

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Buenos Aires – Volumen 3 – Número 5 – Mayo 2018

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 Piñero
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

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA

1. Artritis idiopática juvenil sistémica
Ricardo A. G. Russo, María M. Katsicas.

MIOCARDIOPATÍA PERIPARTO

13. Miocardiopatía periparto: ¿qué sabemos en la actualidad?
Analía Aquieri.

ENDOCRINOPATÍA AUTOINMUNE

19. Toxicidad tiroidea secundaria a inmunoterapia en cáncer de riñón.
Reporte de un caso y revisión bibliográfica
Ezequiel Pérez, Ana Laura Carlini, Alfonso Durand, Sergio Daniele.

SÍNDROME DE SJÖGREN

22. Síndrome de Sjögren asociado a compromiso neurológico en una paciente con tuberculosis pulmonar
Lorena Ciallella, Jorge P. Castagnino, Franco Janota, Roberto Palacios Vinueza, Graciela Casado, Jorge Arrigone, Alberto J. Levi, Domingo J. Palmero.



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

Arkhetypo, 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 Medicine 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. Neumóloga. UBA.
Jefa Departamento Inmunología
Instituto de Tisioneumonología
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 Angel 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
Angel 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 Angel H. Roffo
Universidad de Buenos Aires.

Javier Serer Ripoll

Jefe de Residentes Clínica Oncológica
Instituto de Oncología Angel 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 Psicofísica, 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 Atassia. 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. Coordinador de Reumatología. 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.

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 Autoinmunidad. Hospital Italiano de La Plata. Cátedra de Patología B. FCM. UNLP

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 Grat. 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 Psicofísica. CABA.

Adriana Testi.

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.

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Artritis idiopática juvenil sistémica.

Recibido 14/02/2018

Aceptado 31/03/2018

Artritis idiopática juvenil sistémica

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

Ricardo A. G. Russo, María M. Katsicas.

Servicio de Inmunología
& Reumatología. Hospital de
Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan.
Buenos Aires. Argentina.

Los autores declaran no tener
conflicto de interés.

Resumen

La artritis idiopática juvenil sistémica es una enfermedad autoinflamatoria compleja, poligénica que afecta a individuos jóvenes. Es una condición mediada fundamentalmente por alteraciones en el sistema inmune innato, y se caracteriza por compromiso inflamatorio crónico multiorgánico. Las manifestaciones clínicas típicas, que incluyen temprana edad a la presentación, fiebre, lesiones cutáneas neutrofílicas, sinovitis, serositis, visceromegalia y riesgo incrementado de desarrollar amiloidosis, recuerdan y pueden simular ciertos desórdenes autoinflamatorios monogénicos. Reactantes de fase aguda muy elevados, trombocitosis, hiperferritinemia, y aumento de los niveles séricos de proteínas proinflamatorias tales como IL-1, IL-18, S100A8/9, y S100A12 caracterizan las fases activas. La enfermedad puede tener un curso monocíclico, policíclico, o continuo hasta la edad adulta, originando daño articular, discapacidad y pobre calidad de vida. La mayor morbimortalidad ocurre durante las fases hiperinflamatorias, hipercitocinémicas llamadas síndrome de activación macrofágica, una forma de linfocitosis hemofagocítica reactiva, que puede ocurrir en hasta el 50 % de los casos pero tornarse clínicamente conspicua en una proporción menor. Los equipos multidisciplinarios tienen las mejores chances de tratar efectivamente a los pacientes. Luego del fracaso de los agentes inmunosupresores no biológicos y los anti-factor de necrosis tumoral, las moléculas inhibitoras de IL-1 e IL-6 han demostrado ser dramáticamente eficaces en el tratamiento médico.

Palabras claves: artritis juvenil sistémica, anakinra, canakinumab, tocilizumab, inmunidad innata, genética.

Abstract

Systemic juvenile idiopathic arthritis is a complex, polygenic autoinflammatory disease affecting young individuals. It is an innate immunity-driven condition characterized by chronic, multiorgan inflammatory involvement. Typical clinical features including young age at presentation, fever, neutrophilic skin lesions, synovitis, serositis, organomegaly, as well as increased risk of amyloidosis are reminiscent of (and may mimic) certain monogenic autoinflammatory disorders. Strikingly high acute phase reactants, thrombocytosis, hyperferritinemia, and elevated serum levels of inflammatory-related proteins such as IL-1, IL-18, S100A8/9, and S100A12 characterize active phases. The disease may follow a monophasic, a relapsing or a continuous course into adulthood, frequently leading to joint damage, disability, and poorer quality of life. Major morbidity and mortality arises from the hypercytokinemic, hyperinflammatory stages called Macrophage activation syndrome, a form of reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis, which may occur in 50 % of patients but become clinically overt only in a smaller proportion. Multidisciplinary teams are best fit to treat this complex disease. Decades after non-biologic and TNF-inhibitors had consistently failed, the advent of biologic agents blocking IL-1 and IL-6 has proven dramatically efficacious for medical management,

Keywords: Juvenile systemic arthritis, anakinra, canakinumab, tocilizumab, Innate immunity, genetics.

CORRESPONDENCIA:
Dr. Ricardo A. G. Russo.
Jefe del Servicio de
Inmunología y Reumatología.
Hospital de Pediatría SAMIC
Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan.
Pichincha 1890. 1245 Buenos Aires.
Argentina. TE: +54.11.4122-6236.
Fax: +54.11.4308-5325.
E-mail: rrusso@garrahan.gov.ar

INTRODUCCIÓN

La artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) es una enfermedad de causa desconocida caracterizada por artritis y signos y síntomas sistémicos, tales como fiebre cotidiana en picos, *rash* cutáneo evanescente, organomegalia y serositis. La evidencia demuestra que la AIJS representa un grupo de enfermedades clínica y genéticamente diversas (1). Por las evidentes anomalías en los componentes del sistema inmune, dramática respuesta a los inhibidores de la interleucina (IL)-1, ocurrencia a edad muy temprana, frecuencia similar entre varones y mujeres y ausencia de autoanticuerpos patogénicos esta enfermedad es considerada un desorden autoinflamatorio complejo y poligénico por diferentes investigadores (2-5).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia aproximada de la AIJS es de 3,5 por 100.000 niños, y su incidencia varía entre 0,4 y 0,9 por 100.000 niños anualmente según diferentes publicaciones (6,7). No existe ninguna predilección étnica ni de género, La enfermedad puede comenzar en cualquier momento por debajo de los 16 años, pero es más frecuente en niños y niñas menores de 6 años: el pico de edad de comienzo ocurre a los 3 años de edad (8,9). La AIJS representa aproximadamente entre el 5 y el 25 % de los pacientes con AIJ en distintos estudios, pero esta proporción varía de acuerdo con las regiones del mundo. Sin embargo, la AIJS justifica cerca de dos tercios de la mortalidad total en AIJ (10,11).

CLASIFICACIÓN

La AIJS se clasifica dentro de las enfermedades autoinflamatorias complejas de etiología desconocida y también es una categoría de las AIJ según la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR) (2,12). De acuerdo con este set de criterios, la clasificación de AIJS requiere de la presencia de artritis y fiebre cotidiana documentada de al menos 2 semanas de duración más uno de los siguientes: *rash* típico, linfadenopatía generalizada, hepato o esplenomegalia y serositis. El amplio espectro clínico de la enfermedad incluye tanto a aquellos pacientes con formas leves, monocíclicas como a los niños con una enfermedad de curso severo y destructivo. Asimismo, la categoría AIJS es heterogénea y comprende a pacientes que muestran solamente manifestaciones sistémicas y nunca desarrollan artritis (o la desarrollan meses o años después del comienzo de los signos sistémicos). Estos pacientes no pueden ser clasificados según los criterios de ILAR, pero pueden cumplir con los criterios de Yamaguchi para Still del adulto (13-15).

PATOGÉNESIS

Los mecanismos patogénicos en la AIJS son pobremente conocidos. La evidencia sugiere que existe un desbalance en las vías del sistema inmune innato: expresión alterada de citocinas proinflamatorias y regulación inapropiada de la activación inmune son los determinantes principales de las anomalías inmunológicas de la enfermedad (3). Distintas líneas de evidencia sostienen la naturaleza autoinflamatoria de la AIJS, al menos en sus fases iniciales. La expansión y disfunción de las células inmunes efectoras circulantes –neutrófilos, monocitos y células *natural killer* (NK)– y la incrementada expresión de moléculas proinflamatorias y receptores de inmunidad innata han sido frecuentemente reportados y propuestos como mecanismos patogénicos clave en el enfermedad (16-18). Algunos autores proponen que la AIJS podría evolucionar de una manera bifásica, desde una enfermedad de características predominantemente autoinflamatorias en sus fases tempranas hasta otro estadio en el que la inmunidad mediada por la IL-17 podría tener un rol en la evolución del daño articular (19-21).

Citocinas

Diversos estudios sostienen el rol patogénico predominante de IL-1 β , IL-6, e IL-18 en la AIJS; el desbalance de IL-10, IL-17, interferón (IFN)- γ y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α también tendría participación en la inmunopatogénesis de la enfermedad (22-24). Shimizu *et al.* brindaron evidencias acerca de la heterogeneidad de la enfermedad al describir distintos perfiles de citocinas plasmáticas en pacientes con AIJS: un grupo principalmente mediado por IL-6 (con signos predominantes a nivel articular y buena respuesta a los inhibidores de IL-6) y un grupo mediado fundamentalmente por IL-1 β /IL-18 [con signos predominantes sistémicos, predisposición a desarrollar el síndrome de activación macrófagica (SAM) y buena respuesta a los bloqueantes de IL-1] (25,26). La evidencia acerca del rol de IL-1 β en AIJS es abundante. Pascual *et al.* hallaron altos niveles de IL-1 β en el sobrenadante de cultivos de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) estimuladas de pacientes con AIJS y también demostraron que el suero de pacientes con AIJS inducía la transcripción y secreción de IL-1 β en CMSP de individuos sanos (22). Sin embargo, otros investigadores no pudieron confirmar estos hallazgos (27,28). La expresión génica en CMSP ha demostrado sobreexpresión de componentes de las vías de señalización de IL-1, IL-18 y receptores tipo Toll (TLR) así también como de otros genes codificantes de proteínas que componen el inflammasoma NLRP3 (22,29,30). Además, el efecto terapéutico beneficioso de los agentes que bloquean IL-1 también sostiene el rol patogénico de IL-1 (22,31).

IL-18 (otro miembro de la familia IL-1) tiene también un rol promotor de la enfermedad en AIJS. Niveles plasmáticos de IL-18 excesivos reflejan la actividad de la enfermedad y pueden persistir aún durante fases de inactividad (23,24,28,32,33).

IL-6 es otra citocina con un rol patogénico central en la enfermedad. Se han demostrado niveles elevados de IL-6 tanto en plasma como en líquido sinovial de pacientes con AIJS. Estos niveles se correlacionan con la actividad de la enfermedad (signos sistémicos y anormalidades de laboratorio tales como anemia y trombocitosis) (34-36). Asimismo, la inhibición de IL-6 a través del uso de anticuerpos monoclonales anti-receptor de IL-6 ha sido muy eficaz en el control de los signos sistémicos y articulares en pacientes con AIJS (37). Además, existe evidencia *in vitro* que demuestra la existencia de una menor inhibición de IL-6 por parte de IL-10 en pacientes con AIJS con respecto a controles sanos (38,39).

Los modelos animales de AIJS apoyan el rol patogénico de IL-1 β , IL-6 e IL-18 en la enfermedad (40-43). Por último, mientras que los niveles séricos de interferón gamma (IFN γ) no están particularmente elevados durante las fases activas de AIJS, esta citocina parece ser central en el desarrollo de SAM (44).

Células *natural killer* (NK)

El número y función de las células NK están reducidos en una proporción de los pacientes con AIJS (45,48). Grom *et al.* demostraron expresión de perforina reducida y actividad citolítica suprimida en células NK en algunos pacientes con AIJS (47); además, en otro estudio el mismo grupo mostró que una proporción de pacientes con AIJS que nunca habían demostrado SAM tenían una función NK citolítica disminuida y ausencia de células NK CD56bright circulantes (48). Por su parte, Wulffraat *et al.* encontraron defectos similares en un grupo de pacientes con AIJS, y estos defectos revirtieron después del *trasplante* de células madre autólogo (49). Put *et al.* (50) no encontraron estos defectos pero demostraron disminución de expresión de granzima K en células NK CD56 *bright* circulantes. Estos mismos autores también analizaron la expresión génica en células NK y hallaron expresión aumentada de componentes de vías del sistema innato, tales como TLR-4 y proteínas S100, así como disminución en la expresión de granzima K y receptor de IL-10, los que tienen importantes propiedades inmunorreguladoras (50). Se ha propuesto que el medio inflamatorio característico de la AIJS (con abundantes IL-6 e IL-18) altera la función NK y lleva a disminución del número de células NK, de la producción de IFN- γ , perforina y granzima A, así como a la producción simultánea aumentada de citocinas proinflamatorias y apoptosis (52). de Jager *et al.* encontraron que las respuestas de las células NK a la IL-18, que se encuentran disminuidas, se asocian a una fosforilación defectuosa del receptor de IL-18 (53).

Monocitos/macrófagos

Se ha demostrado que existe expansión y activación de los monocitos en la AIJS activa, probablemente relacionada con un aumento en la resistencia de monocitos a la apoptosis (54). Los monocitos de pacientes con AIJS parecen tener un fenotipo mixto, con características de poblaciones clásica (M1) y alternativamente (M2) activadas (55). Los macrófagos activados con fenotipo M1 son proinflamatorios mientras que

aquellos con fenotipo M2 son regulatorios y serían responsables de mecanismos antiinflamatorios compensatorios durante las fases de inactividad de la enfermedad. El micro RNA miR-125a-5p contribuye a la polarización de macrófagos hacia el fenotipo regulatorio con expresión de citocinas proinflamatorias así como de marcadores M2 (56).

El rol patogénico predominante de la inmunidad innata en la AIJS también está demostrado por los niveles séricos muy altos de los productos de monocitos y granulocitos activados; las proteínas S100A8 (o MRP8), S100A9 (o MRP14) y el producto de neutrófilos S100A12, que pueden actuar como ligandos de TLRs (57-59).

