



Caso 1-2018:

Caso de Lupus Eritematoso Sistémico fulminante con anticuerpo antinúcleo sérico negativo y anticuerpo antinúcleo tisular positivo.

Recibido: 03/08/2018

Aceptado: 15/09/2018

- ¹ Aldair Buckcanan Vargas
- ² Marco Alvarado Aguilar
- ³ Olga Patricia Monge Ortega
- ⁴ Rodolfo Guzmán Cervantes
- ⁵ Isis Leitón Molina
- ⁶ Giovanni Sedó Mejía

- ¹ Médico General. Universidad de Ciencias Médicas. Hospital San Juan de Dios.
- ² Médico Especialista en Medicina Interna e Inmunología. Jefe de Servicio de Medicina 4. Unidad 3 del Servicio de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios.
- ³ Médico Especialista en Medicina Interna y Alergología. Unidad 3 del Servicio de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios.
- ⁴ Médico Especialista en Patología. Asistente del Servicio de Patología. Hospital San Juan de Dios
- ⁵ Médico Residente de Patología. Servicio de Patología. Hospital San Juan de Dios.
- ⁶ Médico Especialista en Medicina Interna y Alergología. Unidad 3 del Servicio de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios.

Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 13 años de edad con un cuadro rápidamente progresivo de lupus eritematoso sistémico (LES) sin anticuerpos antinúcleo (AAN), asociado a infección por Virus Epstein-Barr (VEB) y síndrome antifosfolípido.

Se hizo un abordaje terapéutico y diagnóstico conforme a las complicaciones que sufrió; como una bronconeumonía, sangrado digestivo alto, e insuficiencia renal, los cuales en ese sentido la llevaron a falla multiorgánica y consecuentemente a su fallecimiento.

Se toma en cuenta los hallazgos más relevantes de la historia clínica enfocado en la asociación entre las diversas afecciones que conlleva una misma enfermedad, que es bien conocida, sin embargo, es poco frecuente verle manifestarse de esta manera.

Palabras clave

Lupus eritematoso sistémico; hemorragia alveolar; Virus Epstein-Barr; anticuerpos antineutrófilo; síndrome antifosfolípido.

Abstract

We present the case of a 13-year-old patient with a rapidly progressive systemic lupus erythematosus without antineutrophil antibodies, associated with infection by Epstein-Barr virus and antiphospholipid syndrome.

A therapeutic and diagnostic approach was made according to the complications suffered; as a bronchopneumonia, upper digestive bleeding, and renal failure, which in that sense led to multiorgan failure and consequently to his death.

This report centers on the most relevant clinical findings focusing on the association between the various conditions that entail a well-known disease with an atypical presentation.

Key words

Systemic lupus erythematosus; alveolar hemorrhage; Epstein-Barr virus; antineutrophilic antibodies; antiphospholipid syndrome.

Caso Clínico

Femenina de 13 años de edad, que se ingresó a la sección de Medicina del Hospital San Juan de Dios por la consulta externa de reumatología de este hospital, por presentar cuadro de 1 mes de evolución caracterizado por fiebre de hasta 40°C, eccema, debilidad de distal a proximal que la limitaba para la marcha, síntomas constitucionales incluida la pérdida de peso no cuantificada, y caída de cabello. Previamente había consultado a la medicina privada donde se pensó que el cuadro era de origen infeccioso y le realizaron un frotis de sangre periférica donde se observaron mórulas compatibles con Ehrlichia por lo que recibió un ciclo de 14 días de doxiciclina.

Al examen físico presentaba ruidos cardiacos hiperdinámicos con soplo holosistólico, grado II/VI en foco tricuspídeo. Disminución de la fuerza muscular en las cuatro extremidades 4/5, dificultad para la marcha, no lograba agacharse, sinovitis en falanges proximales, y livedo reticular en ambos miembros inferiores.

Al quinto día de su estancia hospitalaria presentó dolor en hipocondrio derecho no peritonítico, sin alteraciones significativas en las pruebas hepáticas, en ultrasonido de abdomen trombosis de venas esplénicas y una masa retroperitoneal. Añadido a esto una anemia normocítica, normocrómica, VES en 111 mm/h, hemocultivos negativos tomados desde el ingreso y un aspirado de médula ósea negativo por malignidad. Velocidades de conducción nerviosa normales y un AAN negativo.

