

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Buenos Aires – Volumen 3 – Número 8 – Diciembre 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 Piñeiro
Ricardo Russo
Ariel Schlaen
Elisa Vaiani

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

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

DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado

HIPERTENSIÓN PULMONAR

- 69.** Hipertensión pulmonar en las enfermedades del tejido conectivo
Sabino Deleo, Martín Bosio.

SARCOIDOSIS Y UVEÍTIS

- 76.** Sarcoidosis y uveítis. Caso clínico y revisión de la literatura
Gustavo Budmann.

LUPUS ERIMATOSO TÚMIDO

- 83.** Lupus eritematoso túmido: consideraciones a propósito de un caso
Carolina Meaggia, Giselle E. Vázquez, Miriam Saposnik, Javier G. Ubogu.

SÍNDROMES PERIÓDICOS ASOCIADOS A CRIOPIRINA

- 88.** Síndromes periódicos asociados a criopirina. Caso clínico
Cristina G. Battagliotti, María M. Oneglia.



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

Inmunodermatología

Gabriel Magariños

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

Secretaría de Redacción

María Laura Galimberti
Hospital Italiano de Buenos Aires.

Carolina Meaggia

Médica dermatóloga
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria
Becaria adjunta en Psoriasis
Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz

Geraldina Rodríguez Rivello

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

Giselle Eleonora Vázquez

Médica dermatóloga
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria

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 - Editor

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 - Editor

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 - Editor

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

Secretaría de Redacción

Mariana González

Médica Reumatóloga Pediatra
Complejo Médico Policial "Churrucá-Visca"

María M. Katsicas

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

Inmunoneumonología

Carlos M. Boccia

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

Secretaría de Redacción

Liliana Castro Zorrilla

Médica Inmunóloga Clínica. Neumonóloga. UBA.
Jefa Departamento Inmunología
Instituto de 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).

Inmunooftalmología

Ariel Schlaen

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

Secretaría de Redacción

María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

María M. López

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

Soledad Ormaechea

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

Inmunooncología

Sergio M. Daniele

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

Oscar R. De Cristóforo

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

Secretaría de Redacción

Ana L. Carlini

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

Ezequiel Pérez

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

Javier Serer Ripoll

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

Comité Asesor Editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité Asesor Científico Local

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rodrigo García Salinas. 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.

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

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 Gral. San Martín. La Plata.

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

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

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

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

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. autoinunidad@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: Hipertensión pulmonar.

Recibido 12/10/2018

Aceptado 25/11/2018

Hipertensión pulmonar en las enfermedades del tejido conectivo

Pulmonary hypertension and connective tissue diseases

Sabino Deleo, Martín Bosio

Sabino DeleoHipertensión Pulmonar
Hospital Interzonal General de Agudos
General José de San Martín.
La Plata. Pcia. de Buenos Aires.**Martín Bosio**Hipertensión Pulmonar
Hospital Británico de Buenos Aires
marbosio@hotmail.com

Resumen

En las últimas dos décadas han habido múltiples avances en la evaluación y manejo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo, mejorando el pronóstico y tratamiento de esta letal enfermedad. A pesar de que la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo se encuentra dentro del mismo grupo que la hipertensión arterial pulmonar idiopática, existen diferencias clínicas y epidemiológicas relevantes. Este trabajo intenta actualizar las características epidemiológicas, fisiopatológicas, clínicas y el tratamiento de la enfermedad del tejido conectivo. Los mayores avances se centran en la clasificación, criterios diagnósticos, cribado, diagnóstico precoz y la emergencia de las terapéuticas basadas en la evidencia. En las últimas dos décadas han habido múltiples avances en la evaluación y manejo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo, mejorando el pronóstico y tratamiento de esta letal enfermedad. A pesar de que la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo se encuentra dentro del mismo grupo que la hipertensión arterial pulmonar idiopática, existen diferencias clínicas y epidemiológicas relevantes. Este trabajo intenta actualizar las características epidemiológicas, fisiopatológicas, clínicas y el tratamiento de la enfermedad del tejido conectivo. Los mayores avances se centran en la clasificación, criterios diagnósticos, cribado, diagnóstico precoz y la emergencia de las terapéuticas basadas en la evidencia.

Palabras claves: hipertensión arterial pulmonar, enfermedades del tejido conectivo.

Abstract

Over the past two decades, there have been several advances in the assessment and management of connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension, that improved outcomes of the treatment of this lethal disease. Although the pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases belongs to the same group of idiopathic PAH, there are relevant clinical and epidemiological differences. The objective of this paper is to describe the epidemiological, physiopathologic and clinical characteristics and the treatment of the pulmonary hypertension associated to connective tissue diseases. The major advances have centered on improved disease classification and diagnostic criteria, screening, early diagnosis and the emergence of evidence-based therapies. Over the past two decades, there have been several advances in the assessment and management of connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension, that improved outcomes of the treatment of this lethal disease. Although the pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases belongs to the same group of idiopathic PAH, there are relevant clinical and epidemiological differences. The objective of this paper is to describe the epidemiological, physiopathologic and clinical characteristics and the treatment of the pulmonary hypertension associated to connective tissue diseases. The major advances have centered on improved disease classification and diagnostic criteria, screening, early diagnosis and the emergence of evidence-based therapies.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension, Diseases of the connective tissue.

Los autores no poseen conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Sabino Deleo
Hospital Interzonal General de Agudos
General José de San Martín.
Consultorio de Hipertensión Pulmonar
Av. 1 y 70. 1925 La Plata.
Pcia. de Buenos Aires. Argentina.
TE: 54 9 221 4211195 extensión 220
Mail: sabinodeleo@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) no es una enfermedad, sino una condición hemodinámica definido cuando la presión arterial pulmonar media (PAPm) es ≥ 25 mmHG en reposo; medido por cateterismo cardíaco derecho (CCD). Existe una clasificación hemodinámica que la divide, en base a la presión de enclavamiento pulmonar (PAEP). La HP precapilar es aquella en donde la PAPm es ≥ 25 mmHG y la PAEP < 15 mmHG. La HP poscapilar donde la PAPm es ≥ 25 mmHG y la PAEP es ≥ 15 mmHG.

También existe una clasificación clínica que las agrupa según: etiológica, fisiopatológica, evolución clínica y enfoque terapéutico en 5 grupos (1,2).

Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar (2015 ESC/ERS guidelines)

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP).
 - 1.1 Idiopática.
 - 1.2 Hereditaria.
 - 1.3 Inducida por drogas y toxinas.
 - 1.4 Asociada a:
 - 1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo.
 - 1.4.2 VIH.
 - 1.4.3 Hipertensión portal.
 - 1.4.4 Cardiopatía congénita.
 - 1.4.5 Esquistosomiasis.
 - 1' Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar.
 - 1'' Hipertensión persistente del recién nacido.
2. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del corazón izquierdo.
 - 2.1 Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.
 - 2.2 Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.
 - 2.3 Enfermedades valvulares.
 - 2.4 Miocardiopatías y/o obstrucciones congénitas o adquiridas al tracto de entrada o salida.
3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad respiratoria y/o hipoxemia.
 - 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 - 3.2 Enfermedad pulmonar intersticial.
 - 3.3 Trastornos mixtos.
 - 3.4 Desordenes del sueño.
 - 3.5 Hipoventilación alveolar.
 - 3.6 Exposición crónica a la altura.
 - 3.7 Enfermedades ocupacionales.
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
5. Hipertensión Pulmonar por mecanismos desconocidos y/o multifactorial.

Independientemente del mecanismo que condicione la presencia de la HP el camino final común de esta enfermedad consiste en la falla y claudicación del ventrículo derecho.

Es ampliamente conocida la vinculación de la HP con las enfermedades del tejido conectivo (ETC) siendo la más representativa, la hipertensión pulmonar secundaria a esclerosis sistémica (Ssc). También se presenta, con menor frecuencia, en la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), el lupus eritematoso sistémico (LES) y excepcionalmente en la artritis reumatoide (AR), las miopatías inflamatorias (polimiositis y dermatomiositis) (MI) o el síndrome de Sjögren primario (SS) (3).

EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

A pesar de que la HAP asociada a ETC (HAP-ETC) se encuentra dentro del mismo grupo que la HAP idiopática (HAPI), existen diferencias clínicas y epidemiológicas relevantes. Es importante destacar el peor pronóstico de la HAP-ETC comparado con la HAPI.

Si analizamos el grupo 1 (HAP) las ETC representan la segunda causa siendo responsables aproximadamente de un 25 % de los casos. Los trastornos del espectro de la esclerodermia son responsables de la gran mayoría de los casos de HAP-ETC (4-6).

En el registro americano REVEAL de un total de 641 pacientes con HAP-ETC: el 62,3 % eran Ssc, el 17,2 % LES, el 8,1 % EMTC y el resto AR, MI y SS. Como grupo la HAP-ETC tiene peor sobrevida que el resto de los grupos de HAP, sin embargo, no representa un grupo uniforme. Presenta claras diferencias en mortalidad siendo de peor pronóstico la Ssc que el resto de las ETC. Los pacientes con HAP-Ssc en este registro tienen similares valores hemodinámicos al resto de las ETC, pero con niveles de

péptido natriurético cerebral (BNP) más elevados, menor difusión de monóxido de carbono (DLCO) y peor sobrevida al año (5).

La SSc se caracteriza por la presencia de vasculopatía y fibrosis progresiva y es la principal ETC asociada a HAP. El compromiso vascular se manifiesta de diferentes formas, e incluye: el fenómeno de Raynaud, telangiectasias, úlceras digitales, ectasias vasculares gástricas, crisis renal esclerodérmica e hipertensión arterial pulmonar (HAP). Esta última complicación afecta aproximadamente entre el 7-12 % de los pacientes con SSc y junto con la afección intersticial pulmonar representan actualmente las principales causas de muerte. El pronóstico de las HAP asociada a SSc es malo con sobrevidas reportadas del 56 % a 3 años (7-9).

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de HAP en SSc son: la presencia de úlceras digitales, telangiectasias, esclerosis limitada, aparición de la enfermedad en edad avanzada, positividad de anticuerpos anticentromero, caída aislada de la DLCO, relación FVC/DLCO >1,6 y por cateterismo cardiaco derecho (CCD): la presencia de presión arterial pulmonar media (PAPm) entre 21 y 24 mmHG y gradiente transpulmonar (GTP) >11 mmHG (10,11).

La capilaroscopia detecta cambios en la vasculatura local que son expresión de la afección microangiopática sistémica, de forma precoz, incluso antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas. Considerando que la mayoría de los pacientes con SSc tienen alteraciones capilaroscópicas y solo un pequeño porcentaje va a desarrollar HAP, distintos grupos de trabajo han estudiado las alteraciones capilaroscópicas que se asocian al desarrollo de HAP. Se ha descrito que la menor densidad capilar lineal medida por videocapilaroscopia permite detectar una subpoblación de mayor riesgo para el desarrollo de HAP en SSc (12,13).

En el LES los factores de riesgo asociados al desarrollo de HP son: la presencia de pleuritis, pericarditis, fenómeno de Raynaud, positividad de anti RNP y SAF especialmente relacionado a la tromboembolia crónica (14).

CRIBADO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

En la esclerodermia se ha demostrado que la detección temprana de la hipertensión pulmonar utilizando diferentes herramientas de cribado reduce la mortalidad, facilitando el diagnóstico de formas menos avanzadas del compromiso vasculopático pulmonar. Para el resto de las ETC no se recomienda la búsqueda de esta complicación de forma rutinaria, pero sí se aconseja mantener una elevada sospecha de HP en pacientes con disnea de etiología incierta (15,1).

No existe una única herramienta diagnóstica que permita realizar el cribado de HP. Los primeros trabajos se basaban

en la presión sistólica de la arteria pulmonar estimada por ecocardiograma, que se obtiene del análisis del jet de regurgitación tricuspídea en señal Doppler. Sin embargo, es importante destacar que hasta un 30 % de los pacientes no tienen insuficiencia tricuspídea. Incorporando la relación FVC/DLCO >1,6 se logró aumentar la sensibilidad del ecocardiograma como herramienta de búsqueda. Posteriormente se evaluaron los algoritmos DETECT y ASIG, el primero es un algoritmo en dos pasos, al comienzo utiliza 6 parámetros para referir a un paciente para la realización del ecocardiograma y en un segundo paso evaluando dos parámetros ecocardiográficos para referirlo a CCD. (Este algoritmo está disponible en versión online: <http://www.detect-pah.com/>). Se encuentra validado para pacientes con SSc de más de tres años de duración y DLCO predicha <60 %. El algoritmo ASIG tiene dos componentes que son el valor de la fracción N terminal-pro-BNP (NT-pro-BNP) y la relación FVC/DLCO (16-18).

Recientemente el 6 Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar (6WSPH) realizado en marzo de 2018 en Niza, recomienda el cribado anual de HP con el algoritmo DETECT para pacientes con trastornos del espectro de la SSc y DLCO <60 %. Aquellos pacientes con DLCO >60 % se recomienda realizar la evaluación combinando las siguientes herramientas: la probabilidad ecocardiográfica de HP según las normas de interpretación de las guías de la ERS/ESC 2015, la relación FVC/DLCO y los títulos de NT-pro BNP (1).

