

# AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Buenos Aires – Volumen 6 – Número 19 – Octubre 2021

## DIRECTORES

Alfredo Arturi  
Juan José Scali

## SECRETARIO DE REDACCIÓN

Javier E. Rosa

## PROSECRETARIO DE REDACCIÓN

Luciano Lo Giúdice

## EDITORES DE ÁREA

Gabriel Aguilar  
Paula Alba  
Estrella Asayag  
Cristina Battagliotti  
Verónica Bellomio  
Carlos M. Boccia  
Jorge Correale  
Entique Díaz Canton  
Gabriel Magariños  
Alejandro Nitsche  
Carlos Perandones  
Daniel Piñeiro  
Ariel Schlaen

## COMITÉ ASESOR EDITORIAL

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

## DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado



### REUMATOLOGÍA Y ESCLEROSIS SISTÉMICA

- 65.** Frecuencia de cáncer en pacientes con esclerosis sistémica  
María J. Molina, Brenda E. Varela, Alejandro Nitsche.

### ENFERMEDAD DE BEHÇET

- 73.** Behçet ocular: avances en el diagnóstico y el manejo terapéutico  
Milagros Heredia, María P. Aquino, Juliana Montoya, Luz M. De Zavalía, Ariel Schlaen.

### INMUNOSUPRESORES: LO QUE HOY NECESITAMOS SABER. ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

- 86.** Micofenolato mofetil, desde la inmunidad celular a la terapia dirigida en enfermedades autoinmunes  
Paula M. Corbalán, Ana L. Barbaglia

### VASCULITIS DE GRANDES VASOS

- 93.** Vasculitis de grandes vasos: hallazgos en imágenes  
Thiago Vasconcelos, Montserrat Torrent, Verónica Rubio.



<https://autoinmunidad.wixsite.com/website>

### Comité de Redacción

#### Directores

##### Alfredo S. Arturi

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

##### Juan J. Scali

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

#### Secretario de Redacción

##### Javier E. Rosa

Médico de Planta y Jefe de la Sección Reumatología,  
Servicio de Clínica Médica. Médico Sección Diagnós-  
tico por Imágenes, Ecografía Músculo-esquelética  
en Enfermedades Reumáticas.  
Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad  
Argentina de Reumatología (SAR) y del  
Comité Científico.

#### Prosecretario de Redacción

##### Luciano Lo Giúdice

Médico Asociado del Servicio de Clínica Médica,  
Sección Reumatología.  
Hospital Italiano de Buenos Aires

#### Director de Edición

##### Guillermo Prado

Arkhetyp0, Arte en Comunicación.

#### Secretario de Edición

##### Tiago G. Prado

Arkhetyp0, Arte en Comunicación.

#### Editores de Área y Secretarías de Redacción

##### ALERGIA E INMUNOPATOLOGÍA

###### Estrella Asayag

Especialista en Alergia e Inmunología.  
Jefa a Cargo Servicio de Alergia.  
Hospital Churrucá Visca.  
Ex Presidente de la Sociedad Argentina  
de Alergia e Inmunopatología.  
Directora Curso de Especialistas Alergia  
e Inmunopatología S.A.A. e I.

###### Secretaría de Redacción

###### Ilse Behrends

Especialista en Pediatría, Alergia e  
Inmunología. Médica de Planta Servicio  
de Alergia Hospital Churrucá-Visca.  
Secretaría del Curso Superior de Alergia  
e Inmunopatología S.A.A. e I.

###### Lilian Psathakis

Especialista en Clínica Médica y Alergia  
e Inmunología. Médica de Planta  
Servicio de Alergia.  
Hospital Churrucá Visca.  
Ex Presidente de la  
Sociedad Argentina de  
Alergia e Inmunopatología.

##### CARDIOLOGÍA

###### Daniel Piñeiro – Editor

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  
Buenos Aires

##### DERMATOLOGÍA

###### Gabriel Magariños – Editor

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

###### Secretaría de Redacción

###### María Laura Galimberti

Hospital Italiano de Buenos Aires.

###### Geraldina Rodríguez Rivello

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

##### DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

###### Gabriel Aguilar – Editor

Médico Especialista  
en Diagnóstico por Imágenes  
Jefe del Área de Imágenes Musculo-  
queléticas. Centro Rossi. Buenos Aires.

###### Secretaría de Redacción

###### Fernanda Caillava

Médica Especialista en Diagnóstico  
por Imágenes.  
Subespecialista en Imágenes  
Musculo-esqueléticas.  
Médica Staff del Área de  
Imágenes Musculo-esqueléticas.  
Centro Rossi. Buenos Aires. Argentina

##### ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

###### Paula Alba – Editora

Médica especialista en Medicina Inter-  
na y Reumatología. Jefa de Servicio de  
Reumatología. Hospital Córdoba. Prof.  
Asociada de Reumatología. Cátedra de  
Semiología, FCM, UNC. Córdoba

###### Secretaría de Redacción

###### Carla Maldini

Médica especialista en Reumatología.  
Hospital Córdoba. Instituto Modelo de  
Cardiología, Córdoba.

###### Cristina Battagliotti – Editora

Médica Reumatóloga. J  
Jefa de Reumatología  
Hospital de Niños "Dr. Orlando Alassia"  
Santa Fe.

###### Secretaría de Redacción

###### Rosana Quintana

Centro Regional de Enfermedades  
Autoinmunes y Reumáticas. Grupo  
Oroño(GO-CREAR). Rosario

###### Ana Laura Tolín

Servicio de Inmunología.  
Hospital Dr. Humberto Notti, Mendoza.

###### Verónica I. Bellomio – Editora

Jefa del Servicio de Reumatología  
Directora de Residencia de  
Reumatología. Presidente del Comité  
Científico de la SAR  
Hospital Agel C. Padilla  
San Miguel de Tucumán. Tucumán.

###### Secretaría de Redacción

###### Ana Lucía Barbaglia

Médica Reumatóloga de Planta.  
Servicio de Reumatología.  
Instructora de la Residencia  
de Reumatología  
Hospital Agel C. Padilla  
Docente de la Facultad de Medicina  
de la UNT. San Miguel de Tucumán.

##### Alejandro Nitsche – Editor

Jefe de Reumatología.  
Hospital Alemán de Buenos Aires.

###### Secretaría de Redacción

###### Cristina Amitrano

Médica Especialista en Reumatología/  
Medicina Interna/Medicina Legal.  
Staff Hospital Alemán de Buenos Aires.

###### Maria Josefina Molina

Médica Especialista en Reumatología.  
Clínica A.M.E.B.P.B.A.

##### Carlos E. Perandones – Editor

Doctor en Medicina. Universidad de  
Buenos Aires. Fellow del American  
College of Physician (FACP).  
Jefe de Reumatología FLENI  
Jefe de Reumatología. Fundación Favalaro

###### Secretaría de Redacción

###### Sabrina Valeria Porta

Médica Especialista en  
Clínica Médica y Reumatología  
Servicio de Reumatología  
y Colagenopatías.  
H.G.A. Dr. José M. Ramos Mejía  
Consultorio Reumatología-Obstetricia  
Hospital Materno Infantil Ramón Sarda

##### NEUROINMUNOLOGÍA

###### Jorge Correale – Editor

Médico Neurólogo.  
Jefe de Neuroinmunología y  
Enfermedades Desmielinizantes. Fleni.  
Fellow Instituto Karolinska Estocolmo.  
Fellow Universidad del Sur de Califor-  
nia, Los Angeles, USA. Vicepresidente  
del Comité Médico y Científico Federa-  
ción Mundial de Esclerosis Múltiple.  
Miembro del Comité Internacional de  
Ensayos Clínicos en  
Esclerosis Múltiple.

##### NEUMONOLOGÍA

###### Carlos M. Boccia – Editor

Especialista Universitario  
en Neumonología.  
Ex-subdirector de la Carrera de Médi-  
cos 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 Tisiopneumología Prof.  
Dr. Raúl Vaccarezza. Hospital de  
Infecciosas Francisco J. Muñoz. Docente  
Adscripta Neumonología. Facultad de  
Medicina. UBA.

##### Rubén Darío Paz

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

##### OFTALMOLOGÍA

###### Ariel Schlaen – Editor

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.

##### ONCOLOGÍA

###### Enrique Díaz Canton – Editor

Especialista en Oncología.  
Profesor Titular de  
Inteligencia Artificial  
y Ciencia de Datos en Medicina.  
Profesor Asociado de Medicina  
y Oncología.  
Instituto Universitario CEMIC.  
Oncología Clínica FUNDALEU.

### 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

**Kumiko Eiguchi.** Médica Inmunóloga. Profesora Consulta de Bioquímica e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad del Salvador.