Continuó con aumento en requerimientos de oxígeno hasta llegar a necesitar ventilación mecánica no invasiva, además distensión abdominal y alteración del sensorio por lo cual se realiza tomografía axial computarizada que muestra nódulos pulmonares irregulares bilaterales, derrame pleural izquierdo escaso, atelectasia subsegmentaria, derrame pericárdico leve, formación sólida en hilio esplénico y adenopatías retroperitoneales asociadas a esplenomegalia, hipodensidad esplénica sugestiva de infarto y heterogenicidad renal bilateral; sugestivos de un proceso linfoproliferativo.

En el octavo día inició con dolor abdominal tipo cólico, difuso, asociado a 4 deposiciones diarreicas, además de disnea progresiva y empeoramiento de un dolor toracodorsal izquierdo que asoció aumento de

requerimientos de oxígeno con acidosis metabólica, lesión renal aguda (LRA) AKIN III, aumento en procalcitonina de 0,23 ng/ml a 20,76 ng/ml, leucocitosis 24500 /mm³, proteína C reactiva en 30,97 mg/dl, taquicárdica, taquipneica por lo que se ingresó a la unidad de cuidado intensivo (UCI) para monitoreo hemodinámico, hemodiálisis y cobertura antibiótica con cefotaxime y vancomicina intravenosos. Estando en cuidado intensivo fue llevada a sala de operaciones para realizar biopsia de masas retroperitoneales la cual no tuvo complicaciones.

Debido a mejoría clínica que permitía manejo en salón general de medicina interna, se trasladó y se procedió a coordinar biopsia de riñón para definir el origen de lesión renal que presentaba. La paciente presentó anemia secundaria a un sangrado digestivo alto, por lo que se le realizó gastroscopía que mostró una pangastritis petequeal, úlcera péptica corporal, bulboduodenitis y esofagitis tipo Los Ángeles C.

Al día diecinueve de su estancia tuvo desequilibrio hídrico, deterioro ventilatorio con clínica de sepsis nosocomial pulmonar asociando un nuevo aumento de procalcitonina de 0,8 ng/ml a 4 ng/ml y leucocitosis, por lo cual se inició cobertura antibiótica con carbapenémicos (meropenem).

Se decidió realizar broncoscopia para descartar posible hemorragia alveolar de origen autoinmune y en el preparatorio hizo paro cardiorrespiratorio que se manejó con resucitación cardiopulmonar sin éxito. Se documentó hemorragia por el tubo endotraqueal por lo que se sugirió como posibilidad diagnóstica una hemorragia alveolar difusa y LRA AKIN III como detonantes de su deterioro clínico. El mismo día de la defunción se obtuvo el resultado de un Virus Epstein Barr positivo en una biopsia de ganglio previamente tomada.

Cabe destacar que no se logró aislar ningún microorganismo en los múltiples hemocultivos realizados a la paciente.

Laboratorios:

C3 54mg/dL (normal de 80 a 160 mg/dL), C4 17mg/dL (normal de 16 a 48 mg/dL), anticoagulante lúpico positivo. B2 glicoproteínas 3,5 U/ml, VDRL 1:8 diluciones reactivo, FTA negativo, VEB EBNA IgG positivo, VEB VCA IgG positivo

INR 1.5, examen general de orina sin alteraciones, HCG negativa, globulinas 3,3g/dL, cuantificación de inmunoglobulinas A, M y G dentro de límites normales. Albúmina 2,6g /dL, CPK normal, Péptido cíclico citrulinado negativo. ANCA-C 1.25 U/ml y ANCA-P 1,43 U/ml (ambos negativos). Factor reumatoideo 11 UI/ml, pruebas febriles negativas, HIV negativo, Hepatitis C negativo, Hepatitis A negativo, HBSAg negativo, CMV IgM no reactivo, CMV IgG 193,8 positivo, Ferritina 337ng/ml, Toxoplasma IgG e IgM negativas, Brucella IgM negativo.