ETIOLOGÍA Y ENFOQUE DIAGNÓSTICO

La evaluación diagnóstica del paciente con sospecha de HP exige una aproximación sistemática: 1 la confirmación diagnóstica es por CCD; 2 es relevante determinar el mecanismo causante de la HP y así poder asignarla al grupo clínico de la clasificación que corresponda para poder dirigir correctamente la conducta terapéutica y 3 se requiere la evaluación multidisciplinaria para la estratificación de riesgo y severidad (14,19).

La etiología de la hipertensión pulmonar asociada a ETC puede corresponder a múltiples mecanismos. Uno de ellos consiste en la afección de origen vascular, donde los cambios histopatológicos predominan en las arteriolas de pequeño calibre y son indistinguibles de los de la HAPI. Una de las diferencias que actualmente se encuentra en investigación consiste en el compromiso venular en las HAP-ETC que no se observa en las formas idiopáticas y podría explicar en parte el peor pronóstico en esta población (20).

La afectación intersticial pulmonar (EPI) es frecuente en las ETC. Los pacientes con EPI extensa pueden desarrollar HP secundaria del grupo 3. En general se acepta como intersticiopatía extensa aquella en donde el compromiso por TAC es mayor del 20 % y/o la FVC <70 % del predicho. Aunque menos frecuentemente hay pacientes que presen-

tan hipoxemia crónica secundaria a debilidad muscular y también pueden desarrollar HP del grupo 3 (21).

Otra causa de HP en los pacientes con ETC es la cardiopatía izquierda. Tanto en la Ssc como en las MI, puede haber afectación miocárdica de ambos ventrículos, con desarrollo posterior de fibrosis miocárdica. Además, en las ETC es frecuente la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y la mayor prevalencia de cardiopatía isquémica. En estos casos la HP suele ser poscapilar correspondiendo al grupo 2 de la clasificación clínica (22).

En todas las ETC pueden aparecer anticuerpos antifosfolípidos asociados con un mayor riesgo de trombosis, tanto arteriales como venosas. Por lo tanto, también es posible encontrar HP tromboembólica crónica en las ETC (grupo 4) (1,11).

En los últimos años se han reportado casos de enfermedad venoclusiva pulmonar asociada a ETC (1.4.5.1) que deben sospecharse en formas rápidamente progresivas de HAP, con hipoxemia marcada, marcado descenso de la DLCO y determinados hallazgos en TC (opacidades centrolobulillares en vidrio esmerilado, engrosamiento de septos interlobulillares, adenomegalias y derrame pleural) (23,24).

Enfoque diagnóstico ante pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar

1. Descartar causas frecuentes con ecocardiograma, TAC de tórax de alta resolución y pruebas funcionales respiratorias con DLCO (grupos 2 y 3);
2. Descartar tromboembolia crónica (grupo 4). El método con mayor valor predictivo negativo es el centellograma de ventilación/perfusión con macroagregado de albumina marcado con tecnecio 99. Un resultado normal o de baja probabilidad descarta esta causa de HP y al contrario, uno de alta probabilidad obliga a confirmarla con un segundo método de imagen (angioTC o el *gold standard* que continua siendo la angiografía pulmonar por CCD);
3. El cateterismo derecho está recomendado en todos los casos para confirmar el diagnóstico, determinar la severidad, el pronóstico y descartar la enfermedad cardíaca izquierda. En esta población de HAP-ETC no se recomienda la realización de test agudo de vaso-reactividad por la baja tasa de respuesta sostenida al año (1).

Principal utilidad de los métodos diagnósticos

Electrocardiograma

Identificar signos de sobrecarga de cavidades derechas, signos de sobrecarga de cavidades izquierdas, secuelas de Infarto, un ECG normal no descarta HP

Radiografía de tórax

Agrandamiento de cavidades derechas y arterias pulmonares, compromiso parenquimatoso pulmonar. Una RX normal no descarta HP.

Pruebas funcionales respiratorias

En HAP suele haber una caída aislada de la DLCO. La relación FVC/DLCO representa un elemento de cribado. Valorar el compromiso funcional en pacientes con enfermedad intersticial y/o debilidad muscular.

Tomografía de tórax

Signos indirectos de HP como el agrandamiento de las arterias pulmonares y cavidades derechas. Presencia de material trombótico, perfusión en mosaico y desarrollo de colaterales bronquiales en grupo 4. Afección intersticial, detección de elementos de enfermedad venoclusiva.

Ecocardiograma

Principal herramienta para la detección de HP. Detección de patología cardíaca izquierda. Cardiopatías congénitas. No confirma la enfermedad ni justifica conducta terapéutica.

BNP/NT-proBNP

Marcador de estrés miocárdico. Se eleva en todas las causas de HP, enfermedades del corazón izquierdo e insuficiencia renal.

Centellograma de ventilación perfusión

Suele ser normal o con hipoperfusión periférica difusa en grupo 1. Defectos segmentarios/subsegmentarios en perfusión sin defectos de ventilación en grupo 4.

Resonancia magnética

Evaluar funcionalidad y estructura de ventrículo derecho. Detectar miocardiopatías infiltrativas. Anomalías congénitas.

Cateterismo cardíaco derecho

Confirmación diagnóstica. Permite diferenciar pre y poscapilar según PAEP. Arteriografía cuando se sospecha de grupo 4. Valoración pronóstica.

A modo de conclusión tenemos que la HAP-ETC se diagnostica con el hallazgo por CCD de HP precapilar con resistencias vasculares pulmonares >3 unidades Woods y habiendo previamente descartado la tromboembolia crónica y el compromiso parenquimatoso pulmonar.

Hipertensión pulmonar limítrofe

Una consideración especial son los pacientes con ETC que son evaluados por CCD y la PAPm evidencia valores entre 21 y 24 mmHG (límitrofe), en estos casos se suele demostrar la vasculopatía incipiente por aumentos de los valores de NT-pro BNP y un menor rendimiento en pruebas de ejercicio cardiopulmonar. Es frecuente la superposición entre aquellos pacientes con presiones limítrofes y los que tienen aumentos de la PAP media >30

mmHG con el ejercicio, estos tienen un riesgo incrementado de evolucionar a HAP estimada en un 27 % a 5 años. Actualmente no existe evidencia sólida que el tratamiento de estos pacientes con drogas vasodilatadoras pulmonares específicas evite la progresión de los mismos y tenga impacto en la mortalidad (25-27).

El 6WSPH propuso bajar el punto de corte de la presión pulmonar y definir como presión aumentada en la arteria pulmonar a aquella situación en donde la PAPm sea ≥ 20 mmHG. Esta propuesta se encuentra actualmente en discusión.

TRATAMIENTO

En los últimos 20 años ha habido un notable avance en cuanto a las estrategias terapéuticas para pacientes con Hipertensión Pulmonar. La principal decisión al momento de tratar pacientes con HP en ETC se basa en establecer la estrategia terapéutica acorde al grupo de pertenencia.

En caso de HP poscapilar (grupo 2) el tratamiento de la cardiopatía izquierda es el indicado y se desaconseja el uso de vasodilatadores pulmonares.

Cuando la HP es secundaria a compromiso pulmonar (grupo 3) se aconseja el tratamiento de la enfermedad de base y valorar la necesidad de oxigenoterapia. En este grupo tampoco se aconseja el tratamiento con drogas vasodilatadoras pulmonares ya que pueden resultar perjudiciales, deteriorando la oxigenación.

En el caso de la HP tromboembólica crónica el enfoque terapéutico va a depender de la ubicación del material trombótico, la accesibilidad quirúrgica del mismo, el compromiso microvascular asociado y las comorbilidades. Debe realizarse una evaluación multidisciplinaria que incluya imagenólogos, hemodinamistas, cirujanos cardiovasculares, cardiólogos, reumatólogos y neumonólogos. La alternativa quirúrgica con tromboendarterectomía representa la mejor opción siendo en muchos casos curativa y demostrando el mejor impacto en mortalidad. Para aquellos pacientes en donde no es viable la cirugía ya sea por el riesgo quirúrgico o por la presencia de lesiones distales no accesibles, se recomienda el tratamiento médico (los únicos dos fármacos aprobados para tal fin son el riociguat y recientemente el macitentan). Otra alternativa terapéutica en esta población que no es candidata a cirugía consiste en la angioplastia por balón. También es posible combinar estas diferentes técnicas y es lo que se conoce con el nombre de tratamiento híbrido. Todos esos pacientes con HP tromboembólica crónica deben permanecer anticoagulados de por vida (28-30).

El tratamiento de los pacientes con HAP- ETC ha evolucionado progresivamente en la última década, a la vez que ha aumentado su complejidad y la evidencia de su eficacia. No se puede considerar el proceso de tratamiento de los pa-

cientes con HAP una mera prescripción de fármacos, sino una estrategia compleja que incluye la evaluación inicial de la gravedad de la enfermedad y la posterior respuesta al tratamiento (1).

Existen normas generales que incluyen: inmunización antigripal y antineumocócica, anticoncepción, rehabilitación, apoyo psicológico, precaución sobre vuelos comerciales y cirugía electiva. También hay terapias de apoyo que incluyen el uso de diuréticos y/o digoxina en ciertos casos. Se recomienda no anticoagular a los pacientes con HAP-Ssc por el riesgo incrementado de sangrado en el tracto gastrointestinal (1).

El rol de la terapia inmunosupresora como parte del tratamiento para la HAP-ETC varía según la enfermedad de base. En pacientes con trastornos del espectro de la SSc la inmunosupresión no tiene impacto en la HP. Sin embargo, en el LES se ha reportado que hasta un 50 % de los pacientes presentan mejoría hemodinámica y clínica con la inmunosupresión. Si bien hay disparidad sobre las terapias y dosis utilizadas, en su mayoría recibieron ciclofosfamida (31,32).

Los pacientes con HAP-ETC (grupo 1) se han incorporado en la mayoría de los ensayos clínicos randomizados de los últimos 20 años que evaluaron drogas vasodilatadoras pulmonares. En esta población se utilizan los mismos algoritmos terapéuticos que para los pacientes con HAP Idiopática, aunque la evidencia ha demostrado que el impacto terapéutico ha sido menor que en la población de idiopáticos (33-35).

La terapia específica actúa con diferentes fármacos sobre tres vías metabólicas:

1. La del óxido nítrico (con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil y tadalafilo) y estimulantes de la guanilato ciclasa (riociguat).
2. la vía de las endotelinas (con los antagonistas de los receptores de endotelina (bosentan, ambrisentan y macitentan)).
3. La vía de las prostaciclina (con epoprostenol EV, trepostinil EV, SC, oral e inhalado, iloprost inhalado y el selexipag que no es estrictamente una prostaglandina sino que es un agonista del receptor IP de prostanoïdes por vía oral).

El enfoque terapéutico inicial depende de la compleja estratificación de riesgo, que se realiza tomando en cuenta múltiples parámetros. Hay algunos que son clínicos (clase funcional, test de caminata de 6 minutos y presencia de síncope), parámetros de laboratorio (BNP y NT-pro BNP), ecocardiográficos (área de aurícula derecha, TAPSE, presencia de derrame pericárdico), parámetros derivados de las pruebas de ejercicio cardiopulmonar cuando estén disponibles y hemodinámicos (presión en aurícula derecha, Índice cardiaco y saturación venosa mixta de la arteria pulmonar). El 6WSPH propuso una estratificación de riesgo simplificada que utiliza solamente: clase funcional, test de marcha de 6 minutos, BNP o NT-pro BNP y los tres parámetros hemodinámicos previamente citados (1).

Para pacientes con riesgo bajo o intermedio se recomienda iniciar con terapia combinada que incluya un inhibidor de la fosfodiesterasa y un antagonista de la endotelina. La combinación con evidencia más sólida es ambrisentan + tadalafil, aunque se podrían usar otras. Es común en población con Ssc que se opte por el bosentan por el beneficio adicional sobre las úlceras digitales. Estos pacientes deben ser reevaluados cada 3 meses, ya que hay robusta evidencia sobre el impacto en mortalidad que representa alcanzar un perfil de bajo riesgo. En el caso de que con la terapia combinada no se obtenga un perfil de bajo riesgo se debe intensificar el tratamiento. Aquí las alternativas se van a valorar de forma individual. En general si se encuentra en riesgo intermedio la principal opción sería añadir un tercer fármaco oral que actúe en otra vía metabólica en este caso el selexipag. Otras alternativas con menor grado de evidencia pueden ser incorporar una terapia inhalada ya sea treprostinil o iloprost o rotar el inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil o tadalafil) por el riociguat con el fin de optimizar la vía del óxido nítrico. En el caso de que la reevaluación evidencie un paciente con perfil de alto riesgo, la tercera droga a incorporar sería un prostanoides parenteral, idealmente epoprostenol EV y se recomienda su derivación para trasplante pulmonar (1,33,35).

Para pacientes cuyo diagnóstico se realice en clase funcional IV (donde la mortalidad supera el 10 % al año) se recomienda iniciar con triple terapia de inicio que incluya un prostanoides parenteral.

