y micofenolato de mofetilo, acude a consulta a principios de julio de 2020 por presentar: un cuadro agudo de pérdida de peso, insomnio severo, hiperhidrosis nocturna, irritabilidad y temblor involuntario en extremidades y cara.

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Exploración neurológica:

Fuerza y sensibilidad conservadas en las 4 extremidades. No hiperreflexia. Marcha conservada. No se detectan déficits cognitivos ni alteración de pares craneales. Se observan fasciculaciones de los músculos faciales y de las extremidades. Se aprecia una pérdida de masa muscular y de peso importante (30 kilos en los últimos 3 meses) y diarrea, pese a mantener los mismos hábitos alimentarios. El paciente refiere ansiedad e insomnio de unos 2 meses de evolución con movimientos involuntarios.

Pruebas complementarias:

Se solicita perfil bioquímico básico, hepático, hemograma y marcadores tumorales por síndrome constitucional.

Además, se procede a la realización de punción lumbar para el estudio de posible origen inflamatorio/tumoral de los síntomas.

Análisis sangre: Se aprecian niveles elevados de glucosa (130 mg/dL) como único hallazgo bioquímico relevante, resto de parámetros dentro de los rangos normales. Marcadores tumorales negativos. Hemograma normal, leve neutrofilia y linfopenia.

Análisis LCR: Albúmina 213 mg/L (VN: 140 - 200 mg/L), glucosa 81 mg/dL (VN: 40 - 80 mg/dL). Células n = 2. Niveles y morfología de leucocitos y linfocitos normales. Índice IgG: 0,702. Bandas oligoclonales IgG e IgM negativas.

Estudio de anticuerpos onconeuronales en suero y LCR: La inmunohistoquímica indirecta sobre cerebelo de rata reflejó la presencia de anticuerpos anti-CV2 (CRMP5). Confirmado mediante line-blot de proteínas recombinantes. **(Figura 1: A y B)**

Estudio de anticuerpos anti superficie neuronal en suero y LCR: La inmunohistoquímica realizada sobre cerebro de rata reveló un patrón de tinción sugestivo de anticuerpos anti-neurópilo. **(Figura 1: C)** Sin embargo, no se encontró especificidad frente a antígenos de superficie neuronal conocidos (NMDAR; AMPAR; GABA_AR; GABA_BR; mGluR1; mGluR2; mGluR5; DPPX; IgLON5; Neurexina; LGI1 y CASPR2). Por ello se realizó estudio de inmunofluorescencia indirecta sobre cultivo de neuronas hipocámpales vivas de rata en el que se detectó reactividad compatible con la presencia de anticuerpos IgG frente a antígenos de superficie neuronal. **(Figura 2)**

Electromiografía (EMG): Se observan signos de hiperexcitabilidad muscular en forma de fibrilaciones, fasciculaciones y descargas repetitivas de forma difusa.

Estudio de sueño:

Polisomnografía (PSG): Demuestra una dificultad para el inicio y la consolidación del sueño, con frecuentes despertares y microdespertares. Actividad EMG fásica excesiva y sacudidas mioclónicas durante el sueño REM. Conclusión: trastorno de conducta del sueño REM.

Pruebas de Imagen:

PET-TC FDG torácica: Se observa una masa en el mediastino anterior con leve captación de FDG sugestiva de hiperplasia tímica.

RMN torácica: Presenta una ocupación mediastínica prevascular de morfología triangular, aunque lobulada, sin captación significativa de contraste. Estos hallazgos sugieren timoma o carcinoma tímico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Neoplasias cerebrales: Pueden causar crisis epilépticas, ataxia y síntomas psiquiátricos. Los estudios de neuroimagen arrojaron un resultado negativo descartando dicha patología.

Patologías autoinmunes: Como el lupus o la esclerosis múltiple, entre otros, pueden asociarse con afectación del sistema nervioso central, pero fueron descartadas con las pruebas de imagen, serológicas y la negatividad para bandas oligoclonales.

Causas metabólicas, carenciales o tóxicas: Descartadas por valores normales en la analítica.

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

JUICIO CLÍNICO

Síndrome de Morvan con anticuerpos de superficie neuronal de especificidad desconocida.

