



CARTAS CIENTÍFICAS

Lupus eritematoso sistémico de debut atípico: a propósito de 3 casos



Systemic lupus erythematosus of atypical onset: A presentation of 3 cases

Sr. Editor:

Paciente dominicana de 10 años que consultó por fiebre sin foco, vómitos e hipertensión arterial de un mes de evolución. Analíticamente presentó: Hb 6 g/dl, esquistocitos, Coombs directo positivo, plaquetas 46.000/ μ l; creatinina 2 mg/dl y proteinuria nefrótica (Pr/Cr 6 mg/mg); anticuerpos antinucleares (ANA) 1/640, anti-DNA 1/1.280, C3 23,1 y C4 2,8 mg/dl. Escherichia coli (E. coli) productora de Shiga toxina negativa y actividad ADAMTS13 normal. Ante la sospecha de síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) en contexto de lupus eritematoso sistémico (LES), se inició tratamiento con 3 pulsos de metilprednisolona (500 mg IV) seguidos de prednisona por vía oral 1 mg/kg, ciclofosfamida (500 mg IV/15 días), eculizumab (900 mg IV/semanal), así como sesiones de hemofiltración por deterioro progresivo de la función renal y encefalopatía urémica. Biopsia renal compatible con nefropatía lúpica clase IV (A/C) y microangiopatía trombótica (MAT) (fig. 1). Tras 2 semanas, ante la persistencia de actividad fundamentalmente hematológica, se asociaron inmunoglobulinas (1 mg/kg) y rituximab (375 mg/m²/semana durante 4 semanas, alternando semanalmente con ciclofosfamida). Tras un mes de ingreso, se objetivó mejoría progresiva y mantenida de la función renal sin proteinuria (Cr 0,82 mg/dl, Pr/Cr 0,75 mg/mg) y de la MAT (Hb 11 g/dl, plaquetas 378.000/ μ l). Tras finalizar ciclofosfamida, inició micofenolato de mantenimiento (500 mg/12 h).

Paciente asiática de 8 años que consultó por deterioro general. En la analítica destacaba: Hb 8,4 g/dl, esquistocitos, plaquetas 11.000/ μ l, Coombs negativo; hematuria y Pr/Cr 11 mg/mg con función renal normal; ANA 1/640, anti-DNA negativo, C3 60,9 y C4 12,8 mg/dl; ADAMTS13 0%, anticuerpos anti-ADAMTS13 y estudio genético negativos. Se inició metilprednisolona (3 bolos de 500 mg) seguido de prednisona por vía oral 1 mg/kg en pauta descendente y plasmaféresis con buena respuesta hematológica y renal tras una semana de tratamiento, por lo que fue dada de alta. Pasado un mes, ya suspendido tratamiento esteroideo, acudió por epistaxis y púrpura en miembros inferiores con empeoramiento analítico: Hb 10 g/dl, plaquetas 10.000/ μ l, Pr/Cr 5 mg/mg. Los anticuerpos anti-Ro52 resultaron positivos. Sospechando reactivación de una púrpura trombocitopénica

trombótica (PTT) en contexto de LES, se pautó nuevamente plasmaféresis, bolos de metilprednisolona y prednisona por vía oral 2 mg/kg. Tras objetivar respuesta hematológica (Hb 11 g/dl, plaquetas 178.000/ μ l), se programó biopsia renal compatible con nefritis lúpica clase V por lo que se inició micofenolato de mantenimiento (1 g/12 h) con normalización de la proteinuria y de la actividad de ADAMTS13 (95%).