GENÉTICA

Existen pocas asociaciones demostradas entre HLA y AIJS. Un estudio amplio de genoma demostró una asociación con el locus HLA clase II, compatible con autoinmunidad mediada por células T. En este estudio de 988 pacientes con AIJS de diferentes partes del mundo se identificaron varios loci asociados a riesgo de AIJS: el locus del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6 (HLA-DRB1*11 estuvo fuertemente asociado a AIJS) y otro locus de susceptibilidad en el brazo corto del cromosoma 1 (1p36.32) (60). Otro estudio realizado en una muestra más pequeña también halló asociación con el HLA-DRB1*11 (60). Además, polimorfismos en genes no-HLA tales como *TNF*, *IL-1*, *IL-6*, factor inhibidor de macrófago (*MIF*), factor regulador del interferón (*IRF*)-1 e *IL-10* también se asocian a AIJS (62-69). Ciertos polimorfismos en *IRF-5* han sido asociados a SAM (70). Polimorfismos del gen *MEFV* y duplicaciones del cluster de genes *NLRP* han sido reportados en pacientes con AIJS, siendo su impacto en la patogénesis de la enfermedad aún desconocido (71-73). Por otra parte, diferentes polimorfismos y variantes alteradoras de la proteína en genes que codifican a las proteínas involucradas en la vía citolítica han sido descritos en pacientes con AIJS. Las variantes en los genes perforina, *LYST*, *MUNC13-4*, y *STXBP2* podrían relacionarse a susceptibilidad a desarrollar SAM (16,74-77).

Finalmente, una forma monogénica, autosómica recesiva de AIJS ha sido descrita en 6 familias consanguíneas de Arabia Saudita y Líbano. Una mutación *missense* en el gen *FAMIN* (*Fatty Acid Metabolism-Immunity Nexus*, también conocido como *LACC1*) fue hallado en paciente con una enfermedad que reunía criterios de ILAR para AIJS (78,79).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características típicas de la enfermedad son fiebre, artritis, *rash*, adenomegalia, serositis y hepatosplenomegalia.

Fiebre

La fiebre está presente en 95 a 98% de los pacientes (8). En muchos casos puede preceder el comienzo de la ar-

tritis durante semanas o meses. El patrón de la fiebre es típicamente cotidiano y ocurre una o dos veces al día, más frecuentemente a la tarde. Usualmente alcanza 39 °C axilar, raramente supera los 40,5 °C. La fiebre coincide con el *rash* en 80 % de los pacientes. El patrón clásico de la fiebre está presente en solo el 37 % de los pacientes: fiebre matinal (12 %), dos veces al día (15 %), intermitente (27 %) y continua (5 %) también ha sido observada (8).

Artritis

La artritis está presente en el comienzo de la enfermedad en el 88 % de los casos, y puede aparecer semanas, meses o años más tarde (8,80). Las articulaciones más frecuentemente afectadas en el debut son muñecas, rodillas, tobillos, columna cervical y caderas. El patrón articular es habitualmente simétrico, poliarticular (45 %) u oligoarticular (40 %), siendo la afectación de una sola articulación extremadamente infrecuente (7,8). Los quistes sinoviales son frecuentes (81). Al menos el 40 % de los pacientes tienen un curso articular crónicamente activo, con frecuentes cambios destructivos en caderas y carpos (82).

Rash

Cerca del 80 % de los pacientes muestran *rash* cutáneo al debut. Es habitualmente color salmón o eritematoso, morbiliforme, y cada lesión está rodeada de una zona pálida; las lesiones purpúricas no ocurren y el prurito puede ocurrir en un 5 % de los pacientes (7). Su característica más distintiva es su evanescencia; puede coincidir con los momentos de fiebre y ser migratorio. El diámetro de cada lesión individual varía entre 2 y 10 mm (7). El *rash* es más común en el tronco y las regiones proximales de las extremidades. El estudio patológico usualmente demuestra infiltrados de neutrófilos y monocitos subdérmicos, perivascularmente junto con una mayor expresión de moléculas de adhesión. Los queratinocitos están activados y expresan MRP 8 y MRP 14 (83). Figura 1.



Figura 1: *rash* eritematoso sobre muslo de paciente masculino de 4 años de edad con AIJS de reciente comienzo. Obsérvese la presencia de lesiones de diferente diámetro, algunas de ellas coalescentes.

Adenomegalia

Adenopatías generalizadas son observables en un 25 % de los pacientes (6,8,82). Usualmente involucran nódulos móviles en los grupos cervical, axilar, inguinal, epitroclear, mesentérico y mediastínico. Pueden simular malignidades como linfomas; la biopsia usualmente revela cambios reactivos (84).

Hepatomegalia/esplenomegalia

La esplenomegalia ha sido descrita en un 50 % de los pacientes y es habitualmente evidente durante las fases activas de la enfermedad. La hepatomegalia no es tan frecuente como la esplenomegalia, pero el aumento de enzimas hepáticas, que es observable en al menos un tercio de los pacientes, puede ocurrir aún en ausencia de hepatomegalia. La biopsia hepática usualmente muestra infiltrados inflamatorios periportales. La hepatomegalia y la disfunción hepática pueden preludiar al SAM o la amiloidosis (82).

Serositis

La pericarditis es la más frecuente forma de serositis y puede detectarse en un 10 a 15 % de los pacientes; la pleuritis y la peritonitis son menos frecuentes (11).

Manifestaciones infrecuentes incluyen: meningitis aséptica, pseudotumor cerebrii, encefalopatía y hemorragia de sistema nervioso central (como parte del SAM), miocarditis, endocarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, dilatación de las arterias coronarias, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía lipoidea, tenosinovitis orbital, (síndrome de Brown), uveítis, glomerulonefritis y perforación del septum nasal (85-90).

Características radiológicas. Los cambios radiográficos no son específicos. Los cambios tempranos incluyen al compromiso de los tejidos blandos y la osteoporosis yuxta-articular. Más tarde en el curso de la enfermedad aparecen anomalías en la maduración de los centros de osificación, pinzamiento del espacio articular por daño cartilaginoso, erosiones óseas y alteraciones del crecimiento. El daño articular es más frecuente en caderas, carpos, articulaciones temporomandibulares y columna cervical (91,92). Una proporción significativa de los pacientes desarrollan daño articular en los 2 primeros años de la evolución, mientras que 75 % lo hacen en los primeros 5 años (93,94). Puede observarse en algunos pacientes la aparición de daño rápidamente progresivo a pesar del tratamiento, especialmente en caderas (95).

COMPLICACIONES

Síndrome de activación macrofágica

El SAM, una forma de linfocitosis hemofagocítica reactiva o secundaria, es una complicación severa de la AIJS y está asociada a una tasa de mortalidad de 10 a 20 % (96,97). Aún cuando el SAM puede desa-

rollarse durante etapas de actividad de la enfermedad en ausencia de un gatillo reconocible, distintos factores tales como infecciones (principalmente EBV y otros virus del grupo herpes) o cambios en la terapéutica han sido asociados con su aparición (97-99). El síndrome ocurre en 5 a 20 % de los pacientes con AIJS, pero esta proporción puede alcanzar el 50 % si se incluyen los casos de SAM subclínico (96). El SAM representa el extremo más severo de un espectro clínico continuo de actividad de la enfermedad en AIJS. Su patogenia se justifica por una respuesta inmune disfuncional y descontrolada con expansión masiva de linfocitos T y macrófagos que lleva a una marcada hipercitocinemia y daño multiorgánico (100). El síndrome puede desarrollarse de manera abrupta o solapada en el curso de varios días; la sospecha clínica y el diagnóstico oportuno deben ocurrir antes de que el cuadro clínico florido es evidente y las chances de daño orgánico se incrementan (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio durante las fases activas de AIJS, transición hacia el MAS y durante el MAS establecido

Característica	AIJS	Transición	SAM
Rash cutáneo	evanescente	mixto	fijo
Artritis	++	+	+/-
Adenomegalias	++	+++	++++
Hepatosplenomegalia	++	+++	++++
Edema	-	+	++
Fiebre	intermitente	continua	continua
Signos neurológicos	-	+/-	+
Hemorragias	-	petequias	++
Anemia	++	++	+++
GBs	↑↑	normal	normal o ↓
Plaquetas	↑↑↑	normal	normal o ↓
VSG	↑↑↑	normal	normal
Ferritina	↑	↑↑	↑↑↑
LDH	normal o ↑	↑	↑↑
Fibrinógeno	↑↑	normal o ↓	↓↓
AST	normal o ↑	↑	↑↑

Las características clínicas típicas son fiebre continua, rash fijo que puede incluir elementos hemorrágicos, encefalopatía, hepatosplenomegalia, y una mejoría paradójica en los signos articulares. Las anomalías de laboratorio incluyen: pancitopenia (o disminución de las cifras de las series hemáticas), hipertransaminemia, coagulopatía, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, eritrosedimentación paradójicamente normal o en descenso, hipofibrinogenemia, aumento de niveles de dímero D, y elevados niveles séricos de sCD25 (IL-2 Receptor α -Chain) (97,101). Recientemente se desarrollaron criterios de clasificación para SAM asociado a AIJS (102) (Tabla 2). La evidencia de hemofagocitosis es frecuentemente presente en los aspirados de médula ósea pero no constituye un criterio obligatorio para el diagnóstico (103).

Retraso del crecimiento

El retraso del crecimiento está asociado a la actividad de la enfermedad, el tratamiento con corticosteroides y la pobre nutrición. El *catch up* de crecimiento es incompleto en

Tabla 2. Criterios de clasificación para SAM asociado a AIJS (de Ravelli et al.)(102)

UN paciente febril con AIJS conocida o sospechada es clasificado como portador de SAM si cumple los siguientes criterios:

Criterio	Valor requerido
Ferritina	>684 ng/ml
Y cualesquiera 2 de los siguientes	
Plaquetas	< 181 x 10 ⁹ / L
Aspartato aminotransferasa	>45 units / L
Triglicéridos	>156 mg/dL
Fibrinógeno	≤ 360 mg/dL

Las anomalías de laboratorio no deben ser explicadas por alguna condición del paciente, como trombocitopenia autoinmune concomitante, hepatitis infecciosa, leishmaniasis visceral o hiperlipidemia familiar.

hasta un 30 % de los pacientes, mientras que la talla final es -2 SD (92,104).

Amiloidosis

La amiloidosis es una complicación rara, cada vez más infrecuente. Típicamente ocurre tardíamente en pacientes con enfermedad persistentemente activa y elevados niveles séricos de amiloide sérico A (SAA) y otras proteínas inflamatorias (72,105). En las últimas décadas, el uso de agentes biológicos eficaces ha llevado a un mejor control de la enfermedad y una dramática caída en la frecuencia de esta complicación (106).

Osteoporosis

Una larga evolución, actividad inflamatoria persistente, uso prolongado de corticosteroides, la acción biológica de citocinas proinflamatorias, la atrofia muscular y el sedentarismo predisponen a los pacientes con AIJS a padecer de osteoporosis. Las fracturas vertebrales son frecuentes y el *catch up* de densidad mineral ósea es usualmente incompleto (107-110).

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Y BIOMARCADORES

Los hallazgos de laboratorio reflejan la inflamación sistémica durante las fases de actividad. No existen tests específicos pero típicamente se observa aumento de proteína C reactiva y de la velocidad de sedimentación globular, leucocitosis con neutrofilia, marcada trombocitosis y anemia microcítica durante las fases activas. Los autoanticuerpos están ausentes y los niveles de complementemia son normales o elevados.

Los biomarcadores séricos que reflejan la actividad de la enfermedad incluyen: ferritina, S100A8, S100A9 (o el complejo S100A8/S100A9, denominado calprotectina), y S100A12. Los niveles séricos de estas proteínas son significativamente más altos en pacientes con AIJS activa que en pacientes con condiciones confundidoras (tales como en-

fermedad de Kawasaki o infecciones). Además, sus niveles séricos se correlacionan con la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, y podrían tener un rol en la predicción de recaídas (58,111-115). Por otro lado, el aumento de los niveles de transaminasas, un perfil de coagulación anormal, una caída en los niveles de fibrinógeno o en el conteo de plaquetas, y un aumento en los niveles de ferritina usualmente preceden los signos clínicos del SAM (101). Los niveles séricos de CD163 y sCD25 (marcadores de activación y expansión de macrófagos y linfocitos T respectivamente) pueden ser de ayuda en el diagnóstico del SAM y evaluación de la respuesta al tratamiento (116).

Otros biomarcadores propuestos son: *serum follistatin-like protein 1* (FSTL-1), IL-18, SAA, y la expresión de *programmed death ligand-1* (PD-L1) en monocitos [115, 117-123].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza sobre la base de las características clínicas y la exclusión de infecciones, enfermedades malignas y otras enfermedades reumáticas y autoinflammatorias (8). Aunque los niveles de las proteínas MRP o IL-18 puedan apoyar la sospecha clínica, no existen biomarcadores específicos que permitan la diferenciación de la enfermedad de otras condiciones o categorías de AIJ (112,124). El espectro de manifestaciones clínicas es amplio y puede superponerse con el de otras enfermedades febriles más comunes en la infancia. Los niños con AIJS pueden cumplir criterios diagnósticos de enfermedad de Kawasaki en su debut. Se ha estimado que un 0,2 % de los pacientes con enfermedad de Kawasaki serán diagnosticados con AIJS más tarde. Las características que sugieren AIJS son SAM, un fenotipo Kawasaki incompleto y la persistencia de la artritis (90).

TRATAMIENTO

El manejo óptimo del paciente con AIJS requiere un equipo multidisciplinario que incluye reumatólogos pediatras, enfermeras, kinesiólogos, terapeutas ocupacionales, asistentes sociales y psicólogos, entre otros.

Corticosteroides

La terapia farmacológica inicial consiste en antiinflamatorios no esteroideos suplementados con corticosteroides en diferentes dosis según el grado de severidad de la enfermedad (125), pero la

creciente disponibilidad de agentes anti-IL-1 ha llevado a varios grupos a usar anakinra (ANK) de manera inicial, antes o en reemplazo de los esteroides (126-130). Las indicaciones para el uso de esteroides son presencia de anemia severa, miocarditis, pericarditis, pleuritis, peritonitis, y SAM, en este último caso en forma de pulsos de metilprednisolona.

DMARDs

Los agentes modificadores de la enfermedad tradicionales no han demostrado eficacia consistente en AIJS. El metotrexate puede ser efectivo en pacientes sin signos sistémicos, aunque no es tan efectivo como lo es en otras formas de AIJ (131). La talidomida y el atorvastatin han sido modestamente eficaces en pequeñas series o casos aislados refractarios (132,133).

