

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Buenos Aires – Volumen 2 – Número 2 – Mayo 2017

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Kumiko Eiguchi
Juan José Scali

EDITORES DE ÁREA

Alberto Allievi
Carlos M. Boccia
Sergio M. Daniele
Oscar R. De Cristóforo
Gabriel Magariños
Gustavo Nasswetter
Daniel Piñeiro
Ricardo Russo
Ariel Schlaen
Elisa Vaiani

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

Antonio Catalán Pellet
Gustavo Citera
Horacio di Fonzo
Ricardo Galimberti
José A. Maldonado Cocco
Pablo Mannucci Walter
Marcelo Melero
Carlos Mosca
Domingo Palmero
Juan E. Perea
Eduardo A. Rodríguez
Enrique R. Soriano

DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

1. Miopatías inflamatorias idiopáticas
Alfredo S. Arturi, María P. Girard Bosch, Carolina Costi, Amelia Granel.

VASCULITIS

14. Enfermedad de Kawasaki: revisión clínica de una serie de 52 pacientes. Factores de riesgo para aneurisma coronario
Cristina Battagliotti.

ENFERMEDADES RELACIONADAS A IgG4

22. Enfermedad por IgG4: evaluación de cuatro casos clínicos y revisión de los tratamientos disponibles
Marina García Carrasco, Ramiro Gómez, Nicolás Pérez, Mercedes Piovesán, Gustavo Nasswetter.

HIPERTIROIDISMO AUTOINMUNE

28. Hipertiroidismo autoinmune en niños y adolescentes
Viviana Herzovich, Noelia Dujovne, Natalia Gazek, Mercedes Maceiras.

INTER ALIA

32. Osteoartritis
Juan José Scali.



Directores

Alfredo Arturi

Doctor en Medicina (UNLP).
Especialista Consultor en Reumatología.
Profesor de Reumatología (UNLP).
Maestro de la Reumatología Argentina SAR.

Kumiko Eiguchi

Médica Inmunóloga. Profesora Consulta
de Bioquímica e Inmunología.
Facultad de Medicina. Universidad del Salvador.
Subsecretaría de Políticas, Regulación
y Fiscalización. Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
Ministerio de Salud de la Nación.

Juan José Scali

Médico Reumatólogo / Osteólogo.
Maestro de la Reumatología Argentina.
Ex Jefe Unidad de Reumatología del
H. G. A. Carlos G. Durand.
Codirector del Curso Superior
de Especialización de Reumatología.
SAR-UBA. Facultad de Medicina de Buenos Aires.

Director de Edición

Guillermo Prado

Arkhetyp, Arte en Comunicación.

Editores de Área

Inmunocardiología

Daniel Piñeiro

Profesor de Medicina. Universidad de
Buenos Aires (UBA), Argentina.
Chair, Assembly of International Governors,
American College of Cardiology

Secretaría de Redacción

Nicolás Gutiérrez de la Cárcova
Hospital de Clínicas José de San Martín

Daniela Lobianco

Jefa de Residentes de Cardiología del
Hospital de Clínicas José de San Martín.

Inmunodermatología

Gabriel Magariños

Profesor Asociado de Dermatología
Universidad del Salvador.
Dermatólogo a cargo del Área de Ensayos Clínicos
Psoriasis/ Medicina Interdisciplinaria.
Dermatopatólogo del Hospital
Británico de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

María Laura Galimberti

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Geraldina Rodríguez Rivello

Hospital Prof. Alejandro Posadas.
El Palomar. Pcia. de Buenos Aires.
Hospital San Juan de Dios.
Ramos Mejía. Pcia. de Buenos Aires.

Matías Stringa

Médico de Planta del
Hospital Universitario Austral.
Jefe de Trabajos Prácticos de la
Cátedra de Dermatología

Inmunoendocrinología

Elisa Vaiani

Médica Pediatra Endocrinóloga
Servicio de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan

Secretaría de Redacción

MARÍA V. FORCLAZ

Jefa de Sección de Crecimiento, Desarrollo
y Endocrinología del Servicio de Pediatría del Hospital
Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas.

Viviana C. Herzovich

Jefa de Clínica en Endocrinología del
Hospital de Pediatría SAMIC.
Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan.

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Alberto Allievi

Profesor Emérito de Medicina.
Universidad del Salvador
Director Curso de Enfermedades Autoinmunes, SAR.

Secretaría de Redacción

Alex Kostianovsky

Coordinador de Internación.
Hospital Universitario CEMI. Sede Piombo.
Coordinador Curso Enfermedades Autoinmunes, SAR.

Sebastián A. Muñoz

Médico de Planta. Servicio de Clínica Médica.
Área Reumatología y Enfermedades Autoinmunes.
H.G.A. Dr. Juan A. Fernández.

Alberto O. Orden

Jefe del Servicio de Reumatología.
Hospital Aeronáutico Central.
Jefe del Departamento Médico.
Clínica San Camilo.
Director Curso de Enfermedades Autoinmunes, SAR.

Gustavo Nasswetter

Médico Reumatólogo
Jefe del Servicio de Reumatología del
Hospital de Clínicas José de San Martín.
Director de la Carrera de Médicos Especialistas en
Reumatología. Sede Facultad de Medicina. UBA.

Secretaría de Redacción

Marina García Carrasco

División de Reumatología del Hospital
de Clínicas José de San Martín.

Eleonora Bresan

División de Reumatología del Hospital
de Clínicas José de San Martín.

Ricardo Russo

Médico Inmunólogo / Reumatólogo.
Jefe del Servicio de Inmunología
y Reumatología. Hospital de Pediatría SAMIC
Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan

Secretaría de Redacción

Mariana González

Médica Reumatóloga Pediatra
Complejo Médico Policial "Churrucá-Visca"

María M. Katsicas

Médica Reumatóloga
Hospital de Pediatría SAMIC
Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan

Inmunoneumonología

Carlos M. Boccia

Especialista Universitario en Neumonología
Ex-subdirector de la Carrera de Médicos
Especialistas en Neumonología.
Facultad de Medicina. UBA.
Presidente de la Sociedad Argentina
de Neumonología - AMA.

Secretaría de Redacción

Liliana Castro Zorrilla

Médica Inmunóloga Clínica. Neumonóloga. UBA.
Jefa Departamento Inmunología
Instituto de Tisionemonología
Prof. Dr. Raúl Vaccarezza.
Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz.
Docente Adscripta Neumonología.
Facultad de Medicina. UBA.

Rubén Darío Paz

Médico Especialista en Pediatría, Alergia e Inmunología.
Subdirector de la carrera de Especialista
en Alergia e Inmunología.
AAIBA Ministerio de Salud de la Nación.
Secretario General de Asociación de Asma Alergia e
Inmunología Buenos Aires (AAIBA).

Inmuno oftalmología

Ariel Schlaen

Médico Oftalmólogo
Subjefe de la Sección de Uveítis.
Hospital de Clínicas José de San Martín.
Jefe de la Sección de Uveítis.
Hospital Universitario Austral.

Secretaría de Redacción

María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

María M. López

Médica Oftalmóloga.
Médica de planta de la Sección de Uveítis.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

Soledad Ormaechea

Médica Oftalmóloga.
Hospital Universitario Austral.
Hospital de Clínicas José de San Martín.
Fellowship de Uveítis en el
Hospital de Clínicas José de San Martín.

Inmunooncología

Sergio M. Daniele

Médico Especialista en Oncología. UBA.
Jefe de Sala de Clínica Oncológica
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo (UBA).
Coordinador de la Especialidad de Oncología.
Clínica Breast. La Plata.

Oscar R. De Cristóforo

Dóctor en Medicina (UBA).
Médico Especialista en Oncología.
Docente Autorizado Facultad de Medicina. UBA.
Jefe de Departamento Instituto de Oncología
Ángel H. Roffo (UBA).

Secretaría de Redacción

Ana L. Carlini

Médica Oncóloga
Hospital Italiano de La Plata
Clínica Breast. La Plata.
Ayudante diplomada.
Cátedra Medicina Interna F. UNLP.

Ezequiel Pérez

Médico Oncólogo Clínico.
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo
Universidad de Buenos Aires.

Javier Serer Ripoll

Jefe de Residentes Clínica Oncológica
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo
Universidad de Buenos Aires.

Comité Asesor Editorial

Antonio Catalán Pellet. Especialista en Clínica Médica, Reumatología y Medicina Legal. Jefe del Departamento de Medicina H.G.A. Bernardino Rivadavia. Director de la Carrera de la Especialidad en Reumatología-SAR. Profesor de Reumatología Pre-Grado Universidad del Salvador. Posgrado: Uba, Universidad del Salvador y UCA.

Gustavo Citera. Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, CABA

Horacio di Fonzo. Profesor Regular Adjunto de Medicina. UBA. Profesor Adjunto a cargo de la 1era Cátedra de Medicina. Hospital de Clínicas. José de San Martín. UBA. Jefe de División. Departamento de Medicina. Hospital de Clínicas José de San Martín. UBA. Director de la Carrera de Especialista en Medicina Interna. Hospital de Clínicas. UBA

Ricardo Galimberti. Profesor Titular de Dermatología. UBA. Ex Jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires.

José A. Maldonado Cocco. Doctor en Medicina. Profesor Consulto de Reumatología.

Pablo Mannucci Walter. Especialista en Inmunología y Reumatología. Médico de planta del Servicio de Infectología, Inmunología y Epidemiología del Hospital Alemán. Director Médico del Centro Médico Aprillus. Vocal titular de la Sociedad Argentina de Alergia e Inmunología.

Marcelo Melero. Doctor en Medicina. Profesor Consulto Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Carlos Mosca. Médico Consulto Honorario. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Profesor Adjunto Consulto de Neumonología. UBA.

Domingo Palermo. Jefe División Neumotisiología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Profesor Titular Neumonología UBA y USAL

Juan E. Perea. Doctor de la UBA. Profesor Consulto Titular de Medicina. Facultad de Medicina. UBA.

Eduardo A. Rodríguez. Doctor en Medicina. Jefe de Dermatología del H.G.A. Dr. Juan A. Fernández. Profesor titular de Dermatología USAL-UCES.

Enrique R. Soriano. Jefe Sección Reumatología. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Comité Asesor Científico Local

María T. Apaz. Servicio de Reumatología. Clínica Reina Fabiola. Univ. Católica de Córdoba. Córdoba.

Cristina Battagliotti. Reumatóloga. Jefa de Reumatología del Hosp. de Niños Dr. Orlando Alassia. Santa Fe.

Verónica Bellomio. Reumatóloga. Hosp. Ángel C. Padilla. Tucumán

Emilio Buschiazio. Médico de Planta Reumatología. Hosp. Sr. del Milagro. Salta.

Gustavo Casado. Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Militar Central. Director de la Carrera de Especialista en Reumatología. Facultad de Medicina. UBA. CABA.

Luciana Casalla. Reumatóloga. Hosp. Nacional A. Posadas. El Palomar. Buenos Aires.

Santiago Catalán Pellet. Reumatólogo. Hosp. Municipal Rubén Miravalle. Lincoln.

Federico Ceccato Garay. Reumatólogo. Centro Médico Sur. Esperanza. Santa Fe.

María A. Cusa. Reumatóloga. Instituto Reumatológico Integral. San Fernando. Buenos Aires.

Diana Dubinky. Subjefa de Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín. Coordinadora del Servicio de Reumatología. Sanatorio Güemes. CABA.

Graciela Espada. Jefa del Servicio de Reumatología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. CABA.

Mercedes García. Jefa de Servicio de Reumatología del HIGA San Martín de La Plata. La Plata.

Ricardo Galimberti. Profesor Titular de Dermatología de la Universidad de Buenos Aires y ex Jefe de Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Rodrigo García Salinas. Médico Reumatólogo. Hospital Italiano de La Plata.

Paula Girard Bosch. Médica Reumatóloga. Hospital Italiano de La Plata

Amelia Granel. Reumatóloga. Unidad de Psoriasis y Artritis Psoriásica. Unidad de Transición de Reumatología Pediátrica a Adultos de la Pcia. de Buenos Aires. Hosp. San Roque. Gonnet.

Directora Médica del Centro Platense de Reumatología. La Plata.

Julio Hofman. Maestro de la Reumatología Argentina. Docente de la Carrera Médicos Especialistas en Reumatología. UBA. Ex jefe del Servicio de Reumatología HIGA San Martín. CABA.

Margarita Landi. Reumatóloga. Instituto de Rehabilitación Psico Física y Sanatorio Trinidad. CABA.

Sebastián Magri. Reumatología y Enfermedades Autoinmunes. Hospital Italiano de La Plata.

Marta Mamani. Profesora de Medicina. Jefa Servicio Reumatología. H.G.A. Bernardino Rivadavia. CABA.

Victoria Mástire. Reumatóloga. Hospital Italiano de La Plata.

María J. Molina. Reumatóloga. Hosp. Central de San Isidro Dr. Melchor A. Posse. San Isidro.

Fabiana Montoya. Reumatóloga. H.G.A. J. M. Ramos Mejía. Subdirectora de la Carrera Médico Especialista en Reumatología. UBA. Sede H.G.A. J. M. Ramos Mejía. CABA.

Alejandro Nitsche. Reumatólogo. Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Alemán. CABA.

Soledad Retamozo. Departamento de Reumatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Carrera de Posgrado de Reumatología de la Universidad Católica de Córdoba, Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Córdoba (IUCBC).

Santiago Ruta. Reumatólogo. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA.

Adrián Salas. Instituto Policlínico Gral. San Martín. La Plata.

Verónica Saurit. Reumatóloga. Hospital Privado de Córdoba. Córdoba.

Marina Scolnik. Reumatóloga. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA.

Anastasia Secco. Reumatóloga. Servicio Reumatología. H.G.A. Bernardino Rivadavia. CABA.

Fernando Sommerfleck. Reumatólogo. Instituto de Rehabilitación Psicosfísica. CABA.

Ana L. Tolín. Inmunóloga Pediatra. Servicio de Alergia e Inmunología. Hosp. Dr. H. Notti. Mendoza.

Comité Asesor Científico Internacional

J.W.J. Bijlsma. Professor of Rheumatology. President-elect of EULAR. Dept of Rheumatology & Clinical Immunology. University Medical Center Utrecht. Utrecht. Netherlands.

Oswaldo Castañeda. Expresidente de SIBOMM y de la Sociedad Peruana de Reumatología. Lima, Perú.

Maurizio Cutolo. Ex Presidente EULAR. Jefe de Departamento de Reumatología. Genova. Italia

Claudio Galarza-Maldonado. Unidad de Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes. Centro de Lupus. Cuenca Ecuador.

Gladys G. Leon Dorantes. Médica Cirujana especializada en Dermatología. Directora de la Unidad de Investigación Clínica y Epidemiológica del Estado de Guerrero (UICyE) Secretaría de Salud, Guerrero. Vice-presidente de la Fundación Mexicana para la Dermatología (FMD). Presidente del Grupo Mexicano de Estudios de Psoriasis.

Dennis Mc Gonagle. NIHR Leeds Musculoskeletal Biomedical Research Unit. Chapel Allerton Hospital, Leeds. Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine. University of Leeds. UK.

Iain Mc Innes. Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medicine, Veterinary and Life Sciences University of Glasgow. Glasgow. Escocia. UK.

Ricardo Romitii. Departamento de Dermatología do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP). Brasil

Georg Schett. Departamento de Medicina Interna, Reumatología e Inmunología, Universidad de Erlangen-Nuremberg. Erlangen. Alemania.

Shoenfeld Yehuda. Zabudowicz Center for Autoimmune Diseases. Sheba Medical Center. Tel-Aviv University. Israel.

Moncef Zouali. Inmunólogo, Director of Research Inserm & University Paris Diderot. Sorbone. Paris. Francia.

Autoinmunidad se publica tres veces por año en los meses de Mayo, Agosto y Noviembre. R.N.P.I.: en trámite

De acuerdo a la Resolución 627/2007 MS y demás normas vigentes, se deja expresa constancia que la promoción de medicamentos de venta bajo receta se encuentra exclusivamente dirigida a los profesionales facultados para su prescripción.

Proprietario: Guillermo Prado. Bahía Blanca 1456 - 2°. 1407 CABA. República Argentina. Tel: +54 11 9 3172-2500. autoinmunidad@arkhetypo.com.ar. arkhetypo.com.ar. Impresión en: GS Gráfica SRL. Charlone 958 - 1970 Avellaneda. Pcia. de Buenos Aires

Las opiniones expresadas y las declaraciones efectuadas en los artículos, editoriales u otro material contenido en esta publicación y firmados expresan exclusivamente la opinión de sus autores y no necesariamente la del Consejo Editorial y/o Propietario. No están avaladas por ellos ni constituyen la política oficial del Consejo Editorial ni del Propietario, los que no tienen obligación alguna respecto a las mismas. La publicación de un anuncio en esta revista no implica aprobación, garantía ni promoción del producto publicitado ni de su proveedor por parte del Consejo Editorial ni del Propietario. Ni el Consejo Editorial ni el Propietario asumen responsabilidad alguna por daños y/o perjuicios a personas o propiedades provocados por productos, negligencia o cualquier otro factor, causado por el uso o la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas incluidos en el material aquí publicado. No se deberán llevar a cabo pruebas, tratamientos o procedimientos sugeridos a menos que, a juicio exclusivo e independiente del lector, su utilización sea apropiada y se justifique. Dado los rápidos avances de la ciencia médica, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos, tratamientos, terapias y dosis de medicamentos que puedan ser mencionados.

Naturaleza: Revisión
Enfermedad autoinmune: miopatías inflamatorias idiopáticas

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas
Recibido 21/12/2016 - Aceptado 10/03/2017

Miopatías inflamatorias idiopáticas

Idiopathic inflammatory myopathy

Alfredo S. Arturi¹, María P. Girard Bosch², Carolina Costi³, Amelia Granel⁴.

Resumen

Las miopatías inflamatorias (MI) son un grupo de enfermedades musculares que presentan diferencias etiopatogénicas, clínicas e histológicas. Se caracterizan por presentar manifestaciones clínicas proteiformes con dificultad creciente para la utilización de músculos proximales de miembros superiores e inferiores, flexores del cuello y lesiones características en piel; tienen un patrón miopático en la electromiografía, elevación de enzimas musculares en suero, imágenes características por resonancia magnética, anticuerpos asociados y específicos e infiltrados inflamatorios característicos en la biopsia, constituyendo esta última el diagnóstico de certeza. La etiología de las MI es habitualmente desconocida, factores infecciosos (virus, bacterias), drogas (estatinas, corticosteroides) y neoplasias pueden estar implicadas en el comienzo y desarrollo de la enfermedad. Los principales objetivos del tratamiento de las MI son eliminar la inflamación, restaurar el rendimiento muscular y prevenir el daño crónico, para reducir la morbilidad y recuperar la calidad de vida. Corticosteroides, inmunodepresores y terapias biológicas se utilizan en la práctica clínica; con distintos niveles de evidencia. **Palabras clave:** miopatía, miositis, miopatías inflamatorias idiopáticas, dermatomiositis, polimiositis, miopatía por cuerpos de inclusión, miopatía necrotizante e inmunomediada, anticuerpos, biopsia muscular, tratamiento.

Abstract

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a group of diseases with etiopathogenic, clinical and histological differences. Are characterized by presenting diverse clinical manifestations with increasing difficulty for the use of proximal muscles of upper and lower limbs flexors of the neck and characteristic lesions in skin, myopathic pattern in electromyography, elevation of muscle enzymes in serum, characteristic images in magnetic resonance, associated and specific antibodies detectable in some of them and characteristic inflammatory infiltrates in the biopsy. The final diagnosis is histological. The etiology of IIM is usually unknown, infectious factors (viruses, bacteria), drugs (statins, corticosteroids) and neoplasms may be involved in the onset and development of the disease. The main goals of treating IIM are to eliminate inflammation, restore muscle performance and prevent chronic damage, reduce morbidity and restore quality of life. Corticosteroids, immunosuppressants, and biological therapies are used in clinical practice with different levels of evidence. **Keywords:** Myopathy, myositis, Idiopathic inflammatory myopathy, Dermatomyositis, Polymyositis, Inclusion body myositis, Necrotizing myopathy and Immunomediata, Antibodies, Muscular biopsy, Treatment.

¹Alfredo Arturi

Profesor de Reumatología (UNLP).
Especialista Consultor en Reumatología.
Provincia de Bs. As. (Col. Médicos).
Maestro de la Reumatología
Argentina (SAR).

²María Paula Girard Bosch

Especialista Universitaria
de Reumatología (UBA).
Reumatóloga Instituto
Medico Platense (La Plata).

³Carolina Costi

Especialista en Clínica Médica.
Provincia de Bs. As. (Col. Médicos).
Especialista en Reumatología.
Provincia de Bs As (Col. Médicos).
Reumatóloga del Hospital
San Martín de La Plata.
Miembro GESAR miopatías (SAR).

⁴Amelia Granel

Especialista Universitaria de
Reumatología (UBA).
Reumatóloga de Planta del
Hospital de Gonet de La Plata.
Docente de la Catedra
de Medicina Interna "F" (UNLP).
Coordinadora GESAR miopatías (SAR).

Los autores no tenemos ningún tipo de conflicto de intereses, incluidos los financieros, de consultoría o alguna relación institucional que podría dar lugar a tal circunstancias

CORRESPONDENCIA:

Dr. Alfredo Arturi.
Calle 42 - N° 1543.
La Plata. Pcia. de Buenos Aires.
alfredoarturi@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades musculares son un desafío diagnóstico en la medicina actual: son un grupo de enfermedades heterogéneas, congénitas y adquiridas que afectan al músculo esquelético. La dificultad en el diagnóstico radica en que las miopatías, en general, son múltiples y presentan diferencias etiopatogénicas, clínicas e histológicas. Las neuromiopatías congénitas, que no tienen componente inflamatorio predominante, no serán desarrolladas en esta revisión.

Dentro de ellas, las miopatías inflamatorias (MI) se caracterizan por tener un patrón miopático en la electromiografía (EMG), elevación de enzimas musculares en suero, imágenes características por resonancia magnética (RM), inflamación en la biopsia y anticuerpos específicos detectables, en algunas de ellas.