Paciente dominicano de 11 años que consultó por cuadro de una semana de evolución consistente en fiebre, aftosis, exantema malar, placas eritematoedematosas en tronco (fig. 2A) y poliartalgias. Analíticamente destacó: leucocitos 2000/ μ l, Hb 10 g/dl, Coombs directo positivo; ANA 1/1.280, anti-DNA > 1/320; C3 18 y C4 1,8 mg/dl; anticuerpos antifosfolípido triple positivo IgG sin eventos trombóticos (anticoagulante lúpico positivo fuerte, anti-B2GPI IgG 231,7 y ACA IgG 70 U/ml); APTT 33 s, IP 52%, factor II 33%, test de mezcla IP 85% indicativo de un déficit de factor II, sin datos de sangrado; hematuria leve, Pr/Cr 1 mg/mg con función renal normal. Biopsia compatible con lupus cutáneo agudo, posponiéndose la renal por riesgo de sangrado, pero a la vez necesaria pues el tratamiento y el pronóstico dependen de la clase histológica del órgano mayor afectado. Con prednisona por vía oral 1 mg/kg en pauta descendente e hidroxiquina 200 mg/día, se objetivó, pasados 5 días, mejoría de la clínica mucocutánea (fig. 2B) y normalización de la coagulación (anticoagulante lúpico negativo, anti-B2GPI IgG 48 y ACA IgG 26 U/ml, IP 77%, FII 60%), que se mantuvo estable a lo largo de todo el seguimiento. Por ello, se realizó biopsia renal compatible con nefritis lúpica. Se inició micofenolato (500 mg/12 h) con normalización del sedimento urinario al mes de tratamiento. Tres meses más tarde se asoció rituximab (2 dosis 750 mg/m² separadas 14 días) por actividad cutaneoarticular refractaria.

Las MAT son entidades que se caracterizan por anemia hemolítica, trombocitopenia y variable afectación orgánica. La más frecuente es el SHU, debido a una infección por E. coli productora de Shiga toxina; el SHU atípico se debe a una disregulación de la vía alterna del complemento de causa genética y cuyo tratamiento es el eculizumab, que bloquea C5 impidiendo la formación del complejo de ataque de membrana¹; la PTT se debe a un déficit congénito o adquirido de la actividad de ADAMTS13. Las MAT secundarias tienen lugar en contexto de múltiples entidades clínicas, como conectivopatías (fundamentalmente LES y síndrome antifosfolípido). Normalmente el LES precede a la MAT (73%)¹.

La histología de la nefritis lúpica tiene importante valor pronóstico. Además de los subtipos clásicos, conviene detectar otras lesiones, destacando la MAT por ser

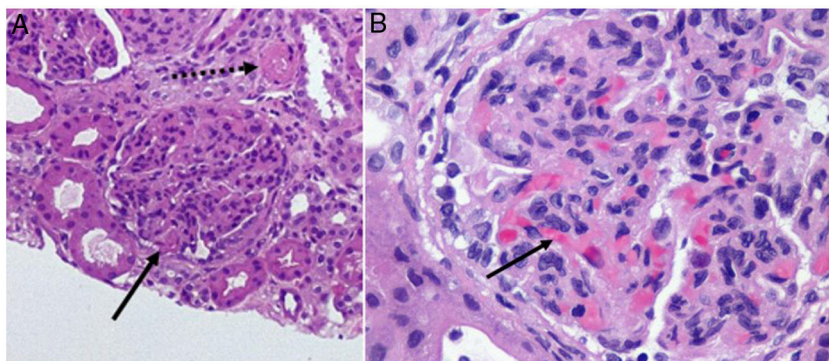


Figura 1 Biopsia renal. Tinción hematoxilina eosina. A) Glomérulos hiperlobulados con importante proliferación (*flecha continua*). Arteriola ocluida por material fibrinoide (*flecha discontinua*). B) Capilar glomerular ocluido por trombos de fibrina.

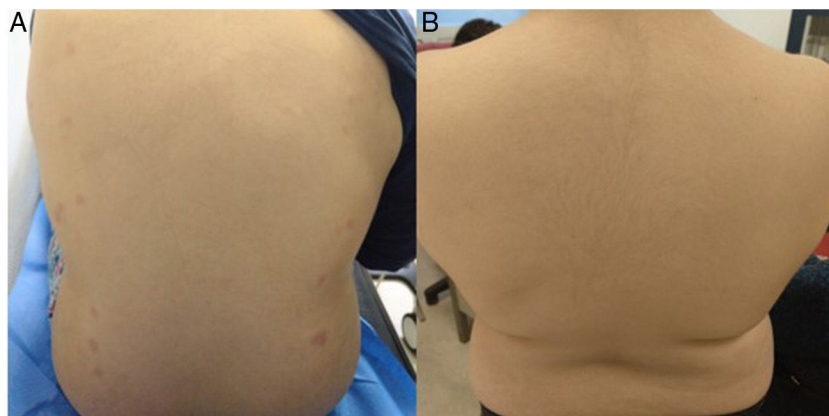


Figura 2 Pápulas eritematodescamativas en tronco correspondientes a lupus cutáneo subagudo. A) Al inicio de tratamiento. B) Tras una semana de tratamiento.