Biológicos

El uso de los agentes biológicos ha cambiado dramáticamente la evolución y el pronóstico de los pacientes con AIJS (Tabla 3). Los primeros agentes biológicos que fueron aprobados para el tratamiento de la AIJ han sido usados en AIJS con resultados mediocres. Los pacientes con AIJS con signos sistémicos fueron excluidos de los ensayos clínicos pivotaes de los agentes anti-TNF y abatacept en AIJ (134-136] y han usualmente demostrado mala respuesta en la práctica clínica rutinaria (137-142). Sin embargo, estos agentes pueden ser de utilidad en pacien-

Tabla 3. Agentes biológicos efectivos en AIJS

Agente	Molécula	Mecanismo de acción	Vida media	Dosis	Ruta	Referencias
Etanercept*	Proteína de fusión IgG1Fc/ TNF receptor p75	Inhibición de TNF α y TNF β	4 días	0.4 mg/kg (hasta 1 mg /kg) 2 veces x semana o hasta 50 mg semanal	SC	134
Adalimumab*	Anticuerpo monoclonal humano anti-TNF α	Inhibición de TNF α	15-19 días	Peso \leq 30 Kg: 20 mg cada 14 días. Peso >30 Kg: 40 mg cada 14 días	SC	136
Abatacept*	Proteína de fusión IgG1Fc/CTLA-4	Inhibición de activación de linfocitos T	14 días	10 mg/kg cada 28 días	EV (SC) [†]	135
Anakinra	Antagonista del receptor de IL-1	Inhibición de IL-1 α e IL-1 β	4-6 horas	2-4 mg/kg (hasta 100 mg) diariamente	SC	28,126,127, 129,144-150, 152,153,168
Canakinumab	Anticuerpo monoclonal humano anti-IL-1 β	Inhibición de IL-1 β	26 días	4 mg/kg cada 28 días	SC	31,154,155
Riloncept	Proteína de fusión IgG1Fc/IL-1 receptor	Inhibición de IL-1 α e IL-1 β	7 días	Carga: 4,4 mg/kg; Mantenimiento 2.2 mg/kg semanal	SC	156,157
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal humano anti-receptor de IL-6	Inhibición de IL-6 a través del bloqueo de IL-6R y sIL-6R	8 días	Peso \leq 30 Kg: 12 mg/kg cada 14 días. Peso >30 Kg: 8 mg/kg cada 14 días	EV (SC) [†]	37,158-160

*En pacientes sin signos sistémicos. [†]En ensayos clínicos.

tes sin signos sistémicos o durante las etapas avanzadas, predominantemente artríticas, de la enfermedad (143).

Diversos estudios observacionales y ensayos clínicos han demostrado la eficacia y seguridad de ANK en el tratamiento de AIJS, al menos en el primer año de tratamiento (144-150). En un estudio francés aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo ANK demostró rápida eficacia en 8 de 12 pacientes con AIJS durante la fase doble ciego, mientras que 7 de 16 pacientes alcanzaron una mejoría del 30 % en el score compuesto ACR 30 (151) durante la fase de extensión abierta de 12 meses de duración. Un paciente fue diagnosticado con enfermedad de Crohn luego de recibir ANK en el ensayo (149). Estudios observacionales no controlados prospectivos y retrospectivos han demostrado que ANK (tanto en combinación con esteroides y DMARDs como sola) es una terapia de primera línea efectiva, se asocia con una rápida resolución de los signos sistémicos y puede quizás cambiar el curso de la enfermedad (126,127,129). La mayoría de los estudios han demostrado que ANK es efectiva en suprimir los signos sistémicos más que los articulares. Además, ANK ha mostrado eficacia en el tratamiento del SAM asociado a AIJS (152). La toxicidad de la droga ha sido reportada en varios casos: infecciones, reacción cutánea severa en el sitio de inyección y hepatitis (o MAS incipiente) han ocurrido en varios pacientes (147,153). Gattorno *et al.* demostraron que los pacientes con AIJS pueden ser divididos en 2 grupos de acuerdo a su respuesta a ANK: los buenos (cerca del 40 %) y los incompletos o no respondedores (28).

Canakinumab (CNK), un anticuerpo monoclonal anti-IL-1, fue rápidamente efectivo en un estudio fase II multicéntrico que involucró a 24 niños (154). CNK fue más efectivo en aquellos niños que presentaban menos articulaciones inflamadas. Un ensayo clínico fase III que involucró una muestra más grande (177 pacientes con signos sistémicos activos) demostró su rápida eficacia en la gran mayoría de los pacientes tratados, permitiendo la reducción o discontinuación de los corticosteroides (31). El SAM ocurrió en 7 pacientes tratados. Además, la terapia con CNK induce una regulación negativa de los genes de respuesta de inmunidad innata en pacientes con AIJS (155).

Riloncept (RLN), una proteína receptora soluble que bloquea IL-1, demostró una eficacia no tan marcada como la de los anteriores agentes en pacientes con AIJS en 2 ensayos clínicos (156,157).

Tocilizumab (TCZ), un anticuerpo monoclonal humanizado anti receptor de IL-6, ha demostrado marcada eficacia y seguridad en un ensayo clínico que enroló a 56 pacientes (37), en el que se obtuvieron mejoría ACR 30, 50, y 70 en 91 %, 86 %, 68 % de los pacientes respectivamente. Estos resultados fueron confirmados en un ensayo más amplio que involucró a 112 pacientes (158). El uso de TCZ permitió la mejoría del crecimiento

y la normalización del factor de crecimiento similar a la *insulin-1* (IGF-1) en la mayor parte de los pacientes (159). Un estudio de vigilancia realizado en Japón demostró una más frecuente ocurrencia de SAM y de eventos adversos relacionados con la infusión que la reportada en los ensayos clínicos (160).

ANK, CNK y TCZ han sido incluidos en guías de práctica clínica recientemente desarrolladas (128,161,162). Los pacientes con enfermedad refractaria a inhibidores de IL-1 pueden responder a bloqueantes de IL-6 y viceversa (163). Algunos reportes de casos aislados brindan alguna evidencia sobre la efectividad de la terapia biológica combinada en casos refractarios (164,165).

Aunque su uso ha disminuido desde la irrupción de los agentes biológicos, el trasplante autólogo de células progenitoras representaba una opción para casos severos y refractarios de AIJS. Sin embargo, las altas tasas de morbilidad y mortalidad asociadas (principalmente debidas a SAM o infecciones) llevaron al progresivo abandono de este procedimiento, que está reservado actualmente para aquellos pacientes cuya enfermedad es refractaria a terapias convencionales y biológicas (166).

Por último, el SAM requiere de un temprano e intenso tratamiento. La combinación de pulsos endovenosos de altas dosis de corticosteroides en combinación con ciclosporina ha demostrado eficacia (167). El agregado temprano de ANK a más altas dosis ha sido efectivo en muchos casos publicados (168).

CURSO EVOLUTIVO

El patrón del curso de la enfermedad clásicamente se clasifica en monocíclico (una única fase de actividad que dura hasta 24 meses), policíclico (recaídas de la enfermedad separadas por meses o años de inactividad) y persistente (artritis crónica persistente que requiere tratamiento en la adultez) (169,170). De acuerdo con las series publicadas, estos cursos evolutivos tienen diferentes frecuencias: monocíclico 11-45 %, policíclico 7-35 % y persistente 51-55 % (169,171). Asimismo, la enfermedad puede mostrar signos de actividad sistémica persistente (curso sistémico) o puede progresar hacia una enfermedad exclusivamente artrítica (curso poliarticular) luego de los primeros meses o años de la evolución. Sin embargo, pueden ocurrir recaídas con signos sistémicos (incluyendo al SAM) en cualquier momento, aún después de años de remisión o de curso exclusivamente articular. Los pacientes con comienzo de la enfermedad muy temprano (menores de 18 meses) se caracterizan por un curso de la enfermedad serio y agresivo (9).

La discapacidad es proporcional a la duración de la enfermedad y afecta a una mayor proporción de los pacientes a medida que aumenta el seguimiento (94,105,172). Los

factores predictores de pobre capacidad funcional y/o daño articular son: persistencia de signos sistémicos, uso de corticosteroides o trombocitosis 6 meses después del debut, sexo masculino, patrón poliarticular, compromiso de caderas y columna cervical y edad temprana de de-

but (92,173-179). El resultado general es variable, desde bueno en los casos de curso monocíclico hasta cuadros devastadores y progresivos. De todas formas, la enfermedad inactiva y la remisión son alcanzables en una proporción significativa de los casos (180,181).

BIBLIOGRAFÍA

1. Woo P. Anakinra treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis and adult onset Still disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:281-2.
2. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, et al. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009;27:621-68.
3. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:416-26.
4. Hedrich CM, Tsokos GC. Bridging the gap between autoinflammation and autoimmunity. *Clin Immunol* 2013; 147:151-154.
5. Nigrovic PA. Autoinflammation and autoimmunity in systemic juvenile idiopathic arthritis. *PNAS* 2015;112:15785-6.
6. Modesto C, Antón J, Rodríguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol* 2010;39:472-9.
7. Gurion R, Lehman TJ, Moorthy LN. Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. *Int J Inflamm.* 2012;2012:271569.
8. Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, Spangler J, Rosenkranz M, Arkachaisri T, et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile arthritis Registry. (PASOJAR). *J Rheumatol* 2008;35:343-8.
9. Russo R, Katsicas MM. Patients with very early-onset systemic juvenile idiopathic arthritis exhibit more inflammatory features and a worse outcome. *J Rheumatol* 2013;40:329-34.
10. Wallace CA and Levinson JE. Juvenile rheumatoid arthritis: outcome and treatment for the 1990s. *Rheum Dis Clin North Am* 199;17: 891-905.
11. Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:28-34.
12. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-2.
13. Kumar S, Kunhiraman DS, and Rajam L. Application of the Yamaguchi criteria for classification of "suspected" systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *Pediatr Rheumatol* 2012;10:40.
14. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature?. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1437-9.
15. Deslandre C. Juvenile idiopathic arthritis: Definition and classification. *Arch Pediatr* 2016;23:437-41.
16. Fall N, Barnes M, Thornton S, et al. Gene expression profiling of peripheral blood from patients with untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis reveals molecular heterogeneity that may predict macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum* 2007;56:3793-804.
17. Macaubas C, Nguyen K, Deshpande C, et al. Distribution of circulating cells in systemic juvenile idiopathic arthritis across disease activity states. *Clin Immunol* 2010;134:206-16.
18. Hinze CH, Fall N, Thornton S, et al. Immature cell populations and an erythropoiesis gene-expression signature in systemic juvenile idiopathic arthritis: implications for pathogenesis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R123.
19. Omoyinmi E, Hamaoui R, Pesenacker A, et al. Th1 and Th17 cell sub-populations are enriched in the peripheral blood of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2012;51:1881-6.
20. Nigrovic PA. Is There a Window of Opportunity for Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis? *Arthritis Rheum* 2014;66:1405-13.
21. Kessel C, Lippitz A, Weinhage T, et al. Proinflammatory Cytokine Environments Can Drive Interleukin-17 Overexpression by T Cells in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2017;69:1480-94.
22. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201:1479-86.
23. de Jager W, Hoppenreijns EP, Wulffraat NM, Wedderburn LR, Kuis W, Prakken BJ. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:589-98.
24. Frosch M and Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis-from pathophysiology to treatment. *Rheumatology* 2008;47:121-5.
25. Shimizu M, Nakagishi Y, Kasai K, Yamasaki Y, Miyoshi M, Takei S, et al. Tocilizumab masks the clinical symptoms of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome: the diagnostic significance of interleukin-18 and interleukin-6. *Cytokine* 2012;58:287-94.
26. Shimizu M, Nakagishi Y, Yachie A. Distinct subsets of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis based on their cytokine profiles. *Cytokine* 2013;61:345-8.
27. Muller K, Herner EB, Stagg A, Bendtzen K, Woo P. Inflammatory cytokines and cytokine antagonists in whole blood cultures of patients with systemic juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37:562-9.
28. Gattorno M, Piccini A, Lasiglie D, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1505-15.
29. Allantaz F, Chaussabel D, Stichweh D, et al. Blood leukocyte microarrays to diagnose systemic onset juvenile idiopathic arthritis and follow the response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2007;204:2131-44.
30. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis* 2011;70:747-54.
31. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2396-406.