La etiología de las MI es habitualmente desconocida, factores infecciosos (virus, bacterias), drogas (estatinas, corticosteroides) y neoplasias pueden estar implicadas en el comienzo y desarrollo de la enfermedad. Como está representado en la tabla 1, los tipos de miopatías son de lo más variados, existen MI de causa desconocida, infecciosas, mitocondriales, tóxicas, endocrinometabólicas, congénitas y, además, forman parte también de este grupo, las distrofias musculares y las miotonías. Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) tienen algún componente inmune y están implicados mecanismos de autoinmunidad celular y humoral. Se consideran autoinmunes por la presencia de autoanticuerpos presentes en el suero de varias de ellas y la presencia de infiltrados inflamatorios en los músculos afectados en los que predominan los linfocitos T. Datos genéticos como la vinculación al HLA DQB1 y polimorfismo del HLA DRB1*0301, sobre todo en PM/DM, demuestran una predisposición genética.

El avance reciente en el conocimiento y estudio de las miopatías ocurrió con el reconocimiento de las otras miopatías inflamatorias y las necrotizantes vinculadas a drogas (estatinas), la determinación de anticuerpos específicos (SRP, HMGCA) y el mayor conocimiento de las de origen genético relacionadas a depósito (enfermedad de Pompe entre otras); estas últimas no tienen componente inflamatorio y, por lo tanto, no se la incluye dentro de las miopatías inflamatorias.

La afectación multiorgánica que incluye el tejido muscular obliga a que las MII sean evaluadas y tratadas por un equipo multidisciplinario (reumatólogo, clínico, neurólogo, cardiólogo, dermatólogo, etc).

El diagnóstico final de todo tipo de enfermedad muscular es histológico, pero hay desconocimiento en la mayor parte de los centros acerca del modo de recolección, preparación y estudio de las muestras, que incluye la interpretación de los resultados de las biopsias, para lo cual se requieren patólogos con mucha experiencia en el tema.

La aproximación diagnóstica debe hacerse con experimentados conocimientos clínicos, estudios de laboratorio que incluyen análisis clínicos (reactantes de fase aguda, determinación de enzimas musculares y marcadores inmunológicos específicos), estudios por imágenes (RM), electrofisiológicos (EMG), genéticos e histológicos que incluyen microscopía óptica, electrónica, histoquímica e inmunohistoquímica.

Habitualmente, las miopatías de patogenia inmune se caracterizan por ser procesos inflamatorios agudos o crónicos del músculo esquelético. Dentro de este grupo, las que tienen más relevancia son la dermatomiositis (DM), la polimiositis (PM), la miositis por cuerpos de inclusión (MCI) y la miopatía necrotizante autoinmune asociadas al uso de estatinas.

Un tema de conflicto es la miopatía que se observa en el contexto de alguna enfermedad autoinmune sistémica como es el caso del lupus eritematoso sistémico (LES) o la esclerodermia sistémica (ESP); es habitual la presencia de MI en el síndrome de superposición o la enfermedad mixta del tejido conectivo; en estos casos es necesario valorar otros síntomas no musculares periféricos (cardíacos, nefropatía, lesión mucocutánea). Las MII pueden asociarse con lesiones malignas, lo cual se observa especialmente en pacientes con DM.

El tratamiento depende del tipo de miopatía presente; la mayoría no tienen curación y solo son pasibles de tratamiento sintomático. Las relacionadas a autoinmunidad suelen responder a corticosteroides, inmunosupresores y, en ocasiones, a terapia biológica.

CLASIFICACIÓN

Adquiridas

1. Miopatías inflamatorias

1.1 De causas conocidas (infecciosas):

- ✎ Virales: HIV, HLTV1.
- ✎ Bacterianas: *Staphylococcus aureus*, TBC.
- ✎ Micóticas: candida, criptococo, aspergillus.
- ✎ Parasitarias: toxoplasmosis, triquinosis, plasmodios, sarcocistis, amebiasis.

1.2 Miopatías inflamatorias idiopáticas

a) No necrotizantes.

- ✎ Polimiositis (PM).
- ✎ Dermatomiositis (DM)/.
- ✎ Dermatomiositis juvenil (DMJ).
- ✎ Miositis asociada a enfermedad autoinmune sistémica:
 - ☞ Lupus eritematoso sistémico (LES).
 - ☞ Esclerodermia (ESP).
 - ☞ Enfermedad mixta (EMTC).
- ✎ Miositis asociada a neoplasias.
- ✎ Síndrome antisintetasa.
- ✎ Miositis por cuerpos de inclusión (MCI).

- ↳ Otras formas:
 - ↳ Miositis eosinofílica.
 - ↳ Miositis nodular o focal.
 - ↳ Miositis orbital/ocular.
- b) Necrotizantes
- ↳ Miopatía necrotizante asociada a anticuerpos: anti-SRP; anti-HMGCR.
- ↳ Miopatía necrotizante paraneoplásica.

2. Miopatías tóxicas a tóxicos y drogas.

3. Miopatías endocrinológicas

- ↳ Suprarrenal.
- ↳ Tiroidea.
- ↳ Paratiroidea.
- ↳ Hipofisaria.

4. Miopatías carenciales.

5. Miopatías traumáticas.

6. Rabdomiolisis.

Congénitas

1. Miopatías mitocondriales.

2. Miopatías metabólicas.

3. Depósito de glúcidos: glucogenosis.

- ↳ Depósito de lípidos: lipidosis.
- ↳ Distrofias musculares.

4. Miopatías congénitas.

5. Miopatías distales.

6. Miopatías miotónicas.

7. Fibrodisplasia osificante progresiva.

Enfermedad de la unión neuromuscular

1. Congénita.

2. Inmunológica.

Otras miopatías

1. Sarcoidosis.

2. Enfermedad de Whipple.

3. Amiloidosis.

4. Histiocitosis.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los pacientes con MII presentan dificultad creciente para la utilización de músculos proximales de miembros superiores e inferiores, la cual se manifiesta al levantarse de la silla, subir escalones y ante tareas que impliquen levantar objetos. La participación de músculos distales como abotonarse o sostener elementos, que pueden manifestarse al comienzo de la MCI, sólo puede ocurrir en las formas tardías de DM/PM y miositis necrotizante autoinmune. Los músculos extensores, flexores del cuello y faríngeos pueden estar comprometidos en cualquier miopatía inflamatoria, en cambio, los músculos faciales suelen afectarse sólo en la MCI. En casos agudos, raramente pueden comprometerse los músculos respiratorios (1).

La atrofia muscular, ocurre tempranamente en MCI, afectando selectivamente los cuádriceps y músculos del antebrazo, pero se desarrolla en todos los subtipos de MII si la debilidad es severa y crónica. En ocasiones, puede acompañarse de mialgias, sobretodo en el síndrome antisintetasa.

En la mayoría de las miopatías pueden estar asociados síntomas extramusculares, como fiebre, pérdida de peso, artralgias y fenómeno de Raynaud; fundamentalmente en el síndrome antisintetasa en el cual el compromiso pulmonar ocurre entre el 10 al 40 % de los casos en forma de enfermedad pulmonar intersticial. El compromiso cardíaco es inusual, pero puede acompañar a la DM y PM activa.

ASPECTOS SOBRESALIENTES DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

Dermatomiositis

La DM es una enfermedad que se presenta habitualmente con compromiso muscular y cutáneo-mucoso. La debilidad muscular es proximal, comprometiendo cinturas escapular y pelviana en forma aguda o insidiosamente progresiva que va acompañada o precedida por una erupción cutánea característica (2). Los pacientes presentan dificultad para levantarse de una silla, subir escaleras y elevar los miembros superiores por encima de su cabeza. El cuadro es generalmente poco doloroso, predominando la debilidad, lo que permite el diagnóstico diferencial con otras formas de enfermedades reumáticas frecuentes (polimialgia reumática, fibromialgia).

La erupción cutánea característica incluye: erupción eritematosa y habitualmente fotosensible en el cuello, espalda y hombros, eritema malar y facial asociado a coloración púrpura de los párpados (exantema heliotropo) que puede asociarse con edema periorbital y erupción papular-esca-mosa sobre los nudillos (pápulas de Gottron). Con menor frecuencia la erupción puede afectar a la parte anterior del tórax (en escote o en V) y la cara palmar de las manos (pápulas de Gottron inversa). Otras manifestaciones cutáneas

incluyen asas capilares dilatados en lecho ungueal, telangiectasias periungueales y piel agrietada en las superficies dorsal y ventral de las manos (denominadas manos de mecánico) (2).

Dentro de las manifestaciones pulmonares pueden presentarse desde disnea y neumonía por aspiración (debido a debilidad de los músculos intercostales y el diafragma), hasta enfermedad intersticial pulmonar (EIP), cuyo patrón más común es la neumonitis intersticial no específica (que puede presentarse hasta en un tercio de los pacientes). La EIP puede complicarse con hipertensión pulmonar (HTP). Eventualmente el cuadro puede ser rápidamente progresivo y fatal (3). De acuerdo a si existe compromiso faríngeo o esofágico los pacientes pueden presentar disglusia o disfagia, respectivamente (4). Tanto el compromiso cardíaco (insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, miocarditis) como el gastrointestinal (sangrado por vasculopatía del intestino) son infrecuentes.

Dermatomiositis juvenil

La DMJ es una rara forma de miositis que se presenta en menores de 18 años de edad; el compromiso cutáneo y muscular es similar a la DM del adulto (5) con la diferencia que suele ser más grave por el compromiso vascular abdominal. Se han propuesto criterios que incluyen: compromiso muscular evidenciado en la RM y/o ecografía, alteraciones en la capilaroscopia, calcinosis cutis (calcificación de tejidos blandos subcutáneos) y disfonía (6). La capilaroscopia es usualmente usada para predecir curso clínico y monitorear actividad. Las manifestaciones acompañantes incluyen fenómeno de Raynaud, artritis, neumonitis, vasculitis del tracto gastrointestinal (que puede ocasionar isquemia y/o infarto intestinal) y cardiomiopatía; también pueden presentar disglusia/disfagia por compromiso de los músculos cricofaríngeos (5,7). La DMJ puede ser clasificada, según su curso clínico en monocíclica, policíclica, crónica y ulcerativa. La forma monocíclica habitualmente remite dentro de los 2 o 3 años.

Una complicación sistémica severa que puede ocurrir en el curso de la enfermedad es el síndrome de activación macrofágica; se ocasiona como consecuencia de la activación de macrófagos que fagocitan los precursores eritroides de la médula ósea, ocasionando progresivas citopenias, hepatoesplenomegalia, fiebre y coagulopatía; requiere de tratamiento rápido y agresivo (8).

Dermatomiositis amiopática

Es una forma clínica adicional de DM que cursa sólo con el componente cutáneo clásico de la enfermedad, no presenta compromiso muscular (8,9). La DM hipomiopática no presenta debilidad muscular clínicamente evidente, pero puede elevar levemente la CK o presentar alteraciones en el EMG, la RM o la biopsia muscular (8,10). Ha sido descrita su asociación con enfermedad intersticial pulmonar y neoplasias, pero con menor frecuencia que en la DM clásica (10,11).

Miositis asociada a cáncer

Las neoplasias ocurren en los adultos en un 25% de los pacientes con DM antes, durante y hasta en los siguientes 5 años del diagnóstico. En ocasiones, puede ser la forma de presentación de la enfermedad. En la PM, la asociación es aproximadamente del 10 al 15% (8,11,13); también puede asociarse a la DM amiopática pero en menor proporción. Las neoplasias más frecuentes son de mama y ovario en la mujer y próstata y pulmón en el sexo masculino; otras que pueden asociarse con menor frecuencia incluyen cáncer de páncreas, estómago, colorrectal, vejiga y linfoma de Hodgkin (8,14). Por tal motivo es que se considera prioritario descartar cualquier neoplasia en adultos con MII, fundamentalmente DM (hasta 5 años posteriores del diagnóstico de la miositis).

En pacientes con miopatía y tumores asociados, la enfermedad autoinmune puede mejorar con el tratamiento del mismo (15); aquellos con una enfermedad maligna subyacente tienen una tasa de supervivencia disminuida en comparación con los pacientes con miopatía que no la tienen (16).

Síndrome antisintetasa

El síndrome antisintetasa es una variante poco frecuente de MII que incluye elementos que, si bien no siempre están presentes, caracterizan al cuadro; los mismos son la miositis inflamatoria, el fenómeno de Raynaud, la poliartritis simétrica no erosiva, la enfermedad intersticial pulmonar y lesiones cutáneas específicas como las denominadas manos de mecánico. Es característica en estos pacientes la presencia de anticuerpos antisintetasa (antihistidil-tRNAsintetasa), dentro de ellos los anti-Jo1 son los más frecuentes (17).

Síndrome de superposición

El síndrome de superposición es una entidad frecuente dentro de las enfermedades autoinmunes sistémicas, se caracteriza por compartir sintomatología y criterios de al menos dos enfermedades del tejido conectivo. Las asociaciones más frecuentes a MII se observan con ESP, síndrome de Sjögren y LES. De tal manera que la esclerodermatomiositis, el LES con afectación muscular asociada o el síndrome de Sjögren secundario a miopatía deben ser evaluadas (6).

Polimiositis

La PM es una entidad menos frecuente y habitualmente debe considerarse como diagnóstico de exclusión (1,17,18). Se define como una miopatía proximal subaguda en adultos, sin erupción cutánea, historia familiar de enfermedad neuromuscular, exposición a drogas miotóxicas (estatinas, penicilamina, zidovudina) ni asociación con endocrinopatías. No presenta en regla general, participación de los músculos faciales y ni extraoculares.

Afecta a mayores de 20 años (no se ha descrito en la infancia) y tiene preferencia en el sexo femenino (1,19). A diferencia de la DM, es estrictamente muscular y se presenta con debilidad muscular proximal de las extremidades

por los flexores del cuello en forma progresiva y simétrica, evolucionando durante semanas o meses. Suelen presentar mialgias y la disglusia/disfagia se produce en un tercio de los pacientes. La afectación extra-muscular reportada es la asociación con enfermedad pulmonar (EIP) o miocárdica (miocarditis) (2). Además del cuadro clínico existen diferencias en la patogenia y en la histología del músculo afectado que la diferencia de otras formas de MII.

Miositis por cuerpos de inclusión

La MCI es la miopatía inflamatoria más común e incapacitante en personas mayores de 50 años de edad (1,18), afecta con mayor frecuencia a hombres en una proporción de 3 a 1 en relación a mujeres.

El comienzo es insidioso y se desarrolla durante un largo período de años; puede tener un comportamiento de afectación muscular asimétrico, compromete tanto músculos distales como proximales y progresa en forma constante, simulando una distrofia muscular en la vejez o una enfermedad de la motoneurona lentamente progresiva. Debe sospecharse MCI cuando un paciente con cuadro atípico de PM no responde a la terapia inmunosupresora. Las características que pueden conducir a un diagnóstico clínico temprano incluyen la participación temprana de los músculos distales, especialmente los extensores y flexores de los dedos del pie, la atrofia de los músculos de los antebrazos y cuádriceps (presentan caídas frecuentes debido a la debilidad de los músculos cuádriceps) y la debilidad muscular facial (leve). En ocasiones afecta únicamente los músculos cuádriceps (con atrofia precoz) y los tibiales anteriores y sóleo. Los músculos del esqueleto axial pueden verse afectados, lo que resulta en camptocormia (flexión hacia adelante de la columna vertebral) o caída de la cabeza. La disfagia se produce en más del 50% de los pacientes, en ocasiones tempranamente (1,18).

Miopatía necrotizante inmunomediada

La miopatía necrotizante autoinmune o inmunomediada (MNIM) se caracteriza por el escaso o nulo infiltrado inflamatorio en la biopsia muscular. Su patogenia es considerada inmunomediada por encontrarse, en ocasiones C5b-9 y CMH-1; en algunos pacientes se pueden hallar autoanticuerpos y suelen presentar respuesta favorable a inmunosupresores (20).

De etiología desconocida se la vincula a infecciones virales, cáncer, enfermedades del tejido conectivo o medicamentos como las estatinas. Se asocian con autoanticuerpos específicos como los dirigidos contra partículas de reconocimiento de señal (anti-SRP), la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-reductasa (anti-HMGCR) o las antisintetasas.

Existen diferencias entre la MNIM y las miopatías tóxicas o miopatías necrotizantes. El curso de la miopatía necrotizante generalmente es autolimitado, cediendo al suprimir el agente disparador, ocasionalmente luego de semanas o meses (21).

Los pacientes con MNIM, pueden tener CK elevada que supera en mucho el límite superior del normal. Cursa con debilidad muscular aguda o subaguda, y en menor frecuencia crónica. El tratamiento con corticoides e inmunosupresores suele ser efectivo (8,22).

La miopatía necrotizante inducida por estatinas ha sido asociada con un anticuerpo contra la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA-reductasa (HMGR) (22,23). La determinación y el monitoreo de dichos anticuerpos es importante en el control de la actividad de la enfermedad. Recientemente, Werner y col. encontraron que los niveles de CK correlacionan con los niveles de HMGR y la fuerza muscular; a su vez, la respuesta al tratamiento inmunosupresor correlaciona con la disminución de los niveles de HMGR y mejoría de la fuerza (23).

Miopatía asociada a anticuerpos antipartículas de reconocimiento de señal

Los anticuerpos antipartículas de reconocimiento de señal (anti-SRP), han sido asociados previamente a PM y DM (20,24). Recientemente se considera a la miopatía asociada a anti-SRP, como una entidad separada distinguible de estas y que, con menor frecuencia, se asocia a enfermedades autoinmunes. Se caracteriza clínicamente por su debilidad proximal rápidamente progresiva y curso crónico, elevados niveles de CK y relativa resistencia al tratamiento inmunosupresor convencional (20,25). Tiene usualmente mal pronóstico.

Miopatía asociada a anticuerpos anti-HMGCR

Las estatinas y los inhibidores de la HMGR han sido asociados con un amplio espectro de trastornos musculares, produciendo desde leve debilidad muscular y mialgias, hasta severa miopatía y, en raros casos, eventos fatales por rabdomiólisis (26).

El riesgo para el desarrollo de la miopatía es muy variable, depende del tipo de estatina, la predisposición genética, la edad, el sexo y la medicación concomitante. La importancia de la predisposición genética es muy relevante y recientemente se han identificado diversos genes que confieren susceptibilidad (LC01B1, CYP2D6, CYP3A, EYS, ABCB1 y GTAM).

Se han propuesto diversos mecanismos patogénicos para la miotoxicidad inducida por estatinas, incluyendo niveles de reducción de colesterol, procesos postranscripcionales como glicosilación, déficit de proteínas o coenzima Q10, entre otros (20,26). La mayoría de los pacientes mejoran luego de suspendida la droga, pero hay un pequeño grupo de pacientes con MNIM que continúa progresando, a pesar de la retirada de la medicación. Es por ello, que se considera que el proceso autoinmune se desencadenaría por la presencia de altos niveles de anti-HMGCR, los que no son encontrados en pacientes con otro tipo de miopatía (20,26,27).

Los pacientes con anticuerpos antisintetasas, sobre todo anti-Jo1, pueden también desarrollar MNIM, con síntomas como mialgia o debilidad muscular y CK elevada (20).

DIAGNÓSTICO DE MIOPATÍA

El diagnóstico de las MII se basa en la combinación de los datos recabados de la historia clínica (ritmo de progresión de la enfermedad, patrón de compromiso muscular y manifestaciones extra-musculares), los niveles de enzimas musculares, los hallazgos electromiográficos característicos, las imágenes por RM, la presencia de ciertos autoanticuerpos y definitivamente la biopsia muscular (1,17).

En principio se desarrollarán los aspectos de:

- ✎ Laboratorio: reactantes de fase aguda, enzimas musculares, estudio inmunológico (de enfermedad sistémica y específicos/asociados a miositis).
- ✎ Electromiografía (EMG).
- ✎ Imágenes.
- ✎ Biopsia muscular.

Estudios de laboratorio

Reactantes de fase aguda

La elevación de los reactantes de fase aguda y el descenso de los valores de hemoglobina suelen acompañar la actividad inflamatoria de varios tipos de MII. La tasa de velocidad de eritrosedimentación (ERS) y los valores de la proteína C reactiva (PCR) se elevan y acompañan al proceso inflamatorio, los valores suelen normalizarse con el control de la enfermedad (17).

Enzimas musculares

Las enzimas derivadas del músculo en suero son el indicador más sensible de MII. La creatina quinasa (CK), se encuentra elevada en pacientes con enfermedad activa, los niveles más altos de CK se observan en pacientes con MNIM pudiendo llegar hasta 50 veces del límite superior de la normalidad; valores menores de CK (menos de 10 veces el límite superior de la normalidad) pueden hallarse en pacientes con MCI. Aunque los niveles séricos de CK suelen acompañar a la actividad de la enfermedad, pueden ser normales o sólo encontrarse ligeramente elevados en pacientes con DM activa, miositis asociada a síndrome de superposición o MCI activa.

Los niveles de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa (TGO/TGP) también suelen estar elevados sin enfermedad hepática. Los niveles de aldolasa son menos sensibles y pueden ocasionalmente no reflejar el daño muscular; sin embargo, se ha observado que puede estar selectivamente alta en miositis con patología perimisial. La elevación de la enzima láctico deshidrogenasa (LDH) también suele acompañar al daño muscular (1,17).

Autoanticuerpos

Los anticuerpos observables en enfermedades musculares inflamatorias pueden estar vinculados a enfermedad autoinmune sistémica o ser propios de MII.

Es probable que la respuesta de autoanticuerpos en las MII esté controlada por antígeno y este genéticamente determinada por alelos HLA de clase II. Los principales marcadores alélicos asociados con la MII son B*0801 y DRB1*0301 (28).

Los anticuerpos de las enfermedades sistémicas sugieren que la miopatía puede pertenecer a una enfermedad del tejido conectivo (síndrome de superposición). Sin embargo, no necesariamente establece un diagnóstico específico de la enfermedad del tejido conectivo. Los anticuerpos antinucleares (ANA) se detectan en 24-60 % de DM, 16-40 % de PM, y en hasta 20 % de pacientes de pacientes con MCI. Los anticuerpos anti-Ro52(TRIMP21)/60 (SSA), anti-La (SSB), anti-Sm, anti-RNP, anti-Scl70 y anticentrómero deben ser evaluados (17).

En los últimos años dentro del campo de las MII se han reconocido y caracterizado un mayor número de autoanticuerpos en miositis; los mismos son clasificados en dos grandes grupos: anticuerpos asociados a miositis (*myositis-associated antibodies –MAAs-*) y anticuerpos específicos de miositis (*myositis-specific antibodies –MSAs-*) (28).