COMENTARIO FINAL

El síndrome de Morvan (SM) es un trastorno autoinmune poco común, que se manifiesta de manera predominante en hombres y que, en 1 de cada 3 casos, se encuentra asociado a la presencia subyacente de un timoma. Clínicamente, los síntomas más característicos de esta patología pueden aunarse en tres grupos: la neuromiotonía (contracciones musculares irregulares, calambres dolorosos y prurito), la disautonomía (hiperhidrosis, taquiarritmias, disfunción urinaria) y la encefalopatía (alucinaciones complejas, agitación, amnesia y trastorno grave del sueño) (1)

El SM está clásicamente asociado a la aparición de anticuerpos contra proteínas extracelulares neuronales asociadas a canales de iones y receptores de neurotransmisores. Asociados a este síndrome, se han descrito anticuerpos dirigidos frente a LGI1 (anti-leucine rich glioma inactivated protein) y CASPR2 (contactin-associated protein-like 2) (2) Los anticuerpos dirigidos contra los canales de potasio dependientes de voltaje (VGKC), previamente descritos en la literatura, no son específicos de SM y no pueden utilizarse como prueba de una patogénesis inmunomediada. (3)

En el caso del paciente presentado, la enfermedad debutó con una importante pérdida de peso (aproximadamente 10 kg al mes). Al poco tiempo, esta manifestación fue acompañada por la aparición aguda de insomnio, ansiedad y, posteriormente de manera muy pareja, del resto de síntomas señalados con anterioridad: parasomnias, hiperhidrosis, irritabilidad, temblores, así como movimientos involuntarios de brazos y piernas. Esta sintomatología, descartaba una reagudización de la miastenia gravis y conducía a un diagnóstico de Síndrome de Morvan. Por ello, se inició terapia con metilprednisolona 1 gr/día durante tres días y una posterior pauta descendente de prednisona oral: 60-30-15.

Los resultados arrojados posteriormente, por la electromiografía y la polisomnografía confirmaban el diagnóstico anterior. Por ello, se estableció un tratamiento con 4 tandas de inmunoglobulinas intravenosas (40 g/día) y una pauta descendente con prednisona: 15 mg/día durante 1 semana, 10 mg/día durante 2 semanas y 5 mg/día hasta control de la patología.

Asimismo, el PET-TC y la RMN torácica realizada, permitieron detectar la presencia de un timoma subyacente no observado previamente. El análisis patológico del timo, posterior a la timectomía, confirmó que la masa mediastínica se trataba de un timoma tipo 2B con cambios degenerativos quísticos y calcificación, correspondiente a un estadio modificado de Masaoka IIa

La inmunohistoquímica indirecta (IHQ) sobre cerebro y cerebelo perfundido de rata y el line blot, realizados tanto con suero como LCR del paciente, confirmaron la presencia de anticuerpos onconeuronales anti-CV2 (CRMP5) y patrón de anticuerpos antineurópilo, sugestivos de presencia de anticuerpos adicionales frente a la superficie neuronal. No obstante, tras el ensayo con células HEK293 transfectadas con antígenos conocidos, no se encontró

especificidad contra ninguno de ellos. Esto hecho, sugería que el caso presentado de SM, no fuera consecuencia de algunos de los anticuerpos conocidos hasta la fecha.

Para confirmar los hallazgos obtenidos por IHQ, se realizó el ensayo de inmunofluorescencia indirecta sobre cultivo de neuronas hipocampales vivas de rata. Este ensayo, nos brinda la oportunidad de detectar la presencia de anticuerpos que puedan desempeñar un rol importante en el desarrollo de la patogenia, sin necesidad de conocer la especificidad frente a la que van dirigidos. El estudio reveló anticuerpos IgG en el paciente frente a antígenos de la superficie neuronal.

Presentamos, por tanto, el caso de una encefalitis mediada por anticuerpos anti superficie neuronal de especificidad desconocida, determinantes en el desarrollo de Síndrome de Morvan en el paciente, y cuyo hallazgo resulto clínicamente relevante en el diagnóstico y tratamiento de un timoma subyacente no detectado hasta el momento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sawlani, K. *et al.* (2017). Peripheral Nerve Hyperexcitability Syndromes. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 23 (5), 1437-1450.
2. Dalmau, J *et al.* (2010). Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *The Lancet Neurology*. 9(8), 776-785.
3. Graus, F *et al.* (2016). A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet. Neurology*, 15(4), 391-404.