32. Lotito AP, Campa A, Silva CA, Kiss MH, Mello SB. Interleukin 18 as a marker of disease activity and severity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:823-30.
33. Shimizu M, Yokoyama T, Yamada K, Kaneda H, Wada H, Wada T, et al. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1645-53.
34. de Benedetti F, Massa M, Robbioni P, Ravelli A, Burgio GR, Martini A. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1158-63.
35. Cazzola M, Ponchio L, de Benedetti F, Ravelli A, Rosti V, Beguin Y, et al. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood* 1996;87:4824-30.
36. de Benedetti F, Meazza C, Oliveri M, Pignatti P, Vivarelli M, Alonzi T, et al. Effect of IL-6 on IGF binding protein-3: a study in IL-6 transgenic mice and in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Endocrinology* 2001;142:4818-26.
37. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998-1006.
38. Raziuddin S, Bahabri S, al-Dalaan A, Siraj AK, al-Sedairy S. A mixed Th1/Th2 cell cytokine response predominates in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: immunoregulatory IL-10 function. *Clin Immunol Immunopathol* 1998;86:192-8
39. Pignatti P, Vivarelli M, Meazza C, Rizzolo MG, Martini A, De BF. Abnormal regulation of interleukin 6 in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1670-6.
40. de Benedetti F, Alonzi T, Moretta A, Lazzaro D, Costa P, Poli V, et al. Interleukin-6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. *J Clin Invest* 1997;99:643-50.
41. Strippoli R, Carvello F, Scianaro R, Pasquale LD, Vivarelli M, Petrini S, et al. Amplification of the response to Toll-like receptor ligands by prolonged exposure to interleukin-6 in mice: implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum* 2012;64:1680-8.
42. Canna SW, Wrobel J, Chu N, Kreiger PA, Paessler M, Behrens EM. Interferon-gamma mediates anemia but is dispensable for fulminant toll-like receptor 9- induced macrophage activation syndrome and hemophagocytosis in mice. *Arthritis Rheum* 2013;65:1764-75.
43. Avau A, Mitera T, Put S, Put K, Brisse E, Filtjens J, et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis-like syndrome in mice following stimulation of the immune system with Freund's complete adjuvant: regulation by interferon- gamma. *Arthritis Rheum* 2014;66:1340-51.
44. Braccaglia C, de Graaf K, Marafon DP, et al. Elevated circulating levels of interferon- and interferon- induced chemokines characterize patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:166-72.
45. Wouters CH, Ceuppens JL, Stevens EA. Different circulating lymphocyte profiles in patients with different subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:239-48.
46. Zhou J, Tang X, Ding Y, An Y, Zhao X. Natural killer cell activity and frequency of killer cell immunoglobulin-like receptors in children with different forms of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:691-6.
47. Grom AA, Villanueva J, Lee S, Goldmuntz EA, Passo MH, Filipovich A. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr* 2003;142:292-6.
48. Villanueva J, Lee S, Giannini EH, et al. Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R30-R37.
49. Wulffraat NM, Rijkers GT, Elst E, Brooimans R, Kuis W. Reduced perforin expression in systemic juvenile idiopathic arthritis is restored by autologous stem-cell transplantation. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:375-9
50. Put K, Vandenhoute J, Avau A, et al. Inflammatory Gene Expression Profile and Defective Interferon- and Granzyme K in Natural Killer Cells From Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Patients. *Arthritis Rheum* 2017;69:213-24.
51. Brady J, Carotta S, Thong RP, Chan CJ, Hayakawa Y, Smyth MJ, et al. The interactions of multiple cytokines control NK cell maturation. *J Immunol* 2010;185:6679-88.
52. Cifaldi L, Prencipe G, Caiello I, Braccaglia C, Locatelli F, de Benedetti F, et al. Inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-6: implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum* 2015;67:3037-46.
63. de Jager W, Vastert SJ, Beekman JM, Wulffraat NM, Kuis W, Coffey PJ, et al. Defective phosphorylation of interleukin-18 receptor b causes impaired natural killer cell function in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2782-93.
54. Macaubas C, Nguyen K, Deshpande C, et al. Distribution of circulating cells in systemic juvenile idiopathic arthritis across disease activity states. *Clin Immunol* 2010;134:206-16.
55. Macaubas C, Nguyen KD, Peck A, Buckingham J, Deshpande C, Wong E, et al. Alternative activation in systemic juvenile idiopathic arthritis monocytes. *Clin Immunol* 2012;142:362-72
56. Schuler GS, Fall N, Harley JB, et al. Monocyte MicroRNA Expression in Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Implicates MicroRNA-125a-5p in Polarized Monocyte Phenotypes. *Arthritis Rheum* 2016;68:2300-13.
57. Frosch M, Vogl T, Seeliger S et al. Expression of myeloid-related proteins 8 and 14 in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2622-6.
58. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum* 2004;50:1286-95.
59. Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2004;50:3762-71.
60. Ombrello MJ, Remmers EF, Tachmazidou I, et al. HLA-DRB1*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis. *PNAS* 2015;112:15970-5.
61. Hinks A, Bowes J, Cobb J, et al. Fine-mapping the MHC locus in juvenile idiopathic arthritis (JIA) reveals genetic heterogeneity corresponding to distinct adult inflammatory arthritic diseases. *Ann Rheum Dis* 2017;76:765-72.
62. Stock CJ, Ogilvie EM, Samuel JM, Fife M, Lewis CM, Woo P. Comprehensive association study of genetic variants in the IL-1 gene family in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun* 2008;9:349-57.
63. de Benedetti F, Meazza C, Vivarelli M, et al. Functional and Prognostic Relevance of the -173 Polymorphism of the Macrophage Migration Inhibitory Factor Gene in Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1398-407.
64. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998;102:1369-76.
65. Ogilvie EM, Fife MS, Thompson SD, et al. The -174G Allele of the Interleukin-6 Gene Confers Susceptibility to Systemic Arthritis in Children. *Arthritis Rheum* 2003;48:3202-6.
66. Donn RP, Barrett JH, Farhan A, et al. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis. *British Paediatric Rheumatology Study Group. Arthritis Rheum* 2001;44:802-10
67. Donn RP, Shelley E, Ollier WE, et al. A novel 5'-flanking region polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is associated with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1782-5.
68. Fife MS, Gutierrez A, Ogilvie EM, Stock CJ, Samuel JM, Thomson W, et al. Novel IL10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R148.
69. Moller JC, Paul D, Ganser G, Range U, Gahr M, Kelsch R, et al. IL10 promoter polymorphisms are associated with systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:912-8.

70. Yanagimachi M, Goto H, Miyamae T, et al. Association of IRF5 Polymorphisms with Susceptibility to Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children. *J Clin Immunol* 2011;31:946-51.
71. Ayaz NA, Ozen S, Bilginer Y, et al. MEFV mutations in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2009;48:23-5.
72. Cantarini L, Lucherini OM, Simonini G, Galeazzi M, Baldari CT, Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis complicated by early onset amyloidosis in a patient carrying a mutation in the MEFV gene. *Rheumatol Int* 2012;32:465-7.
73. Tadaki H, Saitsu H, Nishimura-Tadaki A, et al. De novo 19q13.42 duplications involving NLRP gene cluster in a patient with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Human Gen* 2011;56:343-7.
74. Hazen MM, Woodward AL, Hofmann I, et al. Mutations of the Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Associated Gene UNC13D in a Patient With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:567-70.
75. Vastert SJ, van Wijk R, D'Urbano LE, de Vooght KM, de Jager W, Ravelli A, et al. Mutations in the perforin gene can be linked to macrophage activation syndrome in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:441-9.
76. Zhang K, Biroshak J, Glass DN, et al. Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Is Associated With MUNC13-4 Polymorphisms. *Arthritis Rheum* 2008;58:2892-6.
77. Kaufman KM, Linghu B, Szustakowski JD, et al. Whole-exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheum* 2014;66:3486-95.
78. Wakil SM, Monies DM, Abouelhoda M, et al. Association of a Mutation in LACC1 With a Monogenic Form of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2015;67:288-95.
79. Kallinich T, Thorworth A, von Stuckrad SL, et al. Juvenile arthritis caused by a novel FAMIN (LACC1) mutation in two children with systemic and extended oligoarticular course. *Pediatr Rheumatol* 2016;14:63.
80. Calabro JJ. Other extraarticular manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*1977;20:237-40.
81. Shimizu M, Yokoyama T, Wada T, Yachie A. Bicipital synovial cyst in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2010;157:168.
82. Schneider R, Laxer RM. Systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12:245-71.
83. Frosch M, Metze D, Foell D, Vogl T, Sorg C, Sunderkötter C, et al. Early activation of cutaneous vessels and epithelial cells is characteristic of acute systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Exp Dermatol* 2005;14:259-65.
84. Ramanan AV, Wynn RF, Kelsey A, Baildam EM. Systemic juvenile idiopathic arthritis, Kikuchi's disease and haemophagocytic lymphohistiocytosis - is there a link? Case report and literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:596-8.
85. Tabak F, Tanverdi M, Ozaras R, Mert A, Tartan Z, Ozturk R, et al. Neutrophilic pleocytosis in cerebrospinal fluid: adult-onset Still's disease. *Intern Med* 2003;42:1039-41.
86. Heyd J, Glaser J. Early occurrence of aortic valve regurgitation in a youth with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1990;89:123-4.
87. Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL, Lee T, Punaro M, Oliveira S, et al. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2013;65(5):745-52.
88. Wang FM, Wertenbaker C, Behrens MM, Jacobs JC. Acquired Brown's syndrome in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Ophthalmology* 1984;91:23-6.
89. Avcin T, Silverman ED, Forte V, Schneider R. Nasal septal perforation: a novel clinical manifestation of systemic juvenile idiopathic arthritis/ adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2005;32:2429-31.
90. Dong S, Bout-Tabaku S, Texter K, Jaggi P. Diagnosis of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis after treatment for presumed Kawasaki disease. *J Pediatr* 2015;166:1283-8.
91. Solari N, Viola S, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Vitale R, Ruperto N, et al. Assessing current outcomes of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study in a tertiary center sample. *Arthritis Rheum* 2008;15:59:1571-9.
92. Russo RAG, Katsicas MM. Global Damage in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Preliminary Early Predictors. *J Rheumatol* 2008;35:1151-6.
93. Oen K, Reed M, Malleson PN, Cabral DA, Petty RE, Rosenberg AM et al. Radiologic outcome and its relationship to functional disability in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:832-40.
94. Bowyer SL, Roettcher PA, Higgins GC, Adams B, Myers LK, Wallace C, et al. Health status of patients with juvenile rheumatoid arthritis at 1 and 5 years after diagnosis. *J Rheumatol* 2003;30:394-400.
95. Sudot-Szopińska I, Matuszewska G, Gietka P, Piłaza M, Walentowska-Janowicz M. Imaging of juvenile idiopathic arthritis. Part I: Clinical classifications and radiographs. *J Ultrason* 2016;16:225-36.
96. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1133-8.
97. Minoia F, Davi S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, Lehmborg K, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients *Arthritis Rheum* 2014;66:3160-9.
98. Russo R, Katsicas MM; Oleastro MM, Zelazko M. Síndrome de activación macrofágica en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica: análisis de 17 casos observados en un hospital terciario. *Arch Arg Pediatr* 2007;105:506-512.
99. Russo RAG, Rosenzweig S, Katsicas MM. Hepatitis A-Associated Macrophage Activation Syndrome in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Report of 2 Cases. *J Rheumatol* 2008;35:166-8.
100. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of Macrophage Activation Syndrome and Potential for Cytokine-Directed Therapies. *Annu Rev Med* 2015;66:18.1-18.15.
101. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. Expert consensus on dynamics of laboratory tests for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open* 2016;2:e000161.
102. Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:481-9.
103. Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for Macrophage Activation Syndrome complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Pediatr* 2005;146:598-604.
104. Simon D. Management of growth retardation in juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2007;68 Suppl 5:122-5.
105. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1428-35.
106. Saha A, Chopra Y, Theis JD, Vrana JA, Sethi S. AA amyloidosis associated with systemic -onset juvenile idiopathic arthritis. *Am J Kidney Dis* 2013;62:834-8.
107. Murray KJ, Boyle RJ, Woo P. Pathological fractures and osteoporosis in a cohort of 103 systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients. *Arthritis Rheum*2000;43:S119.
108. Stagi S, Masi L, Capannini S, Cimaz R, Tonini G, Matucci-Cerinic M, et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass in children and Young adults with juvenile idiopathic arthritis: the role of bone mass determinants in a large cohort of patients. *J Rheumatol* 2010;37:1935-43.
109. Rodd C, Lang B, Ramsay T, Alos N, Huber AM, Cabral DA, et al. Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders 12 months after glucocorticoid initiation: a national observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:122-31.
110. Lien G, Flatø B, Haugen M, Vinje O, Sørskaar D, Dale K. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-term outcome study of one hundred five patients *Arthritis Rheum* 2003;48:2214-23.

111. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, Wulffraat N, et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1286-95.
112. Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, Goldbach-Mansky R, et al. S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis Rheum* 2008;58:3924-31.
113. Gerss J, Roth J, Holzinger D, et al. Phagocyte-specific S100 proteins and high-sensitivity C reactive protein as biomarkers for a risk-adapted treatment to maintain remission in juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1991-7.
114. Holzinger D, Frosch M, Kastrop A, et al. The Toll-like receptor 4 agonist MRP8/14 protein complex is a sensitive indicator for disease activity and predicts relapses in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:974-80
115. Sheno S, Ou JN, Ni C, et al. Comparison of biomarkers for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Res* 2015;78:554-9.
116. Bleesing J, Prada A, Siegel DM, et al. The Diagnostic Significance of Soluble CD163 and Soluble Interleukin-2 Receptor γ -Chain in Macrophage Activation Syndrome and Untreated New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:965-71.
117. Wilson DC, Marinov AD, Blair HC, et al. Follistatin-like Protein 1 Is a Mesenchyme-Derived Inflammatory Protein and May Represent a Biomarker for Systemic-Onset Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:2510-6.
118. de Jager W, Hoppenreijns EP, Wulffraat NM, Wedderburn LR, et al. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:589-598.
119. Jelusic M, Lukic IK, Tambic-Bukovac L, Dubravcic K, et al. Interleukin-18 as a mediator of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1332-4.
120. Nguyen KD, Macaubas C, Nadeau KC, et al. Serum amyloid A overrides Treg anergy via monocyte-dependent and Treg-intrinsic, SOCS3-associated pathways. *Blood* 2011;117:3793-8.
121. Ling XB, Park JL, Carroll T, et al. Plasma profiles in active systemic juvenile idiopathic arthritis: Biomarkers and biological implications. *Proteomics* 2010;10:4415-30.
122. Miyamae T, Malehorn DE, Lemster B, et al. Serum protein profile in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis differentiates response versus nonresponse to therapy *Arthritis Res Ther* 2005;7:R746-R755
123. Ling XB, Lau K, Deshpande C, et al. Urine Peptidomic and Targeted Plasma Protein Analyses in the Diagnosis and Monitoring of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Proteom* 2010;6:175-93
124. Gohar F, Kessel C, Lavric M, Holzinger D, Foell D. Review of biomarkers in systemic juvenile idiopathic arthritis: helpful tools or just playing tricks? *Arthritis Res Ther* 2016;13:18:163.
125. Kimura Y, Fieldston E, Devries-Vandervlugt B, et al. High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2018-24.
126. Nigrovic P, Mannion M, Prince FHM, et al. Anakinra as First-Line Disease-Modifying Therapy in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:545-55.
127. Hedrich CM, Bruck N, Fiebig B, and Gahr M. Anakinra: A safe and effective first-line treatment in systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA). *Rheumatol Int* 2012;32:3525-30.
128. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al. Consensus Treatment Plans for New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:1001-10.
129. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, et al. Effectiveness of First-Line Treatment With Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist in Steroid-Naive Patients With New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2014;66:1034-43.
130. Ilowite NT, Sandborg CI, Feldman BM, et al. Algorithm development for corticosteroid management in systemic juvenile idiopathic arthritis trial using consensus methodology. *Pediatr Rheumatol* 2012;10:31.
131. Woo P, Southwood TR, Prieur A-M, et al. Randomized, placebo-controlled crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1849-57.
132. Lehman TJ, Schechter SJ, Sundel RP, et al. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: a multicenter study. *J Pediatr* 2004;145:856-7.
133. ten Cate R, Nibbering PH, Bredius RG. Therapy-refractory systemic juvenile idiopathic arthritis successfully treated with statins. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:934-5.
134. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;16:342:763-9.
135. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372:383-91.
136. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;359:810-20.
137. Russo RAG, Katsikas MM, Zelazko M. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:723-6.
138. Quartier P, Taupin P, Bordeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003;48:1093-101.
139. Horneff G, Schmeling H, Biederman T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1638-44. Katsikas MM and Russo R. Use of infliximab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:545-8.
140. Kimura Y, Pinho P, Walco G, et al. Etanercept Treatment in Patients with Refractory Systemic Onset Juvenile Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:935-42.
141. Katsikas MM and Russo RAG. Use of adalimumab in patients with juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept and/or infliximab. *Clin Rheumatol* 2009;28:985-8.
142. Russo RA and Katsikas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *J Rheumatol* 2009;38:1078-82.
143. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1496-504.
144. Verbsky JW and White AJ. Effective use of the recombinant interleukin 1 receptor antagonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2071-5
145. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201:1479-86.
146. Ohlsson V, Balldam E, Foster H. et al. Anakinra treatment for systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA). *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:555-6.
147. Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008;67:302-8.
148. Zeff A, Hollister R, LaFleur B, et al. Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience. *J Clin Rheumatol* 2009;15:161-4.
149. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis* 2011;70:747-54
150. Pardeo M, Marafon DP, Insalaco A, et al. Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-center Experience. *J Rheumatol* 2015;42:1523-7.
151. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202-9.
152. Miettunen PM, Narendran A, Javanthan A, et al. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:417-9.