Los MAAs (Tabla 2) son anticuerpos dirigidos contra autoantígenos nucleares y/o nucleolares, observados en las MII y otras enfermedades del tejido conectivo. Estos incluyen anticuerpos anti-Ro52(TRIMP21), anti-PM-Scl, anti-complejo ribonucleoproteína (RNP: U1 RNP, U2 RNP, U4 / U6 RNP y U5 RNP) y anti-Ku (28).

Los anticuerpos anti-Ro52(TRIMP21) son los más comúnmente detectados. El mismo puede ser un antígeno del núcleo y/o citoplasmático, por ello es que una prueba de ANA negativos no excluye positividad del mismo. Entre los pacientes con enfermedad autoinmune, la presencia de dichos anticuerpos se asocian con frecuencia con EIP (28).

Los anti-PM-Scl son un subconjunto de anticuerpos antinucleolares observados en pacientes con PM, ED y síndrome de solapamiento de PM/ED. Los autoantígenos dentro del complejo han sido identificados como PM-Scl75 y PM-Scl100. La reactividad a ambos antígenos se detecta en pacientes con síndromes de superposición. La presencia en PM o DM del anticuerpo anti-PM-Scl se asocia a afectación pulmonar y esofágica, también a algunas manifestaciones del síndrome antisintetasa (28).

Los anticuerpos anti-Ku se encuentran hasta en el 55 % de los casos con síndrome de superposición de PM/ES. Los pacientes con miositis y anti-Ku positivo muestran

con frecuencia afectación de las articulaciones, fenómeno de Raynaud y un mayor riesgo de presentar EIP (28).

Aunque estos autoanticuerpos no son específicos para miositis, su presencia puede ser útil para distinguir una miopatía inflamatoria de una miopatía no autoinmune (17).

Los anticuerpos asociados a miositis [*myositis-associated antibodies MAAs* (adaptación)] (29) son los siguientes:

- 🚩 Anti-Ro52(TRIMP21).
- 🚩 Anti-Ro60.
- 🚩 Anti-La.
- 🚩 Anti-PM-Scl 75.
- 🚩 Anti-PM-Scl 100.
- 🚩 Anti-Ku.
- 🚩 Anti-U1/2/4/5/6 RNP.

En cuanto a los MSAs, los más frecuentes son los anticuerpos antisintetasa, anti-Mi2 y anti-SRP; pueden determinarse en suero con mayor facilidad en la práctica diaria.

Los anti-sintetasas reaccionan con las aminoacil-tRNA sintetetasas (*tRNA synthetases*). Éstas son un grupo de enzimas citoplasmáticas, cada una de las cuales cataliza la unión de un aminoácido específico al ARNt afín durante la síntesis de proteínas. Actualmente se reconocen anticuerpos dirigidos a ocho ARN-t sintetetasas diferentes (Tabla 1). Los antisintetasas son los MSAs más comunes, se identifican en un 35-40% de los pacientes con MII y se asocian al síndrome antisintetasa. Los anticuerpos contra Jo-1 (el antisintetasa más común) se asocia con un mayor riesgo de miositis y EPI (28).

Como es sabido, los MSAs son anticuerpos considerados altamente específicos para MII y la estrecha correlación de estos con el fenotipo clínico y su papel en el pronóstico, ha llevado al desarrollo de sistemas de clasificación clínico-serológicos (28,30).

Existen variantes de MII que se consideran un grupo heterogéneo de síndromes asociados con anticuerpos específicos. Los MSAs que están asociados a distintos síndromes clínicos tienen en cuenta las manifestaciones cutáneas, la EIP y la asociación a malignidad, resumidos en la tabla 2. Es probable que la categorización serológica de las miopatías sea utilizada para propósitos clínicos y pronósticos y se conviertan en un tiempo no muy lejano en una práctica de rutina a medida que los anticuerpos estén disponibles en los centros de referencia (28,30).

Tabla 1. Anticuerpos antisintetasa y los principales hallazgos clínicos asociados (adaptación) (28)

Anti-sintetasa	tRNA sintetetasa (antígeno)	Clínica
Anti-Jo-1	Histidil	PM, DM + EIP
Anti-PL-7	Treonil	PM, DM + EIP
Anti-PL-12	Alanil	EIP > miositis
Anti-EJ	Glicil	PM > DM + EIP
Anti-OJ	Isoleucil	EIP + PM/DM
Anti-KS	Asparaginil	EIP > miositis
Anti-Zo	Fenilalanil	EIP + PM/DM
Anti-Ha	Tirosil	EIP+ PM/DM

Otros anticuerpos descritos con menos evidencia que avala su asociación con determinadas miopatías son el anti-SAE, el anti-Mup44 y el anti-FHL1.

Electromiografía

Es un estudio complementario de utilidad en el diagnóstico, útil principalmente para diferenciar condiciones miogénicas o neurogénicas y además ayuda a evaluar actividad de la enfermedad. La EMG puede mostrar potenciales de unidad

Tabla 2. Anticuerpos específicos de miositis (adaptación) (30)

Anticuerpo	Antígeno	Miositis asociada	Asociación clínica	¿Aumento de malignidad?
Mi-2	ADN-helicasa	DM	Presentación clásica de DM, sensibilidad a los esteroides. Mejor pronóstico de enfermedad, prevalencia reportada ~10% de DM	NO
MDA5	CADM-140	DM	Compromiso muscular ausente o mínimo, alta incidencia de EIP, puede ocurrir ulceración de la piel, mayor riesgo de úlceras orales	NO
TIF1- γ	p155/140	DM	Presentación clásica de DM, lipoatrofia y ulceración en DM juvenil.	SI
NXP-2	Mu	DM, menos en PM	Mayor incidencia de calcinosis, menor edad de inicio, buena respuesta a la terapia, más frecuente en DM juvenil	SI
Jo-1	histidil-t RNA sintetetasa	DM y PM	Síndrome antisintetasa: artralgia, EIP, fiebre, fenómeno de Raynaud, manos de mecánico. Prevalencia de 10-20%	NO
SRP	partículas de reconocimiento de señal	MN	Enfermedad grave, resistente a la terapia, mayor incidencia de miocarditis	NO
HMGCR	HMG-CoA reductasa	MN	Presente en 2/3 de pacientes MN con exposición previa a estatinas. Alta CK, resistente a la terapia.	NO
5cN1A		MCI	Presente en 2/3 de pacientes de MCI, (muy específicos).	NO

motora miopático (unidades polifásicas de corta duración y de baja amplitud en la activación voluntaria) y aumento de la actividad espontánea, con fibrilación, descargas repetitivas complejas y ondas agudas positivas. Estos hallazgos son importantes para determinar si la miopatía es activa o crónica y para descartar trastornos neurogénicos, pero no pueden diferenciar las MII idiopáticas de las miopatías tóxicas o distróficas (17).

En la miositis activa, se espera una actividad anómala de inserción y espontánea, mientras que la atrofia de fibras musculares tipo 2 ocurre secundaria al uso de esteroides; la actividad de inserción es típicamente normal y puede reducirse si se ha producido un reemplazo fibrótico significativo (17).

La EMG ayuda para la elección del sitio a realizar la biopsia, sin que la misma sea realizada en el mismo lugar del estudio (17,30).

Imágenes

En la última década, ha aumentado el interés en el uso de imágenes neuromusculares como una herramienta no invasiva en el diagnóstico de las enfermedades musculares, principalmente para guiar la biopsia muscular, evaluar la extensión y controlar la progresión o daño de la enfermedad (31). La RM es la modalidad preferida en técnicas de imágenes dado que proporciona información más detallada que la tomografía computarizada y el ultrasonido (31). En el contexto de la MII, la hiperintensidad de imagen en T2 se interpreta típicamente como una enfermedad activa, sin embargo el edema intramuscular no es específico y este hallazgo en la RM debe ser interpretado dentro del contexto clínico. Tradicionalmente, la RM se ha utilizado de manera regional, centrándose en las extremidades proximales o en los grupos musculares clínicamente afectados más graves. Sin embargo, la RM de cuerpo entero (*whole body MRI-WBMRI*) se ha convertido en una modalidad de investigación viable y disponible para los médicos ya que diferentes tipos de miositis afectan músculos diferentes que pueden detectarse por la RM (32).

La evaluación de los músculos mediante este tipo de estudios complementarios aporta información sobre la forma, el tamaño, la arquitectura del músculo, el grado de entrenamiento muscular o el estado nutricional del individuo. Sin embargo, la evaluación e interpretación de la RM muscular deber realizarse con cautela, puesto que el edema muscular es un hallazgo inespecífico y puede observarse en múltiples procesos (32).

Independiente de su papel en el proceso de diagnóstico, la RM puede tener utilidad en el seguimiento longitudinal de los pacientes con MII para evaluar la eficacia terapéutica y para diferenciar actividad de la enfermedad (edema) de daño crónico (atrofia) (31,32).

Biopsia muscular

El procedimiento diagnóstico definitivo en las MII es la biopsia muscular, la cual se analiza de acuerdo al contexto clínico del paciente. Idealmente debe ser realizada antes del inicio del tratamiento. Usualmente la biopsia se realiza de los músculos vasto lateral, deltoides o bíceps braquial. Para obtener el mayor rédito diagnóstico de la biopsia, se recomienda procesarla en un tiempo máximo de 2 horas en un laboratorio que cuente con las diferentes técnicas histológicas, histoquímicas e inmunohistoquímica (complejo de ataque de membrana (C5b-C9) y complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (CMHI) (33,34).

Al momento de la biopsia, se debe seleccionar un músculo clínicamente afectado, pero que no presente atrofia grave, también hay que tener en cuenta, entre otras cosas, que no se haya realizado un EMG en el mes previo, recibido una inyección o vacuna (en el músculo a biopsiar). La RM, es útil para seleccionar el sitio de biopsia, ya que nos muestra qué músculo presenta mayor actividad (edema), y nos permite excluir un músculo gravemente afectado, con gran porcentaje del mismo infiltrado por grasa (35).

La característica histológica común en la DM, PM y MCI es el infiltrado de células inflamatorias mononucleares en el músculo esquelético. Estos infiltrados consisten en linfocitos y macrófagos, dentro y/o alrededor de los fascículos musculares que pueden invadir las fibras musculares. A pesar de esta característica en común, distintos patrones histopatológicos se encuentran en las distintas enfermedades. Estas características pueden variar en la enfermedad temprana y tardía, pudiendo encontrarse variaciones significativas, superposición y participación irregular de las fibras musculares. La colaboración de un patólogo experimentado en tejido muscular esquelético es de vital importancia en el análisis de la muestra (28,29,36).

El sello distintivo de la DM es la atrofia perifascicular, con infiltración de células inflamatorias crónicas perivasculares y perifasciculares. Las células inflamatorias son principalmente linfocitos, predominantemente células tipo B, aunque también se observan células T CD4+. La activación del complemento y el depósito del complejo de ataque de membrana en los vasos endomisiales están implicados en la microangiopatía de la DM, que puede conducir a hipoperfusión distal y estrés celular perifascicular (28,36).

La lesión en la PM se caracteriza por un infiltrado endomisial de células inflamatorias de linfocitos T CD8+ (expandidos clonalmente) y macrófagos, que rodean e invaden focalmente las fibras musculares que expresan el complejo mayor de histocompatibilidad clase 1 (MHC-1), es decir, inflamación primaria, aunque se encuentran variaciones en los patrones de la PM (28,36).

La MCI se caracteriza por presentar “vacuolas ribeteadas” además de los cambios observables en la PM. Las vacuolas contienen una serie de proteínas que incluyen, β -amiloides,

tau fosforilada, TDP-43, aB-crystallin, myotilin y p62, reflejando un proceso miodegenerativo. Puede existir una respuesta inflamatoria variable que comprende linfocitos CD8+ y macrófagos que invaden las fibras musculares. El número de fibras deficientes en citocromo oxidasa (COX negativa) es mayor que el esperado para la edad, y se asocia con disfunción mitocondrial, recientemente demostrada como secundaria a múltiples deleciones adquiridas en el ADN mitocondrial. La microscopía electrónica revela característicamente inclusiones citoplásmicas filamentosas de 15-20 nm (ocasionalmente nucleares), aunque la ausencia de estos filamentos no excluye un diagnóstico de MCI y no se realiza de rutina (28,36).

La MNIM, antiguamente subgrupo de la PM, en la actualidad se reconoce como una entidad distinta, caracterizada por abundantes fenómenos de necrosis con escasos infiltrados inflamatorios. La inmunotinción identifica linfocitos (CD45) y macrófagos (CD68) dentro de infiltrados inflamatorios (28,36).

El diagnóstico de MII basado únicamente en el hallazgo de infiltrados inflamatorios en el músculo esquelético es un verdadero dilema dado que los infiltrados inflamatorios son irregulares y pueden estar ausentes en la enfermedad activa. Estos también pueden ser atenuados por la inmunosupresión y, por lo tanto, estar ausentes después del inicio del tratamiento. Es importante tener en cuenta que los infiltrados inflamatorios no son específicos de las MII y se detectan en otras condiciones (incluidas las distrofias musculares). A la vista de las limitaciones de confiar únicamente en infiltrados de células inflamatorias para diagnosticar MII, se han desarrollado pruebas con inmunohistoquímica para identificar con precisión y distinguir las MII de otros potenciales imitadores (28).

La biopsia muscular también es importante para diferenciar pacientes con MCI y MNIM (28).

La biopsia muscular es un instrumento fiable en el diagnóstico de PM y MCI en cerca del 85 % de los pacientes. Los errores en el diagnóstico en el 15 % restante pueden evitarse o reducirse mediante la evaluación combinada de los hallazgos clínicos y serológicos. Por lo tanto, es importante realizar una evaluación holística del paciente por un equipo médico multidisciplinario (34).

Es de notar que una biopsia muscular normal no excluye una MII, ya que la enfermedad en la mayoría de los casos es segmentaria (29,34).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios de Bohan y Peter para DM/PM continúan utilizándose en la actualidad como guía práctica para el diagnóstico en pacientes con sospecha de estos tipos de miopatías.

Es creciente la dificultad actual de llevar a cabo una actualización de dichos diagnósticos ya que las MII se encuentran en constante revisión y comprenden un grupo muy heterogéneo de patologías en cuanto a su etiopatogenia, clínica y tratamiento. El grupo de estudio europeo IMACS (International Myositis Assessment & Clinical Studies Group) se encuentra desarrollando en la actualidad criterios de clasificación y medidas de respuesta clinimétricas que facilitaran el estudio de las mismas.

Criterios diagnósticos de Bohan y Peter (37)

1. Debilidad simétrica de los músculos proximales de las cinturas escapular y/o pelviana y de los flexores anteriores del cuello, con o sin disfagia o compromiso de los músculos respiratorios que progresa en semanas a meses.
2. Biopsia muscular característica: con evidencia de necrosis de fibras tipo I y II, fagocitosis, regeneración con basofilia, grandes núcleos subsarcolemales, atrofia con distribución perifascicular, variación en el tamaño de las fibras y exudado inflamatorio frecuentemente perivascular.
3. Elevación de los niveles séricos de la tríada de enzimas musculares, particularmente de CK y frecuentemente de aldolasa y transaminasas (TGO y TGP).
4. Cambios miopático en el EMG: presencia de la tríada de potenciales de unidad motora (polifásicos, de corta duración y pequeña amplitud), fibrilaciones, ausencia de ondas agudas positivas e irritabilidad de inserción (detectan signos de inutilidad de membrana) y descargas espontáneas bizarras de alta frecuencia.
5. Cambios dermatológicos: coloración violácea de los párpados (heliotropo) con edema periorbitario y dermatitis eritemato-escamosa sobreelevada en dorso de manos (especialmente sobre las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, signo de Gottron) rodillas, codos, maléolos internos, cara, cuello y parte superior del torso.

Se considera DM:

- ☞ Definida: ante la presencia del criterio cutáneo en asociación con 3 o 4 de los criterios restantes.
- ☞ Probable: presencia del criterio cutáneo y 2 de los criterios restantes.
- ☞ Posible: presencia del criterio cutáneo y 1 de los criterios restantes.

Para el diagnóstico de PM (se excluye el criterio 5):

- ☞ Definida: ante la presencia de los primeros 4 criterios.
- ☞ Probable: con 3 de estos criterios.
- ☞ Posible: con 2 de ellos.

TRATAMIENTO

Los principales objetivos del tratamiento de las MII son eliminar la inflamación, restaurar el rendimiento muscular y prevenir el daño crónico, para reducir la morbilidad y re-

cuperar la calidad de vida. Por lo tanto, implica un enfoque multidisciplinario con diferentes especialistas dependiendo de las manifestaciones de la enfermedad (reumatólogos, neurólogos, dermatólogos, neumólogos, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionales y cirujanos) (5).

Las MII son un conjunto de trastornos heterogéneos que presentan una respuesta al tratamiento variable. En la actualidad, existe una gran necesidad no satisfecha de nuevas terapias, las cuales sólo pueden lograrse mediante un mayor conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos. Existe confusión en cuanto a la eficacia de las estrategias farmacológicas actuales debido a la falta de estudios clínicos controlados aleatorizados.

En los pacientes adultos con MII, se inicia el tratamiento con un régimen de dosis altas de corticosteroides, en 3 pulsos de 1 g de metilprednisona/día y/o 1 mg/Kg/día por vía bucal. Según la severidad del cuadro puede asociarse algún agente ahorrador de esteroides (inmunodepresores). Los glucocorticoides normalizan las enzimas musculares séricas y mejoran o preservan la fuerza muscular (38). Lundberg y col. encontraron una disminución de la expresión del MHC de clase I, incluyendo IL-1a, IL-1b, y moléculas de adhesión celular y una mejoría en la fuerza muscular en pacientes tratados con prednisona durante 3 a 6 meses (39). El descenso gradual de esteroides es la conducta a seguir y comprende un mínimo de 24 meses (5).

Aproximadamente el 50 % de los pacientes con MII no responden completamente a los glucocorticoides solos. En un estudio de cohorte retrospectivo de 113 pacientes, muchos de los que respondieron a la monoterapia con glucocorticoides no recuperaron la fuerza muscular normal y/o presentaron rebotes cuando los glucocorticoides se suspendieron (38). En estos casos es necesario reconsiderar el diagnóstico, en ocasiones con una nueva toma de biopsia, así como también evaluar la posibilidad de que se trate de miopatía asociada al uso de esteroides o la presencia de una neoplasia subyacente no detectada.

Los tratamientos inmunosupresores nos permiten el “ahorro de dosis altas” de esteroides. Habitualmente estos medicamentos son de acción lenta y pueden tardar hasta 3 a 6 meses para alcanzar la eficacia completa. Las opciones habituales son metotrexato, azatioprina y mofetil micofenolato, ningún ensayo clínico ha demostrado la superioridad de uno de estos agentes sobre los otros.

El metotrexato (MTX) es un antimetabolito del folato que se une irreversiblemente a la dihidrofolato reductasa, resultando en la inhibición de la síntesis, reparación y replicación del ADN. Es el más utilizado en nuestro medio, tanto por su eficacia como por su fácil posología y conocimientos de seguridad por parte del reumatólogo, dada su amplia utilización en otras enfermedades reumatológicas. En un pequeño estudio, Metzger *et al.*, demostraron normalización del nivel de CK y mejoría de la fuerza en 17 de 22 pacien-

tes con DM o PM tratados con MTX intravenoso (40). En la actualidad se utiliza por vía oral, subcutánea o intramuscular de acuerdo a dosis elegida y tolerancia. Usualmente, se comienza con una dosis de 15 mg por vía oral una vez a la semana (asociado a 1 mg/día de ácido fólico) incrementando la misma hasta alcanzar 25 mg una vez a la semana a los 3 a 6 meses. Los efectos adversos más frecuentes con el MTX y hacia los cuales deben enfocarse las medidas de vigilancia del médico tratante son: elevación de enzimas hepáticas, intolerancia gastrointestinal, neumonitis y estomatitis. Es por ello que se recomiendan a los pacientes que eviten el consumo excesivo de alcohol y se realizan pruebas de detección de enfermedad hepática y pulmonar preexistentes. El tratamiento se controla periódicamente con hemograma, función hepática y creatinina, en forma mensual al comienzo de la enfermedad y, una vez alcanzada la remisión, trimestralmente. Pueden utilizarse dosis más altas de ácido fólico y leucovorina como terapia de rescate ante efectos adversos graves. Es un medicamento teratogénico, por lo cual, las mujeres en edad fértil deben ser aconsejadas en medidas de anticoncepción estrictas mientras reciban MTX.

La azatioprina (AZA) es un derivado de la mercaptopurina que inhibe su metabolismo, interfiriendo así con la replicación celular. Un estudio de seguimiento a largo plazo demostró una mejoría de la discapacidad funcional a los 3 años en pacientes tratados con prednisona y AZA (41). La dosis debe ser de 2 mg/kg de peso corporal en dosis divididas, comenzando con 25 a 50 mg/día e incrementando de 25 a 50 mg/semana hasta que se alcanza la dosis objetivo. Los efectos adversos incluyen reacciones pseudo-gripales e intolerancia gastrointestinal (náuseas y diarrea). La mielosupresión durante el tratamiento con AZA puede ocurrir en pacientes con deficiencia de tiopurina metiltransferasa.

Estudios comparativos han sugerido que AZA y MTX tienen una eficacia similar, pero los estudios que evalúan la supervivencia de ambas drogas son contradictorios (38,42). Aunque el MTX suele considerarse como el primer agente inmunosupresor en el tratamiento de las MII, se prefiere la AZA en pacientes con enfermedad hepática, aquellos que no quieren abstenerse del consumo de alcohol o en el caso de compromiso pulmonar antes mencionado (43).

El mofetil micofenolato (MMF) es un inhibidor reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa, inhibiendo así la síntesis de nucleótidos de guanosina que, a su vez, la proliferación de linfocitos T y B. Ha demostrado eficacia en algunos estudios retrospectivos de serie de casos. De elección en pacientes con compromiso pulmonar intersticial dada la contraindicación para el MTX, Morganroth y col. estudiaron retrospectivamente a 4 de los 16 pacientes que tenían DM con enfermedad intersticial pulmonar hallando que 3 de los 4 normalizaron completamente la función pulmonar a un año de seguimiento (44). La dosis de inicio es 500 mg/día, incrementando semanalmente hasta llegar a 2 gr/día y excepcionalmente hasta 3 gr/día (dada la alta tasa de efectos adversos con dicha dosis, principalmente,

náuseas y diarrea). Deben ser monitoreados el recuento de leucocitos y la función hepática, así como aconsejar medidas de anticoncepción en mujeres en edad fértil dado que, al igual que MTX, es teratogénico.