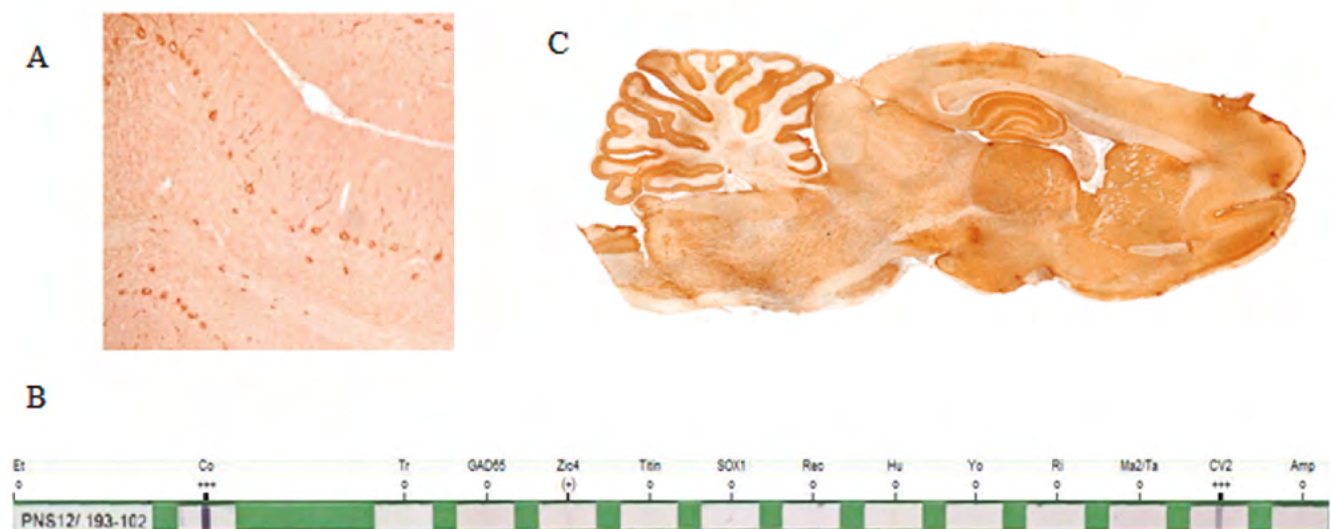


Figura 1. Caracterización de los anticuerpos antineuronales. A: Inmunohistoquímica indirecta sobre cerebelo profundo de rata muestra patrón tipo CV2 (CRMP5). B: Line-blot de proteínas recombinantes que confirma la presencia de anticuerpos anti-CV2. C: Inmunohistoquímica indirecta sobre cerebro de rata muestra la presencia de tinción sugestiva de anticuerpos antineurópilo.

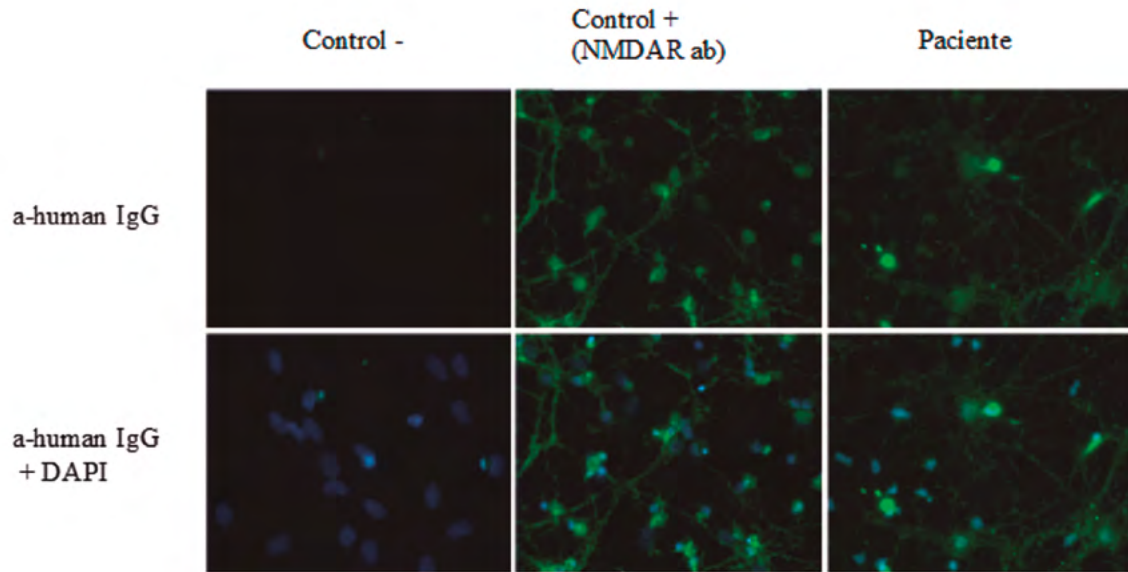


Figura 2. Inmunofluorescencia indirecta sobre cultivo de neuronas hipocampales vivas de rata. Se detecta en el paciente inmunoreactividad compatible con la presencia de anticuerpos IgG frente a antígenos de superficie neuronal