Diagnóstico anatomopatológico

En el estudio diagnóstico de la paciente se realizaron biopsias de piel, médula ósea, ganglios linfáticos abdominales, riñón (ver Figura 1) y de mucosa gástrica.

En un sacabocado de piel de rodilla se detectó trombos en la microvasculatura junto con depósito en las paredes vasculares de Inmunoglobulinas G, A y M; C1q, C3, C4 y Fibrina, así como depósito granular de Inmunoglobulinas G, A y M en la membrana basal de la epidermis; correspondiente con “banda lúpica”.

En el cilindro de médula ósea obtenido se observó disminución de las tres series hematopoyéticas, con hipocelularidad según la edad de la paciente; mientras que el análisis de los ganglios linfáticos abdominales mostró atrofia de centros germinales, esclerosis de vasos sanguíneos junto con trombosis y vasculitis, con necrosis coagulativa secundaria; descartando neoplasia linfóide e infección por micobacterias con el uso de inmunoperoxidasa y preparación de Fite, respectivamente.

Se realizó biopsia percutánea del riñón izquierdo en la que se obtuvo dos cilindros de parénquima renal en donde se identificó necrosis cortical difusa asociada con trombosis reciente en arterias interlobulillares, arteriolas glomerulares y capilares glomerulares (microangiopatía trombótica

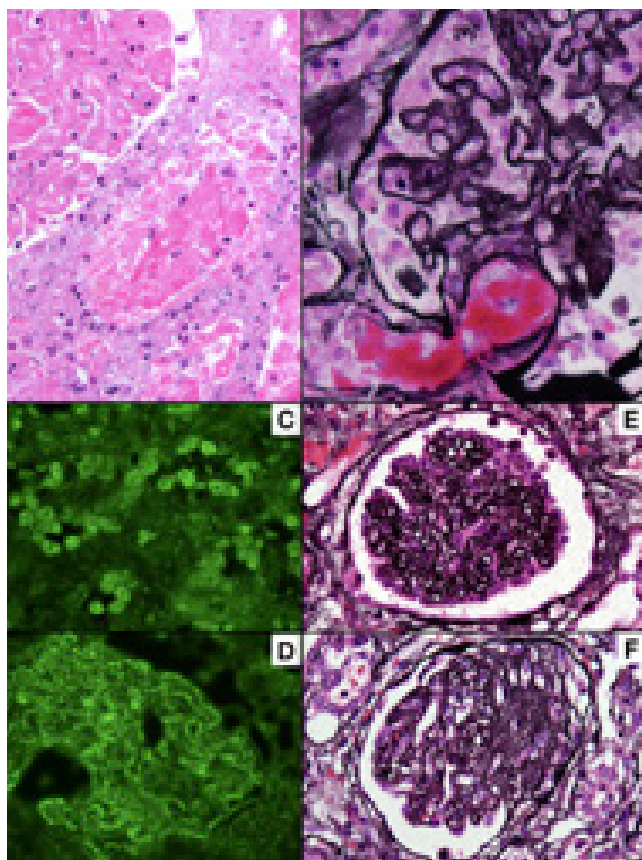
aguda), la cual se presentaba junto con una glomerulonefritis membranosa al exhibir espículas argirofílicas en los glomérulos viables. El estudio de inmunofluorescencia realizado en tejido renal fresco congelado mostró depósito granular fino global y difuso tanto en pared capilar glomerular como en mesangio de Inmunoglobulinas G, A y M, C1q y C3, lo cual constituye un patrón “en casa llena”. Además, se detectó depósito de cadenas ligeras Kappa y Lambda en las mismas localizaciones glomerulares. Llamativamente, se observó depósito de Inmunoglobulina G con un patrón punteado en los núcleos de las células epiteliales tubulares, correspondiente con “anticuerpo antinúcleo tisular”. Las paredes arteriales mostraron depósitos de Inmunoglobulinas G y M, así como de Fibrina, correspondiente con una vasculopatía por complejos inmunes. Todos estos hallazgos microscópicos en conjunto sugieren una etiología lúpica como enfermedad de fondo, considerando la glomerulonefritis membranosa como Nefritis Lúpica Clase V de ISN/RPS(1) (Renal Pathology Society/ International Society of Nephrology).