En cuanto al compromiso cutáneo, debe tomarse en consideración el uso de hidroxicloroquina a dosis de 5 mg/kg (dosis usual 400 mg/día), con el consecuente monitoreo oftalmológico. Las medidas de protección solar incluyen la protección física (gorros, ropa adecuada) y las pantallas solares con filtros mayores a 50; los procedimientos deben ser debidamente aconsejadas en estos pacientes.

Para pacientes adultos o jóvenes con miositis severa, compromiso cutáneo grave, disfagia, compromiso pulmonar rápidamente progresivo o enfermedad refractaria a las terapias previamente descritas, se utilizan las dosis altas de esteroides en pulsos endovenosos de metilprednisolona, asociados a inmunoglobulina intravenosa, ciclofosfamida, rituximab o ciclosporina (5).

Los pulsos endovenosos de metilprednisolona a dosis de 500 a 1.000 mg/día por 3 días consecutivos son una terapia de rescate ante los pacientes que revisten mayor gravedad. Luego de los pulsos, el tratamiento es continuado con dosis de 1mg/kg de esteroides por vía oral y el consecuente descenso gradual de los mismos una vez lograda respuesta clínica y descenso de las enzimas musculares.

Como tratamiento inmunosupresor, en estos casos, se utiliza principalmente la ciclofosfamida (CF). Por la menor toxicidad es de elección la vía endovenosa a la oral; se administra en dosis de 1gr/m² cada 4 semanas por 6 meses. La CF debe ser administrada con una buena hidratación preinfusión, se puede utilizar mesna droga que sirve para disminuir el riesgo de cistitis hemorrágica (complicación muy rara en esta forma de administración parenteral). Debe considerarse que este inmunosupresor lleva a falla ovárica precoz y esterilidad, por lo cual, en mujeres en edad fértil puede optarse por otros tratamientos como primera línea. Otros efectos adversos asociados a CF son náuseas, vómitos e infecciones recurrentes.

Otra alternativa terapéutica, en casos severos o refractarios, son las inmunoglobulinas intravenosas (IGEV) a una dosis de 1 a 2 g/kg de peso corporal ideal, administrada durante 2 días consecutivos una vez al mes durante 1 a 6 meses. Dalakas y col, realizaron un ensayo controlado con placebo de 15 pacientes con DM que recibieron IGEV cada mes durante 3 meses. Doce pacientes tuvieron mejoría en la fuerza muscular, compromiso cutáneo y actividades de la vida diaria; 5 pacientes fueron rebiopsiados mostrando mejoría en parámetros anatomopatológicos (45).

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal contra el CD20 expresado en los linfocitos B, que se ha posicionado como una alternativa a las terapias convencionales. Pueden utilizarse 2 esquemas de infusión: 2 dosis de 1.000 mg separadas

por 15 días o 375 mg/m² mensuales durante 4 meses. Con ambos esquemas se han llevado a cabo estudios clínicos abiertos observando mejoría en la fuerza muscular, niveles de CK, enfermedad cutánea y pulmonar (46,47). El primer ensayo prospectivo, doble ciego, aleatorizado y multicéntrico de RTX en miositis, involucró a 200 pacientes pediátricos y adultos que recibieron RTX por enfermedad refractaria. Se observó una respuesta favorable y mejoría en el 83 % de los pacientes a lo largo del ensayo de 44 semanas (48). Un análisis adicional de los datos de este estudio demostró que la presencia de anticuerpos antisintetasa y anti-Mi2, junto con el subgrupo de DM juvenil y menor daño crónico fueron fuertes predictores de mejoría clínica con RTX (49). Se recomienda determinar los niveles basales de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) y evaluar infección como hepatitis B, C y tuberculosis latente antes de administrar RTX. Los efectos adversos más frecuentes son las complicaciones infecciosas graves.

Tanto ciclosporina como tacrolimus son alternativas terapéuticas menos utilizadas en nuestro medio, se reservan para pacientes refractarios a los tratamientos previamente descritos, especialmente con aquellos con compromiso pulmonar.

Los agentes anti-TNF, como etanercept e infliximab, se han utilizado para el tratamiento de MII, pero los resultados han sido contradictorios y su eficacia aún está por establecerse. A su vez, informes recientes sugieren que presentan potencial para inducir PM y DM (50,51).

Tanto tocilizumab (un antagonista del receptor de IL 6) como abatacept (un inhibidor de la coestimulación del linfocito T), cuentan con prometedores reportes de casos con buena eficacia en MII que alentaron el desarrollo de estudios controlados randomizados y doble ciego que se encuentran en marcha.

Existe una creciente evidencia de que la inmunidad innata, mediada por el interferón de tipo I (IFN- α/β), puede estar implicada en la patogénesis de las MII. Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado, evaluó el sifalimumab (anticuerpo monoclonal anti-interferón α) en PM/DM y encontró que estaba asociado con supresión del interferón en sangre y tejido muscular, lo cual se correlacionó con la mejoría clínica (52).

En la miositis por cuerpos de inclusión llevamos a cabo el mismo esquema terapéutico descrito para PM/DM, pero desafortunadamente estos pacientes son habitualmente refractarios a los mismos y son escasos también los estudios clínicos al respecto.

Es de suma importancia que el tratamiento farmacológico se acompañe de medidas no farmacológicas, principalmente la rehabilitación (terapia física/ocupacional) que de acuerdo al grado de inflamación y compromiso muscular comprenden desde movimientos pasivo-asistidos iniciales para evitar rigidez y pérdida de función, hasta ejercicios de

reeducación y fortalecimiento muscular lentamente progresivos. A la terapia física es necesario asociarle terapia ocupacional, importante para mantener y/o recuperar las actividades de la vida diaria. Ayudan a los pacientes a mejorar la movilidad, mantener la función motora, prevenir contracturas (especialmente en DMJ) y previenen los efectos secundarios de los corticosteroides como el aumento de peso, osteoporosis y atrofia muscular (17).

En el pasado, se consideraba que el ejercicio podía ser peligroso en pacientes con MII, tal vez como resultado de la observación de que la CK puede aumentar después del ejercicio. Sin embargo, los resultados de una serie de estudios que examinan programas de ejercicios aeróbicos y de resistencia en pacientes con MII proporcionan evidencia contraria. En pacientes con PM/DM, se ha observado un aumento de la fuerza muscular, una mejora de las puntuaciones de la actividad de la enfermedad y de los perfiles de expresión génica, que muestran una reducción de las redes génicas proinflamatorias y profibróticas, en respuesta a un programa de ejercicios de resistencia controlado de 7 semanas (53,54).

En conclusión, consideramos de suma importancia en el tratamiento de los pacientes con MII un enfoque multidisciplinario. De acuerdo a la gravedad que revista el paciente se emplearán las estrategias farmacológicas previamente descritas asociadas a un plan de rehabilitación. El advenimiento de nuevas terapias farmacológicas “*target dirigidas*” está supeditado al avance en los conocimientos de la fisiopatología de estas enfermedades.

Bibliografía

- Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med* 2015;372(18):1734-47.
- Sontheimer RD. Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol*.1999;11(6):475-82.
- Marie I, Hachulla E, Chérin P, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*.2002;47(6):614-22.
- Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, et al. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc*.2007;82(4):441-7.
- Ernste FC, Reed AM. Idiopathic Inflammatory Myopathies: Current Trends in Pathogenesis, Clinical Features, and Up-to-Date Treatment Recommendations. *Mayo Clinic Proc*.2013;88(1):83-105.
- Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther*.2011;13(2):209.
- Alexanderson H, Lundberg IE. Inflammatory muscle disease: clinical presentation and assessment of patients. *Curr Rheumatol Rev*.2007;9(4):273-9.
- Euwer RL, Sontheimer RD. Amyopathic dermatomyositis: a review. *J Invest Dermatol*.1993;100(1):124S-127S.
- Gerami P, Schope JM, McDonald L, et al. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol*.2006;54(4):597-613.
- Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, et al. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Dermatol*.2010;146(1):26-30.
- Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*.2001;134(12):1087-95.
- Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*.1994;21(10):1855-9.
- Buchbinder R, Forbes A, Hall S, et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2001;134(12):1087-1095
- Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015; 373(4):393-4.
- Ponyi A, Constantin T, Garami M, et al. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. *Ann N Y Acad Sci*.2005;1051:64-71.
- Selva O'Callaghan A and Trallero Araguás E. Inflammatory myopathies. Dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis. *Reumatol Clin*.2008;4(5):197-206.
- Malik A, Hayat G, Kalia JS, et al. Idiopathic inflammatory myopathies: approach and management. *Front Neurol*. 2016;7:64.
- Dalakas MC, Sivakumar K. The immunopathologic and inflammatory differences between dermatomyositis, polymyositis and sporadic inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol*.1996;9(3):235-9.
- Smoyer-Tomic KE, Amato AA, Fernandes AW. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies among commercially insured, Medicare supplemental insured, and Medicaid enrolled populations: an administrative claims analysis. *BMC Musculoskelet Disord*.2012;13:103.
- Luo YB, Mastaglia FL. Dermatomyositis, polymyositis and immune-mediated necrotizing myopathies. *Biochim Biophys Acta*.2015;1852(4):622-32.
- Khan S, Christopher-Stine L. Polymyositis, dermatomyositis, and autoimmune necrotizing myopathy: clinical features. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011;37(2):143-58.
- Gable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve*. 2010;41(2):185-90.
- Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase - associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):4087-93.

24. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, et al. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2002;73(4):420-8.
25. Preube C, Goebel HH, Held J, et al. Immune-mediated necrotising myopathy is characterized by a specific Th1-M1 polarized immune profile. *Am J Pathol*.2012;181(6):2161-71.
26. Mastaglia FL, Needham M. Update on toxic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*.2012;12(1):54-61.
27. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, et al. A novel autoantibody recognizing 200-kD and 100-kD proteins is associated with an immune-mediated necrotising myopathy. *Arthritis Rheum*.2010;62(9):2757-66.
28. Tieu J, Lundberg IE, Limaye V. Idiopathic inflammatory myositis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*.2016;30(1):149-68.
29. Lundberg IE, Miller FW, Tjarnlund A, et al. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med*.2016;280:39-51.
30. Chhibber S, Amato AA. Clinical Evaluation and Management of Inflammatory Myopathies. *Semin Neurol*.2015;35(4):347-59.
31. Day J, Patel S, Limaye V. The role of magnetic resonance imaging techniques in evaluation and management of the idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum*.2016 Nov 5. pii: S0049-0172(16)30259-1. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.11.001. [Epub ahead of print]
32. Gutierrez-Rivas E. Manual de enfermedades neuromusculares, Ergon. Madrid 2017
33. Nava A, Orozco-Barocio G. Abordaje en el diagnóstico diferencial de las miopatías inflamatorias. *Reumatol Clin*.2009;5(S3):32-4.
34. Milisenda JC, Selva-O'Callaghan A, Grau JM. The diagnosis and classification of polymyositis. *J Autoimmun*.2014;48-49:118-21.
35. Goebel HH, Sewry CA, Weller RO, et al. Muscle Disease: Pathology and Genetics. May 29, 2013 - 392 pages
36. Vattemi G, Mirabella M, Guglielmi V, et al. Muscle biopsy features of idiopathic inflammatory myopathies and differential diagnosis. *Auto Immun Highlights*.2014;5(3):77-85.
37. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med*.1975;292(7):344-7.
38. Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med*. 1993; 94(4):379-87.
39. Lundberg I, Kratz AK, Alexanderson H, et al. Decreased expression of interleukin-1alpha, interleukin-1 beta, and cell adhesion molecules in muscle tissue following corticosteroid treatment in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(2):336-48.
40. Metzger AL, Bohan A, Goldberg LS, et al. Polymyositis and dermatomyositis: combined methotrexate and corticosteroid therapy. *Ann Intern Med*. 1974;81(2): 182-9.
41. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum*. 1981;24(1):45-8.
42. Miller J, Walsh Y, Saminaden S, et al. Randomised double blind controlled trial of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. *J Neurol Sci*. 2002; 199(Suppl 01):S53.
43. Moghadam-Kia S, Aggarwal R, Oddis CV. Treatment of inflammatory myopathy: emerging therapies and therapeutic targets. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(11):1265-75.
44. Morganoth PA, Kreider ME, Werth VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(10):1496-1501.
45. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1993-2000.
46. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):601-7.
47. Mahler EA, Blom M, Voermans NC, et al. Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(12):2206-13.
48. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in Myositis (RIM) Study Group. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial [published online ahead of print November 2, 2012]. *Arthritis Rheum*. 2013 Feb;65(2):314-24.
49. Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(3):740-9.
50. Riolo G, Towheed TE. Anti-tumor necrosis factor inhibitor therapy-induced dermatomyositis and fasciitis. *J Rheumatol*. 2012;39(1):192-4.
51. Brunasso AM, Scocco GL, Massone C. Dermatomyositis during adalimumab therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(7):1549-50.
52. Higgs BW, Zhu W, Morehouse C, et al. A phase 1b clinical trial evaluating sifalimumab, an anti-IFN- γ monoclonal antibody, shows target neutralisation of a type I IFN signature in blood of dermatomyositis and polymyositis patients. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):256-62.
53. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, et al. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:768-77.
54. Nader G, Dastmalchi M, Alexanderson H, et al. A longitudinal, integrated, clinical, histological and mRNA profiling study of resistance exercise in myositis. *Mol Med*. 2010;16:455-64.

Naturaleza: Trabajo descriptivo retrospectivo de serie de casos.
Enfermedad autoinmune: Vasculitis.

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Recibido 2/06/2016 - **Aceptado** 17/08/2016

Enfermedad de Kawasaki: revisión clínica de una serie de 52 pacientes. Factores de riesgo para aneurisma coronario

Kawasaki disease in 52 patients. Risk factors for coronary artery aneurysm

Cristina G. Battagliotti.

Jefa del Servicio de Reumatología
del Hospital de Niños
Dr. Orlando Alassia.
Provincia de Santa Fé.

El autor manifiesta no poseer
conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: la enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis que puede ocasionar coronariopatías.

Objetivo: conocer las manifestaciones clínicas y las complicaciones de la enfermedad en nuestro medio. Buscar los factores relacionados con las lesiones coronarias.

Materiales y métodos: estudio descriptivo retrospectivo de 52 pacientes con enfermedad de Kawasaki desde enero de 1989 hasta diciembre de 2015.

Resultados: 55% fueron varones, la edad media 23,5 meses (r: 19 días - 7 años). El 100% tuvo fiebre, con una media de duración de 7,6 días (r: 5 días - 17 días). Un 65% (39) presentó la forma completa de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas fueron exantema y afección bucal (49) 94%, cambio en las extremidades (47) 90%, conjuntivitis (33) 63%, adenopatía cervical (12) 23%. Otras: piuria bacteriana (22) 55%, irritabilidad (9) 23%, artralgia (6) 15%, y diarrea (5) 12%. El laboratorio mostró leucocitosis, trombocitosis, anemia y velocidad de eritrosedimentación globular elevada. Hubo incremento de las transaminasas en (17) 43%. Diez pacientes (5,2%) tuvieron afección coronaria. Siendo en 7 ectasia coronaria difusa. Los otros casos correspondieron a un aneurisma gigante, aneurismas múltiples con estenosis en ambas coronaria y trombosis coronaria. Se identificaron como factores de riesgo para coronariopatías la duración de la fiebre ($p=0,013$) y el retardo en la aplicación de la gammaglobulina ($p=0,0001$).

Conclusión: los pacientes presentaron las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad. Las lesiones coronarias se relacionaron con la duración de la fiebre y el retardo en la aplicación del tratamiento adecuado.

Palabras claves: enfermedad de Kawasaki, manifestaciones clínicas, aneurisma coronario.

Abstract

Introduction: Kawasaki disease is a systemic vasculitis in children, some of which may develop coronary artery abnormalities.

Objectives: To know clinical manifestations and complications in children who suffer from Kawasaki disease in our environment, and to look for risk factors associated with cardiac complications.

Materials and Methods: retrospective review of children with Kawasaki Disease evaluated from January 1989 to December 2015.

Results: 55% were males, the mean age was 23.5 months (r 19 days- 7 years). All experienced fever, mean duration 7.6 days (r 5 -17 days), 65% experienced typical disease. Clinical manifestations: rash and changes in lips and oral cavity 94% (49), changes in the extremities 90% (47), conjunctivitis 63% (33), cervical lymphadenopathy 23% (12). Others: sterile pyuria 55% (22), irritability 23% (9), arthralgia 15% (6), and diarrhea 12% (5). Laboratory findings: leucocytosis, anemia thrombocytosis, elevated serum erythrocyte sedimentation rate and elevated serum transaminase 43% (17). Ten patients (5.2%) developed coronary heart disease; seven, coronary ectasia; one, giant aneurysm; another, multiple coronary stenoses; and the last one, coronary thrombosis.

Fever duration ($p=0.013$) and delayed treatment with intravenous gamma globulin ($p=0.0001$) were risk factors for coronary aneurysm. testinal vasculitis and renal involvement (proteinuria and/or hematuria) at disease onset are significant risk factors of persistent renal disease.

Conclusions: Our patients experienced the clinical and laboratory findings typical of Kawasaki disease. The coronary disease was associated with fever duration and delayed treatment.

Keywords: Kawasaki disease, clinical features, coronary artery disease.

CORRESPONDENCIA:

Cristina Guadalupe Battagliotti.
Hospital de Niños Dr Orlando Alassia.
Mendoza 4151.
3000 Santa Fe. Argentina.
cristinabattagliotti@yahoo.com.ar

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) descrita por primera vez en Japón en 1967, como síndrome mucocutáneo ganglionar (1), es una vasculitis aguda frecuente en la infancia que puede lesionar las arterias coronarias originando aneurismas que en ocasiones se complican con trombosis u obstrucción coronaria provocando isquemia miocárdica (2).

Constituye la primera causa de cardiopatía adquirida en la infancia del adulto joven, desplazando a la fiebre reumática en los países desarrollados (2-4).

Un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado durante la fase aguda de la enfermedad disminuyen el riesgo de coronariopatía. El uso de gammaglobulina parenteral en los primeros 10 días de la enfermedad disminuye este riesgo de un 20-25 % a un 5-2 % (3-5).

Su diagnóstico es fundamentalmente clínico y se deberá considerar dentro de las enfermedades febriles de la infancia. Esto resulta complicado debido a lo inespecífico de los signos y síntomas y ya que ninguna prueba de laboratorio pueda confirmarlo.

La incidencia de la enfermedad es variable de acuerdo al país estudiado (6,7). Pero su frecuencia es más alta en los niños de origen asiáticos que en los de raza blanca. En Argentina esto ha sido recientemente evaluado en un estudio multicéntrico retrospectivo (8).

La mayoría de los casos se presentan en menores de 5 años con una ligera prevaencia en varones, siendo los afectados cardíacos menores de 2 años (6,7).

La etiología es incierta pero se ha observado que hasta un 30 % de ellos cursan con alguna infección, tanto virales como bacterianas u otras (7,8). Estudios epidemiológicos poblacionales muestran las distintas incidencias y las variaciones estacionales, sugiriendo que algún agente infeccioso pudiera estar involucrado (3-6,7).

Tanto las formas completas o incompletas pueden desarrollar los aneurismas coronarios (3-5).

Por eso los objetivos de este estudio son:

- ✎ Describir el cuadro clínico y las alteraciones analíticas de los pacientes internados con diagnóstico de EK en el hospital de Niños Dr. Orlando Alassia de Santa Fe desde enero de 1989 a diciembre del 2015
- ✎ Buscar factores de riesgos que se relacionen con las alteraciones coronarias.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes internados con diagnóstico de EK en nuestro centro desde enero de 1989 a diciembre de 2015. Se incluyeron al estudio 52 pacientes diagnosticados en este período.

La EK fue definida por los criterios de la Asociación Americana de Cardiología (9).

Se considera con EK completa a aquellos pacientes con fiebre mayor o igual a 5 días no explicable por otras causas, y por lo menos 4 de los 5 criterios:

1. Conjuntivitis bilateral no secretora.
2. Cambios en la cavidad oral. Como labios intensamente rojos, secos y resquebrajados (queilitis), o la lengua roja en frutilla, aframbuesada por hipertrofia de las papilas (glositis) y/o la faringe congestiva.
3. Exantema polimorfo que involucra el tronco.
4. Cambios en las extremidades como el eritema de palmas y plantas, edema indurado de manos y pies, o descamación de la piel de las manos, pies y/o región perineal.
5. Linfadenopatía cervical mayor a 1,5 cm, aguda no supurativa.

EK incompleta aquellos con fiebre de más de 5 días con menos de 4 criterios y los atípicos con manifestación inusual pero con compromiso coronario (9).

Se consideró dilatación coronaria al diámetro mayor de 3mm medido por eco Doppler color, por el mismo equipo y operador para cada paciente en fase aguda. Se clasificaron como ectasia difusa, aneurismas únicos o múltiples, pequeños o medianos hasta 8 mm; aneurismas gigantes mayor de 8 mm y las lesiones de estenosis coronaria (9).

Las variables analizadas fueron edad, sexo, duración de la fiebre, número de criterios de la enfermedad, piuria bacteriana, diarrea, irritabilidad, artritis o artralgia, aumento de enzimas hepáticas, nivel inicial de hemoglobina, glóbulos blancos, plaquetas, velocidad de eritrosedimentación globular y tratamiento adecuado en tiempo, antes de los 10 días de iniciado el cuadro. Considerando día uno al primer día de fiebre.

El tratamiento varió en el transcurso de los años. Al inicio se usó gammaglobulina endovenosa 400 mg/kg/dosis por 4 días. Actualmente se usa gammaglobulina endovenosa 2g/kg/única dosis y aspirinas 80-100 mg/kg/d al diagnóstico, continuando con aspirina igual dosis hasta 48 a 72 horas de la desaparición de la fiebre y luego aspirina de 3-5 mg /K/día como antiagregante hasta la evaluación con ecocardiograma entre las 6 y 8 semanas de iniciado el cuadro clínico, suspendiéndose si no tiene alteraciones coronarias.

