



Lupus Eritematoso Sistémico Seronegativo, un desafío diagnóstico

Anci Cynthia¹, Pérez Marina¹, Solavallone Vanina¹, Godoy María¹,
Videla Diego¹, Ruggieri Lucía¹, Barada Claudia¹

1. Hospital Santa Isabel de Hungría – Mendoza. Argentina.
Correo electrónico de contacto: ancicynthiaantonella@gmail.com
Recibido: 22 de Noviembre de 2020 – Aceptado: 24 de Febrero de 2021.

RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria autoinmune multisistémica de etiología multifactorial. La presencia de autoanticuerpos, como los antinucleares (ANA), determinan el diagnóstico de la enfermedad. Su diagnóstico continúa siendo un reto en la práctica diaria, pudiendo presentarse inicialmente como “seronegativa” en menos de un 5% de los casos. A partir del 2019 con los nuevos criterios de clasificación de la EULAR y la ACR, este concepto se ha vuelto una controversia. Presentamos el caso de un varón de 25 años de edad que consulta por fiebre, adenopatías, rash cutáneo e infartos esplénicos múltiples, que cumple criterios para LES, con el objeto de destacar su presentación clínica con ANA negativos al ingreso.

Palabras claves: Lupus eritematoso sistémico, Lupus seronegativo, ANA negativo.

ABSTRACT

Seronegative Systemic Lupus Erythematosus, a diagnostic challenge

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multisystemic autoimmune inflammatory disease of multifactorial etiology. Autoantibodies (such as antinuclear antibodies) are essential to make the diagnosis of the disease. In daily practice confirming these disease represents a challenge, especially in those being "seronegative" (less than 5% of cases). As of 2019 with the arrival of new classification criteria by EULAR and ACR, this concept has become a controversy. We present a case of a 25-years-old male presenting with daily fever, lymphadenopathy, generalized skin lesions, and multiple splenic infarcts, meeting criteria for SLE with negative antinuclear antibodies upon admission, with the purpose of highlight this clinical presentation.

Key Words: Systemic lupus erythematosus, seronegative lupus, negative ANA.

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una de las enfermedades autoinmunes con mayor variabilidad clínica que origina el planteo de múltiples diagnósticos diferenciales. El patrón de anticuerpos presentes en esta enfermedad facilita el diagnóstico. La dificultad aparece cuando estos anticuerpos son negativos. En el 2019 la European League Against Rheumatism (EULAR) y American College of Rheumatology (ACR) establecen nuevos criterios diagnósticos en los cuales la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) se convierte en un criterio obligatorio¹. Es por esta razón que presentamos el caso de un LES inicialmente seronegativo.

Caso clínico

Varón de 25 años de edad con antecedentes de obesidad grado 1 y tabaquismo actual (IPA 30), quien inicia 3 meses previos al ingreso hospitalario con dolor en miembros inferiores de tipo radicular, pérdida de peso de 8 kg no intencional sin hiporexia y adenopatías retroperitoneales reactivas. Consulta por fiebre de 15 días de evolución y lesiones en piel de características eritematosas, evanescentes, a predominio en miembros inferiores (Foto 1), diarrea aguda no disentérica y astenia. Como dato de relevancia, en el último año presentó dos episodios de meningoencefalitis aséptica y dos episodios de neumonías (sin aislamiento bacteriológico), lo que derivó en una sospecha de inmunodeficiencia primaria, descartada por estudios específicos. Posterior a estas interurrencias neurológicas desarrolló un brote psicótico, el cual se interpretó como esquizofrenia secundaria, tratada con antipsicóticos de depósito. Como antecedentes

heredofamiliares, se destaca una prima con diagnóstico de LES. Al examen físico se objetiva regular a mal estado general, BMI 28 kg/m², T° axilar 38.7°C, FC 120 lpm, mucosas pálidas y secas. TA 100/60 mmHg, sin ortostatismo, presencia en piel de múltiples máculas eritematosas de 1 cm de diámetro, no dolorosas, no pruriginosas, que respetan palmas y plantas, a predominio de miembros inferiores y abdomen. En aparato cardiovascular: R1 y R2 normofonéticos, silencios libres, sin signos de falla de bomba. Examen respiratorio: buena mecánica ventilatoria, MV conservado sin ruidos agregados. Abdomen globuloso, blando, depresible, indoloro, no se palpan visceromegalias. Neurológico: Glasgow 15/15, sin signos de foco motor ni sensitivo, personalidad esquizoide. No se detectaron al examen neurológico indicios de brote psicótico actual o signos de meningoencefalitis que justificaran estudios por imágenes o punción de LCR. Tejido celular subcutáneo: edemas en miembros inferiores 1+/4+ infrapatelares.