La mucosa gástrica mostró una gastritis erosiva moderada con cambios reparativos glandulares y estromales.

La autopsia mostró alteraciones en distintos sistemas (ver Figura 2): se identificó un leve hematoma perirrenal izquierdo (secundario a la punción percutánea), palidez generalizada de la corteza de ambos riñones junto con congestión medular correspondientes con la necrosis cortical difusa. Microscópicamente, además de confirmar lo detectado en la biopsia renal, se detectó una glomerulonefritis proliferativa endocapilar y extracapilar focal (correspondiente con Nefritis Lúpica Clase III de ISN/RPS(1)) junto con una glomerulopatía colapsante o “podocitopatía lúpica” en el contexto de la paciente (ver Figura 1). Se constató la presencia de un infarto esplénico en cuña, así como de múltiples adenopatías cervicales, mediastínicas y retroperitoneales con cambios microscópicos consistentes con linfadenitis sistémica reactiva. Los pulmones mostraron hemorragia alveolar difusa aguda y bronconeumonía focal. En el músculo cardíaco se detectó trombosis antigua recanalizada y fibrosis miocárdica asociada mientras que en hígado se identificó escasos microtrombos. Lo anterior junto con los microtrombos detectados en piel y riñón, así como la presencia de pruebas

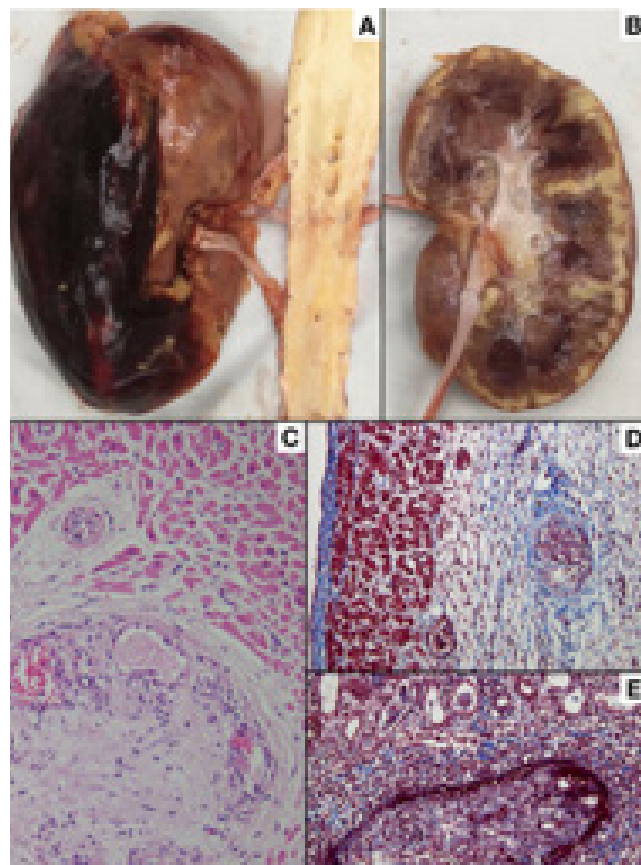
sanguíneas de VDRL falso positivo y Anticoagulante Lúpico orientan hacia un síndrome antifosfolípido secundario al Lupus Eritematoso Sistémico.

Por lo tanto, se considera como causa de muerte básica un cuadro compatible con Lupus Eritematoso Sistémico activo, el cual produjo un Síndrome Antifosfolípido secundario (causa de muerte intermedia) y que se complicó con un Daño Alveolar Difuso agudo (causa de muerte directa), teniendo la necrosis cortical renal difusa y la bronconeumonía focal como causas de muerte coadyuvantes.