la de peor pronóstico y factor de riesgo independiente para daño renal². Las formas asociadas a LES se trataban con inmunosupresión y plasmaféresis^{1,2}, pero debido a la activación común del complemento, se está empleando el eculizumab en series de casos de nefritis lúpica refractaria a tratamiento inmunosupresor convencional con buena respuesta¹. En otros trabajos, se ha observado mejoría clínica y menor dosis acumulada de corticoide con la asociación de rituximab a la terapia de inducción, sobre todo en raza negra³.

La PTT se asocia a LES de larga evolución, nefritis y elevada actividad⁴. La clínica y la monitorización de la actividad enzimática (normal en la remisión) ayudan al diagnóstico cuando los autoanticuerpos son negativos. Se trata con plasmaféresis hasta conseguir respuesta hematológica, o inmunoglobulinas, asociado a corticoide a altas dosis. En casos refractarios, la asociación de rituximab puede ser eficaz⁴.

El síndrome anticoagulante lúpico-hipoprotrombinemia (SALH) se debe a un déficit adquirido de factor II y anticoagulante lúpico positivo⁵. Es más frecuente en la infancia⁵, siendo la conectivopatía la etiología predominante⁶. Se sospecha por un APTT y TP prolongados con corrección completa del TP y mínima del APTT en test de mezcla⁶. Cursa con sangrado (sobre todo mucocutáneo) pero puede asociar trombosis en contexto de conectivopa-

tía (10%)⁵. Para su tratamiento, se emplean transfusiones plasmáticas y corticoide en monoterapia o con un inmunosupresor en función de las manifestaciones sistémicas, objetivándose, por lo general, normalización de la coagulación y del sangrado^{5,6}. En ese momento es importante la vigilancia de trombosis e iniciar antiagregación o anticoagulación en caso necesario⁵.

Bibliografía

1. Kello N, Khoury LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;50:49–172, 30493-1.
2. Yu F, Haas M, Glasscock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: Clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:483–95.
3. Lehman TJ, Singh C, Ramanathan A, Alperin R, Adams A, Barinstein L, et al. Prolonged improvement of childhood onset systemic lupus erythematosus following systematic administration of rituximab and cyclophosphamide. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:3.
4. Bamidele OF, Akintayo RO, Bojuwoye MO, Alabi TO, Akintayo FC, Bamidele OV. Thrombotic thrombocytopenic purpura as the first presentation in systemic lupus erythematosus. *Reumatologia.* 2018;56:268–70.

5. Pilaian RK, Suri D, Jindal AK, Kumar N, Sharma A, Sharma P, et al. Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome associated with systemic lupus erythematosus in children: report of two cases and systematic review of the literature. *Rheumatol Int.* 2018;38:1933–40.
6. Sarker T, Roy S, Hollon W, Rajpurkar M. Lupus anticoagulant acquired hypoprothrombinemia syndrome in childhood: two distinct patterns and review of the literature. *Haemophilia.* 2015;21:754–60.

Laura Barrio Nogal^{a,*}, Daniel Clemente Garulo^b, Carmen de Lucas Collantes^c, Cristina Aparicio López^c y Juan Carlos López Robledillo^b

^a *Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune y Reumatología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España*

^b *Servicio de Reumatología Pediátrica, Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid, Madrid, España*

^c *Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: labano_1990@hotmail.com (L. Barrio Nogal).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.12.006>
1695-4033/

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Artritis idiopática juvenil y síndrome de Turner



Juvenile idiopathic arthritis and Turner's syndrome

Sr. Editor:

El síndrome de Turner (ST), la monosomía parcial o total del cromosoma X, es una de las anomalías cromosómicas más frecuentes y mejor conocidas. Además de las manifestaciones típicas, como la talla baja y la amenorrea, estas niñas presentan con mayor frecuencia que la población general otras enfermedades, incluyendo enfermedades autoinmunes. La asociación del ST a tiroiditis autoinmune, diabetes tipo 1 y enfermedad inflamatoria intestinal está bien caracterizada, no siendo tan conocida su asociación a artritis idiopática juvenil (AIJ). Presentamos 3 niñas seguidas en nuestro centro con ST y AIJ cuyo diagnóstico generó dudas o tratamientos innecesarios y una breve revisión de la literatura que confirma que, aunque poco frecuente, es una asociación bien establecida.