En el análisis estadístico se usó el programa IBM SPSS Statistic 23.0

La descripción de las variables cuantitativas se realizó usando la media y la desviación estándar (DE) o la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) según la distribución de la variable. Las variables cualitativas se expresaron en forma de recuentos (n) y porcentajes (%). La comparación de las variables se realizó utilizando la prueba U de Mann-Whitney, la prueba de X² o el Test Exacto de Fisher según corresponda. Se asumió un nivel de significancia estadística $p < 0,05$.

RESULTADOS

De un total de 52 pacientes con EK 10 de ellos 5,2% presentaron lesión coronaria. Con una edad media de inicio de los síntomas de 23,5 meses (rango: 19 días-7años) 55% de ellos fueron varones, el 65% (n.38) tuvieron EK completo. El 92% (48) eran menores de 5 años.

El número de casos diagnosticados anualmente varió entre 2 y 7 casos. Estos suelen aparecer durante los meses de invierno y primavera.

La Tabla 1 resume las características demográficas generales y las manifestaciones clínicas.

Tabla 1. Características generales y manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico

Características Generales		
Género (varones); n (%)	29	55,80 %
Edad en meses; mediana (RIQ)	23,5	(26)
Menores de 5 años; n (%)	48	92 %
Menores de 1 año; n (%)	11	22 %
Manifestaciones Clínicas		
Duración Fiebre		
media ± DE	7,63 ± 3,5	
mediana (RIQ)	7	(5)
Compromiso bucal n (%)	49	94,20 %
Exantema n (%)	49	94,20 %
Inyección Conjuntival n (%)	33	63,50 %
Afección de las extremidades n (%)	47	90,40 %
Adenopatía Cervical n (%)	12	23,10 %
Irritabilidad n (%)	9	23,10 %
Aumento de enzimas hepáticas n (%)	17	43,60 %
Piuria n (%)	22	55 %
Artralgias – Artritis n (%)	6	15,40 %
Diarrea n (%)	5	12,80 %
Odinofagia n (%)	2	5,10 %

El 100% presentó fiebre con una media de duración de 7,6 días (r: 5-17 días), el rash y los cambios en la cavidad oral, fueron los más frecuentes (49) 94%, seguido de los cambios en las extremidades (47) 90%. La inyección conjuntival

bilateral no secretora (33) 63% y la adenitis cervical (12) 23% fueron los menos frecuentes (Figuras 1-7).



Figura 1. Exantema: máculo pápulas rosadas en tórax, abdomen y miembros.



Figura 2. Exantema: máculo pápulas rosadas en tórax, abdomen y miembros.



Figura 3. Eritema en el área de la vacuna BCG.



Figura 4. Queilitis: labios secos resquebrajados y fisurados



Figura 7: Descamación fina en el área del pañal.



Figura 5: Glositis: Lengua roja con papilas prominentes de "frambuesa o frutilla"



Figura 6: Tumefacción y descamación en la mano

Otras manifestaciones frecuentes fueron la piuria abacteriana 55 %, aumento de las enzimas hepáticas 44 %, irritabilidad 23 %, manifestaciones digestivas vómitos o diarrea 13 % y artralgia 15 %.

Hubo un paciente varón de 8 meses que debutó con una hepatitis colestásica, hallándose en la ecografía abdominal hidropesía vesicular. Otro paciente presentó neumonía con derrame pleural. En un niño se realizó una punción lumbar por la fiebre y la irritabilidad presentando una meningitis aséptica.

La tabla 2 muestra los hallazgos del laboratorio al momento del diagnóstico.

Tabla 2. Datos analíticos al momento del diagnóstico		
Datos de laboratorio	Mediana	Rango intercuartílico
Leucocitos Totales (Céls./mm ³)	12.700	6.700
Plaquetas (Céls./mm ³)	355.000	288.000
Hemoglobina (g/dl)	10,5	2,5
VSG en la 1ra h (mm)	77	61

Las lesiones coronarias vista en la etapa aguda fueron menores correspondiendo a ectasia difusa o aneurisma coronario pequeño en 7 pacientes.

Hubo un caso con aneurisma gigante en un varón de 7 meses con 17 días de fiebre (Figura 8).

Otro varón de 18 días de vida y 12 días de fiebre presentó múltiples aneurismas y estenosis en ambas coronarias. Otro varón de 13 meses con un primer ecocardiograma normal al diagnóstico y fiebre de 6 días de evolución al tratamiento con gammaglobulina reingresó a la tercera semana por



Figura 8: Descamación en colgajos, en dedo de guante

una trombosis en coronaria derecha, asintomático, detectada en el ecocardiograma de control.

En todos los casos la evolución de la enfermedad fue autolimitada, no hubo ningún caso de muerte por esta enfermedad.

La Tabla 3 resume los diferencias de las variables para los pacientes con y sin aneurismas coronarios. Se identificaron como factores de riesgo para coronariopatías la duración de la fiebre ($p = 0,013$) y el retardo en la aplicación de la gammaglobulina ($p = 0,0001$).

Tabla 3. Resultados del análisis estadístico en pacientes sin y con afección coronaria			
Datos clínicos y de laboratorio	Sin AC (n = 42) Mediana (RIQ)	Con AC (n = 10) Mediana (RIQ)	Valor p
Género	23/42 varones	6/10 varones	0,764
Edad media (meses)	24 meses	14 meses	0,378
Números de días de fiebre	6 (3)	11 (9)	0,013
Leucocitos (Céls./mm ³)	14.200 (6800)	12.600 (9500)	0,687
Plaquetas (Céls./mm ³)	35.5000 (259.000)	323.000 (472.500)	0,855
Hemoglobina (g/dl)	10,8 (2,4)	10 (2,5)	0,076
VSG en la 1ra h (mm)	77 (61)	113 (64)	0,285
Días al uso de Gammaglobulina Parenteral	7 (3)	15 (6)	0,0001

No encontramos relación estadísticamente significativa entre las otras manifestaciones clínicas o analíticas y la aparición de aneurisma.

DISCUSIÓN

La EK es una de las vasculitis sistémicas aguda más frecuente en pediatría (10), cuya importancia radica en el compromiso coronario (11). Es frecuente en menores de 5 años. Raramente se presenta en neonatos, adolescentes y adultos (12).

El 92 % de nuestra población fueron menores de 5 años, lo llamativo fue el debut de la enfermedad en un varón de 19 días de vida, que presentó un cuadro febril prolongado con

lesiones cardíacas severas. Hasta el momento hay solo algunos pocos casos publicados en neonatos menores de 30 días, en su mayoría con presentación atípica de difícil diagnóstico y cardiopatías severas (12-14).

La incidencia anual varía en nuestra serie siendo un mayor número de casos en los últimos años. Probablemente relacionado a una mayor sospecha de la enfermedad.

La incidencia estacional varía de acuerdo al hemisferio estudiado (6,7). En nuestros pacientes, si bien no encontramos un predominio estacional se observa que la mayoría de los casos anuales ingresan en la misma época del año.

Nuestros casos correspondieron en un 64 % a formas completas de la enfermedad a diferencia de lo que señalan otros autores (6,7-15).

Observamos que los niños fueron derivados en forma tardía por cuadros febriles no resueltos. No recibieron gammaglobulina o lo hicieron después del décimo día de evolución. Esta tendencia se revierte en los últimos años.

El diagnóstico es esencialmente clínico en nuestra serie el rash, junto con los cambios orales fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes. La presencia de una zona roja en el área de la colocación de la vacuna BCG descrita como característica por algunos autores (16), solo se observó en 2 pacientes. Pero es probable que este dato no se halle registrado en la historia clínica.

La adenitis cervical fue el criterio menos frecuente. Pero hubo 3 pacientes que debutaron con fiebre y adenitis cervical con diagnóstico diferencial de adenitis cervical supurada al inicio de la enfermedad como lo mencionan otras publicaciones (17,18).

Tanto la piuria abacteriana como la irritabilidad y el aumento de las enzimas hepáticas fueron hallazgos frecuentes. En mucho de ellos se sospechó al inicio infección urinaria. En otro caso se realizó la punción lumbar por la fiebre e irritabilidad persistente.

Un solo paciente debutó con cuadro de hepatitis colestásica. Observándose el hidrops vesicular en la ecografía abdominal.

El laboratorio mostró al igual que otras series (3) los característicos parámetros de inflamación sistémicas que variaban de acuerdo a los días de evolución de la enfermedad y la persistencia de la fiebre. La leucocitosis, la anemia, la velocidad de eritrosedimentación globular aumentada se vio al inicio y la trombocitosis se hizo más marcada en las semanas siguientes. Llegando a cifras de más de un millón de plaquetas. Pero estos datos no tuvieron significancia estadísticas para los pacientes con o sin afección coronaria.

Un 5,2% tuvieron afección coronaria. Las lesiones coronarias de esta serie, descritas en un trabajo anterior (19), correspondieron en su mayoría a lesiones menores como la ectasia coronaria y en 3 varones se hallaron lesiones mayores como el aneurisma gigante, la estenosis con aneurismas múltiples de ambas coronarias y el hallazgo de un trombo coronario en la evolución. Lo que remarca la importancia del control con ecocardiograma durante el seguimiento de estos pacientes (19).

La mayoría de los casos respondieron a la primera dosis de gammaglobulina endovenosa. Solo en 3 pacientes reapareció la fiebre y necesitaron una segunda dosis de gammaglobulina par el control de la fiebre. No hubo casos de EK refractaria.

En nuestra población la duración de la fiebre y el retardo en la aplicación de la gammaglobulina se asoció con mayor riesgo de lesión coronaria.

Este trabajo fue útil para conocer las características de la enfermedad en nuestro medio. Alertar a los pediatras sobre el compromiso coronario. El cual se presentó en su mayoría en niños menores vinculados a la duración de la fiebre y al retardo en la aplicación del tratamiento adecuado. Pero tiene sus limitaciones al ser retrospectivo, con un bajo número de casos y por el número de variables analizadas.

Recomendamos al médico mantener un alto índice de sospecha de esta enfermedad particularmente en los niños menores y considerar siempre el riesgo coronario.

CONCLUSIÓN

Las características clínicas y analíticas no difieren a lo ya publicado. Mayor porcentaje de formas completas de la enfermedad.

En nuestra serie tuvimos alto índice de lesiones coronarias en paciente menores con períodos de fiebre prolongado y retraso del diagnóstico y tratamiento.

La mayoría de las lesiones coronarias fueron menores y las mayores correspondieron a aneurismas múltiples, gigante persistente y trombo coronario.

Agradecimientos

Agradezco a Hugo Casafú y a la Licenciada Elena Carrera del Departamento de Matemáticas de la UNL Santa Fe por su colaboración en el análisis de los datos estadísticos.

A los cardiólogos Doctores Inés Martínez y Francisco González por su participación en la valoración cardiológica de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile febrile mucocutaneous lymph node syndrome prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974;54:271-6.
2. Anderson MS, Todd JK, Glodé MP. Delayed diagnosis of Kawasaki Syndrome: an analysis of the problem. *Pediatrics* 2005;115:428-433.
3. Rowley A. The Complexities of the Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29:525-37.
4. Royle J, Burgner D, Curtis N. The diagnosis and management of Kawasaki disease. *JPediatr Child Health* 2005;41:87-93.
5. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr. Jpn* 1991;33:805-10.
6. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *JEpidemiol.* 2012;22(3):216-21.
7. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States *J Epidemiol.* 2012;22(2):79-85.
8. Melonari P, Abate H, López LL *et al.* Multicenter Kawasaki Disease Study In Children of Argentina. *American Heart Association IKDS.* Hawaii. February 3;2015 (abstract 015).
9. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Comité on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young American Heart Association *Pediatrics* 2004;114:1708-33.
10. Katsicas M, Battagliotti C, Russo R. Vasculitis en el niño. En: Battagliotti CA, Berbotto G, Kilstein J, Pons-Estel B. *Vasculitis Sistémicas.* Toma de decisiones. Buenos Aires Corpus Editora 2013;311-329.
11. Cuttica R. Enfermedad de Kawasaki. En: Battagliotti CA, Berbotto G, Kilstein J, Pons-Estel B. *Vasculitis Sistémicas.* Toma de decisiones. Buenos Aires Corpus Editora 2013;112-119.
12. Moruno Tirado A, Grueso Montero J, Macías Díaz C, Zamarrigo Zubizarreta C, Santos de Soto J. Enfermedad de Kawasaki neonatal grave. *An Paediatr (Barc).* 2007;67:401-2.
13. Stanley TV, Grimwood K. Classical Kawasaki disease in a neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ed.* 2002;86:35-36.
14. Rosenfeld EA, Corydon KE, Shulman ST. Kawasaki disease in infants less than one year of age. *J Pediatr.* 1995;126:524-9.
15. Wilder M, Palinkas L, Kao A, Bastian J, Turner C, Burns J. Delayed diagnosis by physicians contributes to the development of coronary artery aneurysms in children with Kawasaki Syndrome. *The Pediatr Infect. Dis J* 2007;26:256-260.
16. Lai CC, Lee PC, Wang CC *et al.* Reaction at the bacillus Calmette-Guérin inoculation site in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Neonatol.* 2013;54(1):43-8.
17. Kanegaye JT, Van Cott E, Tremoulet AH, *et al.* Lymph-node-first presentation of Kawasaki disease compared with bacterial cervical adenitis and typical Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2013;162(6):1259-63.
18. Stamos JK, Corydon K, Donaldson J, *et al.* Lymphadenitis as the dominant manifestation of Kawasaki disease. *Pediatrics.* 1994 Mar;93(3):525-8.
19. Battagliotti C, Karakachoff M, González F, Martínez I. Afección coronaria en niños con enfermedad de Kawasaki. *Rev Arg Reumatol.* 2013; 24(3):8-12.

Naturaleza: Casos clínicos y revisión
Enfermedad autoinmune: Enfermedades relacionadas a IgG4

Área: Fisiopatología, diagnóstico, diagnósticos diferenciales y terapéutica
Recibido 19/10/2016 - **Aceptado** 24/10/2016

Enfermedad por IgG4: evaluación de cuatro casos clínicos y revisión de los tratamientos disponibles

IgG4-Related Disease: four clinical cases and review of available treatments

Marina García Carrasco, Ramiro Gómez, Nicolás Pérez, Mercedes Piovesán, Gustavo Nasswetter.

Resumen

La enfermedad relacionada a IgG4 (IgG4-RD) es una patología reconocida como una condición sistémica en 2003. El primer vínculo entre la autoinmunidad pancreática, las concentraciones séricas elevadas de IgG4 y el aumento en el número de células plasmáticas IgG4+ en el tejido pancreático se describió sólo 2 años antes. Desde entonces, muchas enfermedades que durante largo tiempo han sido clasificadas como órgano-específicas se consideran dentro del espectro de las IgG4-RD. Prácticamente cualquier órgano puede ser afectado, teniendo una característica patológica clave común a todas que consiste en un denso infiltrado linfoplasmocitario y de células plasmáticas IgG4 positivas, fibrosis estoriforme y a menudo una concentración sérica elevada de IgG4. Si bien se observó una buena respuesta clínica al tratamiento con esteroides, puede ser necesaria la terapia con inmunosupresores o la inmunoterapia contra células B.

Palabras claves: enfermedades relacionadas a IgG4, pancreatitis autoinmune, aortitis, enfermedad de Mikulicz, síndrome de Sjogren, Rituximab

Abstract

Immunoglobulin G4 (IgG4)-related disease (IgG4-RD) is a recognised condition as a systemic disease in 2003. The first link between autoimmunity affecting the pancreas, elevated serum IgG4 concentrations and large numbers of IgG4- positive plasma cells in pancreatic tissue was described only 2 years earlier. Since then, many diseases that have long been viewed organ-specific are now considered within the spectrum of IgG4-RD. Practically any organ can be affected, having in common a key pathological feature consisting in dense lymphocyte and plasma cell infiltrate rich in IgG4-positive plasma cells, storiform fibrosis and often an elevated serum IgG4 concentration. While good clinical response to steroid therapy is observed, immune-suppressive or B-cell depleting therapy can be required.

Keywords: IgG4-related disease Autoimmune pancreatitis, Aortitis Mikulicz disease, Sjogren disease, Rituximab.

Marina García Carrasco
marinagarciacarrasco@hotmail.com

Ramiro Gómez
ramiroadriangomez@gmail.com

Nicolás Pérez
nico_perez82@yahoo.com.ar

Angela Gallardo
anggall2009@hotmail.com

Mercedes Piovesán
merpiovesan@hotmail.com

Gustavo Nasswetter
gusnasswet@yahoo.com.ar

División de Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina

Los autores manifiestan no poseer conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:
Marina García Carrasco.
Av. Córdoba 2351.

C1120AAR CABA Argentina.
marinagarciacarrasco@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las IgG4-RD se caracterizan por presentar lesiones inflamatorias pseudotumorales, por infiltrados linfoplasmocitarios de células IgG4+ y elevación sérica de IgG4.

Si bien la presentación en forma de hipertrofia de glándulas salivales y parotídeas (Enfermedad de Mikulicz) es paradigmática

en las IgG4-RD, dentro de las enfermedades reumatológicas el síndrome de Sjögren (SS) es una entidad a descartar, aunque ésta última no suele producir tanto compromiso estructural de las glándulas en cuanto a hipertrofia, principalmente a nivel lagrimal. A comparación de las IgG4-RD, el SS presenta un cuadro de sequedad de mucosas clara, puede haber

adenopatías y compromiso intersticial pulmonar (el patrón más común de afección es NSIP). Suele cursar con FR(+) e hipergammaglobulinemia, FAN+ en el 90 % y anti Ro, anti La (SSB-SSA) positivos en el 50 % de los casos y no tiene buena respuesta a los esteroides (1-5).

El diagnóstico suele ser de exclusión ante enfermedades más comunes, tales como las infecciosas (virales, bacterianas, micobacterias y fúngicas) y neoplásicas (linfoma) (6).

Su reconocimiento ha aumentado debido a las características clínicas distintivas y criterios de clasificación:

- ✍ Disfunción de uno o más órganos.
- ✍ Evidencia imagenológica de afección por IgG4 RD (ej. pseudotumores, pancreatitis autoinmune, neumonitis intersticial).
- ✍ Niveles séricos de IgG4 \geq 135 mg/dl.
- ✍ Anatomía patológica: infiltración linfoplasmocitaria, fibrosis estoriforme, flebitis obliterativa, eosinofilia, inmunohistoquímica IgG4 + (\geq 10 células IgG4+ en campo de alto poder y/o relación de células IgG4+/IgG+ > 40 %).

Todos éstos con sensibilidad del 92 % y especificidad del 88-95 %.(6)

A continuación se presentan cuatro casos clínicos y se realiza una revisión de los tratamientos disponibles.

Caso 1

Mujer de 57 años internada por proptosis, epífora, tos y sibilancias. Presenta masa retroorbitaria bilateral, adenopatías e hipertrofia glandular de 8 meses de evolución. Fue evaluada en otros centros asistenciales, donde recibió tratamiento con glucocorticoides (meprednisona 120 mg) durante dos semanas de tratamiento con disminución rápida de la dosis y mejoría sintomática pero recidiva al suspenderlos.

Se realizó:

TAC órbita (23/09/2015)

Proptosis ambos ojos. Engrosamiento rectos laterales bilateralmente, resto de músculos de la órbita normales. Grasa retroorbitaria normal. Porción ósea de la órbita normal. Incidentalmente se observa ocupación de seno maxilar izquierdo, celdillas etmoidales y seno frontal derecho.

TAC tórax sin contraste (01/10/15)

Imágenes ganglionares adenomegálicas mediastinales e hiliares. Sin derrame pleural o pericárdico. Tractos densos secuelares en ambos vértices. Discreta alteración de parénquima pulmonar bilateral con engrosamiento de septos subpleurales e interlobares asociadas a pequeñas imágenes nodulillares peribroncovasculares. Se observa engrosamiento paredes bronquiales y vidrio esmerilado peribronquial

que predomina en campos medios e inferiores. Granuloma calcificado secuelar inferior derecho.

Se objetivan xerostomía, proptosis y epífora. Niega fiebre, artritis, síntomas constitucionales, alopecia, lesiones cutáneas (específicamente niega eritema nodoso), Raynaud, úlceras orales o genitales. Al examen físico presenta adenopatías axilares bilaterales, submaxilares (duro pretreas, móviles, no adheridas a planos profundos) y supraclavicular izquierda. Aumento parotideo no doloroso y aumento del tamaño de la glándula lagrimal de forma bilateral.

En el laboratorio se observó VSG 90 mm/h, PCR 1,5 ng/ml (x3), LDH 555 U/l, hipergammaglobulinemia policlonal de 2,55 g/dl. FR(+) (36) y ATPO(+).

Nueva TAC de tórax (13/11/15)

Múltiples imágenes ganglionares en rango adenomegálico en axila y mediastino. Parénquima pulmonar: vidrio esmerilado difuso bilateral, con imágenes de "árbol en brote", aumento de septos y tabiques inter e intralobulillares, bronquiectasias y tractos densos pleuroparenquimatosos de predominio basal.

Frente a estos hallazgos se descarta en primera instancia patología linfoproliferativa a través de biopsia escisional de alguno de los ganglios accesibles.

Se realiza dosaje de IgG4 sérica con resultado normal. Biopsia de glándula lagrimal con tinción para IgG4+. Mejora con meprednisona 20 mg/día.

Caso 2

Hombre de 51 años de edad con antecedentes de hipertiroidismo por lo cuál recibe tratamiento con l131 y desarrolla secundariamente hipotiroidismo en tratamiento con 150 mcg de levotiroxina.

Inicia con ictericia y dolor abdominal. Se constata síndrome coledociano por lo cual se realiza CPRE con colocación de *stent*. El paciente desarrolla durante la evolución con colangitis por lo cual se realiza Colangio-RNM que evidencia aumento de tamaño de cabeza de páncreas y ecoendoscopia que muestra una masa de 40 mm, heterogénea y bordes irregulares con dilatación de Wirsung y colédoco.

Biopsia pancreática

Pancreatitis crónica. Hiperplasia folicular reactiva en ganglios linfáticos y fibrosis hepática. Diagnóstico: pancreatitis autoinmune.