153. Canna S, Frankovich J, Higgins G, et al. Acute hepatitis in three patients with systemic juvenile idiopathic arthritis taking interleukin-1 receptor antagonist. *Pediatr Rheum* 2009;7:21.
154. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, et al. A Phase II, Multicenter, Open-Label Study Evaluating Dosing and Preliminary Safety and Efficacy of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis With Active Systemic Features. *Arthritis Rheum* 2012;64:557-67.
155. Brachat AH, Grom AA, Wulffraat N, et al. Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy. *Arthritis Res Ther* 2017;19:13.
156. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff AO, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Rilonacept in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2486-96.
157. Ilowite NT, Prather K, Lokhnyuya Y, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Rilonacept in the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2014;66:2570-9.
158. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2012;67:2385-95.
159. De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N, et al. Catch-Up Growth During Tocilizumab Therapy for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Results From a Phase III Trial. *Arthritis Rheum* 2015;67:840-8.
160. Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1654-60.
161. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res* 2013;65:1551-63.
162. Kimura Y, DeWitt EM, Beukelman T, et al. Adding Canakinumab to the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis [Letter]. *Arthritis Care Res* 2014;66:1430-1.
163. Woerner A, Uettwiller F, Melki I, et al. Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent. *RMD Open* 2015;1:e000036. doi:10.1136/rmdopen-2014-000036
164. Record JL, Beukelman T, and Cron RQ. Combination Therapy of Abatacept and Anakinra in Children with Refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Retrospective Case Series *J Rheumatol* 2011;38:180-1.
165. Lee M and Isaacs J. The novel use of combined IL-1 and IL-6 inhibition in a patient with severe, aggressive, erosive, systemic-onset juvenile idiopathic arthritis *Eur J Rheumatol* 2017;4:68-9.
166. Brinkman BMC, de Kleer M, ten Cate R, et al. Autologous Stem Cell Transplantation in Children With Severe Progressive Systemic or Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2410-21.
167. Ravelli A, De Benedetti F, Viola S, et al. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr* 1996;128: 275-8.
168. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, and Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun* 2012;13:289-98.
169. Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, Mazzotti J, Cimaz R, Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol* 2000;27:491-6.
170. Nigrovic PA, White PH. Care of the adult with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;15;55:208-16.
171. Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N, Feldman BM. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum* 2006;54:1595-601.
172. Magni-Manzoni S, Pistorio A, Labo E, et al. A longitudinal analysis of physical functional disability over the course of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1159-64.
173. Schneider R, Lang BA, Reilly BJ, et al. Prognostic indicators of joint destruction in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1992;120:200-5.
174. Spiegel LR, Schneider R, Lang BA, et al. Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. A multicenter cohort study. *Arthritis Rheum* 2000;43:2402-9.
175. Modesto C, Woo P, García-Consuegra J, et al. Systemic onset juvenile chronic arthritis: polyarticular pattern and hip involvement as markers for a bad prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:211-7.
176. Magni-Manzoni S, Rossi F, Pistorio A, et al. Prognostic factors for radiographic progression, radiographic damage, and disability in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3509-17.
177. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, et al. Early predictors of longterm outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis: subset-specific correlations. *J Rheumatol* 2003;30:585-93.
178. Viola S, Felici E, Magni-Manzoni S, et al. Development and validation of a clinical index for assessment of long-term damage in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2092-102.
179. Sandborg C, Holmes TH, Lee T, et al. Candidate early predictors for progression to joint damage in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:2322-9.
180. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, et al. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3554-62.
181. Guzman J, Oen K, Tucker LB, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary cohort treatments: results from the ReACCh-Out. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1854-60.

Naturaleza: Revisión.

Área: Inmunocardiología.

Enfermedad autoinmune: Miocardiopatía periparto.

Recibido 07/07/2017 - Aceptado 30/09/2017

Miocardiopatía periparto: ¿qué sabemos en la actualidad?

Peripartum cardiomyopathy, what do we know today?

Analía Aquieri.

Especialista en
Medicina Interna y Cardiología.
Médica de Planta. División Cardiología.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

Resumen

La miocardiopatía periparto es una entidad rara que afecta a las mujeres embarazadas o en el puerperio inmediato. En la actualidad la incidencia ha aumentado, y aun se conoce poco del tema. Dentro de las posibles etiologías, se ha planteado que una respuesta inmunológica materna a un antígeno fetal puede conducir a desarrollar esta enfermedad. Se presenta como un cuadro de insuficiencia cardíaca que suele confundirse con los cambios adaptativos propios del embarazo. Siempre se acompaña de caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. El tratamiento es el mismo que en la insuficiencia cardíaca, sin olvidar que hay drogas contraindicadas durante el embarazo y la lactancia.

Palabras Clave: miocardiopatía periparto; insuficiencia cardíaca; embarazo.

Abstract

Peripartum cardiomyopathy is a rare entity that affects pregnant women or in the immediate postpartum period. At present, the incidence has increased and little is known about the subject. Within the possible etiologies, it has been raised that a maternal immunological response to a fetal antigen may develop the disease. It starts as a heart failure and can be confused with the adaptive changes during pregnancy. Left ventricular ejection fraction drop is always present. The treatment is the same as in heart failure. There are contraindicated drugs during pregnancy and lactation.

Key words: *Peripartum cardiomyopathy. Heart failure. Pregnancy.*

La autora expresa no poseer conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Analía Aquieri.

Hospital de Clínicas José de San Martín.
Av. Córdoba 2351, 7° Piso, sala 6.
C1120AA CABA, Argentina.
analíaaquieri@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Se trata de una causa rara de insuficiencia cardíaca (IC) en mujeres que cursan el último periodo del embarazo o el puerperio inmediato.

Virchow y col. describen esta entidad en 1849 y en 1937 se publica la primera serie de casos (1). En 1971 Demakis y Rahimtoola publican información de 27 pacientes, definiendo un síndrome que ocurre en el periodo periparto, introduciendo el término miocardiopatía periparto (MCP). (2).

El advenimiento de la ecocardiografía permitió la caracterización no invasiva de este síndrome.

En el año 1999, el Grupo de trabajo sobre Miocardiopatía Periparto del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre, establece como criterio diagnóstico una fracción de eyección (FEY) menor a 45 % (2).

A pesar de estos avances, continúa siendo una entidad pobremente definida.

DEFINICIÓN

La Sociedad Europea de Cardiología publicó en el año 2010 la definición más aceptada en la actualidad (3).

Se trata de una miocardiopatía idiopática con:

- ✎ Desarrollo de IC hacia el final del embarazo o en los meses sucesivos al parto.
- ✎ Ausencia de otra causa identificable de IC.
- ✎ Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) con FEY inferior a 45%. El VI puede o no estar dilatado.

En una revisión de 123 casos de pacientes que presentaron cardiomiopatía diagnosticada durante el embarazo, se observa que 100 pacientes desarrollaron esta enfermedad en la semana 38 de embarazo, 23 pacientes la desarrollaron alrededor de la semana 32 de gestación. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a edad, raza, condiciones asociadas, FEY y tiempo de recuperación. Esta información hace suponer que las pacientes que desarrollan tempranamente la enfermedad son parte del mismo espectro de la MCPP (4).

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La incidencia de la MCPP es muy variada y esto depende de la región geográfica que se estudie. En Estados Unidos es de 1:2289 a 1:4000 nacidos vivos, 1:1000 en Sudáfrica, 1:300 en Haití y 1:100 en Zaria, Nigeria.

Se observa un aumento de su incidencia en los últimos años, posiblemente debido a cambios socioeconómicos, el aumento en la edad materna, los tratamientos de fertilidad asistida y los embarazos múltiples. También la mejoría en las herramientas diagnósticas y la presencia de un registro mundial de MCPP han provocado un incremento en la misma (5).

A pesar de que la etiología de la MCPP continúa siendo desconocida, existen factores de riesgo que aumenta la posibilidad de desarrollarla:

- ✎ Edad materna mayor de 30 años.
- ✎ Descendencia africana.
- ✎ Embarazos múltiples.
- ✎ Antecedentes personales de preeclampsia (PEE), eclampsia, o hipertensión gestacional.
- ✎ Abuso materno de cocaína.
- ✎ Tratamiento prolongado (mayor a 4 semanas) con drogas tocolíticas (terbutalina).
- ✎ Obesidad.
- ✎ Diabetes mellitus.

Muchos de estos factores de riesgo como la PEE, la hipertensión inducida por el embarazo y la cardiopatía inducida por cocaína, son por sí mismos, causa de IC en el último periodo del embarazo.

Se encuentra aún en discusión si la deficiencia de selenio es o no un factor de riesgo para desarrollar MCPP.

ETIOLOGÍA

La MCPP se distingue de otras formas de miocardiopatías por presentarse durante la gestación. A pesar de los múltiples esfuerzos por descubrir el mecanismo por el cual se produce la MCPP, la causa aún permanece desconocida y parece ser multifactorial.

- ✎ Desbalance angiogénico: estudios realizados en ratones y humanos sugieren que la MCPP podría ser producida por un desbalance angiogénico sistémico. Los ratones que carecen de PGC-1 α cardíaco, regulador de los factores pro-angiogénicos como es el VEGF, desarrollaron miocardiopatía periparto severa. Esto podría explicar por qué la preeclampsia y los embarazos múltiples son factores de riesgo para padecerla.

Durante la última etapa del embarazo la placenta humana secreta inhibidores del VEGF como el fms-like tirosinquinasa (sFlt1), que también daña la vasculatura. Tanto en embarazos múltiples o en la PEE se observan valores elevados de sFlt1 observándose disfunción cardíaca subclínica.

- ✎ El rol de la prolactina: procesos alterados que involucran a la prolactina, pueden ser responsables de la patogénesis de la MCPP.

Ratones con abolición del transductor de señal específica del tejido cardíaco y activador de la transcripción 3 (STAT3), desarrollaron MCPP. La reducción en STAT3 lleva a un mayor clivaje de la prolactina en una isoforma anti-angiogénica y proapoptótica de 16 kDa por catepsina D. Así, las alteraciones en el procesamiento de la prolactina pueden contribuir al desequilibrio angiogénico anteriormente descrito.

El fragmento de la prolactina 16kDa (16K PRL) también puede causar daño endotelial y disfunción miocárdica por sí misma. Esta aumenta la expresión de microRNA-146a a nivel de las células endoteliales, que conduce al mayor efecto antiangiogénico del 16K PRL. Las mujeres que padecen MCPP presentan niveles elevados de microRNA-146a si son comparadas con mujeres sanas.

Los tratamientos realizados con bromocriptina (un inhibidor de la secreción de prolactina) en ratones, han prevenido el desarrollo de MCPP. Estudios preliminares de tratamiento con bromocriptina en mujeres con MCPP sugieren que la prolactina podría ser crucial en el desarrollo de la enfermedad.

- ✎ Citoquinas inflamatorias: podrían jugar un papel importante en la patogénesis, progresión de la miocardiopatía y la IC. En la MCPP se encuentran elevados el factor tumoral TNF- α y la Interleuquina-6. Además, el Fas/apo1, un receptor de la señalización de la apoptosis, y la proteína C reactiva, se asocian con una enfermedad más grave.

✎ Respuesta inmune anormal: se ha planteado que una respuesta inmunológica materna a un antígeno fetal puede conducir a una MCPP. Las células fetales pueden escapar a la circulación materna y permanecer allí sin ser rechazadas, debido a la inmunogenicidad débil del haplotipo paterno de las células quiméricas. Si estas células se alojan en el tejido cardíaco materno, pueden desencadenar una respuesta autoinmune patológica que resulta en MCPP.

Se han hallado altos niveles de autoanticuerpos contra proteínas normales del tejido cardíaco humano, como la miosina. Además, las inmunoglobulinas en las pacientes que presentan MCPP, pueden ser significativamente deferentes en frecuencia y reactividad, comparadas con controles sanas. En contraste con estos resultados, un estudio de inmunidad humoral en 39 mujeres nigerianas con MCPP, no encontró diferencias, en comparación con controles sanos, en los niveles de inmunoglobulinas séricas, complejos inmunitarios circulantes o anticuerpos de músculo cardíaco.

Resumiendo, la información disponible hasta el momento es insuficiente para establecer si una respuesta inmunológica anormal materna es la causa de la MCPP, o sólo es un epifenómeno secundario.

✎ Predisposición genética: la evidencia que arrojan varios estudios, apoya la hipótesis de que la MCPP puede desarrollarse como resultado de la interacción entre factores relacionados al embarazo, por ejemplo, el estrés oxidativo, y un terreno genético susceptible. La prevalencia de los cambios en la secuencia genética de las pacientes que padecían MCPP, era significativamente superior a la hallada en los controles sanos. Estos cambios son, principalmente en el gen que codifica la proteína titina del sarcómero (6).

✎ Factores hemodinámicos: durante la gestación, hay un aumento del 40 al 50 % en el volumen sanguíneo y el gasto cardíaco, lo que resulta en un remodelado transitorio e hipertrofia del VI. Es posible que exista una respuesta exagerada de remodelación con disminución de la función sistólica en las mujeres que desarrollan MCPP.

CUADRO CLÍNICO

Generalmente se presenta en el primer mes luego del parto, pero puede ocurrir durante el final del tercer trimestre de la gestación y hasta seis meses posterior al nacimiento.

El cuadro clínico es variable, la paciente puede presentar síntomas inespecíficos, similares a los que se observan como respuesta adaptativa al embarazo. Esto puede provocar un retraso en el diagnóstico de esta enfermedad.

Frecuentemente presentan disnea, tos, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edemas de miembros inferiores y hemoptisis. La presentación como cuadro catastrófico grave con distrés respiratorio y bajo gasto cardíaco es más rara, pero puede existir.

El examen físico demuestra signos de IC, incluyendo taquicardia, presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edemas periféricos. Si se presenta con dilatación del VI se puede observar desplazamiento del choque de punta, a la auscultación tercer ruido cardíaco y un soplo sistólico mitral por insuficiencia mitral funcional.