En los exámenes complementarios: Hematocrito 32%, Hb 10.3 g/dL, GB 14.870/mm³, plaquetas 180.000/mm³. VSG 90 mm/1°h, PCR 162 mg/L (VR <5), LDH 290 UI/L (VR <250), ferritina 898.2 ng/dL (VR 10-280), triglicéridos 180 mg/dL (VR <160). Inmunológico: FAN (IFI-sustrato Hep-2) negativo, Anti-DNA 1.1 U/ml, Anti-Ro negativo, Anti-La negativo, Anti-RNP negativo, Anti-SM negativo, Anticoagulante lúpico no detectable, anticardiolipinas Ig M y Ig G negativos (única determinación), C4 11 mg/dL (VR 15-55), C3 77 mg/dL (VR 82-193), CH50 22 UCH50 (VR 25-60), B2 microglobulina 4.52 mg/L (VR 0.97-2.64); Fibrinógeno 984 mg/dL (VR 150-400), ECA 27.8 UI/L (VR 8-52), procalcitonina 0.05 ng/dL, dosaje de C1q normal; Uremia 44 mg/d L, creatinemia 0.72 mg/dL, natremia 139 mEq/L, kalemia 3.2 mEq/L. Sedimento de orina: leucocitos 16-18/campo, piocitos escasos, hematíes 3/campo. Proteinuria de 24 hs: 358 mg/24 hs. Proteinograma por electroforesis (g/dL): proteínas totales 4.63 (6-8), albumina 1.8 g/dL, alfa1 0.5 (0.16-0.44), alfa2 0.81 (0.5-0.95), beta1 0.35 (0.32-0.54), beta2 0.19 (0.2-0.46), gamma 0.94 (0.61-1.66), relación A/G 0.66. Test de VIH, HSV I y II IgM-IgG, VVZ IgM-IgG, CMV IgM-IgG y EBV IgM: negativos; EBV IgG: positivo. HLA B27 (PCR) negativo. TC de tórax, abdomen y pelvis: identifica hígado aumentado de tamaño de estructura homogénea, esplenomegalia con áreas

focales hipodensas compatibles con infartos esplénicos (Imagen 1). Ecocardiograma Doppler: sin alteraciones. Biopsia de piel: vasculitis leucocitoclástica. PAMO con celularidad normal. Hemocultivos negativos y urocultivo positivo para *Escherichia coli* multisensible 10⁵ UFC. Durante la internación, el paciente intercorre con deterioro del estado general en contexto de fiebre persistente (a pesar de la cobertura antibiótica dirigida), asociado a descenso del hematocrito con prueba de Coombs directa positiva. Se decide iniciar pulso de corticoides y gammaglobulina EV, logrando mejoría clínica y de parámetros de laboratorio, permitiendo el alta a los 17 días. Posteriormente, el paciente reingresa por cuadro de similares características luego de descenso voluntario de corticoides. Se objetiva ANA positivo 1/80. Intercorre además con un episodio de TVP de miembro inferior, por lo que se decide anticoagulación prolongada.

En los controles ambulatorios posteriores el paciente desarrolla lesiones nodulares dolorosas en miembros inferiores, con diagnóstico por biopsia de paniculitis septal asociada a vasculitis (Foto 2). Actualmente se encuentra en tratamiento con azatioprina, en plan de descenso de corticoides y anticoagulación con dicumarínicos, con buena evolución clínica. El comportamiento de los anticuerpos en los estudios inmunológicos se grafica en la Tabla 1.

Discusión

El LES es una entidad que incluye una amplia variedad de signos y síntomas, desde las manifestaciones cutáneo-articulares típicas hasta cuadros de lo más complejos, como vasculitis, por lo que es necesario establecer diagnósticos diferenciales con otras enfermedades autoinmunes o enfermedades inflamatorias²⁻⁴. En el hombre el comportamiento es más agresivo, con mayor compromiso de sistema nervioso central, riñón y sistema hematopoyético, complejizando el diagnóstico⁴. En el caso puntual de nuestro paciente, los antecedentes neurológicos, interpretados como meningoencefalitis sin aislamiento bacteriológico, recurrentes y acompañados de un brote psicótico posterior, obliga a plantear si corresponden a expresión del LES.