Si existiera la sospecha de HAP-ETC por enfermedad venoclusiva pulmonar se aconseja la derivación inmediata a un centro de trasplante y la extrema precaución en el manejo de drogas vasodilatadoras pulmonares por el riesgo de edema pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA:

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46: 903e75. Epub 2015/09/01.
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34e41.
- Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151–157.
- Simeon-Aznar CP, Fonollosa-Pla V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Campillo-Grau M, Ramos-Casals M, et al. Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: survival, prognostic factors, and causes of death. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(43):e1728.
- Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010;138(6):1383–94.
- Ramjug S, Hussain N, Hurdman J, Billings C, Charalampopoulos A, Elliot CA, et al. Idiopathic and systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a comparison of demographic, hemodynamic, and MRI characteristics and outcomes. *Chest*. 2017;152(1):92–102.
- Hsu VM, Chung L, Hummers LK, et al. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma (PHAROS) cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:55e62. Epub 2014/04/09.
- LeRoy EC, et al. Systemic sclerosis: A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:675–94.
- Steen VD, Medsger TA et al. Changes in causes of death in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:940–944.
- Chung L, Farber HW, Benza RL, et al. Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the reveal registry. *Chest* 2014;146:1494–1504.
- Sundaram SM, Chung L. An Update on Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: a Review of the Current Literature. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Feb 27;20(2):10.
- Hofstee HM, Vonk Noordegraaf A, Voskuyl E, Dijkmans B, Postmus P, et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:191–5.
- Ricciardi V, Vasile M, Iannace N, Stefanantoni K, Sciarra I, Vizza CD, et al. Systemic sclerosis patients with and without pulmonary arterial hypertension: a nailfold capillaroscopy study. *Rheumatol* 2013;52:1525–8.
- Thakkar V, Lau EMT. Connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2016; Feb;30(1):22–38.
- Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011;63:3522–3530.
- Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340–1349.
- Hao Y, Thakkar V, Stevens W, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:7.
- Vandecasteele E, Drieghe B, Melsens K, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in an unselected prospective systemic sclerosis cohort. *Eur Respir J* 2017;49:1602275.
- Low AJ, Fowler D, Manghani MK, et al. Screening and treating pulmonary arterial hypertension in a tertiary hospital-based multidisciplinary

plinary clinic: the first 200 patients. Intern Med J 2013;43:32e7. Epub 2011/10/29.

20. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, Sanchez O, Simonneau G, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. Hum Pathol 2007;38:893-902.
21. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:1248e54. Epub 2008/03/29.
22. Hassoun PM. The right ventricle in scleroderma (2013 Grover Conference Series) Pulm Circ 2015;5(1):3-14.
23. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. Eur Respir J 2009;33:189e200.
24. Günther S1, Jais X, Maitre S, Bérezné A, Dorfmueller P et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. Arthritis Rheum. 2012 Sep; 64(9):2995-3005.
25. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. Arthritis Rheum 2013; 65:1074-1084.
26. Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al. Borderline pulmonary arterial pressure is associated with decreased exercise capacity in scleroderma. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 881-886.
27. Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. Circulation 2016;133:1240-1248.
28. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2017; 26: pii:160111.
29. Lang I, Meyer BC, Ogo T, Matsubara H, Kurzyna M, Ghofrani HA, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev 2017;26:pii:160119.
30. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Pulmonary Circulation 2018; 8(3) 1-7.
31. Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. Circ J 2011;75:2668 -2674.
32. Yasuoka H, Shirai Y, Tamura Y, Takeuchi T, Kuwana M. Predictors of Favorable Responses to Immunosuppressive Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease. Circ J. 2018 Jan 25;82(2):546-554.
33. Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2017; 50: 1602493.
34. Rhee RL, Gabler NB, Sangani S, et al. Comparison of treatment response in idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:1111-1117.
35. Coghlan JG, Galie N, Barbera JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. Ann Rheum Dis 2017;76:1219-1227.



En la edición de *Autoinmunidad* 2018;7:45-42, se produjo un error en la Figura 2, página 48 correspondiente al artículo *Futuro en el tratamiento a nuevos blancos de enfermedades autoinmune reumáticas*, por lo que se lo reproduce en esta fe de erratas con el consiguiente pedido de disculpas a nuestros lectores y al autor.

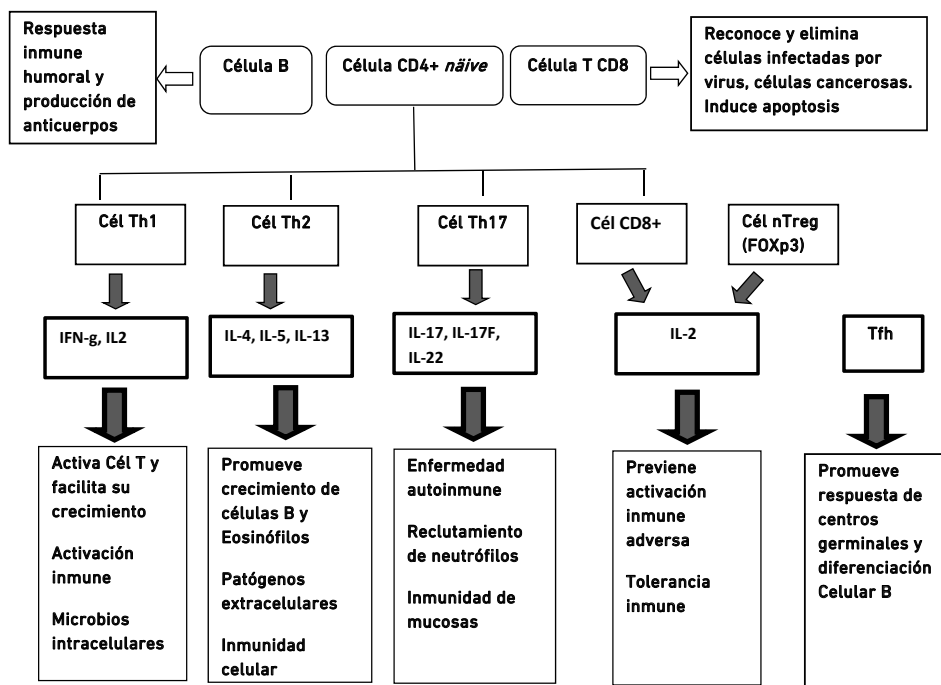


Figura 2. Respuesta inmune adaptativa.

Naturaleza: Informe de caso.

Área: Inmunoofthalmología.

Enfermedad autoinmune: Sarcoidosis y uveítis.

Recibido 12/09/2018

Aceptado 20/11/2018

Sarcoidosis y uveítis. Caso clínico y revisión de la literatura

Sarcoidosis and Uveitis. Case report and review of the Literature

Gustavo Budmann

Hospital Oftalmológico
Dr. Pedro Lagleyze.
Jefe Sección Uveítis.

Resumen

El diagnóstico de uveítis por sarcoidosis continúa siendo un desafío, especialmente en aquellos casos en los cuales las manifestaciones oculares son la primera expresión de la enfermedad y cuando preceden en mucho tiempo al compromiso extraocular. Esto se debe a la falta de especificidad de los estudios complementarios como el dosaje de las enzimas hepáticas, enzima convertidora de la angiotensina sérica y lisozima, anergia a las pruebas cutáneas, como así también las imágenes del centellograma con galio. Las lesiones radiográficas o tomográficas de tórax, como las adenomegalias mediastinales, serían el elemento con mayor especificidad. Esta complejidad es generada por la falta que usualmente presentan estos pacientes de una lesión biopsiable cuando aún no se presenta la afectación extraocular. Debido a la dificultad que esta patología presenta, el manejo interdisciplinario es necesario, tanto para establecer la presunción diagnóstica como para determinar el tratamiento más adecuado.

Palabras claves: sarcoidosis, uveítis, sarcoidosis ocular, enzima convertidora de angiotensina sérica.

Abstract

The diagnosis of sarcoidosis associated uveitis continues to be a challenge, especially in those cases in which ocular manifestations are the first expression of the disease and when precede extraocular involvement in a long time. This is due to the lack of specificity of complementary studies such as liver enzymes measurement, serum angiotensin-converting enzyme and lysozyme, anergy to skin tests, as well as Gallium scan images. Chest X-ray or computed tomography lesions, such as bilateral hilar lymphadenopathy, would be the element with the greatest specificity. This complexity is generated by the lack that these patients usually present of a biopsy supported lesion when extraocular involvement has not yet occurred. Due to the complexity that this disease presents, interdisciplinary management is necessary, both to establish the diagnostic presumption and to determine the most appropriate treatment.

Keywords: Sarcoidosis, Uveitis, ocular sarcoidosis, serum angiotensin converting enzyme.

El autor manifiesta no tener
conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:

Dr. Gustavo Budmann
Zabala 2463. 1426 CABA. Argentina.
Mail: info@uveitis.com.ar

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa crónica inflamatoria no infecciosa multisistémica de causa desconocida que puede afectar pulmones, nódulos linfáticos, ojos, hígado y piel. La afectación ocular se ve en porcentajes muy variables, según las diferentes publicaciones y casi siempre con compromiso bilateral (1).

El compromiso ocular en la sarcoidosis alcanza el 80 % de los casos y con gran frecuencia es la primera manifestación de la enfermedad (2).

Las manifestaciones clínicas a nivel intraocular son de lo más diversas: uveítis anterior, vitreitis con formación de perlas vítreas o bancos de nieve, periflebitis, coroiditis multifocal, granuloma coroideo, escleritis, edema macular cistoideo. Tener una sospecha clínica es clave para alcanzar el diagnóstico de esta patología.

Es por la gran variedad de formas clínicas que, frente a un paciente con uveítis al cual no se le establece un diagnóstico presuntivo en las primeras consultas la investigación de la sarcoidosis siempre debe ser realizada en forma interdisciplinaria.

EPIDEMIOLOGÍA

Los cuadros de uveítis más severos y agudos se observan en la raza negra mientras los más crónicos y asintomáticos en los caucásicos (3). En un estudio sobre 84 pacientes con biopsia positiva para sarcoidosis pudo establecerse que la incidencia de la enfermedad en hombres es muy similar en los menores a 45 años que en los mayores, sin embargo, en las mujeres es mucho más frecuente cuando son mayores en edad (4). En este trabajo de Nagata y col. las mujeres fueron el 88,9 % y con un promedio de edad de 60 años (4). Los pacientes caucásicos además presentarían la enfermedad a un promedio de edad mayor que los no caucásicos. Las mujeres tienen una mayor probabilidad de desarrollar edema macular que lo varones (48 % vs. 14 %) (5). Esta complicación es considerada muy amenazante para la visión. La prevalencia del compromiso ocular en los pacientes con sarcoidosis es muy variable, desde un 10 % en Finlandia a más del 70 % en Japón (6). En un estudio realizado en Estados Unidos sobre 736 pacientes con biopsia probada para sarcoidosis, el 11,8 % de los casos presentaron compromiso ocular (7). Numerosas formas clínicas de sarcoidosis ocular han sido descritas, la uveítis ha sido la observada en 80 % de los casos con afectación de los ojos (8).

DIAGNÓSTICO, MANIFESTACIONES CLÍNICAS, ESTUDIOS DE SOPORTE

El *gold standard* en el diagnóstico definitivo de la sarcoidosis continúa siendo la comprobación por estudio citopatológico de tejido biopsiable, asociado a la exclusión de otras posibles causas como la tuberculosis. Sin embargo, este procedimiento, a nivel ocular, en los casos de uveítis, no es realizable debido a lo invasivo y potencialmente generador de la pérdida de la visión. No hay evidencia suficiente para sostener la utilidad de la biopsia conjuntival o de las glándulas lagrimales para el diagnóstico de certeza de sarcoidosis ocular, particularmente en los pacientes con uveítis (9).

Se considera que no hay un gold standard para el diagnóstico de los casos de uveítis por sarcoidosis. Actualmente consideramos los principios establecidos por el International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) del año 2009 realizado en Tokio, Japón (10):

- ✎ Precipitados endoteliales granulomatosos (acúmulos celulares en la superficie interna de la córnea)
- ✎ Nódulos en el iris y/o margen pupilar.
- ✎ Sinequias anteriores periféricas y/o nódulos en la malla trabecular.
- ✎ *Snowballs* (turbidez vítrea con formación de bolas de nieve o collar de perlas).
- ✎ Coroiditis multifocal periférica.
- ✎ Periflebitis segmentada y/o nodular (*candle wax dripping*).
- ✎ Macroaneurismas.
- ✎ Nódulos o granulomas del disco óptico o la coroides.
- ✎ Bilateralidad.

Y los estudios de soporte considerados para apoyar la presunción diagnóstica de sarcoidosis ocular en el IWOS de ese mismo año son (10):

- ✎ Anergia a la prueba cutánea de la PPD en pacientes previamente vacunados con la BCG o que tuvieran el antecedente de una PPD positiva.
- ✎ Aumento en el dosaje de la enzima convertidora de la angiotensina o de la lisozima séricas.
- ✎ Linfadenomegalias hiliares bilaterales en la radiografía o tomografía computada de tórax.
- ✎ Anomalías en las enzimas hepáticas: aumento de la fosfatasa alcalina a más de 3 veces el límite normal o aumento de 2 de ellas con valores superiores al doble del límite normal (TGP, TGO, LDH, fosfatasa alcalina o gamma GT).

El IWOS (10) clasifica a la sarcoidosis ocular en 4 tipos, a saber:

1. Sarcoidosis definitiva: biopsia positiva con uveítis compatible.

2. Sarcoidosis ocular presunta: clínica sugestiva asociada a linfadenopatía hiliar bilateral. Sin estudio citopatológico.
3. Sarcoidosis ocular probable: 3 signos clínicos sugestivos asociados a 2 de soporte. Sin estudios citopatológico realizado ni adenomegalias mediastinales.
4. Sarcoidosis ocular posible. Biopsia negativa asociada a 4 signos clínicos sugestivos con 2 elementos complementarios de soporte.

La forma clínica que se limita al compromiso únicamente del segmento anterior es la menos frecuente comparativamente a las formas de uveítis posterior, intermedia y panuveítis (11).