Las pacientes con deterioro de la FEY del VI menor al 35 %, presentan mayor riesgo de tener un trombo intraventricular. Un estudio de 100 pacientes con MCPP demostró por ecocardiografía la presencia de trombos en el VI en 16 de ellas con una media de FEY del 26 % (3,4).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de MCPP se basa principalmente en tres aspectos clínicos: el desarrollo de IC al final del embarazo o en los meses siguientes al parto, ausencia de otra causa de IC evidente y disfunción sistólica del VI con FEY menor a 45 %.

Electrocardiograma

Los hallazgos son inespecíficos, y se incluyen la taquicardia sinusal y cambios inespecíficos del segmento ST y de la onda T. Puede verse una onda Q en las precordiales anteriores. Los intervalos PR y el QRS pueden estar prolongados.

Péptido natriurético tipo B (BNP)

Puede medirse en las pacientes con sospecha de IC. Aquellas mujeres que presentan MCPP tienen valores más elevados en comparación con mujeres embarazadas sanas.

Realizar valoraciones seriadas del BNP ayuda a monitorear la respuesta al tratamiento.

Ecocardiograma Doppler

Estudio complementario de elección para realizar el diagnóstico. Puede verse disminución global de la función sistólica del VI, con FEY menor al 45 %, dilatación del VI, de la aurícula izquierda, trombo en el VI, agrandamiento del ventrículo derecho, hipoquinesias ventriculares, regurgitación mitral y tricuspídea, y más raramente derrame pericárdico.

A pesar de que los hallazgos pueden corresponder a una disfunción ventricular de cualquier etiología, sabemos que la MCPP se diagnostica por exclusión de otras entidades.

Resonancia magnética cardíaca

Generalmente no es necesaria para realizar el diagnóstico, pero si puede ser útil para evaluar la función sistólica y volúmenes ventriculares, sobre todo si el ecocardiograma Doppler es técnicamente subóptimo (7).

Cateterismo cardíaco

El cateterismo cardíaco derecho puede ser útil en pacientes críticas que necesitan una evaluación más completa o con-

tinua de su estado hemodinámico. El cateterismo izquierdo, sólo en aquellas que se necesita evaluar enfermedad coronaria como causa potencial de la miocardiopatía.

Considerar cuidadosamente el momento apropiado para realizar la prueba y emplear escudo fetal si el procedimiento debe ser realizado durante el embarazo.

Biopsia endomiocárdica

Generalmente no se requiere en pacientes con sospecha de MCPP. Sólo se realizará en los escenarios clínicos en los que se necesita arribar a un diagnóstico certero para iniciar el tratamiento.

No hay hallazgos patognomónicos

En una proporción variable de pacientes puede hallarse signos de miocarditis, hipertrofia y/o degeneración de miofibrillas, fibrosis y edema intersticial (3).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El diagnóstico de MCPP se realiza por exclusión. Algunas patologías cardíacas preexistentes al momento del embarazo pueden ponerse de manifiesto durante la gestación por los cambios hemodinámicos que se suceden, dando sintomatología durante la primera etapa de la gestación, a diferencia de la MCPP que se observa hacia el final del embarazo y primera etapa del posparto (8). Considerar:

- ✎ Miocardiopatías preexistentes: miocardiopatía dilatada ideopática, miocardiopatía dilatada familiar, miocardiopatía hipertrófica.
- ✎ Valvulopatías preexistentes: estenosis mitral, muy frecuente por enfermedad reumática.
- ✎ Cardiopatías congénitas: Defectos del tabique interauricular, interventricular y ductus persistente. Son las cardiopatías que con mayor frecuencia se diagnostican durante el embarazo.
- ✎ IC diastólica por trastornos hipertensivos: se sospecha por la historia previa de hipertensión arterial severa.
- ✎ Infarto de miocardio: existe un aumento de la incidencia durante el embarazo y el posparto inmediato, en relación con mujeres de la misma edad no gestantes. Puede deberse a disección coronaria, enfermedad coronaria, embolismo o trombosis de una arteria coronaria sana o espasmo coronario.
- ✎ Tromboembolismo pulmonar: durante el embarazo y el posparto inmediato existe un estado de hipercoagulabilidad en la madre lo que aumenta la incidencia. Pensarlo en pacientes que se presentan con disnea sin evidencia de IC.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la MCPP es similar al tratamiento de otros tipos de IC. Se enfoca en controlar el estado hemodinámico, neutralizar la mala adaptación neurohormonal y la prevención de complicaciones tromboembólicas y arritmicas (9).

Es necesario tener en cuenta el momento en el que debemos tratar a la paciente ya que existen drogas contraindicadas y otras que debemos utilizar con precaución.

Los diuréticos, incluidos también los diuréticos de asa, y los nitritos, son los agentes de elección para el control de volumen. Se necesita un control estricto de los mismos para evitar hipotensión arterial y deterioro en el flujo útero placentario.

Los agentes inhibidores de la enzima convertidora a angiotensina (IECA) o los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARA II) sólo pueden ser utilizados en el posparto, ya que se encuentran contraindicados durante todo el embarazo.

Los betabloqueantes pueden ser utilizados durante el embarazo y la lactancia, siendo seguros el metoprolol y labetalol.

Existe escasa información para la utilización de dispositivos como el cardiodesfibrilador implantable. En estas pacientes se reporta mayor frecuencia de muerte súbita lo que sugiere una mayor incidencia de arritmias ventriculares.

La terapia de resincronización ventricular es poco utilizada; un estudio pequeño de 8 pacientes sugiere que la resincronización ventricular en pacientes con MCPP que recibían un tratamiento médico óptimo presentaban mejoría en la función sistólica y el remodelado del VI.

El 20 a 60 % de las mujeres que padecen MCPP recuperan completamente la función sistólica del VI entre los 6 meses y los 5 años posteriores por lo que la implantación de estos dispositivos debería posponerse como mínimo hasta los 6 meses de iniciado los síntomas habiendo recibido el tratamiento médico óptimo.

Por otra parte, estas pacientes tienen riesgo aumentado de formar trombos ya sea por su condición de embarazada, como por la presencia de dilatación y disfunción ventricular, la injuria endotelial y la inmovilidad. El tromboembolismo, con una incidencia del 6,6 %, es la causa más frecuente de complicaciones en las pacientes con MCPP. Por este motivo es necesario anticoagular a las pacientes embarazadas con diagnóstico de MCPP y hasta los dos meses posteriores al parto. La heparina o la heparina no fraccionada son seguras durante el embarazo (10).

Estudios recientes han implicado a la prolactina en el origen de la miocardiopatía periparto. Se sugiere que la inhibición de la secreción de prolactina con el cese de la lactancia o bromocriptina, puede ser beneficioso. Esta droga parece ser prometedora, pero la evidencia actual es insuficiente para determinar su seguridad y eficacia como tratamiento de la MCPP (11).

El soporte mecánico circulatorio es efectivo ante la IC refractaria al tratamiento médico óptimo. Debe ser usado como

puede al trasplante cardíaco o a la recuperación, cuando las terapias convencionales no logran asegurar la estabilidad hemodinámica en la paciente o se debe esperar la llegada del nuevo corazón.

Los reportes indican que el porcentaje de pacientes con MCPP trasplantadas es del 4 al 23 % con una pobre supervivencia a largo plazo, comparado con pacientes que han sido trasplantados por otras causas.

FINALIZACIÓN DEL EMBARAZO

El momento y el modo de terminar el embarazo, dependerá de la decisión en conjunto que tomarán el obstetra, el cardiólogo, el anestesiólogo y el neonatólogo.

Si la paciente se encuentra inestable hemodinámicamente la finalización del embarazo debe ser inmediata y mediante cesárea. De lo contrario deben ser considerados los riesgos y beneficios de un parto prematuro.

LACTANCIA

Algunos expertos sugieren que la lactancia materna debe evitarse por los efectos nocivos de la prolactina en el desarrollo de esta enfermedad.

Teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna se recomienda que las mujeres clínicamente estables no deben suspenderla, siempre y cuando sea compatible con los medicamentos que recibe para la IC.

TRATAMIENTO LUEGO DE LA RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN DEL VI

Las pacientes con MCPP con disfunción persistente del VI, deben continuar con el tratamiento óptimo de la IC indefinidamente. Un porcentaje de estas pacientes, recuperarán por completo la función ventricular. La disfunción ventricular puede reaparecer a pesar de la recuperación inicial completa y este riesgo de recurrencia no se limita a ocurrir en los embarazos posteriores.

En aquellas pacientes que presenten recuperación de la FEV (> 50 %) durante un período de por lo menos 6 meses, se sugiere disminuir en etapas las drogas para la IC, con seguimiento clínico estricto y control ecocardiográfico semestral para asegurar la estabilidad de la función VI. Se iniciaría con la suspensión de los antagonistas del receptor de los mineralocorticoides, luego de seis meses de estabilidad, se suspenden los IECA o ARAll, y, por último, se suspenderían los betabloqueantes. Si durante este proceso, se constata deterioro de la función ven-

tricular por ecocardiografía o la paciente refiere síntomas de IC se restablecerá toda la medicación a dosis óptimas (12).

PRONÓSTICO

La mortalidad materna varía entre 6 % y 28 % a los dos años.

Las causas más frecuentes de muerte en las pacientes que presentan MCPP son la IC progresiva, la muerte súbita o los eventos tromboembólicos.

Existen factores que marcan un peor pronóstico:

- ✍ Peor clase funcional según la clasificación de la New York Heart Association.
- ✍ FEV del ventrículo izquierdo \leq 25 %.
- ✍ Raza negra.
- ✍ Bajo nivel socioeconómico.
- ✍ Multiparidad.
- ✍ Edad mayor a 35 años.

Es importante remarcarle a la paciente que presenta MCPP o tiene antecedentes de haber tenido MCPP la posibilidad de recurrencia en los próximos embarazos.

A pesar de ser escasa la información, se aconseja a las pacientes que persisten con deterioro de la FEV del VI evitar nuevos embarazos, por la posibilidad de empeoramiento de la misma y muerte (7,13).

CONCLUSIÓN

Se trata de una patología rara, pero de gran importancia, que generalmente afecta dos vidas en simultáneo. Tanto la madre como su bebé se ven afectados provocando un aumento importante en la morbimortalidad de ambos.

A pesar de los avances y esfuerzos realizados en los últimos años sobre el entendimiento y el manejo de esta enfermedad, todavía no se han logrado mayores beneficios para estas pacientes.

Su fisiopatología no es muy clara hasta el momento, lo que genera limitaciones en su prevención.

Los estudios de investigación no presentan las características necesarias para poder emitir recomendaciones con niveles de evidencia adecuados, sólo se hace a través de consensos de expertos.

Sería adecuado formar registros de pacientes que presentan esta patología, nacionales como internacionales para obtener más información. De esta forma, poder mejorar aún más los resultados maternos y perinatales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Richie C. Clinical contribution to the pathology, diagnosis and treatment of certain chronic diseases of the heart. *Edinb Med Surg J* 1849;2:333.
2. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institute of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000;283:1183.
3. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12:767.
4. European Society of Gynecology (ESG), Association for European Pediatric Cardiology (AEPC), German Society for Gender Medicine (DGesGM), et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular disease during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Disease during Pregnancy of The European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147.
5. Sliwa K, Böhm M. Incidence and prevalence of pregnancy-related heart disease. *Cardiovasc Res* 2014;101:554.
6. Ware JS, Li J, Mazaika E, et al. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;374:233.
7. Mandal D, Mandal S, Mukherjee D, et al. Pregnancy and subsequent pregnancy outcomes in peripartum cardiomyopathy. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:222.
8. Baruteau AE, Leurent G, Martins RP, et al. Peripartum cardiomyopathy in the era of cardiac magnetic resonance imaging: first result and perspectives. *Int J Cardiol* 2010;144:143.
9. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005;111:2050.
10. Amos AM, Jaber WA, Russell SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J* 2006;152:509.
11. Habedank D, Kühnle Y, Elgeti T, et al. Recovery from peripartum cardiomyopathy after treatment with bromocriptine. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:1149.
12. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J* 2015;36:1090.
13. Habli M, O'Brien T, Nowack E, et al. Peripartum cardiomyopathy: prognostic factors for long-term maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:415.e1.



Fe de erratas

En la edición de *Autoinmunidad* 2017;4:72-75, se produjo un error en la primera columna de la página 74 correspondiente al artículo **Impacto de la estrategia T2T en artritis reumatoidea**, por lo que se la publica íntegra en esta fe de erratas con el consiguiente pedido de disculpas a nuestros lectores y al autor.

Tabla 2. Frecuencia de acciones terapéuticas en las visitas T2T general y según el estado de actividad por CDAI

Acción terapéutica	General	LDA	No LDA
Sin cambio	30 %	60 %	25 %
Modificación del esteroide	32,2 %	21 %	20 %
Modificación del DMAR	18,1 %	11,7 %	18 %
Inicio de biológico	19 %	1,3 %	26 %

El 47 % (IC: 37-57) del total de pacientes incluidos alcanzaron LDA en algún momento del seguimiento. En el análisis de las visitas de ajuste tratamiento (n: 270) se observó una media de CDAI de 16 (DS: 10) y el 37 % (IC95: 30-44) se encontraban en valores de LDA. LDA se asoció en el análisis univariado con: tiempo de evolución mayor (p: 0.006), mayor cantidad de visitas (p: 0,003), mayor cantidad de mediciones de actividad (p: 0.0000), mayor tiempo entre visitas (LDA: 4,2 vs. no LDA 2,2 mediana en meses, p: 0,0000) y ser doble seropositivo (0,04). Cuando se realizó el análisis multivariado, donde se incluyeron en el modelo aquellas variables con p menor a 0,05 y variables biológicas que determinan severidad, se encontró asociación independiente de LDA con mayor cantidad de mediciones de actividad de la enfermedad, y mayor tiempo entre visita.

Tabla 3. Análisis multivariado de regresión logística: variable dependiente LDA

Variable	OR	IC (95,0 %)	Valor p
Tiempo de evolución	1,005	0,992 - 1,019	0,438
Cantidad de visitas	0,978	0,859 - 1,113	0,731
Cantidad de mediciones	2,116	1,330 - 3,365	0,002
Tiempo entre visitas (m)	1,373	1,027 - 1,837	0,033
Sexo femenino	0,695	0,185 - 2,615	0,591
Doble Seropositivo	1,374	0,434 - 4,344	0,589
Fumador	0,620	0,197 - 1,956	0,415

DISCUSIÓN

Las pautas básicas que pueden asegurar un posible éxito en el manejo de la AR son, en primera instancia, poder tratar al paciente en el periodo conocido como: "ventana de oportunidad"; esto es un lapso de tiempo corto entre el inicio de los síntomas y el inicio de un tratamiento específico para poder cambiar el pronóstico de los pacientes con AR.

Naturaleza: Informe de caso.