51.- Nº 90

ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIA INDIFERENCIADA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Mannelli Rius, Jorge Javier¹; López Pérez, Juan²; Iriarte Gahete, Marianela³; de la Varga Martínez, Raquel⁴; Nieto Díaz, Antonio⁵

1. *Graduado en Medicina. Residente de 1º año de Inmunología. Sección de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*
2. *Graduado en Bioquímica. Residente de 3º año de Inmunología. Sección de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*
3. *Licenciada en Bioquímica. Residente de 4º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.*
4. *Doctora en Biología. FEA de Inmunología. Servicio de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. HUPM, Cádiz.*
5. *Doctor en Medicina, FEA de Inmunología. UGC de Hematología, Inmunología y Genética. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.*

Autor de correspondencia: Jorge Javier Mannelli Rius (mannelli@uic.es). Sección de Inmunología, UGC de Hematología, Inmunología y Genética. 1ª planta, Hospital Universitario Puerta del Mar. Avenida Ana de Viya, nº 21, CP: 11009, Cádiz.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de un varón de 7 años derivado a Inmunología a los 22 meses de edad con sospecha de Síndrome PFAPA (Síndrome de fiebre periódica, estomatitis, faringitis y adenopatías).

Desde los 8 meses de edad presentaba episodios de fiebre alta (39-40°C) cada 30-40 días, acompañados de faringoamigdalitis pultácea, adenopatías cervicales bilaterales dolorosas y aftas en mucosa bucal, de unos 5 días de duración, en los que el paciente se encuentra postrado, sin apetito y con vómitos. Estos episodios se distinguen de episodios infecciosos, no responden a paracetamol o ibuprofeno y se controlan con estilsón. En las intercrisis está completamente asintomático. En ocasiones presentaba erupciones urticariformes precediendo el brote. Los brotes fueron aumentando en frecuencia (cada 15-20 días) y evolucionando las manifestaciones con aparición de dolor abdominal, cefalea, artromialgias principalmente en MMII y exantema en algunas ocasiones. Ha requerido ingreso hasta en 7 ocasiones debido a deshidratación y mal estado general. En uno de ellos presentó un cuadro de meningoencefalitis con dificultad de habla y ataxia, resuelto sin complicaciones. Tras el segundo ingreso se realiza estudio genético de enfermedades autoinflamatorias y se decide iniciar tratamiento con colchicina llegando a dosis de 1,5 mg/24h con escasa respuesta. Dado que presenta niveles elevados de interleucina-1 (IL-1), se añade anakinra al tratamiento (100mg/24h sc). Los brotes han disminuido en intensidad y frecuencia, aunque actualmente siguen apareciendo brotes floridos. Últimamente presenta inflamación y dolor en dedos de las manos asociado al dolor abdominal y cefalea pulsátil en vértex, y asocia foto y fonofobia. La madre refiere que con los brotes el niño presenta deterioro de la memoria reciente. En la actualidad sigue tratamiento de fondo con colchicina y anakinra más esteroides orales en brotes.

Antecedentes personales: no presenta antecedentes neonatales de interés. Parto por cesárea, vacunación al día según calendario vacunal, sin reacciones adversas. Reflujo gastroesofágico los primeros meses de vida. Hábito estreñido.

Antecedentes familiares: no consanguinidad. Padre, eritema polimorfo; Madre, migraña; Tío materno, síndrome de Reiter; Tía materna, migraña; Prima hermana materna fallecida a los dos años de edad (refieren por causa desconocida).

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

EXAMEN FÍSICO:

En los ataques el niño suele presentar decaimiento y coloración pajiza, amígdalas hipertróficas con abundante exudación, aftas orales y componente adenopático cervical, mayor en los brotes iniciales. En algunas ocasiones lesiones eritematosas en cara y extremidades. Aparato respiratorio y cardiaco normal. Abdomen blando y depresible sin masas ni megalias.