Una de las formas clínicas más altamente sugestiva de sarcoidosis es la coroiditis multifocal periférica, la cual puede asociarse a una uveítis anterior granulomatosa en el 30 % de los pacientes (12).

Jones propone adicionar la linfopenia como un factor predictivo de sarcoidosis ocular. En su trabajo muestra que la linfopenia ($<1,0 \times 10^9/L$) fue del 26,8 % en los casos de uveítis asociado a sarcoidosis y del 6,0 % en los casos de otras uveítis como Enfermedad de Behcet, Iridociclitis de Fuchs, asociadas al HLA B27, o uveítis intermedias. Un paciente con uveítis y linfopenia significativa tendría un riesgo de sarcoidosis del 31,6 % (13).

Actualmente se están replanteando los criterios de diagnóstico para sarcoidosis ocular establecidos en el IWOS debido que únicamente la presencia de adenomegalias mediastinales presenta una sensibilidad y especificidad alta entre los estudios de soporte.

La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) se ha encontrado elevada en los diferentes estudios con valores que van desde el 57 % al 83 % en pacientes con sarcoidosis confirmada por estudio citopatológico de lesiones biopsiables. Un dosaje normal de la ECA no excluye el diagnóstico de sarcoidosis, especialmente en los casos de enfermedad ocular aislada y en pacientes que estén bajo tratamiento con corticoides sistémicos (14). El aumento de la ECA en los casos de presunta sarcoidosis ocular, es decir, clínica altamente sugestiva sin biopsia, los niveles de la ECA estarían elevados a niveles muy similares a la de los casos con biopsia comprobada, con más del 80 % de sensibilidad (15). Las enzimas hepáticas se presentaron aumentadas apenas en un 5 % de los pacientes en la serie de Acharya sobre 167 casos de sarcoidosis ocular que reunieron los criterios del IWOS (1). Jones sostiene también la falta de utilidad en el dosaje de las enzimas hepáticas para establecer la presunción diagnóstica de sarcoidosis ocular (16), sin embargo, otros autores muestran que el aumento de las enzimas hepáticas en casos de sarcoidosis crónica se presenta en un 24,4 %, siendo estos valores aún más altos si existe compromiso del hígado (17). Cabe destacar que en el trabajo de Acharya también se muestra una clara diferencia en el

porcentaje de resultados para la población japonesa respecto de la de otros países, siendo mucho más sensibles los estudios de soporte y los signos clínicos en el primer grupo, los japoneses presentaron en cerca del 90 % de los pacientes 3 o más signos clínicos del IWOS comparado con solamente 50 % de los pacientes del grupo de otros países (1). La sarcoidosis es frecuente en Japón, y los criterios del IWOS estarían influenciados fuertemente por la experiencia que se tiene con este grupo poblacional. Es por estos motivos que Acharya plantea que no tenemos hasta el momento un *gold standard* para el diagnóstico de sarcoidosis ocular. El estudio complementario con mayor sensibilidad es la investigación por radiografía de tórax o tomografía axial computada de tórax de la presencia de linfadenomegalias hiliares bilaterales (1).

Cuando Power presenta su estudio sobre la sensibilidad de la ECA muestra que la misma es del 73 %, pero que si la investigación se asocia a un centellograma con Galio la especificidad aumenta al 100 % dado que en todos los casos que presentaron biopsia positiva uno de los 2 estudios o ambos fueron positivos, comparado con solamente el 33 % en el grupo control (18). El centellograma con Galio presentó una muy alta sensibilidad, pero la especificidad fue baja, 95 % y 68 % respectivamente (19). Febvay en su estudio sobre 83 pacientes con biopsia probada para sarcoidosis obtuvo altos porcentajes de sensibilidad de la ECA y la lisozima sérica como así también a los estudios radiográficos. Una prueba enzimática asociada a una radiográfica identificó al 100 % de los pacientes, esto limitaría fuertemente la necesidad de los estudios invasivos únicamente para casos de necesidad muy determinada (5).

SEGUIMIENTO

En una reciente publicación de un grupo perteneciente a un hospital en Australia se plantea que la uveítis fue la primera manifestación de la sarcoidosis en un 78,8 % de los casos con uveítis por sarcoidosis, tanto los confirmados por biopsia como en cuadros de sarcoidosis ocular presunta. Se sugiere a partir de estos resultados que en los cuadros de uveítis sugestivos de sarcoidosis se mantenga la investigación, por lo menos, dentro de los 5 años a partir del diagnóstico del cuadro de inflamación intraocular (20). Ya Foster publicó en 1988 una serie de 8 casos en los cuales los cuadros de uveítis precedieron las manifestaciones sistémicas hasta en 4 años (21), y otros autores reportaron casos en los cuales las manifestaciones extraoculares ocurrieron hasta 11 años después de las oculares (22). Recientemente un estudio realizado en Francia sobre 83 pacientes con sarcoidosis probada por biopsia un 63 % de los pacientes se presentaron inicialmente con un cuadro de uveítis aislada (24).

CASO CLÍNICO

Presentamos un caso clínico con sospecha de sarcoidosis ocular con el objetivo de encuadrarlo dentro de algunos de los grupos establecidos por el IWOS utilizando los signos clínicos y estudios de soporte que plantean en el mismo.

Paciente de 17 años, género masculino, motivo de consulta visión borrosa en ambos ojos (AO) de una semana de evolución. Al examen se observa una agudeza visual mejor corregida (BCVA) en AO de 20/20 y la presencia de células en la cámara anterior de AO de 1+, sin manifestaciones en el polo posterior. Se encuadra en una uveítis anterior aguda bilateral y no granulomatosa. Se solicitan estudios para descartar: sífilis (*test treponémicos* y *no treponémicos*), tuberculosis, espondiloartropatías seronegativas (HLA B27), factores antinucleares, velocidad de sedimentación globular, proteína c reactiva, anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA c y p), ECA, antiestreptolisina O, hisopado de fauces y TAC de tórax. Todos los resultados fueron negativos. Luego de 2 meses de tratamiento tópico con acetato de prednisolona al 1 % se observa un marcado incremento de la actividad inflamatoria en el segmento anterior alcanzando 3+ de células en el humor acuoso, la aparición de sinequias posteriores y la presencia de 1+ de células en el vítreo anterior en AO. Se reitera el dosaje de la ECA, la cual en la primera medición era de 50 U/l y se decide iniciar tratamiento con 10 mg/semana de metotrexato (MTX) vía oral con el objetivo de poder ahorrar corticoides tópicos.

Pasados 2 meses y habiéndose cumplido 6 semanas de tratamiento con MTX el paciente continúa empeorando su cuadro de uveítis con la aparición de papilitis bilateral (figuras 1 y 2), lesiones coroideas multifocales en el polo posterior del ojo izquierdo (OI) y una lesión coroidea sobreelevada paramacular también en OI (figura 2), lo cual se asocia a una disminución de la agudeza visual de este ojo a 20/50 por la presencia de un edema macular cistoideo (EMC).



Figura 1. Papilitis OD

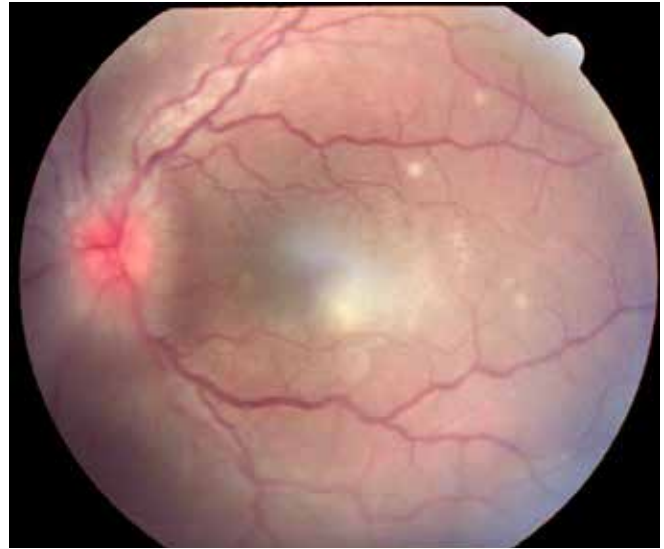


Figura 2. Papilitis OI y lesiones coroideas multifocales. Granuloma paracentral

El segundo dosaje de la ECA fue de 68,3 U/l, es decir, superior al primero. Dada la respuesta insuficiente al tratamiento, la disminución de la BCVA del OI, y la aparición del EMC, se aumenta la dosis de MTX a 20 mg/semana y se lo asocia a 1 mg/kg/día de prednisona oral. Se puede observar en la angiografía con fluoresceína la hiperfluorescencia de los discos y las lesiones hiperfluorescentes correspondientes a los focos de coroiditis (Figuras 3a y 3b).

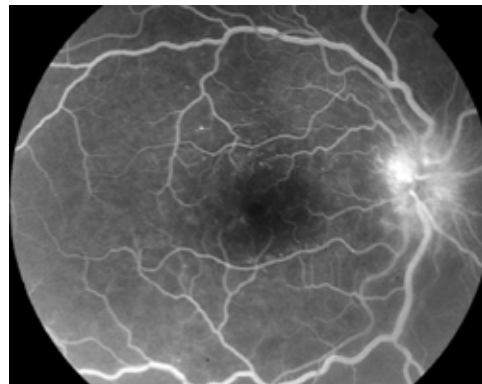


Figura 3a. Hiperfluorescencia del disco derecho.

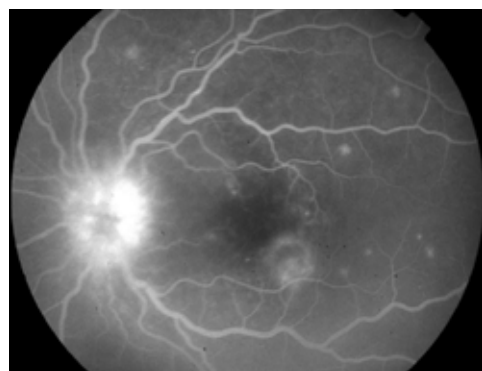


Figura 3b. Hiperfluorescencia del disco izquierdo y de las lesiones coroideas.

En la tomografía de coherencia óptica (OCT) podemos ver la imagen de domo que muestra el epitelio pigmentario de la retina a la altura del granuloma coroideo, los quistes intrarretinales y el edema peripapilar (Figura 4).

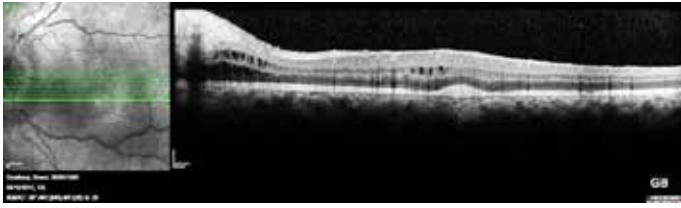


Figura 4. OCT OD: imagen de domo del epitelio pigmentario de la retina. Edema intrarretinal quístico. Edema para papilar.

Luego de 2 meses de tratamiento el paciente recupera la visión de 20/20 en el OI, se presenta con ausencia de células en la cámara anterior y en el vítreo, las lesiones coroides están cicatrizadas al igual que el granuloma paracentral del OI como puede percibirse en las figuras 5a y 5b y se observa la aparición de una coroiditis multifocal periférica también de aspecto cicatrizal (Figura 6). El nuevo dosaje de la ECA es ahora de 42 U/l.

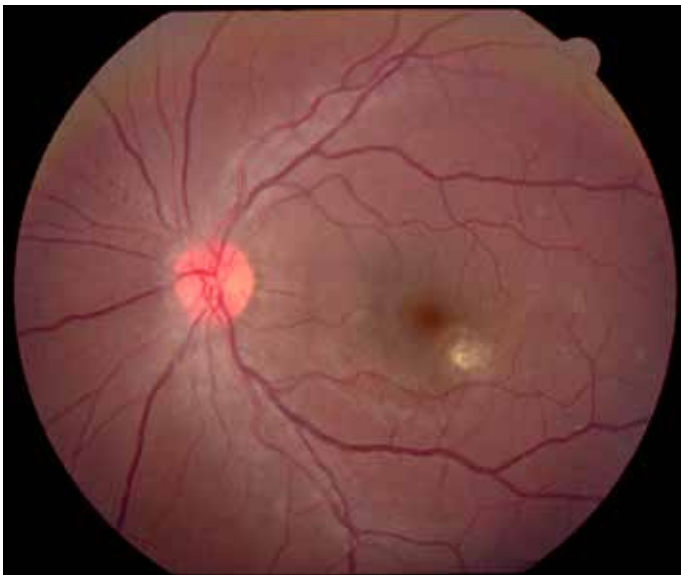


Figura 5a. OI. Granuloma cicatrizado. Focos coroideos cicatrizados. Papila de aspecto y coloración normal.

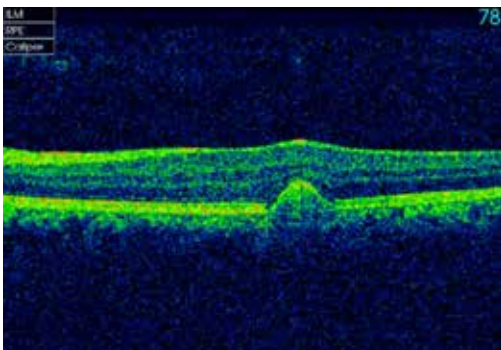


Figura 5b. OCT sobre elevación del epitelio pigmentario de la retina sin edema que sobre eleva también la línea de perfil anterior de la retina.