**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 Consulta de Reumatología.

**Pablo Mannucci Walter.** Especialista en Inmunología y Reumatología. Coordinador Área Inmunología Hospital Alemán. Médico de Planta Clínica Médica H.G.A. Juan A. Fernández. Director Médico Centro Médico Aprillus. Presidente Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología. Co-Director Curso Especialistas 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 Neumología. UBA.

**Gustavo Nasswetter.** Director de la carrera de Medicina Especialista en Reumatología. Facultad de Medicina. UBA.

**Domingo Palmero.** Jefe División Neumotisiología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz.

Profesor Titular Neumología 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

**Alberto Allievi.** Profesor Emérito de Medicina. Universidad del Salvador. Director Curso de Enfermedades Autoinmunes. SAR

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

**Eleonora Bresan.** División de Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín

**Emilio Buschiazzo.** Médico de Planta Reumatología. Hospital Señor 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. Hospital Municipal Rubén Miravalles. 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. Instituto Médico Platense.

**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.

**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.

**Soledad Retamoza.** Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Córdoba. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INICSA-UNC-CONICET).

**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.

### 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.** Zabludowicz 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 cuatro veces por año en los meses de Abril, Junio, Setiembre 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.

Propietario: Guillermo Prado. Bahía Blanca 1456 - "2". 1407 CABA. República Argentina. Tel: +54 9 11 3172-2500. autoinmunidad@arkhetypo.com.ar.

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 Comité de Redacción ni del Propietario. Ni el Comité de Redacción 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: Artículo original.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Reumatología y esclerosis sistémica.

Recibido 16/08/2021

Aceptado 14/09/2021

## Frecuencia de cáncer en pacientes con esclerosis sistémica

*Frequency of cancer in systemic sclerosis patients*María J. Molina<sup>1</sup>, Brenda E. Varela<sup>2</sup>, Alejandro Nitsche<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Médica Especialista en Reumatología  
MTA Consultorios.  
Ciudad de Buenos Aires. Argentina.  
josefinam28@hotmail.com

<sup>2</sup>Médica Especialista en Neumonología,  
Servicio de Neumonología,  
Hospital Alemán.  
Ciudad de Buenos Aires. Argentina.  
brendavarela144@hotmail.com

<sup>3</sup>Médico Especialista en Reumatología,  
Jefe del Servicio de Reumatología  
Hospital Alemán.  
Ciudad de Buenos Aires. Argentina.

**Resumen**

**Introducción** La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune, multisistémica. Existe un aumento de la incidencia y prevalencia de cánceres en pacientes con esclerosis sistémica, constituyendo la principal de mortalidad no relacionada con la esclerosis sistémica.

**Objetivo** Comunicar la frecuencia de cáncer en pacientes con esclerosis sistémica.

**Material y Método** Estudio retrospectivo de corte transversal. Se evaluaron 49 pacientes consecutivos con esclerosis sistémica (criterios de clasificación ACR/EULAR 2013). Se determinó la frecuencia de cáncer. Se consideró síndrome paraneoplásico la presencia de cáncer 3 a 5 años antes o después del diagnóstico de esclerosis sistémica. Se evaluaron factores demográficos, manifestaciones clínicas, capilaroscopia, score cutáneo de Rodnan modificado, autoanticuerpos, tratamientos de esclerosis sistémica y del cáncer y evolución del cáncer.

**Resultados** El 93.8% fueron mujeres de 58 años. La mayoría presentó esclerosis sistémica difusa. La frecuencia de cáncer fue del 40.1%. La edad al diagnóstico del cáncer fue de 57 años. El tiempo medio de evolución de esclerosis sistémica al diagnóstico del cáncer fue  $9.5 \pm 4.7$  años. El cáncer más frecuente fue el carcinoma de mama (38.8%). El 47% de los pacientes presentó síndrome paraneoplásico. Los pacientes con esclerosis sistémica sin cáncer presentaron más frecuentemente enfermedad rápidamente progresiva vs. aquellos con cáncer (16.3% vs. 2%,  $p=0.0001$ ). No se observó diferencias significativas entre las otras variables analizadas entre ambos grupos. 15 pacientes con cáncer evolucionaron favorablemente y 3 fallecieron por el cáncer.

**Conclusiones** La frecuencia de cáncer fue elevada, siendo el cáncer de mama el más frecuente. Es necesario establecer estrategias de rastreo y seguimiento para la detección precoz de malignidad.

**Palabras claves** esclerosis sistémica, esclerodermia, cáncer, malignidad, mortalidad.

**Abstract**

**Introduction** Systemic sclerosis is an autoimmune and multisystemic disease. There is an increased incidence and prevalence of cancer in systemic sclerosis patients, it's the leading cause of death not related to systemic sclerosis.

**Objective** To report the frequency of cancer in systemic sclerosis patients.

**Methods** Retrospective and transversal cohort study. We evaluated 49 SSc patients (ACR/EULAR 2013 classification criteria). We determined frequency of cancer. Paraneoplastic syndrome was considered as presence of cancer 3 to 5 years before or after systemic sclerosis diagnosis. We evaluated demographic factors, clinical features, capillaroscopy, modified Rodnan skin score, autoantibodies, treatment of systemic sclerosis and cancer, and cancer evolution.

**Results** The 93.8% was women with 58 years old. The most of systemic sclerosis patients had diffuse systemic sclerosis. The frequency of cancer in systemic sclerosis patients was 40.1%. The diagnosis age of cancer was 57 years. The mean evolution time of systemic sclerosis to cancer diagnosis was  $9.5 \pm 4.7$  years. Cancer of mama was the cancer more frequent (38.8%). Forty seven patients presented paraneoplastic syndrome. Systemic sclerosis patients without cancer had more frequently rapidly progressive disease vs. that with cancer (16.3% vs. 2%,  $p=0.0001$ ). There were not significant differences between analyzed variables in both groups. Fifteen systemic sclerosis patients with cancer had favorable evolution and 3 died for the cancer.

**Conclusions** The frequency of cancer was increased, and cancer of mama was the more frequent cancer. It's needed implement strategies to screening and follow-up for early malignancies detection.

**Keywords** systemic sclerosis, scleroderma, cancer, malignancy, mortality.

Conflicto de intereses:  
Los autores manifiestan no poseer  
conflicto de intereses

**CORRESPONDENCIA:**

**Dra. María Josefina Molina**  
República Árabe Siria, 3276. 3° A.  
Peron 4230 Piso 4  
1425 CABA. Argentina  
Correo:  
josefinam28@hotmail.com



## INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad crónica, autoinmune y multisistémica caracterizada por desregulación de la inmunidad celular y humoral, resultando en vasculopatía y fibrosis progresiva, asociada con significativa mortalidad y pobre calidad de vida (1-3). Las manifestaciones cardiopulmonares constituyen la principal causa de muerte en pacientes con esclerodermia, mientras que el cáncer corresponde al tercio de las causas de muerte no relacionadas con la enfermedad (4,5). En la última década, se evidenció un aumento de la incidencia de cánceres en pacientes con ES, comparado con la población general, pero la magnitud del riesgo y los tipos de cánceres varían según diferentes reportes (6). Se menciona un ratio de incidencia estandarizado (RIE) de 1.9 – 2.2, en especial para cáncer de mama, pulmón, hematológicos y piel (melanoma y no melanoma) (7-10). La prevalencia de cáncer en ES varía de 4 a 22 % dependiendo de diferentes estudios poblacionales: 9 % en Israel, 18 % en España y 14 % en Australia (11-14). La incidencia de cáncer en ES parece estar definida por un modelo bifásico. Una primera fase estrechamente relacionada al inicio de la esclerodermia, como síndrome paraneoplásico, por la activación de un mecanismo de defensa antitumor contra las células cancerígenas, que se comportan como inmunógenos resultando en autoinmunidad en un huésped genéticamente susceptible (15). A su vez, en la ES se demostraron que genes involucrados en su patogénesis (apoptosis, activación de células endoteliales, inflamación y remodelamiento de matriz extracelular) participarían directamente en el desarrollo de algunos cánceres (15). Por otro lado, una segunda fase de aparición de cáncer puede ocurrir después de 6 a 8 años del inicio de la esclerodermia (16-18). Por ende, la temporalidad entre la aparición del cáncer y el inicio de ES, es uno de los factores de riesgo más importante (7-10). La presencia de ciertos autoanticuerpos como: anti-RNA polimerasa III y anti-Scl70 y la ausencia de anti-centrómero, así como, ausencia de estos tres anticuerpos (llamada “triple negatividad de autoanticuerpos”) se asocia con riesgo incrementado de cáncer (19-22,12).