ESTUDIO ANALÍTICO:

En brotes:

- Hemograma: Leucocitosis (hasta $23 \times 10^3/\mu\text{L}$ [$4-11 \times 10^3/\mu\text{L}$]; neutrófilos 94% [42-77%], linfocitos 5.7% [20-44%], monocitos 3.2% [2-10%]), hemoglobina 11,5 g/dL [13.5-17.2 g/dL], plaquetas $290 \times 10^3/\mu\text{L}$ [130-400 $\times 10^3/\mu\text{L}$].
- Proteína C Reactiva (PCR) elevada, en ocasiones hasta 449 mg/dL [0.0-5.0 mg/dL], Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) 45.0 mm/h [1-15 mm/h], Amiloide sérico A (SAA-1) >8mg/L [<10mg/L].
- La bioquímica básica, perfil hepático y renal, iones, coagulación, proteinograma, sistemático de orina, hormonas y frotis sanguíneo fueron normales o negativos (salvo elevación ocasional de transaminasas).

En intercrisis: normalización de PCR y amiloide sérico, persistiendo en ocasiones la VSG algo elevada durante más tiempo (21.0 mm/h).

ESTUDIO INMUNOLÓGICO:

El estudio de inmunidad humoral presentó concentraciones normales de inmunoglobulinas (Ig) y subclases, incluyendo IgD. También se confirmó una respuesta humoral adecuada IgG específica a inmunizaciones. La inmunidad celular presentó una distribución adecuada para la edad del paciente de las poblaciones linfocitarias (**Tabla 1**).

El estudio de autoinmunidad fue negativo e incluyó la determinación de anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, anticuerpos anti-tiroideos y factor reumatoide.

Estudio por ELISA de producción de IL-1 muy elevada (doble que controles).

El estudio funcional de la actividad de adenosina desaminasa-2 (ADA2) reveló valores normales de esta enzima (126 mU/g).

ESTUDIO GENÉTICO:

Se realizó Next Generation Sequencing (NGS) de regiones codificantes de los genes NLRP3, TNFRSF1A, MVK, PSTPIP1, MEFV, NOD2, CECR1, TMEM173, IL1RN, IL36RN, LPIN2, NLRP12, NLRC4, LACC1, TNFAIP3,

PSMA3, SAMHD1, TREX1, C1QA, C1QB, C1QC, RNASEH2A/KAT5, RNASEH2B, RNASEH2C, ADAR1, IFIH1, DDX58, UPS18. Se identificaron las siguientes variantes genéticas:

- MEFV: Cambio en heterocigosis en exón 3 c.1105C>T (p.P369S).
Cambio en heterocigosis en exón 3 c.1223G>A (p.R408Q).
- CECR1 (ADA2): Cambio en heterocigosis en exón 7 c.1045G>A (p.V349I).

El estudio de los padres reveló que los tres cambios mencionados estaban presentes en la madre.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- Radiografía de tórax, radiografía y ecografía de abdomen sin hallazgos de relevancia en ningún caso.

Episodio de meningoencefalitis:

- Electroencefalograma: afectación cerebral difusa de grado moderado.
- Resonancia Nuclear Magnética craneal: hiperintensidad inespecífica a nivel de pedúnculos cerebelosos, región posterior de la protuberancia y mesencéfalo.
- Tomografía computarizada: no focos hemorrágicos ni signos de isquemia aguda, no signos de efecto masa, no desviación de estructuras de línea media.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El paciente presenta un proceso compatible con síndrome autoinflamatorio. La ausencia de mutaciones patogénicas en el amplio panel genético analizado hace poco probable el diagnóstico de enfermedades autoinflamatorias de base monogénica, por lo que podría tratarse de un proceso autoinflamatorio de base poligénica.

JUICIO CLÍNICO

Síndrome de fiebre recurrente indiferenciada con variantes en MEFV y CECR1.

COMENTARIO FINAL

Las enfermedades autoinflamatorias sistémicas son un grupo de enfermedades caracterizadas por la presencia de episodios febriles e inflamatorios sistémicos, recurrentes o persistentes, que aparecen en ausencia de etiología infecciosa, neoplásica o autoinmunitaria (1).

En las enfermedades autoinflamatorias existe una alteración en la inmunidad innata que conlleva una disregulación en la producción de citocinas proinflamatorias. La mayoría se asocian a mutaciones en determinados genes, de forma que la identificación de estas mutaciones responsables permite establecer las bases moleculares de estas enfermedades y la confirmación del diagnóstico clínico, así como establecer abordajes terapéuticos basados en la etiopatogenia (2).