- **Figura 1.** Estudio anatomopatológico realizado en el Servicio de Patología del Hospital San Juan de Dios donde se observan lesiones renales relacionadas con nefritis lúpica. A: microtrombo en arteriola renal con necrosis coagulativa del glomérulo y de túbulos adyacentes (biopsia renal, Hematoxilina-Eosina). B: microtrombo en arteriola aferente y pared capilar glomerular con cambio membranoso (biopsia renal, Plata de Jones). C: Depósito de IgG con patrón punteado en núcleos de túbulos renales o Anticuerpo Antinúcleo tisular (biopsia renal, isotiocianato de fluoresceína). D: Depósito de IgG con patrón granular fino en pared capilar glomerular

y mesangio (biopsia renal, isotiocianato de fluoresceína). E: Proliferación del epitelio visceral o Podocitopatía Lúpica (tejido renal de autopsia, Plata de Jones). F: Proliferación extracapilar o semiluna fibrocelular con ruptura de la cápsula de Bowman (tejido renal de autopsia, Plata de Jones)



- **Figura 2.** Hallazgos anatomopatológicos de autopsia realizados en el Servicio de Patología del Hospital San Juan de Dios. A: Vista posterior del riñón izquierdo con hematoma perirrenal. B: Vista posterior de la superficie de corte del riñón derecho con necrosis difusa de la corteza y congestión medular. C: Trombosis antigua recanalizada de arteria intramiocárdica con fibrosis perivascular (Hematoxilina-Eosina). D: Fibrosis miocárdica (Tricrómico de Masson). E: Trombosis antigua recanalizada de arteria interlobulillar renal junto con nefritis tubulointersticial y fibrosis intersticial (Tricrómico de Masson).

Discusión

El LES es un desorden crónico, autoinmune, multisistémico que ocasionalmente amenaza la vida. Los pacientes presentan una amplia variedad de signos, síntomas y hallazgos de laboratorio; lo cual hace el diagnóstico desafiante.

La prevalencia de LES en Estados Unidos es de 20 a 150 casos por cada 100000 habitantes.^(2,3) Además en ese país, los pacientes con ancestros de África, América latina, o Asia tienden a aumentar su prevalencia y mayor compromiso de órganos vitales.⁽⁴⁾ La supervivencia a 10 años es cerca de un 70%.⁽⁴⁾

Se asocia más frecuentemente al género femenino debido a efecto estrogénico, cabe destacar que en niños en los cuales no hay mucha influencia hormonal la relación mujer a hombre es de 3:1, en adultos en edad reproductiva varía de 7:1 de 15:1 y en edades post-menopáusicas es de 8:1.^(5,6)

Debido a su gran rango de manifestaciones semiológicas, ante la mínima sospecha es importante tener en cuenta los criterios diagnósticos de esta patología según la clasificación SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) y ACR (American College of Rheumatology)⁽⁷⁾.

Cabe destacar la ausencia de AANs séricos en este caso clínico. Se ha demostrado que es poco común el compromiso cutáneo en este tipo de pacientes, sin embargo, hallazgos como fotosensibilidad, trombocitopenia, trombosis ya sea venosa o arterial y eventos vasculares en sistema nervioso central, son más frecuentes en pacientes con LES sin AANs^(8,9). Se sabe que los pacientes con LES tienen mayor riesgo de trombosis venosa profunda, este riesgo se aumenta exponencialmente ante la presencia simultánea de LES y síndrome antifosfolípido⁽⁹⁾.

Se estima que un 5% de los pacientes con LES carecen de AANs detectables y que probablemente este porcentaje sea mayor debido a un sub-diagnóstico por su misma negatividad. Esto se atribuye a los diversos sustratos que se han utilizado históricamente para la detección de estos anticuerpos: hígado de rata, bazo de humano, células prostáticas de humano y granulocitos humanos. La introducción de células hep-2 (células epiteliales humanas de alta replicación) para la medición de los dichos anticuerpos, como método estándar ha aumentado la sensibilidad de la prueba⁽⁸⁾.