El diagnóstico de LES siempre resulta un desafío para el médico clínico, sobre todo cuando la sospecha clínica es alta pero la determinación de los ANA es negativa.

A partir de esto, surge el concepto de LES Seronegativo, introducido por Koller et al en 1976, el cual en la actualidad es controvertido. Existen numerosos reportes que permiten considerar la entidad como tal, llegando a establecer que menos de un 5% de los pacientes con diagnóstico de LES no presentan los anticuerpos circulantes característicos^{2,3}.

Los criterios de Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) de 2012, llegaron a reemplazar a los antiguos de ACR de 1997. Con estos criterios se puede llegar al diagnóstico con la presencia de 4 de ellos (incluyendo uno clínico y uno inmunológico)^{5,6}. Esto permitía establecer el diagnóstico de LES sin la presencia de ANA ni Anti-DNA, como ocurrió con nuestro paciente en la primera consulta.

Las dificultades técnicas para la detección de autoanticuerpos, basadas principalmente en el tipo de sustrato que se utilizaba, explicaban la seronegatividad en pacientes con clínica compatible. Hoy en día existen técnicas que utilizan células Hep-2, que aumentan la sensibilidad en la detección de ANA. Esto permitía suponer que algunos pacientes lúpicos podían no positivizar este anticuerpo en la evolución de la enfermedad⁷.

Diferentes teorías intentaban explicar la ausencia de los ANA en enfermos con LES.

La primera teoría habla de los conceptos de pre y post-autoinmunidad y plantea que la producción de autoanticuerpos en pacientes con LES varía a lo largo del curso de la enfermedad, pudiendo positivizar o negativizar los mismos independientemente del tratamiento con corticosteroides o inmunosupresores². En nuestro paciente, la seronegatividad inicial no se vio influenciada por ningún tipo de tratamiento previo y si se pudo evidenciar la positividad a título bajo (1/80) con la suspensión del tratamiento con corticoides. Cabe destacar que hasta hace pocos años, un título de ANA de 1/80 era desestimado en la práctica diaria para llegar al diagnóstico³.

Otra teoría se basa en la pérdida de inmunoglobulinas por vía renal en aquellos pacientes con proteinurias severas y persistentes⁸.

La tercer teoría involucraba a la genética para explicar la existencia de enfermedades reumatológicas seropositivas y seronegativas, con características clínicas similares, apoyándose en la teoría de expresión de distintos HLA para cada una de ellas⁹.

Algunas enfermedades como artritis reumatoide, LES o la espondilitis anquilosante son consideradas enfermedades genéticamente complejas. Es decir, enfermedades comunes con agrupamiento familiar mínimo (aumento del riesgo de enfermedad entre familiares respecto a la población general) que resultan de los efectos y las interacciones de múltiples factores de riesgo genéticos y no genéticos y que, a diferencia de las enfermedades genéticas raras, no se ajustan a las reglas de la herencia mendeliana⁹.

En la actualidad el concepto de seronegatividad en el LES, se encuentra en total controversia. En los nuevos criterios de clasificación para LES desarrollados en el 2019 por EULAR y ACR, el criterio de entrada implica la presencia de ANA en cualquier momento del transcurso de la enfermedad (criterio obligatorio)¹. El punto de corte para la positividad es 1/80, lo que permite hacer el diagnóstico de LES en la segunda consulta que realiza nuestro paciente.

Una vez establecido el criterio de entrada, el paciente debe cumplir con al menos 10 puntos en los dominios clínicos e inmunológicos¹. Tienen que estar presentes al menos en una ocasión y no es necesario que se presenten en simultáneo¹. Nuestro paciente presentó fiebre (2 puntos), anemia hemolítica autoinmune (4 puntos), psicosis (3 puntos), C3 y C4 bajos (4 puntos). En base a estos, cumple con criterios suficientes para establecer el diagnóstico de LES ya sea por los de SLICC, como por los nuevos criterios de EULAR y ACR.