En los últimos 20 años hemos asistido a la identificación de numerosas entidades. Ello ha sido posible gracias al incremento de los estudios de secuenciación masiva sin gen candidato previo. No obstante, entre los pacientes

con signos y síntomas de inflamación sistémica, al menos un 50% no presentan mutación patogénica en los genes conocidos. Sin embargo, no es infrecuente observar variaciones en uno o varios de estos genes que, sin ser claramente patogénicas, podrían contribuir a un status proinflamatorio que junto con factores ambientales facilitarían el desarrollo de manifestaciones clínicas.

La Fiebre Mediterránea Familiar (FMF) es el síndrome autoinflamatorio más frecuente a nivel mundial, con una mayor prevalencia en el sureste mediterráneo, causado por mutaciones en el gen MEFV, de herencia autosómica recesiva. Las variantes de MEFV P289S-R408Q detectadas en este caso están en desequilibrio de unión y se clasifican como de significado incierto. Datos genéticos y funcionales sugieren que es improbable que representen una mutación asociada a Fiebre Mediterránea Familiar clásica. La mayoría de pacientes tiene una presentación atípica y una ausencia relativa de respuesta a colchicina, como es nuestro caso y el de pacientes FMF sin mutación, y de otros síndromes de fiebre periódica (3). Por otro lado, existen estudios en pacientes con manifestaciones clínicas de PFAPA que muestran una incidencia mayor de la doble mutación P369S-R408Q que en individuos sanos (4).

El gen CECR1 codifica la enzima ADA2. La deficiencia de esta enzima es de herencia recesiva y entre sus manifestaciones se incluyen fiebres intermitentes, livedo racemosa, hepatoesplenomegalia y accidentes cerebrovasculares recurrentes que afectan las estructuras profundas del cerebro, que pueden comenzar en los primeros años de vida. Se han reportado variantes de CECR1 junto con variantes de MEFV en pacientes con enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática (5). La variante V394I presente en nuestro caso en heterocigosis es infrecuente (MAF: 0.0024) y está considerada como posiblemente benigna. La funcionalidad de ADA2 no se encuentra comprometida; no obstante, es de reseñar que esta variante se ha reportado como factor de susceptibilidad a enfermedad de Behçet en nuestro medio (6).

En conclusión, presentamos el caso de un niño con un proceso autoinflamatorio persistente que a pesar de la identificación de variantes genéticas y anormalidades inmunológicas no se enmarca en ninguna de las entidades actualmente descritas. Este caso supone un ejemplo más de la existencia de una necesidad evidente de investigaciones más detalladas en la etiología de estas enfermedades a través de una interrogación más amplia de variantes genéticas junto con estudios complementarios dirigidos a mejorar la caracterización molecular y celular de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aróstegui J., Yagüe J. (2007); “Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. Síndromes hereditarios de fiebre periódica”. *Med Clin*; **129**(7):267-77.
2. Yagüe J. (2019); “Enfermedades autoinflamatorias: Introducción”, en Aróstegui J., Yagüe J. (eds.), *Diagnóstico y Monitorización Inmunológica de las Enfermedades Autoinflamatorias*. Elsevier, Barcelona, 1-18.
3. Ryan JG., et al. (2010); “Clinical features and functional significance of the P369S/R408Q variant in pyrin, the familial Mediterranean fever protein”. *Ann Rheum Dis*. **69**(7):1383-8.
4. Taniuchi, S., et al. (2013). “MEFV Variants in Patients with PFAPA Syndrome in Japan”. *Open Rheumatol J*, **7**, 22–25.
5. Endo Y., et al. (2021); “Mediterranean fever gene variants modify clinical phenotypes of idiopathic multi-centric Castleman disease”. *Clin Exp Immunol*. **206**(1):91-98.

Burillo-Sanz S., et al. (2017); “Mutational profile of rare variants in inflammasome-related genes in Behçet disease: A Next Generation Sequencing approach”. *Sci Rep.* 7(1):8453.

Tabla 1. Subpoblaciones linfocitarias.