El método estándar de oro para determinar la positividad de AANs en el suero humano es el ensayo por inmunofluorescencia indirecta.⁽¹⁰⁾ No obstante este procedimiento tiene varias limitaciones debido a que depende de la experiencia e interpretación de los técnicos que lo realizan, y consume mucho tiempo⁽¹⁰⁾. La medición de AANs en el laboratorio de inmunología del Hospital San Juan de Dios se realizó con un inmunoensayo por quimioluminiscencia automatizado, estudio que analiza la energía liberada en forma de luz al saltar los electrones de las capas más altas del átomo a las más bajas. Se utilizó con un kit Liaison® Ana Screen con un analizador DiaSorin. El test tiene una especificidad de 99,3% y una sensibilidad de 94%.⁽¹¹⁾

Ante un cuadro clínico como el descrito anteriormente, de inicio insidioso, con afección renal, cutánea, hematológica, pulmonar y con un desenlace fulminante en una paciente de edad pediátrica, queda al descubierto la importancia de la sospecha clínica para el pronto diagnóstico de esta patología.

Es importante destacar que la paciente presentaba serología EBNA IgG positivas por Virus Epstein-Barr (VEB). Hay hipótesis que señalan al VEB como posible etiología de LES. Se tiene claro que este ente nosológico produce diversos autoanticuerpos, y estos se utilizan para el diagnóstico. En el caso de la secuencia peptídica del auto-antígeno Smith se encontró que es altamente homóloga al EBNA-1. Esto puede sugerir que el VEB es una etiología del LES debido a reacción cruzada entre anti-EBNA-1 anticuerpos y epítomos de antígenos propios que no son normalmente reconocidos por el sistema inmune.⁽¹²⁾ Sin embargo, debido al curso natural de la infección por VEB, que se da desde la niñez de manera asintomática aunque en la adolescencia puede causar mononucleosis infecciosa de 30 a 70% de los casos, sería más probable que ya los pacientes estuvieran infectados antes de desarrollar la enfermedad. Los pacientes con LES poseen títulos de VEB más elevados que controles sanos, sin embargo, diversos autores concluyen que los marcadores de infección por VEB en pacientes con LES son un reflejo de su alteración en el sistema inmune, producto del tratamiento inmunosupresor o bien individuos predispuestos genéticamente.^(12,13)

Aproximadamente de un 1 a 2% de la población de Estados Unidos tiene un falso positivo en VDRL, debido a esto siempre se deberá realizar un FTA confirmatorio. Esto sucede cuando hay bajos títulos. Es particularmente frecuente durante el embarazo, además de enfermedades como endocarditis, rickettsiosis, uso de drogas intravenosas, hepatopatía crónica, HIV y desórdenes autoinmunes como LES.⁽¹⁴⁾

La nefropatía lúpica es una complicación seria del LES y predispone a una morbilidad y mortalidad significativa, de un 23 % a 60% de los pacientes con LES va a desarrollar esta afección en los tres años siguientes al diagnóstico.⁽¹⁵⁾

Los dos tipos principales de daño renal identificados en patología renal son enfermedad por depósitos de complejos inmunes (la cual se define en la clasificación RPS/ISN⁽¹⁾), y la enfermedad no asociada a complejos inmunes, que incluye microangiopatía trombótica, podocitopatía y enfermedad tubulointersticial. La inmunofluorescencia se caracteriza por la presencia de inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA y depósito de C3, C4 y C1q.⁽¹⁵⁾ Es imperativo una biopsia renal en busca de un diagnóstico, debido a que el rango de trastornos que puede tener un paciente en las condiciones como las descritas en el caso actual puede ser muy amplia y por lo general dicta un tratamiento y pronóstico.

Aunque se ha considerado como un fenómeno común⁽¹⁶⁾, se ha cuantificado la positividad de inmunoglobulinas en los núcleos en menos de un tercio de los especímenes de biopsias renales, sin embargo, se ha estimado que la presencia del AAN tisular tiene una especificidad y un valor productivo positivo del 100% para glomerulonefritis membranosa lúpica, con muy baja sensibilidad^(17,18).

La presencia de los componentes tempranos de la cascada del Complemento C1q y C4 avalan la activación del Complemento por la vía clásica⁽¹⁹⁾, mientras que el patrón de depósito se denomina “en casa llena” (según la jerga del póquer) al encontrar las tres clases de inmunoglobulina (IgG, IgA e IgM) y dos componentes del Complemento (C1q y C3)⁽¹⁶⁾.