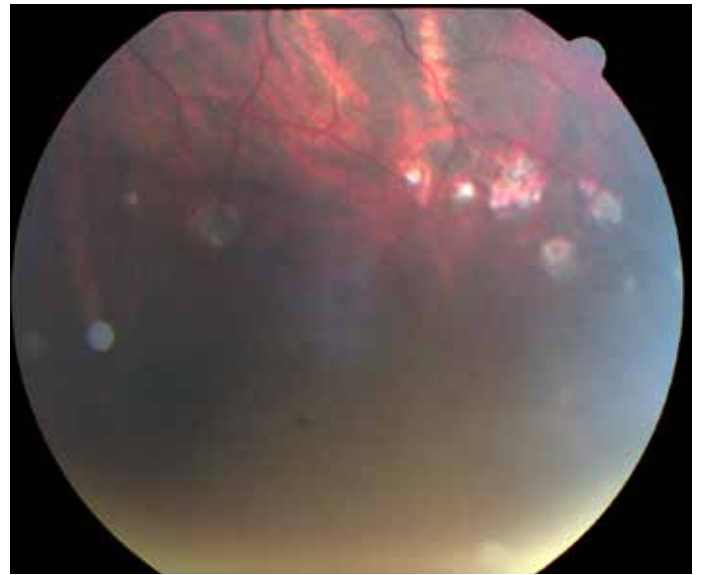


Figura 6. Lesiones cicatrizadas de coroiditis multifocal periféricas

En este paciente se estableció el diagnóstico de “sarcoïdosis ocular probable” basado en los criterios del IWOS por presentar 3 o más signos clínicos sugestivos: papilitis, coroiditis multifocal periférica, granuloma coroideo, bilateralidad; 2 signos de soporte: anergia a la PPD y aumento de la ECA sérica; ausencia de adenomegalias mediastinales y falta de estudio por biopsia.

TRATAMIENTO DE LA UVEÍTIS POR SARCOÏDOSIS

Choi y col. mostraron sobre 55 casos de sarcoïdosis confirmada por estudio citopatológico que, los pacientes con manifestaciones oculares como primera expresión de la enfermedad requirieron con más frecuencia que el tratamiento sea sistémico e inmunomodulador comparado con los pacientes que presentaron como primera manifestación el compromiso pulmonar (55,6 % los primeros y 19 % los segundos) (25).

Cada vez con mayor frecuencia el tratamiento con corticoides intraoculares está más establecido. Es una vía de administración que permite llegar con la droga directamente al tejido comprometido y en concentraciones predecibles por un período de tiempo prolongado (26). Dos son los esquemas más utilizados en Argentina. Uno de ellos es la introducción de 2 a 4 mg de triamcinolona acetónida en la cavidad vítrea mediante una inyección con aguja 27G vía pars plana. Este tratamiento lleva varias décadas en las cuales ha sido utilizado, especialmente para el tratamiento del EMC. Los efectos secundarios más frecuentes son el aumento de la presión intraocular (PIO) y la formación de cataratas.

En el caso del aumento de la PIO normalmente suele ser controlada con la utilización de drogas antiglauco-

matosas como timolol, dorzolamida y brimonidina; los derivados de las prostaglandinas estarían contraindicados por su potencial estímulo inflamatorio. Es raro que un paciente deba ser sometido a un procedimiento quirúrgico para el control de la PIO por la utilización de este tratamiento. El efecto terapéutico de estas inyecciones intraoculares usualmente va de 3 a 4 meses (26). Además, pudo demostrarse mayor velocidad en la reducción del edema macular con este tratamiento asociado al corticoide sistémico que con los corticoides sistémicos como monoterapia (27).

Otra alternativa es el implante intravítreo de dexametasona (0,7 mg Ozurdex) (Allergan, Riverside, CA, USA) que es un elemento biodegradable de liberación sostenida que fue aprobado por FDA para su utilización en uveítis intermedias y posteriores no infecciosas. Se introduce en la cavidad vítrea por la pars plana mediante un aplicador y libera medicación durante 6 meses.

La principal indicación en los casos de sarcoidosis es la aparición del EMC. Los trabajos que se refieren a la necesidad de repetir aplicaciones no están realizados sobre paciente que únicamente presentan este EMC asociado a sarcoidosis, por lo tanto, no podemos inferir con qué frecuencia los casos con sarcoidosis deben recibir las aplicaciones de los implantes de dexametasona. Pero en el grupo general de uveítis intermedias y posteriores no infecciosas se calcula que aproximadamente un 40 % recibe 2 aplicaciones anuales (28). Esta segunda alternativa es más beneficiosa que la primera por presentar mayor porcentaje de efectividad, pero, sus altos costos limitan su utilización.

El metotrexato ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la sarcoidosis ocular refractaria (23). También otros ahorradores de corticoides son efectivos en el control de la inflamación ocular en la sarcoidosis como azatioprina, micofenolato y ciclosporina (29,30).

Una conducta que resulta interesante a la hora de tratar el edema macular inflamatorio es la de iniciar en forma simultánea el tratamiento con corticoides perioculares o intraoculares (triamcinolona acetona, dexametasona biodegradable), lo cual genera una rápida remisión de la

inflamación macular asociado con la inmunomodulación sistémica. De esta última veremos sus efectos terapéuticos luego de 2 a 3 meses cuando los corticoides depositados comenzarían a perder la efectividad. De esta manera podríamos sostener la remisión lograda con los corticoides locales, evitar el uso de estos en forma sistémica y prolongada, como también la repetición de las inyecciones o aplicaciones intraoculares.

La utilización de glucocorticoides y antimetabolitos logra generalmente el control de la mayoría de los casos de sarcoidosis. Para casos en los cuales estos esquemas no resultan suficientes o presentan efectos secundarios la utilización de los bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa1 ha mostrado ser de gran utilidad en el control de la inflamación, como el infliximab y el adalimumab, éste último aprobado por FDA para su utilización en uveítis posteriores, intermedias o panuveítis no infecciosas (31).

El panel de expertos recomienda a los agentes biológicos como segunda línea de tratamiento en los casos de uveítis posteriores o panuveítis no infecciosas que no han respondido satisfactoriamente al tratamiento con antimetabolitos o inhibidores de la calcineurina, y destacan preferentemente el uso del infliximab o adalimumab desaconsejando la utilización del etanercept (32).

Hasta el momento no existe un algoritmo estandarizado para la inmunomodulación en los casos de inflamación intraocular relacionado a la sarcoidosis, como tampoco para otro tipo de uveítis crónicas no infecciosas.

La forma ocular de la sarcoidosis es siempre un desafío diagnóstico debido a la gran cantidad de formas clínicas en las cuales puede presentarse. Si bien la corticoterapia es la primera línea de tratamiento para lograr una rápida remisión de la actividad inflamatoria, actualmente la utilización de los ahorradores de corticoides los proponemos instalar a la brevedad posible debido al curso crónico que presentan estos casos de uveítis, y es por ello por lo cual el manejo interdisciplinario debe siempre proponerse frente a estos cuadros clínicos. Actualmente la aparición de los agentes biológicos y la difusión de los tratamientos con corticoides intraoculares aumentan las posibilidades de controlar estos casos y evitar la pérdida de la agudeza visual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acharya NR, Browne EN, Rao N, Mochizuki M; International Ocular Sarcoidosis Working Group. Distinguishing Features of Ocular Sarcoidosis in an International Cohort of Uveitis Patients. *Ophthalmology* 2018; 125(1):119-126.
2. Yang SJ, Salek S, Rosenbaum JT. Ocular sarcoidosis: new diagnostic modalities and treatment. *Curr Opin Pulm Med*. 2017; 23:458-467.
3. Rybicki BA1, Major M, Popovich J Jr, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997, Feb 1;145(3):234-41.
4. Nagata K, Maruyama K, Sugita S, et al. Age differences in sarcoidosis patients with posterior ocular lesions. *Ocul Immunol Inflamm*. 2014; 22:257-262.
5. Febvay C, Kodjikian L, Maucourt-Boulch D, Perard L, Iwaz J, Jamilloux Y, Broussolle C, Burillon C, Seve P. Clinical features and diagnostic evaluation of 83 biopsy-proven sarcoid uveitis cases. *Br J Ophthalmol* 2015;99(10):1372-6.
6. Pietinalho A, Ohmichi M, Löfroos AB, Hiraga Y, Selroos O. The prognosis of pulmonary sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative five-year study of biopsy-proven cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000;17:158-166.
7. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;64:1885-1889.
8. Cunningham ET, Lowder CY, MD, Miserocchi E, Thorne JE, Zierhut M. Sarcoid Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2014;22(4):253-256.
9. Bui KM, García González JM, Patel SS, et al. Directed conjunctival biopsy and impact of histologic sectioning methodology on the diagnosis of ocular sarcoidosis. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2014;4:8.
10. Herbort CP, Rao NA, Mochizuki M; members of Scientific Committee of First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm* 2009, 17:160-169.
11. Cunningham Jr ET, Hubbard LD, Danis RP, Holland GN. Proportionate topographic areas of retinal zones 1, 2, and 3 for use in describing infectious retinitis. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1507-1508.
12. Abad S1, Meyssonier V, Allali J, Gouya H, Giraudet AL, Monnet D, Parc C, Tenenbaum F, Alberini JL, Grabar S, Pesce F, Rollet F, Sicard D, Dhote R, Blanche P, Brézin AP. Association of peripheral multifocal choroiditis with sarcoidosis: a study of thirty-seven patients. *Arthritis Rheum* 2004;51(6):974-82.
13. Jones NP, Tzierkezou L, Patton N. Lymphopenia as a predictor of sarcoidosis in patients with uveitis. *Br J Ophthalmol* 2016, 100:1393-1396.
14. Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol* 2000;84:110-116.
15. Stavrou P1, Linton S, Young DW, Murray PI. Clinical diagnosis of ocular sarcoidosis. *Eye* 1997, 11:365-70.
16. Jones NP. Liver function testing is not useful in the diagnosis of sarcoidosis in patients presenting with uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;1-5.
17. Cremers J1, Drent M, Driessen A, Nieman F, Wijnen P, Baughman R, Koek G. Liver-test abnormalities in sarcoidosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(1):17-24.
18. Power WJ1, Neves RA, Rodriguez A, Pedroza-Seres M, Foster CS. The value of combined serum angiotensin-converting enzyme and gallium scan in diagnosing ocular sarcoidosis. *Ophthalmology* 1995;102(12):2007-11.
19. Köhn H, Klech H, Mostbeck A, et al. 67Ga scanning for assessment of disease activity and therapy decisions in pulmonary sarcoidosis in comparison to chest radiography, serum ACE and blood T-lymphocytes. *Eur J Nucl Med* 1982;7:413-416.
20. Ma S, Rogers LS, Hall AJ, Hodgson L, Brennan, J, Stawell R, Lim LL. Sarcoidosis related uveitis: clinical presentation, disease course and rates of systemic disease progression after uveitis diagnosis. *Am J Ophthalmol* 2018 sep 20. doi: 10.1016/j.ajo.2018.09.013.
21. Foster S, et al. Ocular manifestations of sarcoidosis preceding systemic manifestations, in 371 Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders 1988, Elsevier: Amsterdam. p. 177-181. 372.
22. Rizzato G, Angi M, Fraioli P, Montemurro L, et al. Uveitis as a presenting feature of chronic 373 sarcoidosis. *Eur Respir J* 1996;9(6):1201-1205.
23. Dev S, McCallum RM, JaVe GJ. Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis. *Ophthalmology* 1999;106:111-8.
24. Rochepeau C, Jamilloux Y, Kerever S, et al. Long-term visual and systemic prognoses of 83 cases of biopsy-proven sarcoid uveitis. *Br J Ophthalmol* 2016;101(7):856-861.
25. Choi SY, Lee JH, Won JY, Shin JA, Park YH. Ocular Manifestations of Biopsy-Proven Pulmonary Sarcoidosis in Korea. *J Ophthalmol* 2018 feb 11:1-6.
26. Matsou A, Tsaousis KT. Management of chronic ocular sarcoidosis: challenges and solutions. *Clin Ophthalmol* 2018, 19;12:519-532.
27. Shin JY, Yu HG. Intravitreal Triamcinolone Injection for Uveitic Macular Edema: A Randomized Clinical Study. *Ocul Immunol Inflamm* 2015;23(6):430-6.
28. Zarranz-Ventura J, Carreño E, Johnston RL, Mohammed Q, Ross AH, Barker C, Fonollosa A, Artaraz J, Pelegrin L, Adan A, Lee RW, Dick AD, Sallam A. Multicenter study of intravitreal dexamethasone implant in noninfectious uveitis: indications, outcomes, and reinjection frequency. *Am J Ophthalmol* 2014;158(6):1136-1145.
29. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol* 2009, 148:500.
30. Rathinam SR, Babu M, Thundikandy R, et al. A randomized clinical trial comparing methotrexate and mycophenolate mofetil for noninfectious uveitis. *Ophthalmology* 2014;121:1863-1870.
31. Saketkoo LA, Baughman RP. Biologic therapies in the treatment of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016; 12:817-825.
32. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology* 2014, 121(3).

Naturaleza: Informe de caso.

Área: Inmunodermatología.

Enfermedad autoinmune: Lupus eritematoso tímido.