Población	Paciente	Valor Normal
Leucocitos Totales	5.74	4-11 x10 ⁹ /L
Linfocitos Totales	2.25	1.8-6 x10 ⁹ /L
Linfocitos B totales	0.51	0.4-1.4 x10 ⁹ /L
Porcentaje Linfocitos B	24	17-41%
B naïve (CD19+ CD27-)	57	50-90%
B memoria (CD19+ CD27+)	38	10-50%
Plasmablastos (CD27+ CD38+)	0.05	<0.01 x10 ⁹ /L
Linfocitos T totales	1.55	1.4-3.7 x10 ⁹ /L
Porcentaje linfocitos T	70	39-73%
Th (CD3+ CD4+)	38	25-50%
Tc (CD3+ CD8+)	31	11-32%

52.- Nº 92

TROMBOCITOPENIA GRAVE SECUNDARIA A ADALIMUMAB

Framil Seoane, Mario Adán¹; García-Serrano, Lydia²; Bas Minguet, Jordi³; Solanich Moreno, Xavier⁴; Morandeira Rego, Francisco⁵

1. *Graduado en Farmacia. Residente de 4º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.*
2. *Graduada en Biomedicina. Residente de 2º año de Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.*
3. *Doctor en Biología. Facultativo especialista en Inmunología. Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.*
4. *Doctor en Medicina. Facultativo especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. 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 de correspondencia: Mario Adán Framil Seoane mframil@bellvitgehospital.cat

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se describe el caso de un paciente varón de 68 años diagnosticado en enero del 2021 de enfermedad de Crohn ileo-cólica con afectación leve-moderada, que acude a Urgencias de nuestro centro en agosto del 2021 por hemorragias nasales y gingivales, petequias (**Figura 1**) y hematomas en extremidades superiores, inferiores y abdomen de una semana de evolución, tras inicio reciente de tratamiento con adalimumab. Al ingreso el paciente no presentó fiebre, sensación distérmica, dolor ni ningún otro síntoma. Sin embargo, en analítica de ingreso se detecta un nivel de plaquetas indetectable, suspendiendo el tratamiento con adalimumab e iniciando tratamiento con dexametasona.

EXPLORACIÓN Y/O PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Estudio hematológico:

Los resultados de laboratorio mostraron niveles de plaquetas indetectables (<3000 p/μL; [149.000 - 300.000]) al ingreso, 54.000 p/μL a las 24 h y volviendo a valores normales (177.000 p/μL) a las 72 h.

Estudio de trombocitopenia autoinmune (Inmunofluorescencia): Resultado positivo débil, sugestivo de la presencia de autoanticuerpos IgG fijados en la superficie de las plaquetas, así como ausencia de anticuerpos antiplaquetarios.

Estudio inmunológico:

Los resultados de los ELISA (Promonitor, Grifols) mostraron niveles terapéuticos de adalimumab en el momento del ingreso (11,4 mg/L; [8-14]), mientras que en un análisis de control realizado dos semanas después el paciente tenía niveles indetectables del fármaco (<0,25 mg/L) debido a la retirada del tratamiento. En ese momento, se

detectaron anticuerpos anti-adalimumab (72,60 kint.u./L; [<10]).

Anticuerpos anti-fosfolípidos:

- Anticuerpos (IgM) anti beta-2 glicoproteína: Positivos al ingreso (30 CU; [<20]) y en determinaciones posteriores al mes (28 CU) y a los 6 meses (22 CU).
- Anticuerpos (IgM) anti cardiolipina: Positivos al ingreso (21 CU; [<20]), negativizando posteriormente.
- Anticoagulante lúpico: Positivo al ingreso.

Estudio bioquímico y microbiológico:

Proteína C reactiva: 21.7 mg/L [<5]

Detección de antígeno Helicobacter pylori: Positiva

Bioquímica y hemograma sin otras alteraciones de interés.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial que se consideró previamente al resultado de las pruebas genéticas incluyó las siguientes entidades:

- Purpura Trombocitopénica Inmunológica (PTI) secundaria a adalimumab: Aunque infrecuente, está descrita la relación entre adalimumab y fenómenos hematológicos como la trombocitopenia.
- Enfermedad de Crohn: Están descritas las afecciones hematológicas como la PTI como fenómenos extraintestinales de la enfermedad de Crohn.
- Paciente con aislamiento previo de H. pylori no tratado: Está descrita la infección por H. pylori y la PTI, a pesar de que la relación temporal es poco sugestiva.

JUICIO CLÍNICO

Purpura trombocitopénica inmunológica grave secundaria a adalimumab.

COMENTARIO FINAL

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria intestinal, junto con la colitis ulcerosa, que afecta aproximadamente a 3,2 personas de cada 1000 en Europa y América del norte y suele debutar entre la 2^o y 3^a década de vida, aunque puede manifestarse a cualquier edad.