Evoluciona con deterioro de la función renal: creatinina 1.68, proteinuria de 24 hs: 1.4 g. SU: vestigios de proteinuria, 15 a 20 GR/cpo con 50 % de dismórficos y acantocitos. Se realiza Biopsia renal: nefritis intersticial crónica activa,

atrofia tubular y fibrosis intersticial en el 40 % de la muestra. Inmunofluorescencia IgG/IgA/IgM, C3, C4 y fibrinógeno negativas.

En laboratorio se evidencia: hipergammaglobulinemia policlonal: 4,8. Inmunofijación: Kappa/Lambda policlonal. Dosaje de IgG4 sérica: 0,32 g/l en rango normal. C3: 38, C4: 7, FAN: negativo.

El paciente presenta además aumento de tamaño de glándulas parótidas, submaxilares y lagrimales. ME: infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario.

Tc órbita

Sin alteración del espacio intra y extra conal en ambas órbitas. No presenta alteraciones óseas en cavidades orbitarias, globos oculares normales, imagen pseudoquistica en ambos senos maxilares y ocupación de conducto auditivo externo.

RNM de macizo facial

Parótidas y submaxilares con aumento difuso de tamaño e imagen polipoideoquistica en ambos senos maxilares.

RNM de cuello

No adenopatías, planos laríngeos sin alteraciones. Tiroides sin alteraciones.

Se recibe resultado de marcación de biopsia renal para IgG4: positiva

Se inicia tratamiento con meprednisona 60 mg/día debido a la nefritis intersticial, pancreatitis autoinmune con disminución lenta de la dosis. Presentó excelente respuesta al tratamiento en cuanto a la mejoría en la función renal: creatinina: 0.9, proteinuria 24 hs: 0.9 mg. Mejorando además la tumefacción parotídea y el exoftalmos. Se agrega metotrexate 15 mg/semana más ácido fólico 5 mg/semana como ahorrador de corticoides.

Caso 3

Paciente de sexo femenino de 42 años, que inicia en 2004 con tumefacción bilateral de glándulas salivales submaxilares.

Se realizan:

Biopsia de mucosa yugal 2004

Epitelio pavimentoso con paraqueratosis y ligera acantosis. Corion: infiltrado inflamatorio mononuclear y vaso congestión con paraqueratosis. Se identifican además acinos mucosos y ductos correspondientes a glándula salival menor. Paraqueratosis.

Biopsia de Glándulas Salivales 2005

Resección de glándula submaxilar izquierda: Parénquima con áreas de fibrosis y denso infiltrado linfoplasmocita-

rio en periferia de áreas de fibrosis. Tejido linfoide denso con centros germinativos activos. Algunos acinos preservados pero la mayoría comprometidos. Sialoadenitis crónica esclerosante. Tumor de Kuttner. Ganglios linfáticos: normales.

Tc de macizo craneofacial con contraste endovenoso 2006

Velamiento difuso de la luz de senos paranasales y fosas nasales por material inflamatorio. Ambos senos maxilares con áreas hiperdensas que pueden corresponder a desecamiento de secreciones y/o proceso micótico sobreagregado. Marcada hipertrofia de glándulas lagrimales. Conclusión: hallazgos compatibles con poliposis rinosinusal.

Resección de glándula submaxilar derecha y ganglio 2006

Extenso infiltrado inflamatorio esclerosante y gruesos tabiques de tejido conectivo con proliferación fibroblástica colagenizada. Entre los mismos se halla un infiltrado inflamatorio crónico que adopta forma de acúmulos de linfocitos y plasmocitos. Se identifican conductos salivales remanentes y pérdida de acinos. Ganglio submaxilar: hiperplasia folicular linfoide. Diagnóstico: sialoadenitis crónica esclerosante. No se realiza tinción para IgG4.

RMI de órbitas 2006

Aumento de tamaño de glándulas lagrimales que improntan sobre músculos extrínsecos de la órbita adyacente y sobre ambos globos oculares provocando proptosis. Pansinusopatía.

Seguidamente inicia con exoftalmos y tumefacción de glándulas lagrimales bilaterales:

Biopsia de glándulas lagrimales 2009

Tejido fibroadiposo ricamente vascularizado con marcada congestión angiomatica. Infiltrado inflamatorio intersticial. El material remitido no incluye glándula lagrimal.

Ecografía abdominal 2010

Hígado, páncreas, bazo y riñones s/p.

2010: Hto: 41,2 %, Hb: 13,1, GB: 7.200 (N: 48 %, Ly: 33%, Eos: 10,8 %); enzima convertidora de angiotensina (ECA): 13,9 (normal).

Seguimiento durante estos años con oftalmología y otorrinolaringología. Recibió tratamiento con corticoide (CTC) intraorbitario con buena respuesta.

Consulta a reumatología 2011. Exoftalmos, proptosis, parotidomegalia bilateral. No refiere SICCA. Adenomegalias submandibulares y laterocervicales, no dolorosas.

Tc de macizo craneofacial 2011

Ocupación de celdas etmoidales con obturación ostium-fundibular bilateral. Mínimo engrosamiento mucoso marginal a nivel del piso de ambos antros maxilares.

Ecografía parotídea 2011

Glándula de contornos lisos con parótida derecha mayor tamaño que la izquierda con imágenes focales hipo/anecoicas no mayores a 10 mm de aspecto inflamatorio crónico. Ganglios carotídeos y submaxilares no mayores a 20 mm.

Laboratorio 2011: FR: 48,3, C3: 60 (90-180), C4: 2 (10-40), IgG: 1.860 (800-1.700)), IgA: 146 (90-500), IgM: 59 (60-250), IgE: 668 (1-100), GB: 6.800 (5.9% Eos), VSG: 30

10/2011: hipergammaglobulinemia policlonal: 1,97 (0.75-1.60), PT: 7.42, FAN 1/40 (-), CCP: (-), CHT: 129, C3: 47 (90-180), C4: 2 (10-40), La (-), Ro: (-), RNP: (-), DNA (-), SM: (-), VSG: 12, PCR: <0,6, HBV:(-), B2GPI: IgG e IgM normales, anti cardiolipinas: IgG e IgM normales, crioglobulinas (-), capacidad de saturación de transferrina: 303 (normal), Fe: 84, ferritina: 12,6 (normal), ANCA (-), proteinasa 3 (-), mieloperoxidasa (-), microalbuminuria: 4,6 (normal), proteinuria de 24 hs: 0,05 g 24 hs.

Se solicita nueva evaluación oftalmológica para toma de biopsia e inmunohistoquímica de masa orbitaria, dosaje de IgG4 sérico. RMI de órbitas y Tc de macizo craneofacial y cuello con cte. Tc de tórax/abdomen y pelvis.

Vuelve a la consulta en 08/2012, no realiza evaluación oftalmológica para toma de biopsia e inmunohistoquímica de masa orbitaria. No realiza dosaje de IgG4 sérico.

RMI de órbita (07/2012)

Hipertrofia de glándulas lagrimales de señal homogénea con mínimo realce poscontraste compatible con síndrome de Mikulicz. Desplazan ambos globos oculares y musculatura extraocular externa y superior.

Tc de senos paranasales y cuello con contraste (07/2012)

Engrosamiento de mucosa concéntrica de ambos antros maxilares con compromiso ostio-infundibular. Ocupación parcial de celdillas etmoidales y senos esfenoidales. Hipertrofia mucosa bilateral de cornetes inferiores. No adenopatías. Tiroides de contenido homogéneo.

Tc de tórax, abdomen y pelvis con contraste ev

Se observan ganglios mediastinales, paratraqueales de 10 mm. Axilas libres de adenomegalias. Parénquima pulmonar sin lesiones. Ganglios retroperitoneales lumboaórticos en rango no adenomegálicos. No adenomegalias inguinocrurales, ni ilíacas. Páncreas/suprarrenales/riñones, VB/hígado, bazo s/p. Pericardio y pleura: s/p.

Se indica tratamiento con corticoides 0,5 mg/k y descenso progresivo. Respuesta excelente pero se pierde de la consulta.

Regresa en 08/2013, nuevamente con tumefacción parotídea y proptosis ocular.

RMI de órbitas y macizo craneofacial con gadolinio 09/2013

Aumenta de tamaño de ambas glándulas parótidas que se presentan en su interior con señal hipointensa en T1 e isointensa en T2 que afectan tanto a lóbulo superficial como profundo pero a predominio del lóbulo superior. Músculos pterigoideos sin alteraciones. Leve signos de hipertrofia de adenoides. Signos de engrosamiento de la mucosa que tapiza ambos senos maxilares, fosas nasales y celdillas. Sinusopatía frontal derecha.

Órbitas

Con ubicación extraconal comprometiendo el sector externo superior se observa imagen de contornos lobulados que se presentan con señal isointensa ponderada para T1 y tenuemente hiperintensa en T2. Realza con contraste paramagnético y provoca desplazamiento hacia debajo de músculo recto superior y hacia adentro de recto externo. Hay afectación de la grasa intraconal. NO de calibre y señal conservada. No se puede identificar glándulas lagrimales por lo que no se descarta su compromiso. Ausencia de glándulas submaxilares de acuerdo a antecedente quirúrgico. Imágenes adenomegálicas que afectan a toda la cadena yugulocarotídea y espinales profundas.

ID

Las imágenes observadas en relación a ambas órbitas y glándulas parotídeas podrían estar en relación a enfermedad de Mikulicz.

Tc de cuello/tórax y abdomen (07/2013)

Imágenes ganglionares algunos de tamaño en límite máximo normal (10 mm) en ambas cadenas yugulocarotídeas, región submaxilar y supraclavicular derecha (en ésta última se aprecia una de 9 mm de diámetro).Tórax: ambos conos axilares libres de adenomegalias. A nivel de mediastino no se reconocen conglomerados macroadenopáticos. Silueta cardíaca y grandes vasos de aspecto conservado. No derrame pleural ni pericárdico. Parénquima pulmonar normal. Abdomen con contraste oral y ev: hígado, VB, páncreas, bazo s/p. Aorta de calibre conservado. No se visualizan adenomegalias retroperitoneales. Imágenes ganglionares no en rango adenomegálico lateroaórticas. Riñones y vejiga s/p. Quiste anexial derecho de 11 mm. Fosas isquioresctales libres.

Ecografía de cuello (07/2013)

Tiroides difusamente heterogéneas de bordes irregulares sin visualizarse imágenes focales. Como hallazgo se visualizan múltiples imágenes ganglionares en ambas regiones submaxilares y yugulocarotídeas, levemente aumentadas de tamaño, el de mayor tamaño en región mandibular derecha de 31 x 8,5 mm. Aumento de tamaño parotídeo y ecoestructura heterogénea a expensas de múltiples imágenes nodulares sólidas hiperecoicas mal definidas bilaterales.

Lab. 07/2016: C3: 58,5 mg/dl, C4: <1,4 mg/dl, FAN 1/80 mo-teado, Ro (-), La (-), SM (-) RNP (-).

08/2016: dosaje de IgG4: 36,5 g/L (IgG4: 0,08 – 1,40 g/L)

Queda pendiente nueva biopsia e inmunohistoquímica IgG4.

10/2015: Se indica nuevamente tratamiento con corticoides vo 0,5 mg/día durante 30 días y disminución progresiva de la dosis hasta 4 mg/día con excelente evolución y mejoría de la tumefacción de ambas parótidas y exoftalmos. Se agrega MTX 15 mg/semana como ahorrador de CTC más ácido fólico.

Ultimo control (09/2016)

Sin corticoides y con MTX 15/semana presenta recaída de la tumefacción parotídea y ocular. Se decide iniciar con anti CD20.

ID

Probable enfermedad por depósito de IgG4 (antigua enfermedad de Mikulicz): compromiso pseudotumoral de orbitas, glándulas lagrimales, submaxilares y parotídeas. Adenomegalias generalizadas. Patrón histopatológico compatible con sialoadenitis crónica esclerosante, tumor de Kuttner. Dosaje sérico de IgG4 aumentado. Hipocomplementemia. FR+. No se realiza confirmación con inmunohistoquímica para marcación de los linfocitos IgG4+.

Caso 4

Paciente de sexo femenino de 53 años que consulta por presentar tumoración submaxilar dura al tacto, no desplazable, asociado a parotidomegalia bilateral de un año de evolución. Refiere xeroftalmía, xerostomía, artralgias de pequeñas y grandes articulaciones, pérdida de peso (10 kg en 4 meses), sudoración nocturna y alopecia. Se interna para estudios en nuestro hospital. En el laboratorio de ingreso se constata eosinofilia (1,600/mm³), VSG 74 mm/h, PCR 1,4 mg/dL (normal <0,5 mg/dL), proteinograma electroforético con hipergammaglobulinemia policlonal = 1,86 g/dL, IgG 1762 mg/dL (normal <1,600 mg/dL), IgE 634 mg/dL (normal <100 mg/dL). FAN moteado con título 1/80, anticuerpo anti Ro +, anti La -, anti DNA -, factor reumatoideo: 437 UI/ml (VN h/14), hipocomplementemia a expensas de CH50 y C4. Serología para hepatitis virales, HIV, EBV y VDRL negativas. PPD 0 mm, coproparasitológico y hemocultivos negativos. Se realiza BUT (*break up time*), test de Schirmer y de fluoresceína compatibles con ojo seco.

TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste

Aumento de tamaño de ambas parótidas, submaxilares y lagrimales; adenomegalias en cadenas laterocervicales, la mayor de 30 x 18 mm; tejido de densidad de partes blandas rodeando la aorta proximal y conglomerado adenopático yuxtaaórtico supra e infrarrenal.

Se realiza submaxilectomía derecha con evidencia de alteración de la arquitectura lobular con marcada alteración a expensas de fibrosis y denso infiltrado inflamatorio cons-

tituido por linfocitos, plasmocitos y eosinófilos, disminución del número de acinos y fibrosis periducta, con positividad para IgG4 en todas las células plasmáticas de la muestra, superior al 30%. Biopsia de ganglio yugular derecho: hiperplasia folicular linfoide, con citometría de flujo normal. Dosaje de IgG4 en plasma elevados. Debido a la presencia en nuestra paciente de dacrioadenitis, sialoadenitis, parotiditis, linfadenitis y fibrosis periaórtica retroperitoneal con demostración histológica de depósito tisular de IgG4 podemos afirmar el diagnóstico de IgG4 RD.

Se realiza RMN de abdomen con contraste Tejido que rodea a la aorta con señal intermedia en T1, levemente hipointensa en T2, que refuerza con contraste compatible con fibrosis periaórtica retroperitoneal. Se inicia metilprednisolona vía oral 1 mg/kg/día con mejoría a las 4 semana del cuadro clínico, tamaño glandular y adenomegalias.

Considerando el diagnostico se inicia corticoterapia con favorable respuesta a las 4 semanas. Actualmente la paciente se encuentra clínicamente estable, con dosis de mantenimiento de 8 mg de meprednisona y se le agregó azatioprina 2,5 mg/kg/día como ahorrador de corticoides.

DISCUSIÓN

Presentamos estos cuatro casos de IgG4 RD debido a la baja frecuencia de las mismas, a la heterogeneidad con que suelen manifestarse siendo en muchos casos de seguimiento multidisciplinario y a la importancia de realizar todos los diagnósticos diferenciales desde el punto de vista reumatológico como ser el descarte de enfermedades linfoproliferativas, sarcoidosis y fundamentalmente de síndrome de Sjögren, patología con la cuál comparte varias manifestaciones clínicas y de laboratorio (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas diferenciales entre la enfermedad de Mikulicz y el síndrome de Sjögren

	Desde 50s a 60s	Desde 40s a 50s
Edad de inicio	Desde 50s a 60s	Desde 40s a 50s
Relación H:M	1:3	1:20
Tumefacción glandular	Persistente	Recurrente
Queratoconjuntivitis sicca	Ausente a leve	Moderado a severo
Disminución de la secreción salival	Ausente a leve	Moderado a severo
Respuesta a esteroides	Rápida o excelente	Respuesta parcial o nula
IgG sérica	Normal a muy elevada	Normal a elevada
IgG4 sérica	Muy elevada	Normal a elevada leve
FAN	Predominante negativo	Positivo
Anti SS-A/SS-B	Negativo	Positivo (70 %/30 %)
Biopsia glándula	Infiltración plasmocitos IgG4++++	No detección de células IgG4+. Apoptosis de cel acinares y ductales

Las IgG4 RD son entidades fibroinflamatorias e inmunome-diadas caracterizadas por la afección multiorgánica con la formación de pseudotumores que provocan lesión tisular y daño orgánico subsiguiente. Se distinguen por presentar:

- ✍ Infiltrados linfoplasmocitarios ricos células plasmáticas IgG4+
- ✍ Fibrosis estoriforme
- ✍ Elevación de niveles plasmáticos de IgG4
- ✍ Sincrónicas o metacrónicas y pueden estar en ausencia de AIP (pancreatitis autoinmune).
- ✍ Respuesta espectacular al tratamiento con esteroides (1,2,4).

Descrita por primera vez por Sarles y colaboradores en 1961 en pacientes que padecían pancreatitis e hipergammaglobulinemia. Hammano y colaboradores en 2001 y más tarde Kamisawa y colaboradores en 2003, enfatizan y sellan la naturaleza sistémica del proceso y su relación con la IgG4 (7-11).

Las IgG4 RD pueden afectar: vía biliar, glándulas salivales, tejido orbitario (gl. lagrimales, músculos extraoculares, espacio retrobulbar), riñones, pulmones, ganglios linfáticos, meninges, aorta, tejido mamario, próstata, gl tiroides, pericardio, retroperitoneo y piel (12).

En cuanto a la epidemiología la prevalencia estimada de AIP es de 0,8/100.000 y la Incidencia de 0,28-1.08/100.000 (336-1.300 nuevos Dx/año, siendo más frecuente en el sexo masculino (excepto compromiso de cabeza y cuello) y en individuos en la 6ta década de la vida.

Ciertas entidades antes “aisladas” actualmente han sido comprendidas dentro del espectro de las IgG4 RD: (4)

- ✍ Enfermedad de Mikulicz.
- ✍ Tumor de Küttner.
- ✍ Tiroiditis de Riedel.
- ✍ Fibrosis angiocéntrica eosinofílica.
- ✍ Fibroesclerosis multifocal.
- ✍ Pancreatitis esclerosante linfoplasmocitaria/pancreatitis autoinmune.
- ✍ Pseudotumor inflamatorio.
- ✍ Mediastinitis fibrosante.
- ✍ Mesenteritis esclerosante.
- ✍ Fibrosis retroperitoneal (enfermedad de Ormond).
- ✍ Periaortitis/periarteritis.
- ✍ Aneurisma aórtico inflamatorio.
- ✍ Pseudolinfoma cutáneo.
- ✍ Paquimeningitis hipertrófica idiopática.
- ✍ Nefritis tubulointerstitial idiopática.
- ✍ Nefritis tubulointerstitial hipocomplementémica idiopática con depósitos tubulointersticiales extensos.
- ✍ Fibrosis cervical idiopática.

Stone y colaboradores han propuesto unificar la nomenclatura de todas estas afecciones según el órgano, sistema o tejido comprometido por ejemplo:

- ✍ Pancreatitis Al tipo I o PAI tipo I como pancreatitis relacionada a IgG4
- ✍ Sialoadenitis esclerosante crónica o tumor de Küttner (gl submaxilares) como Sialoadenitis relacionada a IgG4(13).

Histopatológicamente se caracteriza por la triada:

- ✍ Infiltrado linfoplasmocitario denso.
- ✍ Fibrosis estoriforme.
- ✍ Obliteración venular (14) (Tabla 2).

Tabla 2. Diferentes hallazgos histopatológicos según tejido afectado (14)

	Inflamación	Fibrosis	Flebitis	Otros
Glándulas lagrimales	No característica	Fibrosis estoriforme típica no común. Más frecuente fibrosis colágena	A veces falta flebitis obliterativa	
Glándulas salivales	Frecuente asociación con formaciones linfoides foliculares típicas	Fibrosis estoriforme rara en parótidas y gl salivales menores	A veces falta flebitis obliterativa	
Riñón	No característica	No característica	Flebitis obliterativa es menos común (biopsia PAAF)	
Pulmón	Pequeños agregados de neutrófilos pueden estar presentes en los espacios alveolares o dentro de los infiltrados inflamatorios	Algunas veces falta fibrosis estoriforme (lesiones no sólidas: neumonía intersticial)	No característica	Artritis boliterativa es frecuente (lesiones sólidas)

De las cuatro subclases de IgG, la IgG4 es la menos abundante (3-6 %), tiene bajo poder de unión a C1q, escasa afinidad ligar antígenos e incapacidad para activar el complemento. Presenta pobre unión a receptores Fc de baja afinidad (FCgRIIIa-FCgRIIIa) y 10 veces < afinidad para unión a receptor Fc de alta afinidad FcγRI (4).

Posee propiedades únicas:

- ✍ Incapacidad de unir NK vía Fc o células epiteliales de órganos comprometidos.
- ✍ No tiene gran potencial patogénico (pénfigo vulgar/foliaceo-desmogleína 1, fosfolipasa A2 tipo M Rc- podocitos glomerulonefritis membranosa idiopática, metaloproteínasa ADAMST13-PTT y proteína MuSK-miastenia).
- ✍ Enlaces disulfuros en regiones bisagras de cadenas pesadas → Permite reducción química.
- ✍ Recombinación al azar de cadenas pesadas entre dos IgG4.
- ✍ Anticuerpos asimétricos con 2 diferentes sitios de combinación de antígeno.
- ✍ Característica notable de IgG4: *half-antibody exchange reaction*.
- ✍ Las moléculas de IgG4 biespecíficas resultantes son incapaces de ligar antígeno, perdiendo así la capacidad de formar complejos inmunes (15).

TRATAMIENTO

La evidencia disponible no se desprende de trabajos randomizados controlados, solo de serie de casos, retrospectivos y consensos de expertos.

Los corticosteroides son el tratamiento principal debido a que son muy efectivos. Existen dos esquemas postulados por: el grupo Japonés: prednisona 0,6 mg/kg/día por 2-4 semanas y reducción 5 mg/sem por 3 a 6 meses. Mantener CTC por aproximadamente 3 años a 2,5-5 mg/día; el grupo de la Clínica Mayo: prednisona 40 mg/d por 4 semanas y descenso de dosis durante 12 semanas hasta suspender. Se sugiere continuar el tratamiento con ahorradores de CTC o terapia de mantenimiento: para lo cuál se dispone de inmunosupresores como azatioprina 2-2,5 mg/kg/día, micofenolato mofetil 750 mg/2 veces al día o metotrexate. Las recaídas se dan en el 25 a 50 % de los casos y la efectividad de los corticoides disminuye con la progresión de la fibrosis (ej. tiroiditis, fibrosis retroperitoneal) (4,16,17,19-22).