El paciente desarrolló además trombosis venosa profunda, infartos esplénicos y paniculitis septal con vasculitis, que se asocian fuertemente al LES. Existen casos reportados de infartos esplénicos en pacientes con LES, generalmente asociado a anemias hemolíticas. Estos infartos son una complicación de las trombosis arteriales, con una frecuencia que ronda el 15% en las distintas series¹⁰.

En base a la nueva clasificación, podemos encontrarnos con pacientes que habiendo sido diagnosticados como lúpicos ahora no lo son; así como pacientes que, según criterios previos no lo eran, pasan a ser recategorizados como tal, con una sensibilidad y especificidad del 96.1% y 93.4% respectivamente, en comparación con 82.8% y 93.4% de los ACR 1997 y 96.7% y 83.7% de los SLICC 2012¹.

Conclusiones

El diagnóstico de LES resulta un desafío para el médico internista. La posibilidad de que la expresión de los ANA difiera en tiempo a la aparición de los síntomas dificulta la marcha diagnóstica, pudiendo retrasar el tratamiento y empeorar el pronóstico.

Conflictos de intereses

Los investigadores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatology* 2019; 0 (0): 1-13
2. Cross LS, Aslam A, Misbah SA. Antinuclear antibody-negative lupus as a distinct diagnostic entity-does it no longer exist?. *Q J Med* 2004; 97:303-308.
3. Chaves W, Rodríguez L, Ramírez D, Chacón Peña N. Lupus Eritematoso Sistémico Seronegativo. *Repert. Med. Cir.* 2010; 19(1):52-56.
4. Moreira Almeida M, Da Costa Arcoverde J, Barros Jacobina M, Rodriguez Coimbra Neto A. Male systemic lupus erythematosus, an overlooked diagnosis. *Clinics and Practice.* 2011; 1:226-227.
5. Arango C, Mosquera C. Evaluación de los criterios de clasificación de SLICC en pacientes con lupus eritematoso juvenil seguidos en una clínica pediátrica de Bogotá, Colombia. *Rev. Colomb Reumatol.* 2018; 25(2): 99-103.
6. Builes CE, Durango IC, Velásquez CJ. Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antinucleares negativos y anemia hemolítica. *Acta Med Colomb* 2010; 35: 179-82.
7. Pisetsky D. Evolving story of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102356
8. Pirkle J, Freedman B, Fogo A. Immune Complex Disease with a Lupus-like pattern of deposition in an antinuclear antibody-negative patient. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62(1): 159-164.
9. Kirno Y, Remmers E. Genetic architectures of seropositive and seronegative rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015; 11:401-414.
10. Vijaykumar G, Mahendra W, Namita S, Patil P, Ahire P, Dahiya N, et al. Systemic Lupus Erythematosus presenting as splenic infarcts-A rare case report. *IJSR* 2016; 5(4): 2402-2404.

Tabla 1: Comparación de análisis inmunológicos

Fecha	Julio 2019	Agosto 2019*	Enero 2020
FAN#	Negativo	Positivo 1/80 patrón nuclear homogéneo	Negativo
Anti-DNA (U/ml)	1.1	1.2	1
C3 (mg/dl)	77	123	143
C4 (mg/dl)	11	23	26
CH50 (UCH50)	22	39	
Anti-SSB	<15		<15
Anti-SSA	<15		<15
FR (U/ml)	13		10
Anti-RNP	<15		<15
Anti-Cardiolipinas Ig M	<5		
Anti-Cardiolipinas Ig G	<5		
Anti-MBG	2		
HLA-B27		Negativo	
ANCA			Negativo

*Reingreso por descenso voluntario de corticoterapia, sintomático.

#Mediante IFI, con sustrato Hep-2

Foto 1: Vasculitis Leucocitoclástica

Lesiones eritematosas, no dolorosas, no pruriginosas, de distribución en miembros inferiores, evanescentes, compatibles con vasculitis leucocitoclástica por anatomía patológica.

Foto 2: Paniculitis septal con vasculitis

Lesiones nodulares, dolorosas, de distribución en miembros inferiores, eritematosas, con diagnóstico por anatomía patológica de paniculitis septal con vasculitis.

Imagen 1: TC de abdomen en fase venosa.

Se objetivan imágenes en bazo compatibles con infartos esplénicos.