Afecta principalmente al segmento distal del íleon y el colon, pero puede localizarse en cualquier parte del tracto gastrointestinal. Los síntomas intestinales característicos son dolor abdominal, diarrea intensa, fatiga, pérdida de peso y desnutrición; mientras que los síntomas extraintestinales pueden afectar a la piel, las articulaciones, el tracto biliar y los ojos.

Aunque la causa aún no está clara, el daño intestinal es inducido por una activación incontrolada debida a una respuesta inapropiada a antígenos, posiblemente microbianos, que conduce a un desequilibrio entre las citoquinas

proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y citoquinas antiinflamatorias.

El enfoque terapéutico actual se basa en el uso de fármacos que pueden controlar el desequilibrio inflamatorio y reducir los síntomas, mantener la remisión y prevenir la recaída. Los pacientes con enfermedad leve suelen responder bien a corticoides, mientras que en la enfermedad moderada-grave los pacientes no suelen responder bien a los corticosteroides y requieren una terapia diferente.

Entre las diversas opciones terapéuticas en estos casos, se incluyen los fármacos inmunomoduladores como los anti-TNF- α , que en la última década han supuesto una revolución en el tratamiento de la enfermedad.

Por último, cuando estas líneas de tratamiento fallan o el paciente presenta efectos adversos graves, se pueden usar fármacos biológicos más novedosos, como los anticuerpos anti-integrinas (vedolizumab) o anticuerpos anti-IL-12/23 (ustekinumab), como ha sido el caso en nuestro paciente.

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano de clase IgG1 que bloquea selectivamente el TNF α , tanto el soluble como el unido a membrana, favoreciendo la apoptosis de linfocitos y monocitos activados, además de disminuir la producción de citoquinas pro-inflamatorias. Aunque a lo largo de los últimos años a partir de la práctica clínica ha demostrado un buen perfil de seguridad, no están exentos de efectos adversos, como pueden ser fiebre, dolor de cabeza y malestar general, síntomas de resfriado o sarpullidos y rojeces, siendo la mayoría de ellos leves o moderados. Los efectos adversos graves, aunque muchos menos frecuentes, también han sido descritos, siendo uno de ellos la trombocitopenia grave.

Aunque los casos de trombocitopenia grave debidos a adalimumab son muy infrecuentes, han sido descritos en la literatura. En este caso, se observa una clara relación temporal entre la administración del adalimumab y la aparición de la trombocitopenia, así como que el recuento de plaquetas volvió a valores normales tras la retirada del fármaco, habiendo descartado previamente otras causas de trombocitopenia.

En conclusión, destacamos que la trombocitopenia es un efecto secundario infrecuente pero grave de los fármacos anti-TNF- α y, por lo tanto, estos pacientes deberían ser controlados regularmente.

A pesar de que el mecanismo por el que el anti-TNF- α induce la trombocitopenia no está claro, en este caso los resultados del estudio de la trombocitopenia autoinmune son compatibles con la unión inespecífica de inmunocomplejos a la superficie de las plaquetas que podrían activar procesos de destrucción de las mismas mediante la activación del complemento, la fagocitosis mediada por el receptor Fc y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dotson L., et al. (2010) "Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity." *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 51 pp. **140-145**.
2. Lee S., et al. (2015) "Immune-mediated adalimumab-induced thrombocytopenia for the treatment of ulcerative colitis." *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 7, pp. **456-458**.
3. Chandra S., et al. (2014) "Immune thrombocytopenic purpura in ulcerative colitis: a case report and systematic review." *J Community Hosp Intern Med Perspect*.
4. Baumgart D.C et al. (2007) "Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology" *Lancet* **369**.

Casanova M.J. et al. (2012). "Severe adalimumab-induced thrombocytopenia in a patient with Crohn's disease", *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 6, Issue 10, Pages 1034-1037.



Figura 1. Petequias del paciente.

NOTAS

NOTAS

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

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



SEI
Sociedad Española
de Inmunología



GEAI
GRUPO DE AUTOINMUNIDAD
Sociedad Española de Inmunología

Patrocinado por



A.MENARINI
diagnostics

CONGRESO DE LA
**SOCIEDAD ESPAÑOLA
INMUNOLOGÍA**

LEÓN 22-24
SEPTIEMBRE 2022

PALACIO DE CONGRESOS Y EXPOSICIONES DE LEÓN.