Rituximab ha ganado un interés especial en el manejo de esta patología en los últimos años:

- ✎ Ha probado ser efectivo.
- ✎ Dosis: 1g; repetir a los 14 días.
- ✎ Recaída a los 6 meses (recuperación LyB, ↑IgG4): otro ciclo de 1g cada 14 días.
- ✎ El nivel de respuesta depende de grado de fibrosis (cronicidad).
- ✎ PET-Tc → útil para definir recaídas.

En un trabajo prospectivo y abierto reportado el 77% de los 23 pacientes incluidos tratados con rituximab alcanzaron el *outcome* primario, el 47 % se encontró en remisión completa a los 6 meses y el 40 % continuó en remisión completa a los 12 meses de seguimiento. Solo 8 pacientes requirieron tratamiento con corticosteroides en algún momento del estudio y solo 3 continuaron con esteroides entre los 6 y 12 meses que duró el seguimiento. El riesgo de recaída estuvo asociado a la presencia de compromiso multiorgánico, de recaídas previas y de falla a la terapia con drogas modificadoras de la enfermedad (14,17-22).

Según el Consenso Internacional para el tratamiento de las IgG4 RD se debe tener en cuenta (% de acuerdo):

- ✎ El mejor y más adecuado abordaje al paciente: Interrogatorio, examen físico, laboratorio, estudios por imágenes apropiados. (96 %)
- ✎ Confirmación diagnóstico por biopsia: descartar procesos neoplásicos (94 %).
- ✎ Si la enfermedad está activa y sintomática se debe iniciar un tratamiento urgente. En otros casos de pacientes asintomáticos muchas veces también requieren inicio de tratamiento (87 %).

- ✎ Corticosteroides: son de primera línea para inducción de la remisión en pacientes con enfermedad activa, no tratada (excepto contraindicaciones para uso) (94 %).
- ✎ Tratamiento inducción: CTC solo/y agente inmunosupresor ahorrador de CTC (prednisona 30-40 mg/d por 2-4 semanas y descenso gradual: 10 mg cada 2 semanas; al llegar a 20 mg: descenso de 5 mg/2 semanas). Discontinuar CTC entre los 3-6 meses. (Japoneses: baja dosis mantenimiento > 3 años) (46 %).
- ✎ Luego de terapia de inducción considerar terapia de mantenimiento (prednisona 2,5-5 mg/día, azatioprina, micofenolato mofetil, metotrexate, ciclofosfamida o rituximab cada 6 meses) (94 %).
- ✎ El retratamiento está indicado en recaídas luego de una inducción exitosa.
- ✎ Considerar tratar con un agente inmunosupresor como terapia de mantenimiento luego de segunda inducción (81 %).
- ✎ Las elevaciones séricas de IgG4, IgE y el recuento de eosinófilos podrían predecir las recaídas en los pacientes tratados con rituximab (17,23).

Por último, el bortezomib se reserva para los casos refractarios y recurrentes. Se trata de agente anti neoplásico: Inhibidor reversible de proteosoma.

Bortezomib

Se sugiere su indicación en los casos de recurrencias:

- ✎ Bortezomib + dexametasona → 82-90 % respuesta en casos de reciente diagnóstico.
- ✎ Mayor eficacia combinado con agentes alquilantes (melfalán).
- ✎ Caso: pseudotumor orbitario e infiltrados pulmonares (lobectomía inferior derecha) → recaída a pesar de CTC + Cx.
- ✎ Regímenes *standard* con múltiples agentes:
 - ✎ Bortezomib 1,3 mg/m² ev en días: 1-4-8 y 11
 - ✎ Bortezomib 1,5 mg/m² una vez por semana + CFA 300 mg/m² los días 1-8-15 y 22 + prednisona o dexametasona (cerca de 100% de respuesta en MM y rango de respuesta completa pretrasplante de cerca de 50 % y 75 % postrasplante).
- ✎ Eficiente depleción de células plasmáticas.
- ✎ Potencial éxito en patologías con elevados niveles de células plasmáticas o autoinmunidad (24).

De nuestros pacientes 3 de 4 respondieron favorablemente al tratamiento con meprednisona en dosis inmunosupresoras seguidos por mantenimiento con metotrexate en dosis entre 15 a 20 mg/semana vo asociado a ácido fólico 5 mg/semana vo o azatioprina en dosis de 2,5 mg/kg peso/día. Solo una paciente presentó refractariedad a metotrexate en la cuál se postuló iniciar con rituximab.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abud-Mendoza, C Enfermedades relacionadas con IgG4 (IgG4-RD), con horizonte no limitado a la enfermedad de Mikulicz gG4. *Reumatol Clin*. 2013;9(3):133–135.
2. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;6:539–51.
3. Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006;16:335–40.
4. Guma M, Firestein GS. IgG4-related diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2012;26:425–438.
5. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Takahashi H, Imai K. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(2):227–34.
6. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Modern Rheumatology/the Japan Rheumatism Association* 2012;22:1–14.
7. Lamy J, Michotey G, Sarles JC, Bricot R. Apropos of 26 cases of chronic primary pancreatitis treated surgically. Present results. *Mem Acad Chir (Paris)* 1961;87:936–45.
8. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas--an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis*. 1961;6:688–98.
9. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *The New England Journal of Medicine* 2001;344:732–8.
10. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *The American Journal of Gastroenterology* 2003;98:2811–2.
11. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *Journal of Gastroenterology* 2003;38:982–4.
12. Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y, Yajima H, Ishigami K, Shimizu Y, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic disease and other diseases. *Mod Rheumatol* 2012;22:419.
13. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, et al. IgG4-Related disease: recommendations for the nomenclature of this condition and its individual organ systems manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3061–7.
14. Deshpande V. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern Pathology* 2012;25, 1181–1192.
15. Ajay N. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Current Opinion in Rheumatology* 2011;23:119–124.
16. Palazzo E, Palazzo C, Palazzo M. IgG4-related disease. *Joint Bone Spine* 2014;81(1):27–3.
17. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Stone JH et al; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1688–99.
18. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:57–66.
19. Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(6):806–17.
20. Ardila-Suarez O, et al. Enfermedad relacionada con IgG4: revisión concisa de la literatura. *Reumatol Clin*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.05.009>
21. Stone JH. IgG4-related disease: pathophysiology insights drive emerging treatment approaches. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(4 Suppl 98):66–8.
22. Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M, Stone JH. Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(26).
23. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Lu L, Deshpande V, Choi HK, Pillai S, Stone JH. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(6):1000–8.
24. Khan M. Treatment With Bortezomib of a Patient Having Hyper IgG4 Disease. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2010;10(3):217–219.

Naturaleza: Revisión **Área:** Inmunoendocrinología
Enfermedad autoinmune: hipertiroidismo autoinmune **Recibido** 17/10/2016 - **Aceptado** 21/11/2016

Hipertiroidismo autoinmune en niños y adolescentes

Autoimmune hyperthyroidism in childhood and adolescence

Viviana Herzovich¹, Noelia Dujovne¹, Natalia Gazek¹, Mercedes Maceiras².

¹**Viviana Herzovich**
herzovichviviana@yahoo.com.ar

¹**Noelia Dujovne**
noedujovne@hotmail.com

¹**Natalia Gazek**
Natalia.gzk@gmail.com

Servicio de Endocrinología,
Hospital Nacional de Pediatría
"Prof. Dr. J.P. Garrahan",
Buenos Aires, Argentina.

²**Merceders Maceiras**
mmaceiras1955@gmail.com
Bioquímica. Servicio de
Endocrinología. Hospital Nacional
de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan",
Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El hipertiroidismo autoinmune es una enfermedad severa y prolongada, con bajo porcentaje de remisión. La primera opción terapéutica es el metimazol el cual es paliativo, no curativo. La duración del tratamiento es controvertido y la aparición de efectos adversos a la medicación es aún a largo plazo. De no remitir, el tratamiento definitivo con radioyodo o cirugía deben ofrecerse según edad, características clínicas, beneficios y preferencias del paciente y su familia.

Palabras claves: hipertiroidismo autoinmune; niños; adolescentes.

Abstract

Autoimmune hyperthyroidism is a severe and prolonged illness, with low percentage of remission. The first therapeutic option is the metimazol which is palliative, not curative. The duration of treatment is controversial and the occurrence of adverse effects to medication is still long term. If remission is not achieved, definitive treatment with radioiodine or surgery should be offered according to age, clinical features, benefits and preferences of the patient and family.

Keywords: Autoimmune Hyperthyroidism; children; teenagers

Los autores manifiestan no poseer
conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Viviana Herzovich
Servicio de Endocrinología,
Hospital Nacional de Pediatría
"Prof. Dr. J.P. Garrahan",
Combate de los Pozos 1881
herzovichviviana@yahoo.com.ar

La enfermedad de Graves (EG) es la causa más común de hipertiroidismo en niños y adolescentes. Se trata de una patología de base autoinmune que tiene como causa etiopatogénica central la producción de anticuerpos (Acs) estimulantes contra el receptor de TSH (RTSH) sobre la glándula tiroides, causando el hipertiroidismo.

Otras causas de hipertiroidismo, como el nódulo caliente, bocio multinodular tóxico, la tiroiditis

aguda y subaguda, la ingestión de hormona tiroidea, pueden causar también hipertiroidismo, pero con menos frecuencia que la EG.

En niños, la incidencia reportada es 0,1 a 3/100.000 en países como Dinamarca (1), con una prevalencia de 1:10.000 en niños en Estados Unidos (1). Si bien es rara en menores de cinco años, algunos autores describen el inicio de la enfermedad desde edades tan tempranas como los tres a cuatro años (3), con

una frecuencia creciente entre los seis y diez años pero, generalmente, el 80% se presenta después de los diez años, afectando más a las mujeres (4).

Factores genéticos y ambientales juegan un rol en la patogenia de esta enfermedad, lo cual es reflejado por un incremento en la asociación con otras enfermedades autoinmunes, tanto en el paciente como en otros miembros de la familia (vitiligo, DBT tipo I, anemia perniciosa, miastenia, LES, AR (5-6).

Como toda condición autoinmune, la evolución de esta enfermedad puede fluctuar en su actividad, lo que podría explicar la remisión en pacientes que permanecen eutiroides luego de suspender el tratamiento con drogas antitiroideas (ADT). Sin embargo, desde hace más de veinte años, se ha comprobado que el tratamiento médico se acompaña de remisión más allá de la historia natural de la enfermedad, sugiriendo una directa acción inmunosupresora de los ADT, ya que una gran proporción de pacientes recae luego de suspender la medicación.

Más recientemente, otros autores sugieren que la remisión de la enfermedad estaría más relacionada con el eutiroidismo, al comparar similares tasas de curación por antitiroideos o cirugía. La razón por la que algunos pacientes persisten severamente hipertiroideos y no entran en remisión es porque existe un círculo vicioso donde el hipertiroidismo lleva a empeorar la aberración autoinmune, lo que genera más anticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb), empeorando éstos el hipertiroidismo. Se destaca así la importancia de mantener al paciente eutiroides (7).

Las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo incluyen: taquicardia, fatiga, dificultad para conciliar el sueño, nocturia, irritabilidad, ansiedad, pérdida de peso, incremento de la talla/velocidad de crecimiento, pobre desempeño escolar e irregularidades menstruales en niñas posmenárquicas. Una característica común a esta edad, a diferencia de los adultos, es el retraso en el diagnóstico.

Con respecto a la oftalmopatía, ocurre en menos del 50 % de los pacientes, y en general es leve y autolimitada (8). Por lo tanto, ante la sospecha de un paciente con hipertiroidismo, realizamos una exhaustiva historia clínica y examen físico completo, que comprende pulso, TA, frecuencia respiratoria, peso, glándula tiroides (tamaño, asimetría, modularidad, dolor), función cardiopulmonar, neuromuscular y signos oculares.

Para confirmar este diagnóstico, solicitamos un perfil tiroideo completo, que incluye TSH, T4, T4 Libre, T3 y anticuerpos antitiroideos (ATPO, USAtg, TRAb). Una TSH inhibida con hormonas periféricas altas y la presencia del TRAb confirmará nuestra sospecha clínica.

Los métodos utilizados en la práctica clínica para medir anticuerpos anti-receptor de TSH (TRAb) detectan inmu-

noglobulinas séricas que interactúan con el receptor de TSH sin discriminar si la función es estimulante o bloqueadora. Tienen la ventaja de ser rápidos y pasibles de ser automatizados (9). Los métodos se basan en el principio de unión competitiva. Las inmunoglobulinas del suero del paciente compiten con el TSH radio marcado por la unión a una preparación de receptor de TSH (TSHR). Este TSHR puede ser recombinante humano o porcino. Más recientemente se ha desarrollado un anticuerpo monoclonal anti TSHR ,codificado como M22 (9-11).

Estos métodos detectan inhibición de la unión (*binding*) de TSH a su receptor por las inmunoglobulinas presentes en el suero del paciente por eso también se conoce como TBII (*thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin*). Los ensayos de TRAb han mejorado progresivamente durante los últimos años (10). Los métodos de 1ª generación de TRAb utilizaban TSH I125 marcado y preparación de tejidos animales (células grasas de cobayo o membranas de tiroides porcina) como fuentes de TSHR. Posteriormente, en los ensayos de segunda generación se reemplazo la TSH humana marcada (método isotópico) por metodología que utiliza quimioluminiscencia o ELISA (biotina / estreptoavidina/peroxidasa), que se une a receptores de TSH expresados en células CHO (células de ovario de hámster chino) o directamente a una preparación proteica de TSHR recombinante. Actualmente los ensayos de 3ª generación, también no isotópicos, utilizan TSHR y/o el anticuerpo monoclonal M22 (11,12). Ambos están disponibles comercialmente usando sistemas automatizados. Se ha reportado que estos ensayos de 2ª y 3ª generación tienen mayor sensibilidad para el diagnóstico de la enfermedad de Graves. Más aun, tienen una buena correlación y sensibilidad diagnóstica, comparable con los métodos de bioensayo. Sin embargo, a pesar de la utilización de la misma preparación internacional de referencia. (NIBSC 90/672), la variabilidad metodológica sigue siendo alta y la precisión a menudo subóptimas (CV >10 %). Este hecho dificulta la comparación de los valores utilizando diferentes métodos e indica que se necesitan más esfuerzos para mejorar los ensayos adicionales (13,14).

Los métodos de bioensayo detectan la funcionalidad de los anticuerpos TRAb (15). Esta metodología utiliza una línea celular: Mc4- CHO (células de ovario de hámster chino con receptor quimérico para TSH/LH-CGR), transfectadas con un gen reportero (luciferasa) que detecta aumento de AMPc en el caso de TRAb estimuladores y falta de AMPc en caso de TRAb bloqueadores.

Otros estudios complementarios, como la ecografía de tiroides, con aumento del doppler color, puede ser de ayuda para confirmar hiperactividad. El centellograma con tecnecio lo solicitamos frente a un paciente que presenta palpación asimétrica o nodular. Si se confirma la presencia de un nódulo, la punción aspirativa debe ser considerada. Con respecto al centellograma con captación, nosotros no lo indicamos rutinariamente, a menos que existan dudas diagnósticas.

Con respecto al tratamiento, existen tres opciones terapéuticas, que comprenden drogas antitiroideas, yodo radioactivo y cirugía. Sin embargo, no existen evidencias de estrategias óptimas, pues cada opción se asocia con beneficios y complicaciones.

En general, la mayoría de los niños son inicialmente tratados con ADT, cuya mayor ventaja es restaurar el normal funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. La droga disponible en nuestro país es el metimazol [Danantizol® (comprimidos de 5 y 20mg)], teniendo en cuenta que este tratamiento es paliativo, no curativo, y que menos del 30 % de los pacientes así tratados pueden remitir luego de un tiempo de tratamiento. La dosis inicial del metimazol es 0,2-0,5 mg/kg/día (rango 0,1-1,0 mg/kg/día), incrementándose la misma en caso de tirotoxicosis severa, y disminuyéndola cuando se normalizan la T4 y/o la T4 libre. Nosotros no utilizamos el tratamiento combinado con metimazol más LT4 (bloqueo y reemplazo), pues muchas veces son utilizadas mayores dosis de metimazol para mantener al paciente eutiroideo, con el mayor riesgo de producir efectos adversos.

Previo al inicio del tratamiento, solicitamos un hemograma y hepatograma, estudios que repetimos en forma periódica, según la evolución del paciente. El objetivo del tratamiento médico es normalizar los niveles de hormonas tiroideas, y cuando esto se alcanza, se debe bajar la dosis de metimazol y mantenerlas lo más bajo posible, para evitar exacerbar el hipertiroidismo, y efectos indeseables de la droga, manteniéndolo por largo tiempo. Si bajo medicación el niño o adolescente presenta fiebre, faringitis o se siente decaído se debe suspender inmediatamente el metimazol, contactar al médico tratante y realizar de manera urgente un recuento de glóbulos blancos.

Nos encontramos, entonces, frente a una situación muy frecuente al tratar niños con hipertiroidismo al tener que decidir cuándo se debe pasar a un tratamiento definitivo. En general, si el paciente ha cumplido tratamiento médico por uno o dos años, el mismo se debería suspender o bajar a una dosis muy baja para evaluar si el paciente se encuentra en remisión o persiste hipertiroides (16). En este caso, podría optarse por un tratamiento definitivo, que es el yodo radioactivo y/o la cirugía, cuyo objetivo es dejar al paciente hipotiroideo. Sin embargo, un tratamiento definitivo podría indicarse más tempranamente cuando el paciente no

presenta una buena adherencia al tratamiento, o presenta reacciones adversas al metimazol (Tabla 1).

Tabla 1. Reacciones adversas al danantizol

Menores	Mayores
Rash macular	Agranulocitosis
Prurito	Síndrome de Stevens-Johnson
Artralgias	Vasculitis
Náuseas	Fallo hepático
Granulocitopenias transitoria	
Incremento de las enzimas hepáticas	

En nuestra experiencia, los efectos adversos (EA) atribuidos al metimazol son de alrededor del 20 %, datos que coinciden con los reportados por Rivkees *et al.* con el uso del carbimazole (MMI) en EE.UU. Si bien la mayoría de EA se presentan durante los primeros meses de tratamiento, debe tenerse en cuenta que los mismos pueden aparecer incluso, hasta los dieciocho meses de iniciado el mismo, según lo reporta la literatura (17).

De todos modos, la duración del tratamiento es aún motivo de discusión dado que no existen factores predictivos de curación de enfermedad, si bien numerosas revisiones han demostrado que la peor evolución se da en los pacientes de menor edad, o con grandes bocios, o con niveles muy elevados de T4, y/o T4 Libre, y/o T3, y/o TRAB al diagnóstico.

Independientemente del tratamiento seleccionado, todos los pacientes tratados por EG deben ser rigurosamente seguidos, incluyendo el examen de la glándula tiroidea y medición de las hormonas tiroideas, una o dos veces por año. Ante la aparición de nódulos tiroideos, los mismos deberán ser biopsiados o resecaados.

Finalmente, el asesoramiento por parte del médico acerca de los riesgos y beneficios de cada opción terapéutica es esencial para ayudar al paciente y a la familia al momento de decidir el tratamiento definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lavard L, Ranløv I, Perrild H, Andersen O, Jacobsen BB Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982-1988. A nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 1994;130:565-568.
2. Rivkees SA, Mattison DR . PTU hepatotoxicity in children and recommendations for discontinuation of use. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009. doi:10.1155/2009/132041.
3. Iorcansky S Enfermedad tiroidea autoinmune en la infancia y adolescencia. *Medicina Infantil* 2010;17(2):163-169.
4. Wilkins L The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Children and Adolescence 1965;Springfield. Thomas:141-150.
5. Michels AW, Eisenbarth GS . Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S226-237.
6. De Luca F D, Corrias A, Salerno M, Wasniewska M, Gastaldi R *et al.* Peculiarities of Graves' disease in children and adolescents with Down's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;162:591-595.
7. Laurberg P Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? *Eur J Endocrinol* 2006; 155:783-786.
8. Grüters A Ocular manifestations in children and adolescents with thyrotoxicosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107 (Suppl 5):S172-4.
9. Dieter Gassner, Werner Stock, Ruth Golla and Heinz-Ju`rgen Roth Roche Diagnostics, Penzberg, Germany 2 Limbach Laboratory, Heidelberg First automated assay for thyrotropin receptor autoantibodies. *Germany Clin Chem Lab Med.* 2009;47(9):1091-1095.
10. Carole Spencer, Assay of Thyroid Hormones and Related Substances. Last Revised by Carole Spencer, 2013. www. Endotext.org. Editor Lesley De Groot.
11. Theodoraki A, Jones G, Parker J, Woolman E, Martin N. *et al* Performance of a third-generation TSH-receptor antibody in a UK clinic. *Clinical Endocrinology* 2011;75:127-133.
12. Tozzoli R, Kodermaz G, Villalta D, Bagnasco M, Pesce G, Bizzaro N, Accuracy of receptor-based methods for detection of thyrotropin-receptor autoantibodies: a new automated third-generation immunoassay shows higher analytical and clinical sensitivity for the differential diagnosis of hyperthyroidism. *Autoimmune Highlights* 2010;1:95-100.
13. Zöphel K, Roggenbuck D . Von Landenberg P, Wunderlich G, Grüning T, Kotzerke J, Lackner K J, Rees Smith B. TSH Receptor Antibody (TRAb) Assays Based on the Human Monoclonal Autoantibody M22 are more Sensitive than Bovine THS Assays Based Assays. *Horm Metab Res.* 2010;42:65-69.
14. Zöphel K , Roggenbuck D, Wunderlich G , Schott .Continuously Increasing Sensitivity over Three Generations of TSH Receptor Autoantibody Assays. *Horm Metab Res.* 2010;42:900-902.
15. Jang SY, Shin DY, Lee EJ, Lee SY and Yoon JS Relevance of TSH-receptor antibody levels in predicting disease course in Graves' orbitopathy: comparison of the third-generation TBII assay and Mc4-TSI bioassay. *Eye.* 2013;27:964-971.
16. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, *et al.* Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association And American Association Of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21(6):593-631.
17. Rivkees SA, Stephenson K, Dinauer C. Adverse events associated with methimazole therapy of Graves disease in children. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010 doi: 10.1155/2010/176970.