Las 3 pacientes presentaron un cariotipo 45X0. Dos fueron diagnosticadas en período neonatal y la tercera de forma prenatal mediante amniocentesis. Las 3 iniciaron tratamiento con hormona de crecimiento entre los 3 y los 4 años. Las 3 fueron diagnosticadas de ST años antes que de AIJ y en ninguna se consideró significativo dicho antecedente a la hora de ser derivadas a Reumatología.

Niña de 7 años derivada para estudio de monoartritis de rodilla izquierda de un mes de evolución. En diciembre del 2016 se realizó artrocentesis obteniendo un líquido sinovial (LS) de características inflamatorias (13.500 leucocitos/mm³, 80% mononucleares, glucosa 49 mg/dl, proteínas 4,8 g/dl). Fue diagnosticada de AIJ y tratada con corticoides intraarticulares. Tres meses después tuvo una recaída de la misma rodilla, por lo que inició tratamiento con metotrexato (MTX) subcutáneo, con buena respuesta. La niña se mantuvo en remisión durante los siguientes 12 meses, por lo que se suspendió el MTX. Tras 5 meses sin tratamiento, presentó, en enero del 2019,

recaída de la rodilla izquierda, reiniciando MTX subcutáneo. La paciente se encuentra actualmente en remisión.

Niña con antecedentes de tetralogía de Fallot intervenida, estable desde el punto de vista cardiovascular, que a los 5 años presentó artritis de rodilla derecha coincidiendo con una infección estreptocócica (escarlatina). Dos semanas después presentó artritis de la rodilla contralateral, siendo ingresada para antibioterapia por vía intravenosa. No presentó mejoría con el tratamiento, por lo que se consultó a Reumatología. Dados los antecedentes y la evolución, con persistencia de una sinovitis de bajo grado de rodilla derecha, fue diagnosticada de AIJ oligoarticular. Se realizó artrocentesis de las rodillas obteniendo un LS de características inflamatorias (9.500 leucocitos/mm³, 80% polimorfonucleares, glucosa 52 mg/dl, proteínas 5,3 g/dl). Fue tratada con corticoides intraarticulares con respuesta parcial de la artritis. Por este motivo se inició MTX subcutáneo, encontrándose actualmente en remisión.

Niña de 6 años con antecedentes de monoartritis de rodilla derecha a quien previamente se había realizado una artrocentesis que demostró un LS de características inflamatorias (8.700 leucocitos/mm³, 60% mononucleares, glucosa 66 mg/dl, proteínas 5,2 g/dl). Fue derivada a Reumatología, siendo diagnosticada de AIJ oligoarticular en enero del 2019. Fue tratada con infiltración de corticoides intraarticulares, estando en remisión sin tratamiento en la actualidad.

Las 3 presentaron anticuerpos antinucleares (ANA) negativos con factor reumatoide (FR) y antígeno HLA-B27 negativos. Ninguna asoció uveítis ni presentó otras alteraciones autoinmunes.

La asociación entre monosomías del cromosoma X y AIJ ha sido comunicada previamente ([tabla 1](#)). La mayor parte de las publicaciones son casos únicos¹⁻³, aunque existen series^{4,5} de hasta 18 pacientes⁶. La serie más extensa era un estudio multicéntrico en el que participaron 28 centros europeos y norteamericanos que, en total, seguían a cerca de 15.000 pacientes con AIJ. Los autores calcularon, con base en el número de pacientes encontrados, que la asociación entre el ST y la artritis juvenil era 6 veces superior a la esperada⁶. Un estudio más reciente del Registro Citogenético Central Danés basado en una cohorte de 798 mujeres con ST seguidas durante 12.461 años-persona concluyó que tenían el doble de riesgo de desarrollar una enfermedad