La vasculopatía lúpica afecta principalmente las arteriolas preglomerulares y las arterias interlobulillares, caracterizada por estrechamiento de su lumen por un material eosinofílico que capta fucsina en las preparaciones de Tricrómico, con depósito de inmunoglobulinas y fracciones

del complemento, pero sin infiltrado inflamatorio vascular. La microangiopatía trombótica en lupus eritematoso sistémico es muy similar a la vasculopatía no inflamatoria pero además involucra el polo vascular y los capilares glomerulares⁽²⁰⁾, todas estas alteraciones fueron identificadas en nuestra paciente.

Conclusión

Es de suma importancia atender cualquier manifestación patológica de manera sistemática, abordándose con prioridad los entes nosológicos más frecuentes hasta llegar a lo excepcional, sin dejar de lado sus variadas complicaciones.

La evidencia señala que se puede confiar en la información brindada por las pruebas de laboratorio debido a su estandarización, especificidad y sensibilidad. LES negativo por AAN es verdaderamente una condición poco común, pero no se debe olvidar su posibilidad.

Referencias

1. Weening J J. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *Kidney Int.* 2004; 65: 521-530.
2. Lawrence R Helmick G Arnett C et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis & Rheum.* 1998; 41: 778-799
3. Pons-Estel G Alarcón G Scofield L Reinlib L Cooper G. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 39: 257.
4. Tsokos G. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2110-2121
5. Costenbader K Feskanich D Stampfer M Karlson E. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 1251-1262.
6. Lahita R. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 1999; 11: 352-356.
7. Petri M Orbai A Alarcón G Gordon C Merrill J Fortin P Magder L. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2677-2686.

8. Cross L Aslam A Misbah S. Antinuclear antibody-negative lupus as a distinct diagnostic entity—does it no longer exist? QJM. 2004; 97: 303-308.
9. Freire J Correia M Vendramini M Bonfá E. Clinical and laboratory evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome according to the frequency of antinuclear antibodies (ANA Hep-2). Brazilian Journal of Rheumatology. 2010; 50: 262-272.
10. Zafrir Y Gilburd B Carrasco M Kivity S Sánchez M López M Agmon N. Evaluation of an automated chemiluminescent immunoassay kit for antinuclear antibodies in autoimmune diseases. Immunol Res, 2013; 56: 451-456.
11. Ghillani P Rouquette A Desgruelles C Hauguel N Pendeven C Piette J Musset L. Evaluation of the LIAISON ANA Screen Assay for Antinuclear Antibody Testing in Autoimmune Diseases. Ann N Y Acad Sci, 2007;1109: 407-413.
12. Ulf-Møller C Nielsen N Rostgaard K Hjalgrim H Frisch M. Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis and risk of systemic lupus erythematosus. Baillieres Clin Rheumatol. 2010; 49: 1706-1712.
13. Draborg A Duus K Houen G. Epstein-Barr Virus and Systemic Lupus Erythematosus. Journal of Immunology Research. 2012; 2012: 10.
14. Larsen S. Syphilis. Clin Lab Med. 1989; 9: 545.
15. Simmons S Smith M Chang A Keddis M. Antinuclear Antibody-Negative Lupus Nephritis with Full House Nephropathy: A Case Report and Review of the Literature. Am J Nephrol. 2015; 42: 451-459.
16. Jennette J Olson J Silva F D'Agati V. Heptinstall's pathology of the kidney. 2015; 7ed: 573-579
17. Jennette J Iskandar S Dalldorf F. Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. Kidney Int, 1983; 24: 377-385.
18. McCoy R. Nuclear Localization of Immunoglobulins in Renal Biopsies of Patients with Lupus Nephritis. Am J Pathol. 1972; 68: 469-478.
19. Williams D Peters D Fallows J Petrie A Kourilsky O Morel L Cameron J. Studies of serum complement in the hypocomplementaemic nephritides. Clin Exp Immunol. 1974; 18: 391-405.
20. Appel G Pirani C D'Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. J Am Soc Nephrol. 1994; 4:1499-1515.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que el presente reporte no hay ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Se le agradece a la Dra. Laura Lezama del Laboratorio Clínico del Hospital San Juan de Dios, por su ayuda a la revisión del método para la detección de AAN.