Inter alia

Osteoartritis

Inter Alia (entre otras cosas) es un espacio para todos los profesionales que deseen enviar una puesta al día sobre algún tema comprendido en *Autoinmunidad*, cuya extensión no debe superar las 740-760 palabras.

La osteoartritis (OA) es una enfermedad heterogénea con etiopatogenia multifactorial, con diferentes fenotipos de expresión. Según las últimas publicaciones (Mobasheri *et al*) se relaciona en sus diversos fenotipos con el envejecimiento, el cartílago, lo metabólico, lo traumático, la sinovitis y el hueso subcondral. Sobre este fenotipo de enfermedad inmunometabólica actúa el envejecimiento, la obesidad y las comorbilidades, generando que ciertas células inmunocompetentes y tisulares locales conduzcan al denominado *Inflammaging* con las consecuencias que se explican por la inmunosenescencia (condrosenescencia) para terminar finalmente en la OA. Los disturbios inmunometabólicos presentes en la OA comprenden además del daño mitocondrial con *switch* hacia la glicólisis, la elevación de las especies reactivas de oxígeno y la disminución de la autofagia, llevando de este modo a una síntesis alterada de la ECM (matriz). El problema es cómo captamos esta enfermedad tempranamente y con qué medios puede ser detectada en forma precoz utilizando biomarcadores. A partir de 1994 Stefan Lohmander y cols, citaban la presencia de la proteína COMP (proteína oligomérica de matriz) en líquido sinovial luego de una injuria en rodilla y en la OA. Posteriormente reconocimos que las citocinas proinflamatorias preceden a la liberación de la COMP y de otros biomarcadores del cartílago. La cohorte longitudinal KANON, basado en la injuria de ligamentos cruzados, demostró el comportamiento de los niveles de biomarcadores desde el día de la injuria hasta los 5 años de seguimiento (para IL-6, IL-8, IL-10, IFN-gamma, TNF α , ARGs-agrecano, CTX-II, NTX-I, etc.). La proteómica irrumpió en estas investigaciones como método estudiando la estructura del cartílago normal y patológico (Patrick Önerfjord de LUND, Suecia), insistiendo en el descubrimiento de nuevos biomarcadores potenciales. Este acercamiento de la proteómica a la faceta investigativa de la OA se realiza a nivel de líquidos biológicos (plasma, orina y líquido sinovial), a nivel tisular (cartílago, hueso y membrana sinovial) y a nivel celular (condrocitos, osteoblastos, sinoviocitos y osteoclastos). A estas alturas ya hablamos del "secretoma condrocitario" (Sanchez *et al*) que incluye a las metaloproteinasas (MMP-1, MMP-3, MMP-13), ADAMTs -4 y ADAMTs-5, catpsinas, inhibidores de las metaloproteinasas (TIMP-1 y TIMP-2), serpinas, clusterina, COMP, etc. Dentro de éstas, la clusterina está descendida en cultivos de cartílago luego de 14 días bajo los efectos de la IL-1 β y el TNF α . Todas las MMP-1, MMP-3 y MMP-13 se elevan significativamente en el secretoma. La condroadherina esta elevada luego de 6 días de tratamiento con IL-1 β , siendo una proteína de

unión celular, rica en leucina que se encuentra en la matriz cartilaginosa. Se une al colágeno tipo II y modula la fibrilación y la diferenciación celular. Los estudios revelaron que un fragmento de 28KDa de la condroadherina se libera en forma temprana, en el secretoma luego de estimulación citoquinica en el proceso degradativo. La clusterina secretada es una molécula chaperona con funciones citoprotectoras que promueve la supervivencia celular y la proliferación. Se demostró que se une a numerosas proteínas no plegadas, previniendo la agregación proteica e inicia su disposición. La isoforma de clusterina secretada está descendida en los modelos inflamatorios *in vitro*. El *pathway* protector disminuye por estimulación citoquinica y puede contribuir con señales inflamatorias posteriores. La clusterina ha sido implicada en numerosas enfermedades relacionadas a la edad incluyendo a la OA y podría ser el blanco de futuros biomarcadores en desarrollo. La liberación del fragmento de 28KDa de la condroadherina en forma temprana en el proceso degradativo podría tener una utilidad potencial como biomarcador temprano de la osteoartritis. Como se puede observar en estos momentos, la OA es motivo de intensa investigación especialmente cuando comprendemos que se espera una tendencia en afectar mas millones de seres en los años próximos y hasta empieza a definirse como una **enfermedad seria** (PCCOA 2017), con la característica que su tratamiento aún no convence totalmente a médicos y pacientes y en muchos casos es intuitivo. Además los costos, pensando en ese número creciente de prevalencia de la enfermedad, ya preocupan en demasía, especialmente cuando la afección produce dolor e incapacidad evidente, con sus serias connotaciones en la economía y en la calidad de vida de los pacientes. Por eso concluimos que la prevención primaria es un requerimiento imprescindible al poder modificar los factores de riesgo mayores: obesidad, síndrome metabólico, sedentarismo, injurias, ocupación, falta de alineación articular, diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular y demencia. La prevención secundaria también juega un rol importante pues identifica a la población con alto riesgo para desarrollar osteoartritis o en sus estadios preclínicos.

Juan José Scali

Médico Reumatólogo / Osteólogo. Maestro de la Reumatología Argentina.
Ex Jefe Unidad de Reumatología del H. G. A. Carlos G. Durand.
Codirector del Curso Superior de especialización de Reumatología. SAR-UBA.
Facultad de Medicina de Buenos Aires

AUTOINMUNIDAD

Guía para Autores

NOTA

Autoinmunidad para elaborar esta Guía sigue las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE) en sus *Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas: redacción y edición para publicación biomédica* (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) cuya versión oficial puede hallarse en www.icmje.org. El documento completo traducido al español por la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), puede obtenerse en http://www.meto-do.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf.

ALCANCES

Autoinmunidad difunde trabajos de investigación científica originales vinculados a los aspectos clínicos, biológicos, epidemiológicos y sociales de las enfermedades autoinmunes

PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

Los manuscritos serán evaluados por dos o más árbitros especialistas en los diferentes campos comprendidos en la publicación. Los aspectos relevantes del procedimiento de arbitraje se ajustan a los estándares internacionales en la materia. En el formulario con el que se acompaña el manuscrito para su revisión, se detallan las principales recomendaciones elaboradas por el ICMJE contenidas en el acápite II.E.2.

AUTORES Y EDITORES

Del análisis efectuado por los evaluadores dependerá la aceptación del trabajo, previas modificaciones o no. Los autores recibirán las sugerencias de los revisores para su incorporación al texto original antes de la revisión de las pruebas de galera. El Comité de Redacción se reserva el derecho de efectuar las correcciones de estilo que estime oportunas. El material aceptado y publicado no podrá ser reproducido bajo ninguna forma sin la expresa autorización del Editor Responsable.

INFORMACIÓN REDUNDANTE O DUPLICADA

El manuscrito estará acompañado por una carta de presentación en la que el autor hará una declaración informando que se trata de un trabajo original no publicado previamente.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Se deben indicar todos los posibles conflictos de intereses, incluidos los financieros, de consultoría o alguna relación institucional que podría dar lugar a tal circunstancia. Cuando esta situación no existe debe estar expresamente señalada.

PERMISOS PARA REPRODUCIR MATERIAL PREVIAMENTE PUBLICADO

Los autores deben adjuntar a su presentación, copia escrita del permiso para reproducir material publicado en otro sitio (por ejemplo, ilustraciones) debidamente firmada por el titular de los derechos de autor.

TRABAJOS CONSIDERADOS PARA SU PUBLICACIÓN

El límite de palabras para cada manuscrito se refiere al cuerpo del texto y no incluye los resúmenes en español e inglés (*Abstract*) ni las palabras clave en ambos idiomas, referencias o leyenda de las figuras:

Informes de investigación original: no podrán exceder las 4.000 palabras, con un máximo de 50 referencias y 5 figuras o tablas (total). Resumen estructurado y palabras clave en español e inglés.

Artículos especiales: son informes científicos que comprenden aspectos filosóficos, éticos o sociales referidos a las profesiones relacionadas con la salud o a las ciencias biomédicas (política económica, bioética, derecho, etc.), no podrán exceder las 2.500 palabras, con un máximo de 40 referencias. Resumen no estructurado y palabras clave en español e inglés.

Informes de casos: contendrán título (en español e inglés, en los que no se indicará el diagnóstico final), autores, resúmenes no estructurados en español e inglés, palabras clave en ambas lenguas. Estarán compuestos por presentación del caso, discusión clínica, justificando la presentación del mismo por infrecuencia, valor etiológico, pronóstico, diagnóstico terapéutico, por la importancia del diagnóstico diferencial. No podrán superar las 2.000 palabras, hasta dos tablas o figuras y no más de 15 referencias.

Artículos de revisión: deben estar basados en la evidencia de temas relevantes para la práctica médica, con la estructura expositiva que indica la Guía, sin exceder las 3.000 palabras, con un máximo de 40 referencias y 3 figuras o tablas (total). Resumen no estructurado y palabras clave en español e inglés.

Carta al editor: pueden referirse a aclaraciones sobre artículos previamente publicados o notas breves con interés científico, un máximo de 700 palabras y 10 referencias

Comunicaciones concisas: podrán destacarse resultados preliminares que ameriten su difusión, no superarán las 2.000 palabras, hasta 25 citas bibliográficas y 3 figuras o tablas. Incluirán resumen no estructurado en español e inglés, incluyendo las palabras clave en ambas lenguas.

Estructura y contenido de la presentación

Todos los manuscritos deben ser remitidos por correo electrónico a la siguiente dirección: autoinmunidad@arkhety.com.ar llevando como título el apellido del autor para la correspondencia. Todas las páginas, desde la presentación, deben estar numeradas en el margen superior derecho, escritas en una tipografía Arial, cuerpo 11, con un interlineado de 1,5 líneas y el texto alineado a la izquierda:

1. Carta de presentación:
 - 1.1 Declaración informando que se trata de un trabajo original no publicado previamente.
 - 1.2 Notificación clara por parte de cada autor acerca de la existencia o no de algún tipo de conflicto de intereses, incluidos los financieros, de consultoría o alguna relación institucional que podría dar lugar a tal circunstancia. Cuando esta situación no existe debe indicarse expresamente.
 - 1.3 Declaración informando que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores, que ceden los derechos y autorizan su publicación en *Revista Argentina de Enfermedades Autoinmunes* y que se han cumplimentado los requerimientos para la autoría acorde a las pautas éticas establecidas en el apartado II.A.1 de los Requisitos de ICMJE: contribución en el estudio, análisis e interpretación de datos, redacción o revisión crítica del trabajo y aprobación de la versión final a publicarse. Más información sobre la autoría de trabajos y las contribuciones a los mismos se puede encontrar en <http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>
2. Página titular
 - 2.1 Título del artículo, en español e inglés que deberá ser conciso pero informativo (no más de 150 caracteres con espacios).
 - 2.2 Título corto con no más de 40 caracteres.
 - 2.3 Título del trabajo en inglés.
 - 2.4 El tipo o naturaleza del trabajo, área de pertenencia y enfermedad autoinmune objeto del mismo.
 - 2.5 Cantidad de palabras que contiene el manuscrito.
 - 2.6 Cantidad de figuras y tablas que se acompañan.
 - 2.7 El nombre y apellido de cada autor (en ese orden) indicando el primer nombre en forma completa, separando mediante comas a cada uno de los firmantes. Filiación institucional claramente detallada, dirección postal y de correo electrónico de cada autor.
 - 2.8 Si fuese el caso, el nombre del o los departamento(s) o institución(es) a los cuales se debe acreditar el trabajo.
 - 2.9 Descargo de responsabilidades si los hubiera.
 - 2.10 Nombre y apellido del autor responsable de la correspondencia.
 - 2.11 Fuente(s) de apoyo en forma de financiamiento, equipamiento, medicamentos o todos ellos.

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Luego se deben incluir resumen y palabras clave en español e inglés. El texto no será mayor a 250 palabras en el caso de los resúmenes estructurados y los no estructurados no deberán contener más de 150 palabras. Serán redactados en español e inglés (con el título *Abstract*), no debe incluir citas bibliográficas y deben identificarse como tales, entre 5 y 10 palabras clave que puedan ayudar a los referencistas en la indexación cruzada del artículo, tanto en español como en inglés (*key words*). Serán empleados los términos de la lista de los Encabezamientos de Temas Médicos (Medical Subject Headings, MeSH) que puede ser consultada en el sitio <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. Si no hay aún términos MeSH disponibles para las expresiones de reciente introducción, se pueden emplear palabras actuales. Mayor información puede encontrarse en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>. Los resúmenes estructurados estarán compuestos por los siguientes elementos:

Introducción: brevemente, antecedentes que llevaron a efectuar el trabajo, tratando de situar al mismo dentro del contexto actual del tema e indicando el propósito fundamental.

Material y Métodos: explicación de los procedimientos utilizados, el diseño del estudio, los criterios de valoración de las pruebas diagnósticas y la dirección temporal (retrospectivo o prospectivo).

Resultados: relato de cifras sin interpretación y su valoración estadística. Los resultados deben tener conexión con los objetivos.

Discusión: se mencionarán las principales conclusiones que se sustentan directamente en los datos junto con su aplicabilidad clínica. Habrá que otorgar el mismo énfasis a los hallazgos positivos y a los negativos. No repita datos u otro material presentado en la "Introducción" o en "Resultados".

ARTÍCULOS ORIGINALES: SECCIONES QUE DEBE CONTENER EL MANUSCRITO

Introducción: detallando el problema o pregunta que genera la investigación, el estado del arte sobre el tema y los objetivos al fin del ítem.

Material y métodos: ampliar lo vertido en el resumen. Incorporar definiciones y operación con variables. Debe dar una idea de clara de cómo se llevó adelante el estudio. Indicar si se solicitó consentimiento informado y si se sometió a la aprobación del comité de ética.

Resultados: se presentarán en una secuencia lógica, en formato de texto pudiéndose incorporar tablas y figuras. Limitar el número de tablas y figuras a las estrictamente necesarias para ilustrar el tema del artículo. No deben repetirse en el cuerpo del texto los datos incluidos en las tablas o las figuras a viceversa.

Discusión: destaque los aspectos nuevos o importantes del estudio y las conclusiones que se derivan de él. No repita datos u otro material presentado en la "Introducción" o en "Resultados". Indicar las implicancias de los hallazgos y sus limitaciones, incluidas las consecuencias para futuras investigaciones. Relacione las observaciones con otros estudios relevantes.

Reconocimientos: especificar con uno o más enunciados aquellas contribuciones que requieran un reconocimiento, pero que no justifiquen la autoría; b) el reconocimiento por las asistencias técnicas; c) los reconocimientos por el apoyo material y financiero, que deben especificar la naturaleza del apoyo, y d) las relaciones que puedan plantear un conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Se deben numerar consecutivamente en el mismo orden en que se mencionan dentro del cuerpo del texto, identificándolas mediante llamadas con números arábigos entre paréntesis. No serán aceptadas aquellas indicaciones mediante la forma de notas al pie o al final utilizando inserción de superíndices. Utilice el estilo editorial de los ejemplos que siguen más abajo, basados en los formatos establecidos por el ICMJE. Los nombres de las revistas se deben abreviar de acuerdo con el estilo editorial utilizado en Index Medicus - abbreviations of journal titles: <http://www2.bg.um.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>

Ejemplo 1 (revista): Relacione como máximo los 5 primeros autores seguidos por *et al.*

Connick P, Kolappan M, Crawley C, Webber DJ, Patani R, Michell AW, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof of concept study. *Lancet Neurol* 2012;11:150-156.

Ejemplo 2 (libro):

Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Ejemplo 3 (capítulo de un libro):

Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. *Harrison principios de medicina interna*. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p.3145-3161.

Ejemplo 4 (abstract):

Mosier D, Picchio G, Sabbe R, Lederman M, Offord R. Host and Viral Factors Influence CCR5 Receptor Blockade. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection. San Francisco. January 30-February 2, 2000 [abstract 497].

Ejemplo 5 (cita de internet):

Schur PH, Gladman DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. [Monografía en Internet]. UpToDate. Oct 2012; última actualización 7 mayo 2012. Disponible en <http://www.uptodate.com>

Mayor información sobre muestras de referencias puede consultarse en español en el Apéndice de la traducción efectuada por la UAB, mencionada al comienzo de esta Guía.

TABLAS O CUADROS

Las tablas se acompañan en hoja separada, numeradas consecutivamente por el orden de aparición de las menciones en el cuerpo del texto y con un breve título a cada una. Encabece cada columna con un texto breve o abreviado. Ubique todo el material explicativo en notas al pie y no en su encabezado. Explique en las notas al pie todas las abreviaturas no estandarizadas que se empleen en cada uno. Utilice los símbolos siguientes, y en este mismo orden, como llamadas para las notas al pie del cuadro: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, etc. No se utilizan líneas horizontales ni verticales internas. Si alguno de los datos proviene de otra fuente, debe indicarse el permiso obtenido y el origen claramente mencionado.

ILUSTRACIONES (FIGURAS)

Deben ser presentadas como archivo adjunto y no insertadas o colocadas en el cuerpo de texto (en cuyo caso no serán aceptadas), en el orden en que aparecen en el texto, por ejemplo (Figura 1). El

archivo deberá tener formato profesional *.tif, *.eps o *.jpg en alta resolución. No utilice fondos oscuros que perjudican la calidad de lectura de la información (no serán aceptadas). Los titulares y las explicaciones detalladas forman parte de las leyendas de las figuras y no de las ilustraciones mismas. Indique las leyendas a dos espacios y en página aparte, con los números arábigos correspondientes al número de cada ilustración. Cuando se empleen símbolos, para identificar partes dentro de la ilustración, explique cada uno con claridad en la leyenda. Si alguna de las ilustraciones proviene de otra fuente, debe acompañarse el permiso obtenido y el origen claramente mencionado. En el caso que se incluyan gráficos no diferencie las distintas variables mediante colores (no serán aceptados) sino en escala de grises.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Utilice sólo abreviaturas estándar. No las indique en los títulos ni en el Resumen. El término completo representado por la abreviatura debe precederla cuando la misma se utiliza por primera vez en el cuerpo del texto, a menos de que se trate de una unidad estándar de medida.

PARTICIPACIÓN DE PACIENTES EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Los Requisitos de la ICMJE mencionados al comienzo de estas Guías, en su Capítulo II *Consideraciones éticas en la realización y en la comunicación de una investigación*, punto II.E.1. y II.F. establece las pautas que rigen la participación de pacientes en estudios clínicos. Por su parte la Asociación Médica Mundial (AMM) determina los parámetros a tomar en consideración según los *Principios éticos para las investigaciones éticas en seres humanos* (<http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>) conocida también como Declaración de Helsinki de 1964 cuya última actualización fue realizada en 2015. A su vez, cuando se informa de experimentos en animales, los autores deben indicar si se siguieron las guías institucionales y nacionales para el cuidado y uso de los animales de laboratorio.

LISTADO DE CONTROL

Verifique que todos los componentes descriptos han sido incluidos:

1. Página titular compuesta por los siguientes elementos:
 - 1.1. Título del artículo que no deberá exceder los 150 caracteres con espacios. No incluir abreviaturas. Título corto con no más de 40 caracteres.
 - 1.2. Título del manuscrito en inglés.
 - 1.3. Categoría del trabajo: informe original, comunicación concisa, artículo especial, revisión crítica, compilación estadística, informe de casos, correspondencia, editorial.
 - 1.4. El tipo o naturaleza del trabajo, área de pertenencia y enfermedad autoinmune objeto del mismo.
 - 1.5. Cantidad de palabras que contiene.
 - 1.6. Cantidad de figuras y tablas que se acompañan. Verifique que todas estén citadas en el texto.
 - 1.7. Nombre y apellido de los autores en ese orden.
 - 1.8. Identificación clara de la filiación institucional de cada autor, correo electrónico y dirección postal.
 - 1.9. Datos del autor responsable de la correspondencia (nombre, dirección, teléfono y correo electrónico).
 - 1.10. Manifestación de conflicto de intereses, información acerca de la publicación previa o duplicada si fuera del caso y declaración de todos los autores dando su conformidad a la publicación del trabajo.
2. Resumen del artículo que refleje fielmente el contenido del manuscrito. Su extensión no deberá superar las 250 palabras (estructurados) o 150 palabras (no estructurados), encabezado por entre 5 y 10 palabras clave. No cite referencias, tablas o figuras.
3. Resumen (*Abstract*) y palabras clave en inglés (*Key words*).
4. Autorización de los titulares de los derechos para reproducir material previamente publicado, como por ejemplo ilustraciones.
5. No utilice mayúsculas en los títulos y subtítulos, en las denominaciones de los fármacos y las enfermedades (excepto que se trate de nombre propio).
6. Agradecimientos.
7. Referencias en el estilo descripto en las presente Guía controlando que las mismas estén incluidas en el texto en el orden adecuado.
8. Tablas indicadas en orden numérico, empleando caracteres arábigos. Se acompañan en hojas separadas con sus respectivas leyendas.
9. Las figuras adjuntas al manuscrito, deben suministrarse en formato *.pdf, *.tif, *.ai, *.eps, *.psd, o *.jpg en alta resolución, de acuerdo a las instrucciones. De igual forma los epígrafes indicados en números arábigos según su orden de aparición en el texto, también en hoja separada. Ni el número ni las leyendas forman parte de la figura.

Estilo de redacción

Se debe tomar en consideración la necesidad de respetar las normas ortográficas y ortotipográficas de la nueva *Ortografía de la lengua española* (2010). Se puede consultar dichos aspectos aplicados a publicaciones biomédicas en <http://www.tremedica.org/panacea/IndiceGeneral/n37-tribuna-MJAguilarRuiz.pdf>. En particular se indica que el estilo de la publicación en las expresiones numéricas, es separar la parte entera de la parte decimal con una coma (0,001) y con un punto los miles (12.345,67) excepto el año calendario (2016).

AUTOINMUNIDAD