El objetivo del presente estudio es comunicar la frecuencia de cáncer en pacientes con ES.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realiza un estudio retrospectivo de corte transversal. Se revisaron las historias clínicas de 51 pacientes con ES de 2 centros de reumatología de Buenos Aires, Argentina. Se incluyeron 49 pacientes y se excluyeron 2 pacientes por datos faltantes. Los pacientes incluidos cumplieron criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR) 2013 para ES (23). Se analizaron las siguientes variables: factores demográficos: edad y sexo, tabaquismo, exposición a

tóxicos ambientales (sílice y pesticidas), antecedentes familiares de cáncer, edad al diagnóstico de ES, tiempo de evolución de ES, edad al diagnóstico del cáncer y tiempo de evolución de ES al diagnóstico de cáncer. Los pacientes fueron clasificados en ES difusa, limitada y ES *sine* ES de acuerdo a la extensión del compromiso cutáneo (24). ES rápidamente progresiva (ES-RP) fue definida por una duración de la enfermedad menor a 5 años con rápida induración cutánea dentro de los primeros 12 meses del diagnóstico, un *score* cutáneo de Rodnan modificado (SRM) inicial mayor a 12 puntos o un aumento de 12 puntos en los últimos 6 meses con riesgo de compromiso orgánico: enfermedad pulmonar intersticial (EPI) dentro de los 12 meses del diagnóstico de ES, por tomografía de alta resolución de tórax y con una declinación de capacidad vital forzada y/o capacidad difusión de monóxido de carbono mayor al 15 % dentro de los últimos 6 meses (23,25). Se determinó la frecuencia de cáncer y si el mismo se desarrolló previamente, sincrónico o posterior al diagnóstico de ES y los tipos de cánceres observados. Se definió síndrome paraneoplásico la aparición de cáncer de 3 a 5 años antes o después del diagnóstico de ES. Se obtuvieron datos sobre las diferentes manifestaciones clínicas: fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, telangiectasias, enfermedad pulmonar intersticial, presencia de úlceras digitales, hipertensión arterial pulmonar (HAP) definida por cateterismo cardíaco derecho, compromiso digestivo (reflujo gastroesofágico, diarrea/constipación o incontinencia fecal), compromiso articular (artritis/artralgias), frote tendinoso, calcinosis y crisis renal esclerodérmica. En todos los pacientes se evaluó la extensión del compromiso cutáneo mediante el *score* cutáneo de Rodnan modificado. Se realizó capilaroscopia en 46 de los 49 pacientes, con hallazgos normal o patrón SD: temprano, activo y tardío. En los 49 pacientes se recabaron los siguientes autoanticuerpos: antinuclear (ANA) y su patrón, anti-topoisomerasa 1 o anti-Scl70 y anticentrómero, excepto anti-RNA polimerasa III que fue obtenido en 1 solo paciente. Se constataron los tratamientos para ES durante la evolución de la misma: inmunosupresores (IMS), trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) y/o agentes biológicos. Se constató el tratamiento específico recibido para el cáncer en cada paciente. Se observó la evolución del cáncer, considerándose evolución favorable o muerte.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS versión 11.0 (Statistical Package of Social Sciences). Se determinaron las frecuencias de las diferentes condiciones clínicas. Las diferencias entre pacientes con ES con y sin cáncer fueron analizadas con test de Chi-cuadrado y test exacto de Fisher. Se empleó análisis de varianza y test T Student para evaluar diferencias de medias. Se consideró significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

De los 49 pacientes incluidos, 46 (93.8 %) fueron mujeres con una edad media de  $57.9 \pm 15.2$  años, una edad media al diagnóstico de ES de  $49.0 \pm 14.5$  años y un tiempo medio de evolución de  $8.9 \pm 6.1$  años. Del total de los pacientes, 28 (57.2 %) presentaron ES difusa, 20 (40.8 %) ES limitada y 1 (2 %) paciente ES *sine* ES. Nueve (18.4 %) de los 49 presentaron ES-RP. Cinco (10.2 %) de 49 pacientes fumaban, ninguno tuvo antecedentes familiares de cáncer y ni exposición a tóxicos ambientales. Los 49 (100 %) pacientes presentaron fenómeno de Raynaud, 45 (91.8 %) pacientes tuvieron compromiso digestivo, 37 (75.5 %) esclerodactilia, 26 (53.1 %) telangiectasias, 22 (44.9 %) úlceras digitales, 22 (44.9 %) compromiso articular, 21 (42.8 %) EPI, 4 (8.2 %) HAP, 4 (8.2 %) frote tendinoso y 13 (26.5 %) calcinosis. Ninguno presentó crisis renal esclerodérmica. El SRM medio fue  $14.5 \pm 12.7$  puntos. La capilaroscopia mostró patrón SD activo o tardío en 15/46 (32.6 %) y 21/46 (45.6 %) pacientes, respectivamente. En 5/46 (10.8 %) pacientes el patrón fue temprano y 3/46 (6.5 %) tuvieron capilaroscopia normal. Respecto de los autoanticuerpos: se observó ANA positivo en 46 (93.9 %) pacientes, siendo el patrón nucleolar o moteado el más frecuente, anti-Scl70 y anticentrómero fueron positivos en 17 (34.7 %) y 16 (32.7 %) pacientes, respectivamente. Durante la evolución de la enfermedad, 22 (44.9 %) pacientes recibieron metotrexato (MTX), mientras que 18 (36.7 %) pacientes recibieron metprednisona en dosis  $<10$  mg/día, 6 (12.2 %) recibieron hidroxycloquina, 8 (16.3 %) ciclofosfamida intravenosa (CF IV) en pulsos mensuales, 8 (16.3 %) azatioprina (AZA), 6 (12.2 %) mofetil micofenolato (MMF), 7 (14.3 %) agentes biológicos: 6 rituximab (RTX) y 1 tocilizumab (TCZ) subcutáneo (SC) y 4 (8.2 %) fueron sometidos a TACPH. El vasodilatador usado más frecuentemente fue el sildenafil en 23 (46.9 %) pacientes, luego los bloqueantes cálcicos en 20 (40.8 %) pacientes y bosentán en 16 (32.6 %). Dos (4.1 %) pacientes con HAP utilizaron terapia específica combinada: 1 paciente sildenafil, macitentan y prostanoides y 1 paciente sildenafil y macitentan.

## CÁNCER EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA

En nuestra población de pacientes con ES, 18/49 desarrollaron cáncer (36.7 %). El total de cánceres en nuestra población fue de 20 cánceres, debido a que una paciente desarrolló 3 cánceres consecutivos (mama, adenocarcinoma de colon y linfoma B de células grandes) posteriores al diagnóstico de ES. La edad media al diagnóstico del cáncer fue de  $62 \pm 11.0$  años. El tiempo medio de evolución de ES al diagnóstico del cáncer fue  $9.5 \pm 4.7$  años, con un mínimo de tiempo de 0 (simultáneo al diagnóstico) y un máximo

de 19 años. El cáncer más frecuente fue el carcinoma de mama en 7/18 (38.8 %) pacientes: 1 de estas pacientes presentó predisposición genética: mutación en CHEK2, delección completa de los axones del gen. Cuatro de 18 (22.2 %) pacientes tuvieron adenocarcinoma de colon (1 con metástasis hepáticas), 2/18 (11.1 %) carcinoma papilar de tiroides, 2/18 (11.1 %) cáncer de cuello uterino (1 invasor y 1 *in situ* CIN III-CIS + HPV), 2/18 (11.1 %) linfoma (1 linfoma Hodgkin y 1 linfoma B de células grandes), 1/18 (5.5 %) adenocarcinoma gástrico con metástasis (MTS) hepáticas, 1/18 (5.5 %) cáncer de próstata y 1/18 (5.5 %) carcinoma basocelular de piel (Figura 1). En los pacientes con cáncer el SRM medio fue de  $14.5 \pm 10.4$  puntos.