Recibido 01/11/2018

Aceptado 23/11/2018

Lupus eritematoso tímido: consideraciones a propósito de un caso

Lupus erythematosus tumidus: considerations regarding a case

Carolina Meaggia, Giselle E. Vázquez, Miriam Saposnik, Javier G. Ubogui

Psoriahue Medicina Interdisciplinaria

Carolina Meaggia

Dermatóloga
carolitamg@gmail.com

Giselle E. Vázquez

Dermatóloga
giselle.vazquez@gmail.com

Miriam Saposnik

Dermatóloga
miriamsaposnik@gmail.com

Javier Ubogui

Dermatólogo. Director Médico
javierubogui@gmail.com

Resumen

Actualmente se incluye al lupus eritematoso tímido como una variante del lupus eritematoso cutáneo crónico, siendo este último un criterio de lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, presenta una clínica e histopatología particulares que lo diferencia de las formas "clásicas" de lupus eritematoso cutáneo crónico. Su prevalencia es mayor en mujeres con un promedio de aparición a los 40 años. Clínicamente, se manifiesta por la aparición de placas eritemato-edematosas generalmente asintomáticas en zonas fotoexpuestas. Pueden ser autorresolutivas, sin dejar cicatriz, con tendencia a la recidiva en el mismo sitio ante la reexposición solar en el 70 % en los casos, incluso con luz visible. Con respecto a la histopatología, si bien se describe con ausencia de las alteraciones epidérmicas propias del lupus, existen una cantidad de casos que sí las muestran de forma leve, así como también la presencia de degeneración vacuolar en la membrana basal. La clave, es la presencia de aumento del depósito intersticial de mucina dérmica. Se caracteriza por la buena y rápida respuesta a los antipalúdicos, siendo éstos la primera línea de tratamiento, junto con los corticoides tópicos e inhibidores de calcineurina tópicos.

Palabras claves: lupus eritematoso tímido, lupus eritematoso cutáneo crónico, fotosensibilidad, antipalúdicos.

Abstract

Currently, lupus erythematosus tumidus is included as a variant of chronic cutaneous lupus erythematosus being the last one a criteria of systemic lupus erythematosus. However, it presents a particular clinic and histopathology that differentiates it from the "classic" forms of chronic cutaneous lupus erythematosus. Its prevalence is higher in women with an average appearance at the 4th decade. It is characterized by the appearance of erythematous-edematous plaques usually asymptomatic in photoexposed areas. They can resolve spontaneously, without leaving scar, with tendency to relapse in the same place with solar reexposure in the 70% of cases, even with visible light. Regarding histopathology, although it is described with the absence of epidermal alterations typical of lupus, there are a number of cases that show them mildly, as well as the presence of vacuolar degeneration in the basal membrane. The key is the presence of increased interstitial dermal mucin. It has an excellent and fast response to antimalarials, being these the first line of treatment, as well as topical corticoids and topical inhibitors of calcineurin.

Keywords: lupus erythematosus tumidus, chronic cutaneous lupus erythematosus, photosensitivity, antimalarials.

Los autores no poseen conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:

Dra. Carolina Meaggia
Bulnes 1937 - 2° A
C1425DKG CABA. Argentina
TE: 54.11.4823-8755
Mail: carolitamg@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Fue en 1930, cuando Gougerot y Bournier (1) describieron los primeros casos de esta entidad, caracterizada por la presencia de placas eritemato urticarianas en zonas fotoexpuestas. A partir de allí se han descrito pocos casos, considerada como una entidad rara, incluso subdiagnosticada.

Ciertos autores cuestionan el origen "lúpico" del lupus eritematoso túbido (LET), considerándola una fotodermatosis fuera del espectro del lupus eritematoso cutáneo, basándose en la ausencia de manifestaciones sistémicas, autoanticuerpos y en la histopatología de una dermatitis de interfase (2). Sin embargo, existe evidencia en la literatura para considerar al LET un auténtico lupus y no una entidad aparte. Se ha visto que una gran proporción de casos presentan una dermatitis de interfase. Además, la ausencia de anticuerpos y manifestaciones de lupus eritematoso sistémico (LES) se dan también en lupus eritematoso discorde (LED) y cabe destacar que la asociación de lesiones de LET y LED en un mismo paciente, demuestra que ambas entidades forman parte del mismo espectro de una misma enfermedad (2),

En la última década varios autores han hecho el esfuerzo de clasificarla y se la ha considerado como un subtipo de lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC) con características particulares.

Según los últimos criterios del Systemic Lupus International Collaborating Collage (SLICC) del 2012, validados por el Colegio Americano de Reumatología (2), se incluye al LET como una variante del LECC, siendo éste un criterio de LES.

CASO CLINICO

Paciente femenina, de 31 años, oriunda de Colombia. Presenta como antecedentes personales una tiroidectomía total por carcinoma papilar de tiroides (2014). Consulta por una dermatosis

en rostro, recurrente, de tres meses de evolución, relacionados con sus viajes a Colombia. Al examen físico presenta en mejillas y frente, pequeñas placas eritematovioláceas, edematosas, de bordes sobreelevados, asintomáticas (Figuras 1-3).

Con la clínica y su antecedente de fotoexposición, se plantea como diagnósticos diferenciales: una infiltración linfocítica de Jessner, un lupus



Figura 1. Pequeñas placas eritematovioláceas, bordes sobreelevados, levemente.



Figura 2. Pequeñas placas eritematovioláceas, bordes sobre-elevados, levemente infiltradas.



Figura 3. Pequeñas placas eritematovioláceas, bordes sobreelevados, levemente.

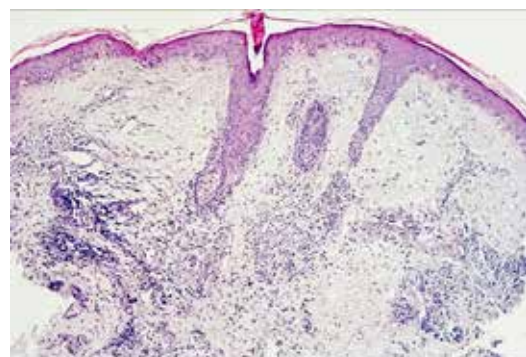


Figura 4. H-E 40 x: epidermis: ortoqueratosis, leve atrofia; dermis: densos infiltrados inflamatorios perifoliculares y perianexiales, aumento de sustancia basófila intersticial.

eritematoso túbido y una erupción polimorfa lumínica. Se solicita una biopsia de piel para histopatología donde se observa con tinción de H-E a 40x (figura 4) epidermis con ortoqueratosis y leve atrofia, sin signos de interfase, dermis superficial y profunda con densos infiltrados linfocitarios de disposición perivascular y perifolicular que a 100x (figura 5) se observan linfocitos y aumento de la sustancia basófila intersticial. Se solicita laboratorio con hemograma, función renal, sedimento urinario, eritrosedimentación normal, colagenograma (anticuerpos antinucleares, anti-ADN nativo, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, C3, C4) normal y campimetría normal. Se arriba al diagnóstico de LET por lo que se inicia tratamiento con tacrolimus 0,1 % tópico, hidroxyclorequina 200mg/día y fotoprotección estricta con resolución total de las lesiones a los 2 meses de tratamiento (Figuras 6-8).

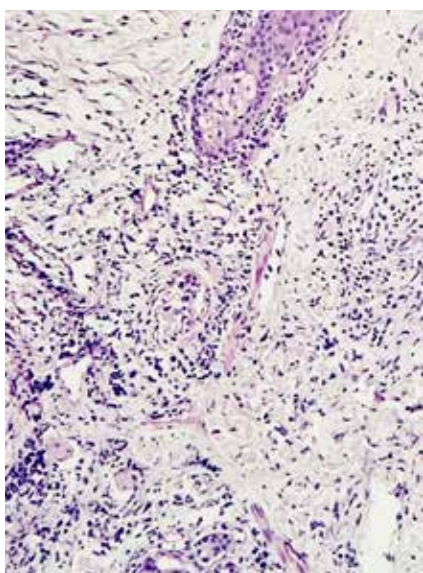


Figura 5. H-E 100x: infiltrados linfocitarios perifoliculares y perianexiales.



Figura 6. Resolución *ad integrum* de lesiones.



Figura 7. Resolución *ad integrum* de lesiones.

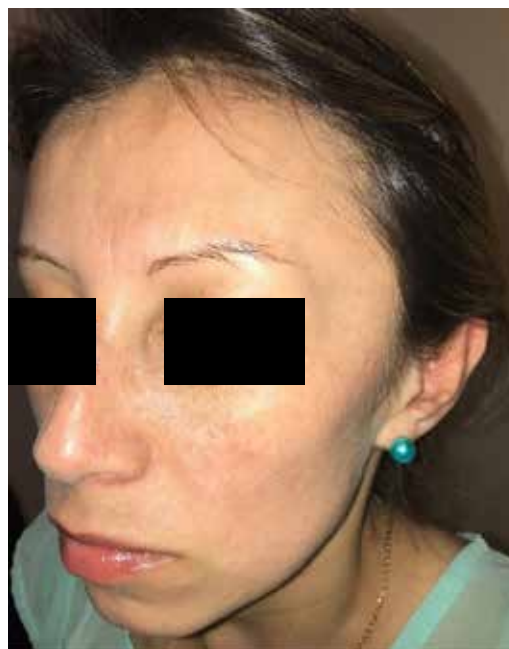


Figura 8. Resolución *ad integrum* de lesiones.

CLÍNICA

El LET se caracteriza por la aparición de pápulas, placas o lesiones anulares (3) eritematoedematosas generalmente asintomáticas en zonas fotoexpuestas (cara, cuello y escote). Tienden a aparecer en forma de brotes principalmente en primavera o verano ante la exposición a radiación UV. Algunos casos presentan auto resolución de las lesiones (4), sin dejar cicatriz, atrofia o hipopigmentación (a diferencia de otros tipos de LECC) (5) y con tendencia a la recidiva en el mismo sitio ante la reexposición en el

70 % de los casos (4), incluso con luz visible (3). Las lesiones tienen un período de latencia, entre 24 h y semanas (6,7). Su fotosensibilidad no está documentada en todos los pacientes, posiblemente por el periodo de latencia anteriormente mencionado (8).

Kuhn *et al.* realizaron un estudio de fototest a 60 pacientes con LET y revelaron las lesiones en el 72 % de los casos. Cerca del 50 % reaccionaron a UVA, 50 % a UVB y el 63 % a ambos UVA y UVB. En algunos casos las lesiones aparecieron luego de 4 semanas de realizado el fototest (9). Resultados similares se observaron en un estudio de Sanders *et al.* de 100 pacientes con lupus eritematoso (10).

Los rasgos que diferencian las lesiones del LET de las demás formas de LECC son la ausencia de descamación, de tapones foliculares y de atrofia. Es importante tener en cuenta el curso que siguen las lesiones tras la fotoexposición, ya que permite diferenciar al LET de la erupción polimorfa lumínica (3).

Están descriptos más de 250 casos, y hasta la fecha no hay estudios que aporten datos suficientes acerca de su incidencia o prevalencia, si bien se considera que tiene una tendencia a ser mayor en el sexo femenino con edad de aparición promedio de 40 años (3). Se han descriptos casos en niños, los cuales demostraron mismas características que los adultos (11).

DIAGNÓSTICO

No existen criterios clínicos y/o histopatológicos definidos para el diagnóstico de esta entidad. En el año 2000, Kuhn *et al.* publicaron un artículo en el cual analizaron 40 casos de LET y caracterizaron las manifestaciones clínicas e histológicas (12).

A nivel histológico se observa un infiltrado linfocítico perianexial y perivascular, depósito de mucina intersticial. La epidermis suele estar conservada, aunque puede presentar cambios mínimos o focales, entre ellos, atrofia epidérmica, degeneración vacuolar de la capa basal, taponamiento folicular, hiperqueratosis y/o engrosamiento de la membrana basal (8).

En la inmunohistoquímica se detecta una predominancia de linfocitos CD4 sobre CD8, en una proporción 3:1 (13).

A diferencia de otras formas de lupus cutáneo, la inmunofluorescencia directa no suele mostrar depósitos significativos de inmunoglobulinas ni complemento en la membrana basal (3). El laboratorio suele ser negativo para anticuerpos de lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, pacientes con LET generalizado pueden presentar FAN positivo (4). Cabe aclarar que es importante el seguimiento de los pacientes con LET ya que en un porcentaje pueden evolucionar a una forma sistémica.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El diagnóstico diferencial del LET debe realizarse principalmente con tres entidades:

- ✎ La infiltración linfocitaria de Jessner, entidad controversial, ya que ciertos autores la consideran como una variante dentro del espectro del LET, de características benignas que se describió por primera vez en 1953. Afecta más frecuentemente a hombres en la quinta década y su etiología es desconocida. Se expresa clínicamente como lesiones papulonodulares, eritematosas, levemente induradas, que afectan zonas fotoexpuestas. Persisten durante varios meses y resuelven sin dejar cicatriz. En la histología se observa un infiltrado denso perivascular y en ocasiones perianexial, a predominio linfocitario en dermis superficial y profunda, la epidermis puede ser normal o presentar leve acantosis e hiperqueratosis, pero, a diferencia del LET, no se observa depósito intersticial de mucina (14).
- ✎ Otro de los diagnósticos diferenciales para tener en cuenta es la erupción polimorfa lumínica. Es la fotodermatosis más frecuente, con una prevalencia de hasta 20 %. Fue descrita por primera vez en 1942 bajo el nombre de "prurigo estivalis". Se cree que esta patología es una reacción de hipersensibilidad retardada a un antígeno endógeno que se expresa tras la exposición solar. Clínicamente se caracteriza por la aparición de prurito, eritema, pápulas, placas o vesículas en áreas fotoexpuestas. La erupción aparece minutos u horas después de la exposición solar y suele resolver en un período de 7 a 10 días si la persona evita la exposición solar. En la histopatología se puede hallar microvesículas espongióticas, alteraciones vacuolares de las células, degeneración linfoefectiva a nivel de la unión dermoepidérmica, edema subepidérmico, infiltrado linfoide perivascular en dermis superficial y profunda, sin depósito de mucina (15). En la inmunohistoquímica, el infiltrado es predominantemente CD8 (13).
- ✎ Por último, la mucinosis eritematosa reticular es una forma rara de mucinosis cutánea que empeora luego de la exposición solar. Afecta a mujeres de mediana edad y las lesiones suelen ser máculas y pápulas eritematosas, que coalescen en patrones reticulados en línea media de torso. Histológicamente se asocia a un infiltrado linfocítico leve con extensión perivascular y depósito de mucina en dermis superior y media, siendo más prominente alrededor del infiltrado y apéndices. En la inmunofluorescencia directa presenta depósito de IgM en la membrana basal (16).