Área: Oncología.

Enfermedad autoinmune: Endocrinopatía autoinmune

Recibido 10/04/2018

Aceptado 03/05/2018

Toxicidad tiroidea secundaria a inmunoterapia en cáncer de riñón. Reporte de un caso y revisión bibliográfica

Secondary thyroid toxicity to immunotherapy. A case report and literature review

Ezequiel Pérez¹, Ana Laura Carlini², Alfonso Durand³, Sergio Daniele⁴.

Resumen

En los últimos años se han producido importantes avances terapéuticos en la inmunoterapia contra el cáncer, permitiendo aumentar la sobrevida global en diversas patologías oncológicas. Los tratamientos inmunomoduladores de uso actual consisten en inmunoglobulinas que bloquean moléculas de la superficie celular involucradas en la regulación de las células T, potenciando el efecto antitumoral. Por su mecanismo de acción se pueden generar efectos adversos inmunomediados de diversa índole. Estos deben ser conocidos para un adecuado diagnóstico y tratamiento, dado que en muchos casos pueden poner en riesgo la vida del paciente. Se presenta un caso de toxicidad endócrina tiroidea secundaria a inmunoterapia.

Palabras claves: cáncer de riñón, inmunoterapia, hipotiroidismo.

Abstract

Important advances in therapy have occurred in the field of immunotherapy against cancer in recent years, allowing increases in overall survival in many oncological pathologies. Immunomodulatory treatments of current use consist of immunoglobulins that block surface molecules involved in the regulation of T cells, enhancing the antitumor effect. Due to its mechanism of action, immune-mediated adverse effects can be generated. These must be known for an adequate diagnosis and treatment, since in many cases they can put patient's life at risk. A case of thyroid endocrine toxicity secondary to immunotherapy is presented.

Keywords: Renal Cancer, Immunotherapy, Hypothyroidism.

¹Médico Oncólogo.
Instructor de Residentes.
Instituto Ángel H. Roffo (UBA-CABA).
ezequielpere123@hotmail.com.

²Médica Oncóloga.
Hospital Italiano La Plata.
analaucarlini@gmail.com.

Médico Oncólogo.
Hospital Italiano La Plata. Instituto
Ángel H. Roffo (UBA-CABA).
ezequielpere123@hotmail.com.

Médico Oncólogo. Jefe Oncología
Hospital Italiano La Plata.
Jefe de Sala Instituto de Oncología
Ángel H. Roffo (UBA-CABA).
sdaniele@hotmail.com

Los autores declaran no tener
conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:
Dr. Sergio Miguel Daniele.
Calle 53. N° 416 - Dpto. 14.
1900 La Plata.
Pcia. de Buenos Aires. Argentina.
E-mail: sdaniele@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han producido importantes avances terapéuticos en el campo de la inmunoterapia contra el cáncer. Los inhibidores de *checkpoint* inmunológicos han revolucionado los tratamientos y el pronóstico de muchas patologías tales como melanoma, cáncer de pulmón y riñón entre otros (1).

Los inhibidores de *checkpoint* inmunológicos son anticuerpos monoclonales que bloquean moléculas de la superficie celular involucradas en la regulación de la activación de las células T, incluyendo el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) y sus ligandos (PD-L1 y PD-L2) (2). En condiciones de normal homeostasis, estas moléculas regulan la respuesta inflamatoria y previenen la autoinmunidad, al representar un freno inmunológico. No

obstante, en el microambiente tumoral estas moléculas pueden sobreexpresarse para promover la inmunotolerancia. El bloqueo mediante terapias dirigidas del CTLA-4, PD-1 y PD-L1 tiene el potencial de restaurar la actividad antitumoral y la vigilancia inmunológica. Dado el mecanismo de acción de las drogas inmunomoduladoras, se han detectado efectos adversos inmunomediados (EAIM) secundarios a la utilización de estas (3). En la figura 1 se esquematizan los mecanismos de acción de los tratamientos inmunológicos antitumorales mencionados (4).

El anticuerpo monoclonal anti PD1, nivolumab, está aprobado para el tratamiento del carcinoma de riñón metastásico luego de la progresión a un inhibidor de tirosina quinasa. El objetivo de este artículo es reportar un

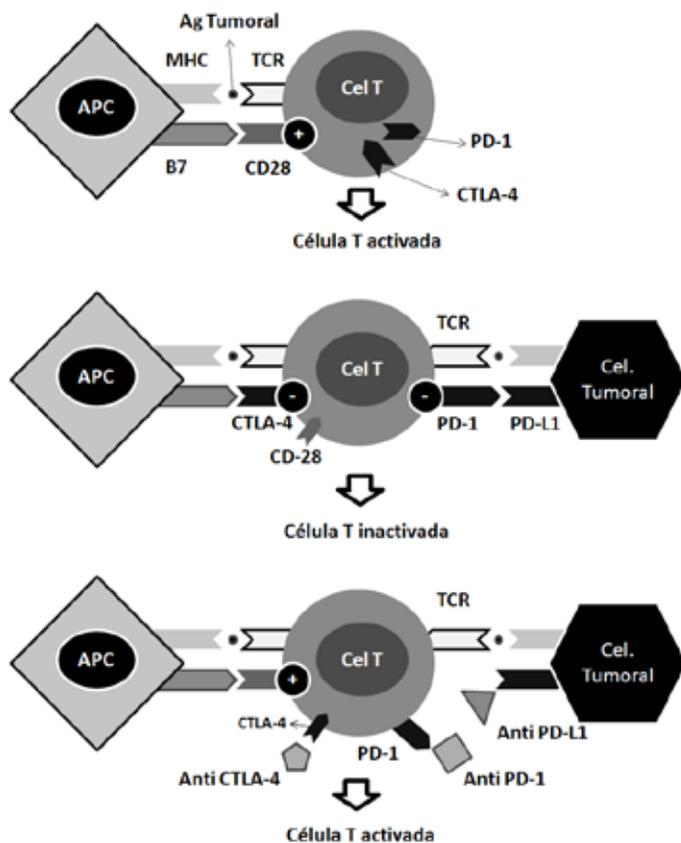


Figura 1. Mecanismos de acción de *checkpoints* inmunológicos.

caso clínico de hipotiroidismo secundario a la utilización de nivolumab, en contexto de tratamiento de tercera línea de cáncer de riñón metastásico. Se describen formas de presentación clínica, incidencia, diagnósticos diferenciales y manejo de las endocrinopatías inmunomediadas relacionadas con el uso de drogas inmunomoduladoras.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 69 años, con diagnóstico de cáncer de riñón izquierdo estadio IV por compromiso suprarrenal y pulmonar, de riesgo intermedio, progresado a nivel óseo y pulmonar luego de dos líneas de tratamiento con sunitinib y everolimus. En marzo de 2017 se inició esquema de tercera línea con nivolumab (anti PD-1) a dosis de 3 mg/kg cada 14 días.

Durante el cuarto ciclo de tratamiento intercorre con cuadro respiratorio broncoobstructivo requiriendo tratamiento intermitente con corticoides orales y endovenosos. Se descarta con tomografía computada la presencia de neumonitis inmunomediada.

Luego de 5 ciclos de tratamiento con nivolumab el paciente presentó cuadro clínico de mixedema caracterizado por astenia grado 3, facie abotagada, edemas en miembros inferiores, aumento de peso, debilidad, macroglosia, astenia, constipación



Figura 2. Facie mixedematosa.

y bradipsiquia (Figura 2). La determinación de perfil tiroideo arrojó resultados compatibles con hipotiroidismo: TSH 55 mUI/L, T3 libre 1,18 pg/ml y T4 libre 0,64 ng/dl (para valores pretratamientos normales), por lo que se inicia tratamiento de reemplazo hormonal con levotiroxina a dosis creciente con mejoría progresiva del perfil tiroideo.

Al cabo de cinco semanas, repite episodio de astenia

severa e hipotensión arterial. Ante la sospecha de insuficiencia suprarrenal se solicitó dosaje de cortisol y ACTH, arrojando resultados inferiores al valor normal. Se realizó RNM de región selar sin hallazgos patológicos. Se inició tratamiento de reemplazo hormonal con hidrocortisona con mejoría sintomática y restauración de valores normales de tensión arterial. Recuperación clínica completa luego de 2 meses de tratamiento de reemplazo.

Actualmente el paciente se encuentra en tratamiento con nivolumab y levotiroxina a 100 mcg/día, sin requerimiento de esteroides y reducción parcial de las lesiones metastásicas.

DISCUSIÓN

Se presenta un caso clínico donde se pone de manifiesto toxicidad endócrina tiroidea secundaria al agente anti PD-1, nivolumab.

En su mayoría, los EAlm suelen tener evolución favorable si se identifican en forma precoz. No obstante, algunos pacientes pueden presentar toxicidades que amenacen la vida por lo que se requiere una correcta educación del paciente y del equipo de salud frente a las posibles manifestaciones que puedan presentarse (5). Los pacientes deben consultar y ser manejados en centros familiarizados con EAlm y el uso de terapias inmunomoduladoras.

El tiempo de aparición de los distintos EAlm puede variar dependiendo del agente inmunomodulador involucrado. Para el caso de ipilimumab (anti CTLA-4), la mayoría de las toxicidades ocurren durante las primeras semanas de tratamiento. Los primeros EA en aparecer suelen ser los dermatológicos, seguido de los gastrointestinales, hepáticos y por último los endocrinológicos. El tiempo de latencia a la toxicidad con anti PD-1 suele ser mayor que el evaluado con agentes anti CTLA-4 (4).

Las endocrinopatías más frecuentes relacionadas con inhibidores de *checkpoint* inmunológicos lo constituyen la

disfunción tiroidea e hipofisitis. La insuficiencia suprarrenal primaria y la diabetes tipo 1 han sido reportadas en situaciones excepcionales (6). A diferencia de otros EAM, las endocrinopatías suelen ser irreversibles requiriendo terapia de reemplazo hormonal. En algunos pacientes puede ocurrir elevación transitoria de TSH pudiendo progresar luego a hipotiroidismo clínico. Éste fenómeno se asocia más frecuentemente con agentes anti PD-1 comparado con ipilimumab. El hipertiroidismo es menos común, pudiendo deberse a tiroiditis inmunomediada transitoria que precede el desarrollo de hipotiroidismo (7). Se ha demostrado que el tejido tiroideo normal expresa PDL-1 y PDL-2, siendo esto una probable causal de tiroideopatías en pacientes que reciben inmunomoduladores (8).

Acorde a la evidencia disponible de los distintos ensayos fase I y II, la incidencia de hipotiroidismo en pacientes con carcinoma de células renales que reciben anti PD-1 oscila entre un 4 y un 10% versus un 2 a 4% entre aquellos que reciben monoterapia con inhibidores del CTLA-4 (9). A estos datos, debe añadirse el hecho que la mayoría de los pacientes reciben previamente tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa (ITK) con la consecuente toxicidad tiroidea residual (10). Resulta de interés mencionar, que en el ensayo pivotal fase III Checkmate 025 de nivolumab en cáncer renal metastásicos para pacientes pretratados, el hipotiroidismo no figura como evento adverso frecuente, siendo descrito en algunos ensayos fase II (frecuencia del 2-10 %) (11). Pese a su baja incidencia, esta alteración debe sospecharse ante la presencia de signos y síntomas sugestivos, recomendándose el dosaje de TSH y T4 libre de forma rutinaria en condiciones basales y cada 4 a 6 semanas durante la terapia inmunológica (2).

La aparición de hipofisitis con hipopituitarismo, si bien infrecuente, puede constituir una severa complicación endocrinológica autoinmune, particularmente con el uso de ipilimumab (12). Ante la sospecha diagnóstica, debe efectuarse una RNM de región selar y evaluación hormonal que podrá evidenciar hipoadrenalismo, hipotiroidismo e hipogonadismo. En casos de alteración hipofisaria asintomática, la terapia de reemplazo hormonal suele ser suficiente, pero ante la presencia de cefalea o alteraciones visuales altas dosis de esteroides son requeridos (meprednisona o prednisolona 1-2 mg/kg/día VO o EV) (13,14).

Nuestro paciente presentó hipotiroidismo inmunomediado con expresión clínica florida (mixedema) y excelente respuesta a la terapia con levotiroxina. En cuanto a la insuficiencia suprarrenal, la adecuada secreción de TSH, pese al descenso de los valores plasmáticos de ACTH, permitieron interpretar el cuadro clínico como insuficiencia suprarrenal secundaria a la afectación metastásica asociada a la inhibición del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal tras la administración de esteroides orales y parenterales de forma intermitente por cuadro bronquial. La reversibilidad del déficit endocrinológico apoya el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria, y decarta la hipofisitis.

CONCLUSIONES

Los inhibidores de *checkpoint* inmunológicos han cambiado el paradigma de tratamiento y el pronóstico de muchas entidades oncológicas, con aumentos significativos en períodos libres de progresión y sobrevida global. El perfil de toxicidad de estas nuevas terapias, diferente al de los clásicos agentes citotóxicos, plantea al personal de salud la necesidad de familiarizarse con los eventos adversos inmunomediados y profundizar el trabajo interdisciplinario. Finalmente, resulta crucial la detección precoz de las alteraciones endocrinológicas a través de su determinación bioquímica reglada y la educación sanitaria del paciente y su familia.

REFERENCIAS

- Gill D, Hahn A, Sonpavde G and Agarwal N. Immunotherapy of advanced renal cell carcinoma: Current and future therapies. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016; 12(12): 2997-3004. <http://doi.org/10.1080/21645515.2016.1212794>.
- Brahmer J, Lacchetti C, Schneider B et al. Management of Immune-related Adverse Events in Patients treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6385>
- Joshi, M, Whitelaw B, Palomar M, Wu Y, Carroll, P. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. *Clinical Endocrinology*. 2016; 85(3):331-9. <http://doi.org/10.1111/cen.13063>
- Bourke J, O'Sullivan M, and Khattak A. Management of adverse events related to new cancer immunotherapy (immune checkpoint inhibitors). *Med J Aust*. 2016; 205(9): 418-24. <http://doi.org/10.5694/mja16.00586>
- Tie Y, Ma X, Zhu C et al. Safety and efficacy of nivolumab in the treatment of cancers: A meta-analysis of 27 prospective clinical trials. *Int J Cancer*. 2017; 140(4): 948-58. <http://doi.org/10.1002/ijc.30501>
- Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Euro J Cancer*. 2016; 60, 190-209. <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.025>
- Tanaka R, Fujisawa Y, Maruyama H, et al. Nivolumab-induced thyroid dysfunction. *Jpn J Clin Oncol*. 2016; 46(6), 575-9. <http://doi.org/10.1093/jjco/hyw036>
- Yamauch I, Sakane Y, Fukuda et al. Clinical Features of Nivolumab-Induced Thyroiditis: A Case Series Study. *Thyroid*. 2017;27(7):894-901. doi: 10.1089/thy.2016.0562. Epub 2017 Jun 21.
- Spain L, Diem S and Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev*. 2016; 44: 51-60. <http://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.001>
- Motzer R, Hutson Th and Figlin R. Overall Survival and Updates Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(22):3584-3590.
- Motzer R, Escudier B, McDermott D, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19), 1803-13. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>
- Okano Y, Satoh T, Horiguchi K, et al. Nivolumab-induced hypophysitis in a patient with advanced malignant melanoma. *Endocr J*. 2016; 63(10), 905-912. <http://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0161>
- Karaca Z, Kelestimur F. The management of hypophysitis. *Minerva Endocrinol*. 2016; 41(3), 390-9. <http://doi.org/10.1136/bmj.2.4044.75>
- Faje, A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary*. 2016; 19(1): 82-92. <http://doi.org/10.1007/s11102-015-0671-4>

Naturaleza: Informe de caso.