Diferentes tipos de cánceres en pacientes con ES

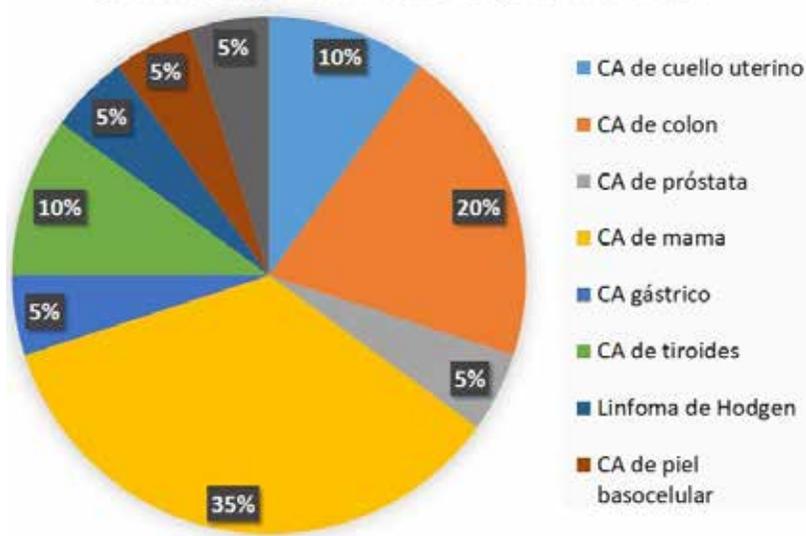


Figura 1: Frecuencia de los 20 diferentes tipos de cánceres en 18 de 49 pacientes con esclerosis sistémica. ES: esclerosis sistémica, CA: cáncer

El 44.4 % (8/18) presentaron patrón SD tardío en la capilaroscopia.

Respecto a la relación temporal de la aparición del cáncer y el diagnóstico de ES, 5/20 cánceres (25 %) ocurrieron previamente con una media de  $5.2 \pm 3.7$  años, 14/20 cánceres (70 %) fueron posteriores con una media de  $6.9 \pm 5.4$  años y 1 cáncer (5 %) ocurrió en forma simultánea al diagnóstico de ES. Se observó síndrome paraneoplásico, definido como la aparición de cáncer 3 a 5 años antes o después del diagnóstico de ES, en el 47 % (8/18) de los pacientes.

Los pacientes con ES sin cáncer presentaron con mayor frecuencia ES-RP vs. aquellos que desarrollaron cáncer (16.3 % vs. 2 %,  $p = 0.0001$ ) mientras que no hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó sexo, edad, edad al diagnóstico de ES, tiempo de evolución de ES, subtipo de ES en pacientes con ES con y sin cáncer. Tampoco se encontró diferencias estadísticamente significativas entre manifestaciones clínicas, *score* cutáneo de Rodnan modificado, hallazgos capilaroscópicos ni

autoanticuerpos al comparar ambos grupos de pacientes. Estos resultados se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1. Comparación de datos demográficos, manifestaciones clínicas, score cutáneo de Rodnan modificado, capilaroscopia y autoanticuerpos entre pacientes con esclerosis sistémica con y sin cáncer**

Variables	18 pacientes con ES y CA	31 pacientes con ES sin CA	p=
Sexo femenino, n° (%)	17 (94.4)	29 (93.5)	NS
Edad en años, media ± DS	62 ± 11.0	55.5 ± 16.9	NS
Edad al diagnóstico de ES en años, media ± DS	52.3 ± 12.9	47.1 ± 15.3	NS
Tiempo de evolución de ES en años, media ± DS	9.5 ± 4.7	8.6 ± 6.8	NS
<b>Subtipos de ES</b>			
Difusa, n° (%)	12 (66.6)	16 (51.6)	NS
Limitada, n° (%)	6 (33.3)	14 (45.1)	
ES sine ESD, n° (%)	0	1 (3.2)	
ES – RP, n° (%)	1 (5.5)	8 (58.1)	0.0001
<b>Manifestaciones clínicas</b>			
Ulceras digitales, n° (%)	7 (38.8)	16 (51.6)	NS
Telangiectasias, n° (%)	9 (50)	17 (54.8)	NS
Esclerodactilia, n° (%)	13 (72.2)	24 (77.4)	NS
Enfermedad pulmonar intersticial, n° (%)	8 (44.4)	13 (41.9)	NS
Compromiso digestivo, n° (%)	17 (94.4)	28 (90.3)	NS
Compromiso articular, n° (%)	8 (44.4)	14 (45.2)	NS
Frote tendinoso, n° (%)	0	4 (12.9)	NS
Calcinosis, n° (%)	5 (27.7)	8 (25.8)	NS
SRM, media ± DS	14.5 ± 10.4	14.5 ± 12.7	NS
<b>Capilaroscopia 46/49 pacientes</b>			
Normal, n° (%)	1 (5.5)	2 (6.5)	NS
Patrón SD temprano, n° (%)	2 (11.1)	3 (9.7)	
Patrón SD activo, n° (%)	4 (22.2)	12 (38.7)	
Patrón SD tardío, n° (%)	8 (44.4)	14 (45.2)	
<b>Autoanticuerpos</b>			
ANA, n° (%)	16 (88.8)	30 (96.8)	NS
Anti-Scl70, n° (%)	4 (22.2)	13 (41.9)	NS
Anticentrómero, n° (%)	6 (33.3)	9 (29.0)	NS

ES: esclerosis sistémica; CA: cáncer; ES – RP: esclerosis sistémica rápidamente progresiva; SRM: score cutáneo de Rodnan modificado, NS: no significativo

En los 18 pacientes con cáncer se observó ANA negativo en 2, anti-Scl70 positivo en 4 y anticentrómero positivo en 6, mientras que 8 pacientes con cáncer fueron negativos para anti-Scl70 y anticentrómero. Solo en 1/18 pacientes se determinó anti-RNA polimerasa III que fue positivo y presentó cáncer de mama. Los pacientes con ES y cáncer el 88.9 % (16/18) recibieron al menos un IMS o biológico, mientras que el 38.9 % (7/18) fueron tratados con más de un IMS y/o biológico durante la evolución de la esclerodermia. Estas drogas fueron en 17 casos MTX, CF IV en pulsos mensuales, AZA, MMF, RTX o TCZ SC. Un paciente con cáncer de próstata, no recibió tratamiento IMS ni biológico. Cuando se compararon los tratamientos IMS/biológicos recibidos entre pacientes con ES con y sin cáncer no hubo diferencias significativas (Tabla 2).

**Tabla 2. Comparación de las diferentes drogas utilizadas para el tratamiento de la esclerosis sistémica entre pacientes con esclerosis sistémica con y sin cáncer.**

Tratamientos	18 pacientes con ES y CA	31 pacientes con ES sin CA	p=
<b>Meprednisona, n° (%)</b>			
No, n° (%)	11 (22.4)	18 (36.7)	NS
< 10 mg/día, n° (%)	7 (14.8)	11 (22.4)	
> 10 mg/día, n° (%)	0	2 (4.1)	
MTX, n° (%)	8 (16.3)	14 (28.6)	NS
HCO, n° (%)	2 (4.1)	4 (8.2)	NS
CF IV, n° (%)	2 (4.1)	6 (12.2)	NS
Azatioprina, n° (%)	3 (6.1)	5 (10.2)	NS
MMF, n° (%)	1 (2)	5 (10.2)	NS
Agentes biológicos, n° (%)	4 (8.2)	3 (6.1)	NS

ES: esclerosis sistémica, CA: cáncer, MTX: metotrexato, HCO: hidroxilcloroquina, CF IV: ciclofosfamida intravenosa, MMF: mofetil micofenolato

Todos los pacientes con ES y cáncer recibieron tratamientos específicos para la neoplasia. Del total 15 tuvieron evolución favorable del cáncer: la paciente con 3 cánceres consecutivos fue tratada para cáncer de mama con nodulectomía y radioterapia, el adenocarcinoma de colon con hemicolectomía izquierda y el linfoma B de células claras con quimioterapia. Las otras 6 pacientes con cáncer de mama fueron sometidas a cirugía (cuadrantectomía o mastectomía uni o bilateral) y/o radioterapia, quimioterapia o terapia hormonal con tamoxifeno o anastrozol. Otros 2 pacientes desarrollaron, uno adenocarcinoma de colon tratado con hemicolectomía izquierda y el otro adenocarcinoma de sigma de bajo grado tratado con resección del pólipo maligno. Un paciente con linfoma Hodgkin recibió tratamiento con radioterapia y quimioterapia (doxirubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina). Se realizó histerectomía en una paciente con cáncer invasor de cuello de útero y conización en otra paciente con cáncer in situ de cérvix. Los 2 pacientes con carcinoma papilar de tiroideos fueron tratados con tiroidectomía e iodo radioactivo y en 1 paciente con carcinoma de piel basocelular se realizó la resección de la lesión con margen de seguridad. Los 3 pacientes restantes con ES y cáncer fallecieron por complicaciones

o la propia evolución del cáncer: 1 paciente con adenocarcinoma de colon y metástasis hepáticas que fue sometido a colectomía total más quimioterapia (fluoracilo, oxiplatino y cetuximab), 1 paciente con adenocarcinoma gástrico pobremente diferenciado con metástasis hepáticas solo recibió medidas paliativas y 1 paciente con cáncer de próstata que ocurrió sincrónico al inicio de ES fue tratado con prostatectomía más bicalutamida, éste paciente mejoró la induración cutánea posteriormente al tratamiento quimioterápico. Estos datos se muestran en la tabla 3. En el grupo de pacientes con ES sin cáncer uno falleció sin constatar la causa.