TRATAMIENTO

El tratamiento del LET se basa en fotoprotección estricta, corticoides tópicos o inhibidores de calcineurina tópicos asociados o no a antipalúdicos. Suele tener una rápida y buena

respuesta a los antipalúdicos siendo éstos la primera línea de tratamiento, juntos con los anteriormente mencionados. La dosis comúnmente utilizada de hidroxiclороquina es de 200 a 400mg/día. Si bien la refractariedad a los antimaláricos es rara, otras opciones de tratamiento son metotrexato 7,5 a 25 mg/semana, micofenolato mofetilo 1 a 3 g/día o talidomida 50 a 100mg/día (17).

En el trabajo publicado por Kuhn, un 45 % de los pacientes respondieron a los corticoides tpicos. Aquellos que fallaron fueron tratados con fosfato de clороquina en dosis de 3,5 a 4,0 mg/kg/d con resolución completa de las lesiones luego de 4 a 6 semanas en la mayoría de los casos. Un 8 % recibí sulfato de hidroxiclороquina en dosis de 6,0 a 6,5mg/kg/d, con buena respuesta (12).

Choonhakarn *et al.* (4) en su artículo publicó el uso de metotrexato 7,5 a 10 mg/semana asociados a corticoides sistémicos 10 a 30 mg/d en 3 pacientes que no respondieron a la clороquina, con resolución total de las lesiones.

CONCLUSIONES

El interés de esta revisión radica en presentar el caso de una paciente con LET, variante poco prevalente de LECC. Destacar sus características clínicas distintas a las del resto de las formas de LECC, y sus particularidades histopatológicas, tal como la ausencia de alteraciones epidémicas y el aumento del depósito de mucina dérmica. Finalmente, recordar que su presencia obliga al seguimiento clínico y laboratorial periódico para descartar su asociación con LES.

BIBLIOGRAFIA

1. Gougerot H, Burnier R, Lupus rythmateux "tumidus". Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr. 1930;37:1291-2.
2. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64:2677-86.
3. Rodriguez-Carnucho C, Bielsa I, Lupus eritematoso tmido, una entidad en pro-ceso de definicin, Actas Dermosifiliogr 2011;102:668-74.
4. Choonhakarn C, Poonsriaram A, Chaivoramukul J, Lupus erythematosus tumidus. Int J Dermatol 2004, 43: 815-18.
5. Pinheiro Bousquet Muylaert B, Braga Esteves E, Ozores Michalany A, Backsman Braga B, et al, Lupus tumidus: a report of two cases. An Bras Dermatol 2016; 91:87-89.
6. Cozzani E, Christana K, Rongioletti F, et al, Lupus erithematosus tumidus: clinical, histopathological and serological aspects and therapy response of 21 patients. Eur J Dermatol 2010; 20: 797-801.
7. Bakardzhiev I, Chokoeva AA, Krasnaliev I, et al, Unilateral unique Lupus tumidus: pathogenetic mystery and diagnostic problema; Wien Med Wochenschr. 016;166:250-253.
8. Vieira V, Del Pozo J, Yebra-Pimentel MT, Martínez W & Fonseca E. (2006). Lupus erythematosus tumidus: a series of 26 cases. Int J Dermatol,45:512-517.
9. Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D, et al. Phototesting in lupus erythematosus tumidus – review of 60 patients. Photochem Photobiol 2001; 73:532–536.
10. Sanders CJ, Van Weelden H, Kazzaz GA, et al. Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged photo test protocol. Br J Dermatol 2003;149:131–37.
11. Sonntag M, Lehmann P, Megahed M, Ruzicka T, Kuhn A. Lupus erythematosus tumidus in childhood. Report of 3 patients. Dermatology. 2003;207:188-92.
12. Kuhn A, Richter-Hintz D, Oslislo C, Ruzicka T, Megahed M, Lehmann P, Lupus erythematosus tumidus: a neglected subset of cutaneous lupus erythematosus: report of 40 cases, Arch dermatol, 2000;136:1033-41.
13. Alexiades-Armenakas MR, Baldassano M, Bince B, Werth V, Bystryrn JC, Kamino H, Franks Jr AG, Tumid lupus erythematosus: criteria for classification with immuno-histochemical analysis, Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2003;49:494-500.
14. Ardanaz MF, Gmez MA, Campitelli R, Urquijo PS, Mela ML, Infiltracin linfoctica de Jessner-Kanof. A propósito de un caso, Dermatología Argentina, 2014;19:428-30.
15. Gruber-Wackernagel A, Byrne SN, Wolf P. Polymorphous light eruption: clinic aspects and pathogenesis. Dermatol clin, 2014;32:315-34.
16. Thareja S, Paghdal K, Lie, MH, Fenske NA. Reticular erythematous mucinosis—a review, Int J Dermatol, 2012;51:903-09.
17. Saleh D, Crane JS, Tumid Lupus Erythematosus [updated 2018 Feb 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482415/>

Naturaleza: Informe de caso.

Área: Síndromes autoinflamatorios.

Enfermedad autoinmune: Síndromes periódicos asociados a criopirina.

Recibido 25/10/2018

Aceptado 15/11/2018

Síndromes periódicos asociados a criopirina. Caso clínico

Cryopyrin-associated periodic syndromes. Clinical case

Cristina G. Battagliotti¹, María M.G. Oneglia²

Resumen

Introducción: los síndromes periódicos asociados a criopirinas (CAPS), abarcan un espectro de trastornos hereditarios que incluye tres entidades clínicas diferentes siendo el más grave el síndrome CINCA / NOMID (enfermedad autoinflamatoria sistémica de inicio neonatal); el de gravedad intermedia el síndrome de Muckle-Wells, y el más leve el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío. Pertenecen a las enfermedades autoinflammatorias caracterizadas por fiebre periódica e inflamación a las que se agrega urticaria, conjuntivitis, en las formas más severas síntomas osteoarticulares y del sistema nervioso. Sin tratamiento pueden progresar a amiloidosis y sordera. Los estudios genéticos identifican la mutación del gen NLRP3. El tratamiento específico, anti interleuquina 1, permite reducir el daño.

Objetivo: describir un caso clínico con esta enfermedad.

Caso clínico: niña de 9 años sin antecedentes familiares que consulta por artralgias de tobillos. Con antecedentes personales de múltiples internaciones por cuadros inflamatorios de fiebre, aumento de los reactantes de fase aguda, síntomas osteoarticulares, a los que agrega papiledema, hipertensión endocraneana y sordera neurosensorial progresiva. Refería fiebre, rash y conjuntivitis episódicas desde la época neonatal.

Conclusión: interesa el conocimiento de esta enfermedad ya que el tratamiento mejora la calidad de vida, evitando las complicaciones a largo plazo.

Palabras claves: criopirina, CAPS, síndrome febril periódico, niños.

Abstract

Introduction: The cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) is a hereditary disease, comprising three clinically disorders: more severe CINCA (chronic, infantile, neurologic, cutaneous and articular) also known as NOMID (neonatal onset multisystem inflammatory disease), of intermediate severity, Muckle Wells Syndrome (MWS) and less severe, the Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS). These are autoinflammatory diseases characterized by periodic fever and systemic inflammation with conjunctivitis, osteoarticular symptoms, and neurological features. Without treatment can progress to amyloidosis and deafness. All disorders are associated with mutation of the NLRP3 gene. Anti-interleukin 1 therapy allows to reduce the damage.

Objective: To describe a clinical case.

Clinical case: A 9 year old girl, referred to our hospital for arthralgia of ankle that manifested as a recurrent skin rash with fever episodes and conjunctivitis, intracranial hypertension with papilledema and progressive sensorineural deafness. The patient had no family history genetic analysis revealed a mutation of the NLRP3 gene.

Conclusion: The level of suspicion is important, since the treatment improves the quality of life, avoiding long-term complications.

Keywords: cryopyrin, CAPS, periodic fever syndrome, children.

Hospital de Niños
Dr. Orlando Alassia.
Mendoza 4151. 3000 Santa Fe.
Provincia de Santa Fe. Argentina.

Cristina G. Battagliotti
Jefa de Reumatología
cristinabattagliotti@yahoo.com.ar

María M.G. Oneglia
Médica residente de segundo año.
macarena.onegla@hotmail.com.ar

Ninguno de los autores tiene
conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:

Dra. Cristina Battagliotti
Mendoza 4151. 3000 Santa Fe.
Pcia. de Santa Fe. Argentina.
TE: 54 342 4505900
Mail: cristinabattagliotti@yahoo.com.ar

INTRODUCCIÓN

Los síndromes periódicos asociados a criopirinas (CAPS), abarcan un espectro de trastornos hereditarios que incluye tres entidades clínicas: el síndrome CINCA (chronic, infantile, neurologic, cutaneous and articular), también conocido como NOMID (neonatal onset multisystem inflammatory disease); el síndrome de Muckle-Wells (MWS), y el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS, familial cold induced autoinflammatory syndrome). Las tres enfermedades tienen una gravedad diferente, el FCAS es el trastorno más leve, el CINCA /NOMID es el más grave y los pacientes con MWS tienen una gravedad intermedia (1-2).

Los CAPS son trastornos poco frecuentes, afectan aproximadamente a 1 o 2 personas por millón (1-2).

Se producen a consecuencia de una alteración en un gen llamado NLRP3 anteriormente conocido como CIAS1 que se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 1 (1q44) en el exón 3 el cual codifica la proteína NLRP3 o criopirina, una proteína del inflamasoma que detecta varios componentes microbianos y "señales de peligro" endógenas o DAMP. El inflamasoma es un complejo citosólico, proteico y dinámico que contiene caspasas proinflamatorias (caspasa-1, caspasa-5), proteínas acopladoras (ASC, Cardinal) y miembros de la subfamilia NALP de los receptores de tipo NLR, a la cual pertenece la criopirina. Las mutaciones en el gen NLRP3 darán lugar a una criopirina hiperfuncionante y a un complejo criopirina-inflamasoma con una actividad funcional incrementada, que ocasionará el aumento de la actividad de la caspasa-1 y la producción en exceso de algunas citoquinas como la IL-1 β , IL-18 y IL-33 (3-6).

Se definieron tres síndromes diferentes basándose en sus características clínicas (Tabla 1), pero existe una importante

heterogeneidad clínica, representando un continuo de fenotipos. Diferentes cuadros de solapamiento dificultan la clasificación de algunos de estos pacientes (3).

Los CAPS son hereditarios como enfermedad autosómica dominante por lo tanto uno de los progenitores está afectado. Pero pueden producirse mutaciones de novo (nuevas). En un 30% de los pacientes con CINCA /NOMID no se ha encontrado ninguna mutación. Los factores genéticos y ambientales adicionales también podrían modular la gravedad y los síntomas de la enfermedad (5-7).

OBJETIVO

Presentar un caso clínico, con características de superposición de CINCA y MWS sin antecedentes familiares, portador de una mutación en el gen NLRP3, planteándose las dificultades diagnósticas.

CASO CLÍNICO

Niña de 9 años que es derivada al consultorio de Reumatología para completar los estudios por artralgias presentando hipoacusia neurosensorial moderada. No posee antecedentes patológicos familiares. Nació a término, con peso adecuado para la edad gestacional. Presenta leve retardo del crecimiento y desarrollo.

Como antecedentes personales, a los 18 días de vida se interna en Neonatología con diagnóstico de neumonía multifocal y sepsis a *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. Recibe antibióticos parenterales 6 días y es dada de alta. La ecografía abdominal revela litiasis vesicular. A los 2 meses realiza colecistectomía. La anatomía patológica muestra inflamación vesicular crónica.