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Síndrome de Sjögren.

Recibido 25/02/2018

Aceptado 02/05/2018

Síndrome de Sjögren asociado a compromiso neurológico en una paciente con tuberculosis pulmonar

Sjögren's syndrome with neurologic manifestations in a patient with pulmonary tuberculosis

Lorena Ciallella, Jorge P. Castagnino, Franco Janota, Roberto Palacios Vinueza, Graciela Casado, Jorge Arrigone, Alberto J. Levi, Domingo J. Palermo.

División Neumotisiología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Buenos Aires. Argentina.

Resumen

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune, crónica y sistémica, caracterizada por una infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas que produce xerostomía y xeroftalmia. Un tercio de los pacientes presenta además manifestaciones sistémicas como acidosis tubular renal, pancreatitis, miositis, enfermedad pulmonar intersticial, artritis, linfoma, etc. El compromiso neurológico es poco frecuente, alrededor del 2% de los pacientes.

Presentamos el caso de una mujer con Síndrome de Sjögren primario que a lo largo de su evolución presentó complicaciones neurológicas por la enfermedad, asociada a tuberculosis pulmonar y a reacciones adversas graves secundarias a fármacos anti tuberculosis. Se realiza el siguiente reporte debido a lo infrecuente de ésta asociación.

Palabras claves: . síndrome de Sjögren primario, síndrome de Sjögren con manifestaciones neurológicas, tuberculosis pulmonar.

Abstract

The Sjögren syndrome is an autoimmune, chronic and systemic disease. Characterize by lymphocytic infiltration of the exocrine glands that produce xerophthalmia and xerostomia. One third of the patients presents other systemic manifestations like renal tubular acidosis, pancreatitis, myositis, interstitial lung disease, arthritis, lymphoma, etc. The neurologic affection is infrequent, about 2% of the patients. We present a case of a woman with primary Sjögren syndrome, who during her illness presented neurological manifestations, associated with pulmonary tuberculosis and severe adverse reactions secondary to drugs. The following report is made due the infrequent nature of this association.

Keywords: Primary Sjögren Syndrome, Sjögren Syndrome with neurologic manifestations, Pulmonary Tuberculosis.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Alberto Levi.
División Neumotisiología.
Hospital de Infecciosas
Francisco J. Muñiz. Uspallata 2272,
C1282AEN Buenos Aires. Argentina.
E-mail: albertolevi@gmail.com

CASO CLÍNICO

Una mujer de 53 años con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, ingresa por reacciones adversas a los fármacos anti tuberculosis: *rash*, intolerancia digestiva y hepatotoxicidad. Al ingreso la paciente se encontraba en regular estado general con palidez genera-

lizada, piel y mucosas secas. Prurito y *rash* (eritematoso no purpúrico) en brazos, piernas, cara y abdomen. Disnea CF II y tos seca. Sequedad de mucosa vulvovaginal. Al examen neurológico Glasgow 15/15, disartria y movimientos involuntarios de miembros su-

periores, severo trastorno posicional y vibratorio (ataxia sensitiva severa) con gran dificultad en la marcha, escasa disimetría en MMSS, fuerza normal, arreflexia e hiposmia. Refería tener estos síntomas desde hace 2 años, pero había empeorado en los últimos dos meses, agregándose mayor ataxia, inestabilidad en la marcha y síndrome de impregnación. Además, presentaba hipoacusia bilateral por lo que utilizaba audífonos.

ANTECEDENTES

Síndrome de Sjögren (SS) diagnosticado hace dos años, pero con sintomatología de más de nueve años de evolución. Recibió tratamiento con inmunoglobulinas y corticoides con mejoría parcial.

Se realizó diagnóstico de tuberculosis pulmonar por baciloscopia y cultivo positivo para *M tuberculosis* en lavado broncoalveolar. Inició tratamiento con isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. Presentó intolerancia digestiva y hepatotoxicidad, se suspendió el tratamiento y se reemplazó el mismo por levofloxacina, etambutol y estreptomycin. A los 15 días, cuando tuvo mejoría clínica y hepatograma normal, se agregó isoniacida, pero presentó nuevamente vómitos y erupción cutánea, motivo por el cual se decide internarla.

Exámenes complementarios

- ✎ Tomografía computada y resonancia magnética de cerebro normales.
- ✎ Electromiograma: neuropatía sensitiva de miembros inferiores y superiores.
- ✎ Anticuerpos anti Ro: positivo, título 200.
- ✎ Fibronoscopia: paresia de cuerda vocal izquierda.
- ✎ Hto 34 %, glóbulos blancos 7600/ml (eosinófilos: 1000).
- ✎ Tomografía axial computada de tórax: hernia hiatal con dilatación esofágica.
- ✎ Signo de árbol en brote bilateral alternando con patrón reticulonodulillar a predominio del lóbulo superior izquierdo.
- ✎ ECG normal.
- ✎ Ecocardiograma estima leve hipertensión pulmonar.
- ✎ Serología para HIV no reactiva.
- ✎ Ecografía abdominal: ganglios isoecoicos de 10 y 13 mm en el ligamento hepatoduodenal.
- ✎ ANA >1/320 moteado. RNP positivo, ROGO positivo, RO 52 positivo, LA negativo.
- ✎ Herpes Ac VCA y Ac CMV IgG reactivos. Serología para hepatitis B y C negativos. VDRL negativa.
- ✎ Potenciales evocados auditivos de tronco de corta latencia, estímulo click. Conclusión: evidencia de compromiso de la vía estudiada bilateral de tipo axonomielínico a derecha y mielínico a izquierda a partir del núcleo del colículo inferior.
- ✎ Electromiografía. Ausencia de respuesta de los nervios medianos sensitivos bilaterales, surales y cubital sensitivo derecho. Conclusión: polineuropatía sensitiva de

miembros superiores e inferiores. Evaluación habla-fonación- deglución: disartria, fallas articulatorias, alteración de movimientos faciales, sin defecto deglutorio.

Evolución

Evolución: Se suspendió el tratamiento anti tuberculosis hasta la normalización del laboratorio y mejoría clínica. Comenzó tratamiento con cicloserina (en reemplazo de la pirazinamida), luego se agregó levofloxacina, isoniacida y finalmente, rifampicina, en forma progresiva. La evolución de la tuberculosis fue favorable y aún continúa en tratamiento con buena tolerancia a los fármacos. Mejoría de disnea y de la tos. Se otorgó alta médica continuando controles con neumonología y neurología. La paciente realizó un entrenamiento con el equipo de kinesiología que le permitió mejorar mucho su motricidad fina.

DISCUSIÓN

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica autoinmunitaria caracterizada por un infiltrado inflamatorio en las glándulas exocrinas. El SS puede ser primario o secundario (cuando aparece en asociación con otras enfermedades sistémicas). Tanto en la forma primaria como secundaria, la destrucción de las glándulas exocrinas produce un "síndrome seco", una combinación de ojo seco (xeroftalmia) y de boca seca (xerostomía).

Pero el SS puede también tener manifestaciones clínicas extraglandulares (cutáneas, articulares, pulmonares, renales, gastrointestinales y neurológicas). La paciente que presentamos tenía grave compromiso neurológico: ataxia sensitiva severa, gran dificultad en la marcha, disimetría y parestesias en miembros superiores, arreflexia, disartria, hipoacusia e hiposmia.

El SS puede afectar el SNC y el periférico. El compromiso del sistema nervioso periférico es la complicación neurológica más frecuente. En 20 al 50 % se presenta en forma subclínica y se detecta por hallazgos en estudios electrofisiológicos. Tienen signos sintomatología evidente entre 10 a 32 % (1). Cuando hay afectación del sistema nervioso periférico se producen todas las manifestaciones que tenía la paciente y, además, alteraciones de los pares craneanos, siendo lo más frecuente la neuralgia del trigémino.

Nuestra paciente tenía severa hipoacusia por lesión del nervio acústico e hiposmia por lesión del nervio olfatorio. La afectación del SNC es menos frecuente (1%). Se manifiesta por meningitis aséptica, mielitis transversa, deterioro cognitivo y déficit motor.

Asimismo, presentaba síntomas como depresión, ansiedad e insomnio, muy frecuente en el SS.

En contraparte no mostraba otros síntomas típicos del compromiso neurológico como alteraciones cognitivas o

cefalea. Estos últimos junto con las alteraciones psiquiátricas y los dolores neuropáticos, son las manifestaciones más frecuentes como se evidencian en un estudio de Morreale A. *et al.* (2,3).

El diagnóstico del compromiso neurológico puede realizarse con estudio del LCR, RMN de cerebro y médula espinal, electromiografía con estudio de velocidades de conducción motoras y sensitivas, potenciales evocados somatosensitivos e incluso en algunos casos se realiza biopsia de nervio periférico (principalmente el sural, de función sensitiva pura) o de piel (4).

La paciente ingresó a nuestro servicio por tuberculosis pulmonar y reacciones adversas graves por los fármacos anti tuberculosis. El riesgo de tuberculosis en pacientes con SS se desconoce. Pero un estudio reciente realizado en Taiwán demostró que el riesgo de tuberculosis era mayor en pacientes con SS comparado con controles (5). Esto podría deberse a cierta inmunodepresión producida por la misma enfermedad y/o por el tratamiento prolongado con corticoides (6). En nuestro caso la paciente había recibido tratamiento con inmunoglobulinas y glucocorticoides sistémicos de forma prolongada.

Las manifestaciones pleuropulmonares del SS son muy variadas: neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial linfoide, neumonía organizada, vasculitis, linfoma, bronquiolitis, bronquiectasias, hipertensión arterial pulmonar, engrosamiento y derrame pleural. Xero tráquea con tos pertinaz. Los estudios por imágenes realizados no mostraron afectación pulmonar por el SS, pero el ecodoppler cardíaco estimó leve hipertensión pulmonar.

Con respecto al tratamiento no existe consenso. Se han administrado corticoesteroides, inmunosupresores, plasmaféresis e inmunoglobulina endovenosa con algunos beneficios.

Resumiendo, presentamos una paciente con Síndrome de Sjögren primario y compromiso neurológico agravado, probablemente, por tuberculosis pulmonar. Debido a la escasa bibliografía publicada sobre esta asociación, se precisan más datos para afirmar que la tuberculosis puede ser un factor agravante en la afectación neurológica del SS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mori K, Koike H, Hattori N et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005; 128:2518-2534.
2. Morreale M, Marchione P, Giacomini P, Pontecorvo S, Marianetti M, et al. (2014) Neurological Involvement in Primary Sjögren Syndrome: A Focus on Central Nervous System. *PLOS ONE* 9(1): e84605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084605>.
3. Gustavo C Roman MD Pedro J Ruiz. Sjogren syndrome: neurologic complications. June 28, 2006; last updated June 3, 2012; expires June 3, 2015.
4. Delalande, Sophie; de Seze, Jérôme; Fauchais, Anne-Laure; Hachulla, Eric; Stojkovic, Tanya et al. Neurologic Manifestations in Primary Sjögren Syndrome: A Study of 82 Patients. *Medicine* 2004;83(5):280-291.
5. Chang YS1, Liu CJ, Ou SM, Hu YW, Chen TJ, Lee HT, Chang CC, Chou CT. Tuberculosis infection in primary Sjögren's syndrome: a nationwide population-based study. *Clin Rheumatol.* 2014 Mar;33(3):377-83. doi:10.1007/s10067-013-2408-y. Epub 2013 Oct 30.
6. Kokosi M, Riemer EC, Highland K B. Pulmonary Involment in Sjögren Syndrome. *Clin Chest Med* 2010;31:489-500.

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.metodo.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@arkhetypo.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. Los trabajos que no se encuentre acorde a las especificaciones de estructura y contenido, no serán derivados a la Secretaría de Redacción y serán devueltos para su readecuación:

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 *Autoinmunidad* 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 o 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.am.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.

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 (2017).

LISTADO DE CONTROL

Verifique que todos los componentes descriptos han sido incluidos:

1. Carta de Presentación.
2. Página titular compuesta por los siguientes elementos:
 - 2.1. Título del artículo que no deberá exceder los 150 caracteres con espacios. No incluir abreviaturas. Título corto con no más de 40 caracteres.
 - 2.2. Título del manuscrito en inglés.
 - 2.3. Tipo o naturaleza del trabajo: informe original, comunicación concisa, artículo especial, revisión crítica, compilación estadística, informe de casos, correspondencia, editorial.
 - 2.4. Área de pertenencia y enfermedad autoinmune objeto del mismo.
 - 2.5. Cantidad de palabras que contiene.
 - 2.6. Cantidad de figuras y tablas que se acompañan. Verifique que todas estén citadas en el texto.
 - 2.7. El nombre y apellido de cada autor (en ese orden) indicando el primer nombre en forma completa.
 - 2.8. Identificación clara de la filiación institucional de cada autor, correo electrónico y dirección postal.
 - 2.9. Datos del autor responsable de la correspondencia (nombre, dirección, teléfono y correo electrónico).
3. 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.
4. Resumen (*Abstract*) y palabras clave en inglés (*Key words*).
5. Autorización de los titulares de los derechos para reproducir material previamente publicado, como por ejemplo ilustraciones.
6. No utilice mayúsculas en los títulos y subtítulos, en las denominaciones de los fármacos y las enfermedades (excepto que se trate de nombre propio).
7. Agradecimientos.
8. Referencias en el estilo descripto en las presente Guía controlando que las mismas estén incluidas en el texto en el orden adecuado.
9. Tablas indicadas en orden numérico, empleando caracteres arábigos. Se acompañan en hojas separadas con sus respectivas leyendas.
10. 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.

AUTOINMUNIDAD