**Tabla 3. Diferentes tratamientos instaurados para los 20 cánceres y su evolución en 18 pacientes con esclerosis sistémica**

Tipos de cánceres en 18 pacientes con ES	Tratamientos	Evolución
Cáncer de mama (mutación en CHEK2)	Mastectomía bilateral, radioterapia y tamoxifeno	Favorable
Cáncer de mama	Mastectomía unilateral y quimioterapia	
Cáncer de mama	Mastectomía unilateral	
Cáncer de mama	Mastectomía unilateral, radioterapia y quimioterapia	
Cáncer de mama	Cuadrantectomía, radioterapia y tamoxifeno	
Cáncer de mama	Nodullectomía y radioterapia	
Cáncer de mama	Mastectomía unilateral y anastrozol	
Adenocarcinoma de sigmoides	Hemicolectomía izquierda	
Adenocarcinoma de sigmoides	Hemicolectomía izquierda	
Adenocarcinoma de sigma de bajo grado	Resección de pólipo maligno	
Linfoma Hodgkin	Radioterapia y quimioterapia (doxirrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina)	
Linfoma B de células grandes	Quimioterapia	
Cáncer de cuello uterino invasor	Histerectomía	
Cáncer de cuello uterino, CIN III – CIS + HPV	Conización	
Carcinoma papilar de tiroides	Tiroidectomía e iodo radioactivo	
Carcinoma papilar de tiroides	Tiroidectomía e iodo radioactivo	
Carcinoma de piel basocelular	Resección de la lesión	
Cáncer de próstata	Prostatectomía y quimioterapia (bicalutamida)	Muerte
Carcinoma de colon con MTS hepáticas	Colectomía radical y quimioterapia (fluoracilo, oxiplatino, cetuximab)	
Carcinoma gástrico pobremente diferenciado con MTS hepáticas	Medidas paliativas	

CIN III – CIS + HPV: Neoplasia cervical intraepitelial - Carcinoma in situ + Virus de papiloma humano, MTS: metástasis

## DISCUSIÓN

Obtuvimos una elevada frecuencia de cáncer en nuestros pacientes con esclerodermia con una edad media de 62 años, siendo el cáncer de mama el más frecuente. Aproximadamente el 50 % de los cánceres ocurrieron entre los 3 y 5 años antes o después del diagnóstico de esclerodermia.

En la última década, se evidenció un incremento en la incidencia de cánceres en esclerodermia en comparación con la población general, en especial cáncer de pulmón, mama y hematológico (7-10). En la bibliografía, la prevalencia de cáncer en esclerodermia varía del 4 al 22 % dependiendo de diferentes estudios poblacionales. En nuestra población de pacientes con ES observamos una frecuencia de cáncer del 36.7 %, notablemente mayor que la evidenciada en las diferentes publicaciones (11-14). Según la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer para el año 2018, Argentina presenta una tasa de incidencia de 212 casos por 100.000 habitantes (considerando ambos sexos y todos los tumores a excepción de piel no melanoma) (26). Probablemente, tanto en la oncogénesis como en el desarrollo de la ES, un antígeno compartido se comportaría a la vez como onco e inmunogénico, incluyendo una respuesta autoinmunitaria a una neoplasia establecida (7,15).

Nosotros no encontramos diferencias entre pacientes con ES con y sin cáncer, en relación al riesgo de malignidad con edad, sexo, ni subtipo de esclerodermia coincidiendo con lo hallado por Sargin G y colaboradores (27). Existen resultados controvertidos en relación de la aparición de neoplasia y el género de pacientes con ES (9,28-30). Un meta-análisis y una gran cohorte de pacientes con ES observaron un riesgo incrementado de cáncer en varones comparados con mujeres (9). Sin embargo, otras revisiones concluyen que el sexo femenino confiere mayor riesgo de aparición de cáncer en pacientes con esclerodermia difusa (30).

Cabe destacar que el 47 % de nuestros pacientes desarrollaron cáncer entre los 3 a 5 años antes o después del diagnóstico de ES, de los cuales, 1 paciente desarrolló cáncer de próstata en simultáneo. En un estudio Australiano de 1.727 pacientes con esclerodermia el cáncer ocurrió dentro de los 5 años del inicio de la enfermedad, lo cual, podría ser explicado por la hipótesis de que la autoinmunidad induciría cáncer debido a la cerrada asociación temporal entre la aparición de cáncer y el diagnóstico de ES (14).

Un hallazgo sorpresivo fue que los pacientes con ES sin cáncer presentaron más frecuentemente ES-RP vs. aquellos que desarrollaron cáncer. Seis de 8 pacientes con ES-RP sin cáncer, fueron tratados con TACPH (4/6) o RTX (2/6) durante su evolución. Una posible hipótesis que explicaría este hallazgo podría ser la supresión de la inflamación crónica, del daño endotelial y de la producción de autoanticuerpos con el uso de RTX o el "reseteo" del sistema inmune con generación de un sistema inmune de novo autotolerante

en el TACPH lo que evitaría la respuesta autoinmunitaria para el cáncer. No hay evidencia que mencione, específicamente, la relación entre una rápida progresión de la enfermedad y aparición de cáncer. Sin embargo, recientemente, El-Hout S y colaboradores reportaron 2 pacientes con ES que desarrollaron cáncer de colon y presentaron rápida progresión de la EPI y el compromiso cutáneo luego del tratamiento quimioterápico con ácido fluoracil folínico – oxaliplatín (FOLFOX) (31). Así mismo, Boleto G y colegas mostraron un paciente con ES y cáncer de vejiga que progresó rápidamente con severa EPI luego de recibir tratamiento intravesical con BCG (32).

En orden de frecuencia, el adenocarcinoma de colon fue el segundo cáncer más frecuente: 4 pacientes (3 que evolucionaron favorablemente con el tratamiento específico y 1 paciente falleció). En la literatura, a diferencia de nuestro estudio, solo hay pocos casos reportados de cáncer colónico (adenocarcinoma de colon y cáncer rectal) en pacientes con esclerodermia (39-41).

En 2 pacientes con ES de 44 y 49 años, observamos carcinoma del cuello uterino (uno invasor y otro in situ secundario a infección por HPV). La frecuencia de cáncer de cérvix (11 %) en nuestra cohorte, fue más elevada en comparación con publicaciones previas (28,33,35,42). Colaci y colaboradores observaron una frecuencia de cáncer de cérvix del 2.5 % en 80 pacientes con ES (uno carcinoma in situ y uno invasor) con una edad media de 65 años (42). No existen recomendaciones con respecto a la prevención de carcinoma de cérvix o tratamiento de infección por HPV en pacientes con ES. Sin embargo, es importante destacar la necesidad de un rastreo y detección precoz de lesiones genitales mediante la realización anual de examen ginecológico y Papanicolaou en todas las pacientes con ES.

Dos pacientes con ES desarrollaron carcinoma papilar de tiroides. Pocos estudios mencionan la presencia de cáncer de tiroides en pacientes con ES (43,44). Un estudio de casos en 202 pacientes con ES vs. 404 controles de la población general, emparejados por edad y sexo, reportaron 2 cánceres papilar de tiroides comparados con ninguno en el grupo control (44).

Otra de las neoplasias frecuentes en pacientes con ES son las hematológicas, en especial, linfomas no Hodgkin y en particular linfoma B de células grandes (8,9,28,45,46). Nosotros encontramos 2 pacientes con linfomas: 1 con linfoma Hodgkin y otro linfoma B de células grandes.

Solo un paciente desarrolló carcinoma gástrico pobremente diferenciado con mala evolución y muerte. Algunos estudios reportaron neoplasias gástricas en esclerodermia, en especial cáncer gástrico (8,47). Un estudio en Israel mostró una alta incidencia de cáncer gástrico (OR 2.60) en pacientes con ES (12). A su vez, Moinzadeh y colaboradores, hallaron una frecuencia del 11 % de cáncer gastrointestinal en esclerodermia (19).

Recientemente se publicó el incremento de riesgo para melanoma y cáncer de piel no melanoma en pacientes con ES y morfea (48). En nuestro estudio, solo 1 paciente presentó cáncer de piel basocelular.

El paciente con ES y cáncer de próstata, mejoró la induración cutánea luego de recibir tratamiento quimioterápico pero falleció como consecuencia del cáncer. Algunos estudios mostraron empeoramiento de la esclerodermia coincidiendo con la recurrencia del cáncer y mejoría clínica luego del tratamiento específico del cáncer (49). Estos hallazgos sugieren que la esclerosis sistémica podría ser un fenómeno paraneoplásico.