TABLA 1. Síndromes periódicos asociados a criopirina

	NOMID/CINCA	MWS	FCU-FCAS
MIM	MIM 607115	MIM 191900	MIM 120100
Patrón de herencia	Autosómica dominante	Autosómica dominante	Autosómica dominante
Gen	CIAS 1-PYPAF1- NLRP3	CIAS 1-PYPAF1- NLRP3	CIAS 1-PYPAF1- NLRP3
Locus	1q44	1q44	1q44
Proteína	Criopirina	Criopirina	Criopirina
Inicio síntomas	Neonatal	Primera-segunda década	Inferior a 6 meses
Duración	Variable	2-3 días, hasta una semana	De horas a 1 día
Síntomas predominantes durante los episodios			
Fiebre	Si	Si	Si
Dolor abdominal	Hepatomegalia-esplenomegalia	Si	No
Afección Articular	Hipercrecimiento metafisario-epifisario	Artralgias frecuentes. Posible poliartritís; no destructiva	Artralgias
Afección muscular	Contracturas musculares	No	Mialgia ocasional
Afección cutánea	Lesiones urticariformes independientemente del frío	Rash urticariforme independiente del frío	Lesiones urticariformes inducidas por el frío
Otras serositis	Meningitis crónica aséptica	No	No
Afección ocular	Papiledema con posible pérdida de la visión. Uveítis	Conjuntivitis. Ocasional afectación del nervio óptico.	Conjuntivitis
Linfadenopatías	Poco frecuente	Poco frecuente	No

A los 3 meses se interna por dolor, fiebre y tumefacción en miembro superior derecho con impotencia funcional que resuelve en 48 horas. Tenía GB: 16.600 (42/58); Hto 27,5%, Hb 9 gr/dl, plaquetas 387.000, PCR 59, 6 mg/dl, VSG >120 mm. Al inicio recibe tratamiento antibiótico. Presenta radiografías óseas y resonancia magnética de miembros sin alteraciones con desaparición de los síntomas a los pocos días de ingreso. Se sospecha maltrato infantil, fondo de ojo normal. Tiene episodios de otitis media aguda de tratamiento ambulatorio.

A los 6 años se interna por coxalgia, fiebre. Laboratorio GB 32.700 (42/58), Hto 26,2% Hb 8,5 gr/dl plaquetas 387.000 VSG 120mm. Tratada con antibiótico con mejoría clínica a los pocos días de ingreso Se sospecha artritis idiopática juvenil variedad sistémica porque refería episodios reiterados de *rash* y fiebre intermitente. El factor reumatoideo, FAN, ferritina sérica y anti péptidos citrulinados negativos. Oftalmología informa borramiento de ambas máculas. No vuelve a control.

Meses más tarde se interna por cefalea y visión borrosa. Presenta edema bilateral de papila. Se realiza punción lumbar constatando aumento de la presión intracraneal, el LCR tiene aumento de elementos a predominio de mononucleares con cultivos negativos. Los estudios por imágenes son normales Recibe punciones diarias corticoides y resuelve el cuadro clínico. Diagnóstico de pseudotumor cerebral

En el control auditivo la audiometría revela hipoacusia mixta neurosensorial bilateral con mayor afección del oído derecho, se le indica audífono.

Reumatología solicita los estudios genéticos para CAPS que informa una variante heterocigota cambio missense con baja frecuencia poblacional en el gen NLRP3 (OMIM: 606416 p.Glu 690 Lys).

DISCUSION

La paciente de 9 años presenta los síntomas desde el período neonatal sin antecedentes familiares. Fue internada en diferentes ocasiones por cuadros inflamatorios reiterados siendo la consulta articular y sus antecedentes personales los que llevaron a la sospecha diagnóstica.

Alrededor de dos tercios de los pacientes con CINCA presentaran artralgiyas o artritis transitorias durante los brotes, mientras que un tercio puede presentar una artropatía grave discapacitante. Se produce por un exceso de crecimiento del cartílago articular, puede observarse hipertrofia de la rótula y las epífisis de los huesos largos, causando deformidades importantes. Las articulaciones más afectadas son: rodilla, tobillo, pie, codo, muñeca y mano (1-4).

Las manifestaciones articulares en el MWS se observan en tres de cada cuatro pacientes, usualmente artralgiyas y en

ocasiones artritis de grandes articulaciones rodilla, tobillo, hombro como la observada en nuestro paciente.

Las manifestaciones neurológicas están presentes en la mayoría de los pacientes con CINCA y son expresión de una meningitis aséptica crónica. Pueden tener cefalea crónica, vómitos y papiledema, a diplejía espástica y en ocasiones epilepsia. La tomografía computada o la resonancia cerebral pueden ser normales o mostrar dilatación ventricular leve o aumento del espacio subdural, la resonancia con contraste puede identificar la inflamación a nivel de la cóclea o la captación a nivel de las leptomeninges Los más afectados presentan retraso mental (2-4,8).

Entre los síntomas neurológicos del MWS se ha descrito la cefalea crónica debida a una meningitis crónica menos grave que en el caso del CINCA, así como algunos casos de lesiones desmielinizantes. La afectación ocular característica es la conjuntivitis bilateral (9-11).

En el CINCA. un 40% tienen conjuntivitis o queratitis, la mitad de los pacientes presentan una uveítis anterior, mientras que un 20% presentan una uveítis posterior o una atrofia óptica que puede progresar a ceguera (1-3).

La sordera neurosensorial es característica del MWS y se observa en un 70% de los pacientes, pudiendo aparecer en diferentes edades., siendo más frecuente hacia el final de la infancia. Se debe a la inflamación crónica de la cóclea (9-11).

La paciente tuvo papiledema bilateral y pseudotumor cerebral por hipertensión endocraneana.

Al reinterrogar a la paciente refiere que sufría episodios reiterados de inflamación conjuntival y se constata en un control conjuntivitis (Figura 1).

El aspecto de los pacientes con CINCA es característico, con una frente amplia y abombada, un aumento del perímetro craneal y una raíz nasal hundida. Algunos de estos rasgos se aprecian en nuestra paciente (Figura 2).



Figura 1: Conjuntivitis bilateral.



Figura 2. Fascie peculiar: frente abombada, exoftalmos, puente nasal deprimido

Un tercio de los pacientes son prematuros con retraso del crecimiento. La clínica de estos pacientes puede cursar con brotes, en los que presentan fiebre alta, o febrícula, pudiendo también objetivarse cefalea, adenomegalias, esplenomegalia o hepatomegalia y artritis.

Esta paciente sufría desde temprana edad episodios reiterados de fiebre alta a veces con temblores uno o dos registros por día que cedían con antitérmicos y volvían a repetirse quincenalmente. Con numerosas internaciones por cuadros febriles de etiología poco clara. También presentó litiasis vesicular neonatal con inflamación crónica vesicular. La madre refiere la aparición de las lesiones urticarianas desde edades muy temprana y se documenta un *rash* cutáneo en neonatología. No lo relaciona con el frío ni con los episodios febriles a veces es pruriginoso y se constató en un control (Figura 3).



Figura 3: Rash máculo-papular de tipo urticariforme

La presencia de un exantema es característica, puede variar en intensidad según el paciente y la actividad de la enfermedad. Suele aparecer en las primeras horas de vida. Se trata de un exantema maculopapular, pseudourticariano, habitualmente no pruriginoso, persistente, si bien puede presentar variaciones durante el día (2-4).

El exantema cutáneo en el MWS suele ser pseudourticariano, no pruriginoso, de localización predominante en tronco y extremidades, en ocasiones confluyente. Tiene una mayor sensibilidad al frío, los episodios inflamatorios no presentan un factor desencadenante. En la anatomía patológica se observa un infiltrado perivascular neutrofílico, edema de la dermis sin vasculitis (1-5).

El diagnóstico de sospecha se basa en las manifestaciones clínicas, una correcta anamnesis, que incluya una historia familiar en detalle. Las pruebas de laboratorio confirmarán la presencia de la inflamación durante los brotes, mostrando valores aumentados de los parámetros de inflamación, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis y o anemia microcítica, que se normalizan fuera de las crisis, aunque en las formas más graves (CINCA/NOMID) la inflamación puede ser persistente. Estos pacientes tienen riesgo de desarrollar una amiloidosis.

La amiloidosis se observa hasta en una cuarta parte de estos pacientes, es la otra manifestación típica del MWS y se puede observar en la tercera década de la vida (1-5,9).

El diagnóstico diferencial de los CAPS se debe realizar con otros síndromes autoinflamatorios, como la fiebre mediterránea familiar (FMF), el síndrome de hiper-IgD (HIDS) y el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS). En la FCAS hay que considerar el diagnóstico diferencial con la urticaria adquirida por frío (UAF), que es mucho más frecuente, normalmente no asocia afectación sistémica. En la UAF la prueba de provocación al frío (cubito de hielo) es positiva con una respuesta en forma de lesiones cutáneas de aparición en pocos minutos, mientras que en la FCAS es negativa. Otros diagnósticos diferenciales son la urticaria-vasculíca o el síndrome de Alport, que asocia sordera y afectación renal (7-11). El diagnóstico se confirma con la presencia de la mutación.

El análisis genético de la paciente presenta una mutación missense en el gen NLRP3. Las mutaciones missense con cambio de sentido provocan un cambio en un único nucleótido que codifica un aminoácido incapaz de cumplir la función. Estas a diferencia de las mutaciones silentes el cambio del aminoácido no altera la función de la proteína (12).

Cada vez se identifican más pacientes que no se pueden clasificar fácilmente; por ejemplo, pacientes con FCAS con sordera, o pacientes con MWS con papiledema.

ma. También se han identificado miembros dentro de una familia con diferentes síndromes (3,6,7).

En el estudio llevado a cabo por Nakagawa et al (13) a los pacientes con clínica de MWS y otros CAPS pero con mutación negativa para el gen NLRP3 se identificaron seis diferentes variantes missense tres nuevas (p.D303A, p.K355T y p.L411F).

Debido a que la clínica superpone manifestaciones del CINCA y MWS y los hallazgos genéticos considerarnos iniciar tratamientos con anti interleuquina 1 b canakinumab.

El tratamiento se ha basado durante mucho tiempo en evitar los factores desencadenantes como el frío y en la administración de AINE, corticoides y antihistamínicos. En el año 2003 un anti-IL-1, anakinra mostró mejoría clínica y analítica en pacientes con MWS y también en pacientes con FCAS y CINCA, algunos mejoraron la sordera y la amiloidosis. También el rilonacept y últimamente el canakinumab, en dosis de 2 mg/kg en menores de 40 kg, y 150 mg en mayores de 40 kg SC cada ocho semanas (14,15).

El pronóstico a largo plazo de FCAS es bueno, pero la calidad de vida puede afectarse por los episodios recurrentes de fiebre. En el MWS hay que considerar la amiloidosis, la función renal y la sordera. En el CINCA /NOMID, depende de la intensidad de la afectación neurológica, neurosensorial y articular. Las artropatías pueden desarrollar discapacidades importantes. Pacientes muy afectados se describen muerte prematura (14,15).

El tratamiento con bloqueantes de IL-1 ha mejorado el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes (10,11,15).

CONCLUSION

Interesa el conocimiento de estas entidades autoinflamatorias en niños con cuadros febriles recurrentes. Los antecedentes familiares y las características clínicas orientan el estudio genético.

En los CAPS los bloqueantes de la interleuquina 1 mejoran el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes, limitando el daño antes que se produzcan lesiones severas e irreversibles producto del estado inflamatorio persistente.

BIBLIOGRAFIA

1. Antón J. Síndromes periódicos asociados a criopirina. *Protoc diegn ter pediatr.* 2014;1:211-7. Disponible en <https://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia-0>
2. Yague Ribes J, Modesto Caballero C. Síndromes periódicos asociados a Criopirina (CAPS) y otros síndromes autoinflamatorios sistémicos. En: López Robledillo, J.C. *Reumatología pediátrica.* 1ªed. Buenos Aires; Madrid; Médica Panamericana; 2007.p 253 – 269.
3. Modesto Caballero C, Aróstegui Gorospe J I. Síndromes Hereditarios de fiebre recurrente. En: López Robledillo, J.C. *Reumatología pediátrica.* 1ªed. Buenos Aires; Madrid; Médica Panamericana; 2007.p 235-252.
4. Shai Padeh. Periodic Fever Syndromes. *Pediatr Clin Am* 2005;52: 577-609.
5. Kuemmerle – Deschner J. CAPS pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol.* 2015;37 (4):377 – 85.
6. Aróstegui J. Etiopatogenia de los síndromes asociados a criopirina: genética, bases moleculares y el inflammasoma. *Med Clin (Barc).* 2011;136 (Supl 1):22-28.
7. Aróstegui J I. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. *Reumatol Clin* 2011;7:45-50.
8. Tran T. Muckle–Wells syndrome: clinical perspectives. *Open Access Rheumatol.* 2017;9:123–129.
9. Calvo Penadés I, López Montesinos B y Marco Puche A. Síndrome de Muckle–Wells y síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío. *Med Clin (Barc).* 2011;136(Supl 1):16-21.
10. Kuemmerle–Deschner J et al. Early detection of sensorineural hearing loss in Muckle–Wells–syndrome *Pediatr Rheumatol* 2015; 13:43
11. Mamoudjy N, Maurey H , Marie I , Koné–Paut I and Deiva K. Neurological outcome of patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Mamoudjy et al. Orphanet J. Rare Dis.* 2017, 12:33.
12. Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, Bennetts B, Austrup F et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1599-1605.
13. Nakagawa K, Gonzalez-Roca E, Souto A, Kawai T, Umebayashi H, et al. Somatic NLRP3 mosaicism in Muckle–Wells syndrome. A genetic mechanism shared by different phenotypes of cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis* 2013;74(3):603–610.
14. Miyamae T. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes Diagnosis and Management. *Pediatr Drugs* 2012;14(2):109-117.
15. Jiménez Treviño S, Ramos Polo E. Tratamiento de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS). *Med Clin (Barc).* 2011;136(Supl 1):29-33.

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, dirección postal y de correo electrónico.
- 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