En nuestra cohorte, no encontramos asociación entre la presencia de cáncer y manifestaciones clínicas, score cutáneo de Rodnan modificado y hallazgos capilaroscópicos. Un estudio de 153 pacientes con ES, demostró que la presencia de cáncer no se asoció con compromiso pulmonar ni cardíaco cuando se comparó con los pacientes sin neoplasia (27). Sin embargo otros estudios demuestran la asociación de cáncer con algunas manifestaciones clínicas (14).

Es conocida la asociación de algunos autoanticuerpos con la presencia de cáncer en pacientes con esclerodermia, en especial, anti-RNA polimerasa III, anti-Scl70 positivos y anti-centrómero negativo o ausencia de estos autoanticuerpos, llamado "anticuerpos negativos" (12,19,21,22,50). EULAR, en un estudio de 4.986 pacientes con ES, demostró la asociación de anti-RNA polimerasa III con cáncer, en particular cánceres sincrónicos con el inicio de la ES, en especial cáncer de mama (38). Un estudio en 2.177 pacientes con ES, demostró la asociación entre cáncer y presencia de anti-RNA polimerasa III, con un riesgo 2 veces mayor de padecer cáncer que los pacientes con anticentrómero positivo (19). Por otro lado, el anticuerpo anticentrómero positivo conferiría un efecto protector para cáncer en ES. En nuestros pacientes no encontramos asociación entre la presencia de autoanticuerpos y desarrollo de cáncer.

A pesar de que no encontramos asociación entre los tratamientos inmunosupresores y/o biológicos con el desarrollo de cáncer, el 88.9 % de los pacientes con cáncer recibieron al menos una droga inmunosupresora o agente biológico y el 38.9 % fueron tratados con más de una de estas drogas en algún momento de su enfermedad. Existen datos sobre el uso de ciclofosfamida o mofetil micofenolato o terapias combinadas y la aparición de cánceres en ES, en particular, de vejiga, hematológicos o de piel no melanoma (9,16). Sin embargo, en un estudio de pacientes con ES seguidos durante 10 años, la presencia de cáncer de mama no se relacionó con el uso de ciclofosfamida coincidiendo con nuestros resultados (36).

En nuestro estudio, 3 pacientes con ES y cáncer fallecieron, siendo esta la causa de muerte. Los pacientes con esclerodermia y cáncer tienen peor pronóstico y mayor mortalidad que pacientes con ES sin cáncer y que la población general,

en especial, dentro de los 2 años del inicio de la ES (7,12,14). Un estudio demostró que la primera causa de muerte en pacientes con ES y cáncer fue su cáncer (77 %) más que las manifestaciones propias de la esclerodermia (14).

La identificación de un subgrupo de pacientes con ES con elevado riesgo para cáncer lleva a la discusión de la necesidad de implementar estrategias óptimas para la detección precoz de cáncer en estos pacientes. Coincidiendo con estudios previos, sugerimos el rastreo adecuado en todos los pacientes con ES, independiente de factores de riesgo clásicos (tabaquismo o inmunosupresión) y en especial pacientes con reciente diagnóstico y/o la presencia de anti-RNA polimerasa III, mediante la realización de mamografía, PAP, colonoscopia, así como ante síntomas o signos sospechosos de cáncer, siguiendo las recomendaciones de programas de detección de cánceres en la población general según edad y sexo (22,38).

Este es el primer estudio de cáncer en pacientes con ES en Argentina, donde encontramos una elevada frecuencia de cáncer que ocurrieron tempranamente. Nuestros resultados demuestran la estrecha asociación de cáncer y esclerodermia y la necesidad de la detección precoz, debido a que el cáncer en estos pacientes constituye la causa más frecuente de mortalidad no relacionada a la ES. Nuestro estudio presenta limitaciones:

1. Inherentes al diseño del estudio: retrospectivo de corte transversal. Sería necesario la realización de estudios prospectivos en ES, principalmente para evaluar la potencial relación temporal con el diagnóstico de ES y la aparición de cáncer, con manifestaciones clínicas y con tratamientos recibidos (inmunosupresores y/o biológicos).
2. Solo se determinó anticuerpo anti-RNA polimerasa III en 1 paciente, ya que no es un anticuerpo solicitado de rutina en la práctica clínica. Sin embargo, debido a su fuerte asociación con cáncer en ES, sería importante incluirlo dentro del panel de autoanticuerpos solicitados en pacientes con ES especialmente dentro de los primeros 3 a 5 años del diagnóstico de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

En nuestra población de pacientes con ES la frecuencia de cáncer fue elevada, siendo el cáncer de mama el más frecuente. La mayoría de los cánceres ocurrieron dentro de los 3 a 5 años antes o después del inicio de ES, considerándolo como síndrome paraneoplásico. A pesar de que no encontramos asociación entre factores de riesgo para el desarrollo de cáncer en pacientes con ES (quizás sea necesario un estudio con mayor número de pacientes) consideramos que es necesario realizar un rastreo exhaustivo en pacientes con ES difusa de reciente diagnóstico, mayor edad al diagnóstico, EPI, presencia de anti-RNA polimerasa III y/o anti-Scl70 o ausencia de autoanticuerpos específicos, que permitiría la detección precoz y el tratamiento oportuno de neoplasias en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:223-235.
2. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:208-219.
3. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1017-1026.
4. Hao Y, Hudson M, Baron M, Carreira P, Stevens W, et al. Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1067-1077.
5. Poudel DR, Derk CT. Mortality and survival in systemic sclerosis: A review of recent literature. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:588-593.
6. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:165-170.
7. Morrisroe K, Nikpour M. Cancer and scleroderma: recent insights. *Curr Opin Rheumatol* 2020;32:479-487.
8. Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, Gabrielli B, Avvedimento EV, et al. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:143-154.
9. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum* 2013;65:1913-1921.
10. Zhang JQ, Wan YN, Peng WJ, Yan JW, Li BZ, et al. The risk of cancer development in systemic sclerosis: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2013;37:523-527.
11. Nevskaya T, Chandran S, Ross AM, Pasarikovski C. Epidemiology of cancer in systemic sclerosis – systematic review and meta-analysis of cancer incidence, predictors and mortality. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis* 2013;3:231-245.
12. Watad A, McGonagle D, Bragazzi NL, Tiosano S, Comaneshter D, et al. Autoantibody status in systemic sclerosis patients defines both cancer risk and survival with ANA negativity in cases with concomitant cancer having a worse survival. *Oncoimmunology* 2019;8:e1588084.
13. Herrera MR, Guillén del Castillo A, Moraga EC, et al. SAT0276 Study of the epidemiological, clinical and analytical characteristics in patients with systemic sclerosis and cancer in VallD'hebron Hospital. *Ann Rheum Dis* 2019;78(Suppl 2):1214-1215.
14. Morrisroe K, Hansen D, Huq M, Stevens W, Sahhar J, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:1625-1635.
15. Dolcino M, Pelosi A, Fiori PF, Patuzzo G, Tinazzi E, et al. Gene profiling in patients with systemic sclerosis reveals the presence of oncogenic gene signatures. *Front Immunol* 2018;9:449.
16. Shah AA, Casciola-Rosen L. Cancer and scleroderma: a pananeoplastic disease with implication for malignancy screening. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:563-570.
17. Maria ATJ, Partouche L, Goulabchand R, Rivière S, Rozier P, et al. Intriguing relationships between cancer and systemic sclerosis: role of the immune system and other contributors. *Front Immunol* 2018;9:3112.
18. Yu KH, Kuo CF, Huang LH, Huang WK, See LC. Cancer risk in patients with inflammatory systemic autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based dynamic cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3540.
19. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, Shah AA, Chighizola C, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R53.
20. Shah AA, Rosen A, Hummers LK, Wigley F, Casciola-Rosen L. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum* 2010;62:2787-2795.

21. Igusa T, Hummers LK, Visvanathan K, Richardson C, Wigley FM, et al. Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1179-1186.
22. Mecoli CA, Rosen A, Casciola-Rosen L, Shah AA. Advances at the interface of cancer and systemic sclerosis. *J Scleroderma RelatDisord* 2021;6:50-57.
23. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-2747.
24. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-205.
25. Mendoza FA, Mansoor M, Jimenez SA. Treatment of rapidly progressive systemic sclerosis: Current and futures perspectives. *Expert Opin Orphan Drugs* 2016;4:31-47.
26. Estadísticas – Incidencia. Ministerio de Salud, Instituto Nacional del Cáncer. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>
27. Sargin G, Senturk T, Cildag S. Systemic sclerosis and malignancy. *Int J Rheum Dis* 2018;21:1093-1097.
28. Zeineddine N, El Khoury L, Mosak J. Systemic sclerosis and malignancy: A review of current data. *J Clin Med Res* 2016;8:625-632.
29. Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sørensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2010;163:800-806.
30. Wooten M. Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *South Med J* 2008;101:59-62.
31. El-Hout S, Lopez I, Schaefferbeke T, Richez C, Kostine M, et al. Rapidly progressive interstitial lung disease under FOLFOX treatment for colorectal cancer associated with systemic sclerosis: two case reports. *Rheumatology* 2021;60:e47-e49.
32. Boleto G, Avouac J, Allanore Y. Rapidly progressive systemic sclerosis – associated interstitial lung disease after intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy for early-stage bladder cancer. *J Rheumatol* 2021;48:8.
33. Hill CL, Nguyen AM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:728-731.
34. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyrén O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995;76:910-914.
35. Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma. A population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2415-2424.
36. Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C, Lumetti F, Iachetta F, et al. Breast cancer in systemic sclerosis: Results of a cross-linkage of an Italian Rheumatologic Center and a population-based Cancer Registry and review of the literature. *Autoimmune Rev* 2014;13:132-137.
37. Toss A, Spinella A, Isca C, Vacchi C, Ficarra G, et al. Clinical and pathological features of breast cancer in systemic sclerosis: Results from the Sclero-Breast Study. *J Pers Med* 2021;11:580.
38. Lazzaroni MG, Cavazzana I, Colombo E, Dobrota R, Hernandez J, et al. Malignancies in patients with anti-RNA polymerase III antibodies and systemic sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and possible recommendations for screening. *J Rheumatol* 2017;44:639-647.
39. Lefebvre C, Tousignant J, Chartier S, Demers S. Colonic adenocarcinoma and scleroderma. *Ann DermatolVenereol* 1993;120:293-295.
40. Marino C, McDonald E, Alunday A. Carcinoma of the colon associated with systemic sclerosis. *N Y State J Med* 1990;90:73-74.
41. Orphanos G, Ardavanis A, Charalambous P, Stavrakakis J, Rigatos G. Systemic sclerosis associated with rectal cancer. Case report and a brief review of the literature. *In Vivo* 2008;22:825-829.
42. Colaci M, Giuggioli D, Cassone G, Vacchi C, Campomori F, et al. Gynaecological screening for cervical and vulvar malignancies in a cohort of systemic sclerosis patients: our experience and review of literature. *Int J Rheumatol* 2015;2015:761867.
43. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:1113-1116.
44. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Cazzato M, Ferrari SM, et al. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disorders in systemic sclerosis. *Eur J Endocrinol* 2007;156:431-437.
45. Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C, Ferri C. Haematological malignancies in systemic sclerosis patients: Case reports and review of the world literature. *Case Rep Rheumatol* 2017;2017:6230138.
46. Fallah M, Liu X, Ji J, Försti A, Sundquist K, et al. Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: a nationwide cohort study. *Ann Oncol* 2014;25:2025-2030.
47. Kang KY, Yim HW, Kim IJ, Yoon JU, Ju JH, et al. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis in Korea: results from a single centre. *Scand J Rheumatol* 2009;38:299-303.
48. Boozalis E, Shah AA, Wigley F, Kang S, Kwatra SG. Morphea and systemic sclerosis are associated with an increased risk for melanoma and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1449-1451.
49. Hassett G, Harnett P, Manolios N. Scleroderma in association with the use of docetaxel (taxotere) for breast cancer. *ClinExp Rheumatol* 2001;19:197-200.
50. Shah AA, Hummers LK, Casciola-Rose L, Visvanathan K, Rosen A, et al. Examination of autoantibody status and clinical features associated with cancer risk and cancer-associated scleroderma. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1053-1061.

Naturaleza: Artículo de revisión.

Área: Oftalmología.

Enfermedad autoinmune: Enfermedad de Behçet.

Recibido 21/08/2021

Aceptado 10/09/2021

# Behçet ocular: avances en el diagnóstico y el manejo terapéutico

## *Ocular Behçet: advances in diagnosis and therapeutic management*

Milagros Heredia, María P. Aquino, Juliana Montoya, Luz M. De Zavalía, Ariel Schlaen

Hospital Universitario Austral,  
Servicio de Oftalmología,  
Sección Uveítis

### Resumen

La enfermedad de Behçet, es un trastorno crónico multisistémico caracterizado por inflamación recurrente de etiología desconocida. En general, todos los pacientes se presentan con úlceras orales recurrentes y la segunda manifestación clínica más común es la ulceración genital, seguida de la afección ocular. La frecuencia de afectación ocular es de alrededor del 70% y se caracteriza por una panuveítis no granulomatosa recurrente bilateral con vasculitis retiniana. Los ataques inflamatorios recurrentes pueden conducir a daño retiniano severo y pérdida visual permanente. El uso de la fotografía del fondo de ojo en color, angiografía con fluoresceína y tomografía de coherencia óptica es esencial para visualizar las características de la enfermedad, orientar al diagnóstico, detectar cambios estructurales y monitorear la actividad de la enfermedad y la respuesta a tratamiento. La enfermedad de Behçet requiere un abordaje interdisciplinario para su tratamiento; que deberá ser individualizado para cada caso, dependiendo de los órganos afectados y la severidad del cuadro. El desarrollo de nuevas medicaciones, como los diferentes tipos de agentes biológicos, han contribuido a mejorar los resultados de una enfermedad que condenaba rápida y frecuentemente a la ceguera a los pacientes afectados. Sin embargo, aún hay casos que persisten sin lograr éxito terapéutico. El mayor conocimiento de la inmunopatogénesis de la enfermedad, la mejor calibración del papel de las drogas existentes, y el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas permitirán en el futuro extender los límites de la proporción de pacientes beneficiados con el manejo terapéutico de esta entidad. **Palabras claves** Enfermedad de Behçet, uveítis, agentes biológicos, imágenes multimodales.

### Abstract

*Behçet's disease is a chronic multisystemic disorder, characterized by a recurrent inflammation of unknown etiology. Usually, all the patients manifest recurrent oral ulcers, and the second most common clinical manifestation is genital ulceration, followed by ocular involvement. Ocular involvement is about 70%, and is characterized by a recurrent non-granulomatous bilateral panuveitis with retinal vasculitis. Recurrent inflammatory attacks may lead to a severe retinal damage and permanent visual loss. Color fundus photography, fluorescein angiography and optical coherence tomography are essential for visualizing the features of the disease, guiding the diagnosis, identify structural changes and monitoring the disease activity and the response to treatment. The disease requires an interdisciplinary approach for its management, which should be individualized for each case, depending on the affected organs and the severity of the ailment. The development of new medications, such as the different types of biologic agents, has contributed to improve the outcomes of a disease which rapidly and frequently condemned to blindness to the affected patients. Notwithstanding, there are still cases which persist without achieving a therapeutic success. A greater knowledge of the immunopathogenesis of the disease, a better calibration of the role of the existent drugs, and the development of new therapeutic alternatives, will enable to widen the limits of the proportion of patients who are benefited with the therapeutic management of this disease.*

**Keywords** Behçet's disease, uveitis, biologic agents. multimodal imaging.

Milagros Heredia  
miliheredia@hotmail.com  
María Paula Aquino:  
paula.aquino77@gmail.com  
Juliana Montoya:  
juliana2094@gmail.com  
Luz María De Zavalía:  
luzmaria@dezavalia.com.ar  
Ariel Schlaen:  
ariel.schlaen@gmail.com

Conflicto de intereses :  
Los autores manifiestan no poseer  
conflicto de intereses

### CORRESPONDENCIA:

**Dr. Ariel Schlaen**  
Arenales 981 2do piso,  
C1061AAE CABA, Argentina.  
Correo:  
ariel.schlaen@gmail.com



## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet, descrita por primera vez en 1937 por Hulusi Behçet, es un trastorno crónico multisistémico caracterizado por inflamación recurrente de etiología desconocida (1-3).

Esta enfermedad es significativamente más común en países ubicados entre 30 y 45 grados de latitud norte a través de la cuenca del Mediterráneo, Oriente Medio, China y Japón, a lo largo de la antigua Ruta de la Seda (4). La tasa de prevalencia más alta la presenta Turquía (420 por 100.000) (1,3). Si bien hay reportes de enfermedad de Behçet de otras partes del mundo incluyendo Mongolia, Rusia, Brasil, México, Colombia, Argentina, Chile, Cuba, Australia y Nueva Zelanda, estos reportes acumulan menos de 200 pacientes (5).

La edad media de presentación es de 30 años (1,3) y se vio que es más común en hombres que en mujeres con una proporción de 2:1 en la antigua Ruta de la Seda, mientras que la tendencia se invierte en Europa occidental y Estados Unidos (6).

En general, todos los pacientes se presentan con úlceras orales recurrentes y la segunda manifestación clínica más común es la ulceración genital (1), seguida de la afección ocular. Otros hallazgos comunes son los dermatológicos (pseudofoliculitis y eritema nodoso) (1), vasculares, gastrointestinales (más frecuente la mucosa del íleon terminal y ciego) (2), articulares, y en menor medida compromiso del sistema nervioso central.

La frecuencia de afectación ocular es de alrededor del 70 % (1) y se caracteriza por una panuveítis no granulomatosa recurrente bilateral con vasculitis retiniana (3). Una minoría de pacientes pueden presentar uveítis anterior aislada o afectación unilateral (el compromiso posterior y bilateral es el más prevalente) (3), y en un 10 % de los casos la afección ocular ocurre como primera manifestación de la enfermedad (1). Los ataques inflamatorios recurrentes pueden conducir daño retiniano severo y pérdida visual permanente. Por lo tanto, la identificación de la afectación del segmento posterior tiene un valor pronóstico muy importante. La complicación más frecuentemente observada es el edema macular (1).

La angiografía con fluoresceína es el *gold standard* para revelar el alcance y la gravedad, así como la naturaleza, de la vasculitis retiniana (3). El uso de la fotografía del fondo de ojo en color, angiografía con fluoresceína y tomografía de coherencia óptica es esencial para visualizar las características de la enfermedad, orientar al diagnóstico, detectar cambios estructurales y monitorear la actividad de la enfermedad y la respuesta a tratamiento (3).

Aunque la mortalidad es relativamente baja, si ocurre, generalmente se ve asociada con afectaciones pulmonares y del SNC, hemorragia catastrófica de vasos grandes, perforación intestinal o como complicación de la terapia inmunosupresora en sí (6).

## PATOGENIA

La patología subyacente de las lesiones de la enfermedad de Behçet es una infiltración inflamatoria perivascular de las venas, capilares y arterias de todos los tamaños, con vasculopatía trombótica (1,3).

Aunque su etiopatogenia aún no se ha aclarado, se ha evidenciado que la susceptibilidad genética, los factores desencadenantes y las anomalías inmunológicas juegan un papel decisivo en el desarrollo de la patología (7). Los genes identificados están involucrados tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa y apoyan la idea de que la polarización en la vía Th1 / Th17 juega un papel crítico en la patogénesis de la enfermedad de Behçet. Las similitudes entre los genes de susceptibilidad pueden explicar algunas características compartidas de las enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico. Además, algunos estudios sugieren que la interacción entre factores genéticos y factores ambientales, como la respuesta inmune a patógenos invasores y la composición del microbioma intestinal, puede ayudar a explicar el papel de los factores ambientales (4).

La efectividad de los inmunosupresores clásicos como la azatioprina y la ciclosporina, así como el rol sugerido del candidato a autoantígeno, la proteína del shock del calor 60 (HSP 60), son características de la autoinmunidad. Por otro lado, la falta de títulos altos de autoanticuerpos o de células T antígeno-específicas, una fuerte participación de las moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), episodios clínicos de inflamación recurrente no provocada, principalmente causada por neutrófilos, y la relación de la enfermedad con la fiebre mediterránea familiar (FMF), como la contribución de la mutación M694V MEFV a la susceptibilidad a la enfermedad de Behçet, y la efectividad terapéutica de la colchicina, son características de la autoinflamación (4).

Aunque la patología suele ocurrir de forma esporádica, se ha observado agregación familiar y una mayor prevalencia en hermanos y padres de pacientes con enfermedad de Behçet. La agregación familiar, a su vez, es mayor en Turquía y Corea con respecto a Japón y Europa (4).

Entre varios marcadores genéticos, el genotipo B5 de HLA de clase I y su alelo subclase B51 en el cromosoma 6p21 son los más fuertemente asociados con la susceptibilidad a la enfermedad de Behçet (6). Su presencia varía entre el 55 % y el 63.5 % de los pacientes con este diagnóstico (4). Entre más de 250 subtipos de HLA-B \* 51 definidos por la secuencia de proteínas, HLA-B51:01 es el subtipo principal que se ha asociado con Behçet en múltiples poblaciones (4). El HLA-B5 se asocia con peor pronóstico visual (6).

El antígeno HLA-B51 está codificado por 21 alelos diferentes (B5101-B5121) y participa durante la presentación de antígenos endógenos sintetizados dentro de los linfocitos T supresores citotóxicos CD8 positivos. De manera similar, se sugiere que

HLA-B51 está implicado en la función de los neutrófilos. La homeostasis anormal de los linfocitos T es un rasgo característico de la enfermedad de Behçet (6).

Además, el estudio de asociación de genoma completo y un metaanálisis han identificado variantes comunes de los locus IL-10, IL-23R, IL-12B2 que predisponen a los individuos a la enfermedad de Behçet (5,7). IL10 fue uno de los dos primeros loci de susceptibilidad a Behçet identificados de significación para todo el genoma fuera del MHC (4). La IL10 codifica la interleucina (IL)-10, que suprime la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-12, factor de necrosis tumoral (TNF) e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), e inhibe la actividad coestimuladora de los macrófagos para la activación de células T y células NK(4). Un estudio informó que los niveles séricos de IL-10 en pacientes con enfermedad de Behçet eran más bajos que en los controles sanos (7,8). La IL-23 es una citocina proinflamatoria que estimula la proliferación de Th17, aumenta la producción de citocinas inflamatorias y aumenta la expresión de IL-23 p19 mRNA en las lesiones dermatológicas tipo eritema nodoso encontradas en pacientes con enfermedad de Behçet activa (5).

Por otro lado, es razonable especular que enfermedades infecciosas específicas, pueden funcionar como desencadenantes de la enfermedad. Entre estos potenciales precipitantes se encontró al parvovirus B19, *Streptococcus* spp., *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, virus del herpes simple humano (VHS) -6, y virus de la hepatitis A, B, C y E (6).

Sin embargo, ninguno de estos agentes infecciosos se ha aislado de forma reproducible y demostrado que desencadene la enfermedad (6). Adicionalmente, la proteína  $\alpha$ -enolasa se ha descubierto que es la proteína diana de los anticuerpos séricos de células endoteliales (AECA) en pacientes con enfermedad de Behçet (6).

## MANIFESTACIONES CLINICAS

La enfermedad de Behçet es una vasculitis multisistémica y como tal, cualquier órgano puede verse afectado, pero presenta una predilección por las membranas mucosas, la piel y los ojos (9). Los principales síntomas son las úlceras orales y genitales, las lesiones en piel y las lesiones oculares.

Debido al mal pronóstico visual, el compromiso ocular, que se da en el 60-80 % de los pacientes es, junto con el compromiso del SNC, la manifestación más seria del Behçet (9).

Clasificaremos las manifestaciones clínicas en extraoculares (generales) y oculares.

## Extraoculares

### 1. Mucocutáneas

#### a. Úlceras orales

Es la manifestación más frecuente del Behçet y se presenta en más del 95 % de los pacientes (1,10).

Son erosiones de la mucosa, muy dolorosas, bien definidas, redondas u ovaladas, que miden desde pocos milímetros a uno o dos centímetros. Tienen una base necrótica de color blanco amarillento, rodeadas de un halo eritematoso (10).

Se localizan en lugares no habituales para las aftas orales como en el espacio sublingual, paladar blando y duro, epifaringe, faringe y laringe (9).

Tienen una duración de 14 días aproximadamente y tienden a recidivar (desde 3 veces por año hasta 2 veces por mes) (9). La lesión cura por completo sin dejar secuelas (10).

#### b. Úlceras genitales

Es la segunda manifestación más frecuente, con una prevalencia que va del 59.8 % (1) hasta el 80 % (9).

Presentan las mismas características clínicas que las úlceras orales, aunque suelen tener mayor diámetro, suelen ser más profundas, dejan secuelas más frecuentemente, tardan más en curar y la duración del periodo de remisión es más largo (10).

En las mujeres se localizan principalmente en la vulva, raramente en la vagina y excepcionalmente en el cérvix. En hombres se ven principalmente en el escroto (9,10).

Las ulceraciones profundas son muy dolorosas, mientras que las superficiales, especialmente las del cérvix y vagina pueden no causar síntomas (9).

#### c. Manifestaciones cutáneas

Son la tercera manifestación extraocular más frecuente (1).

Las manifestaciones típicas son la pseudofoliculitis, el eritema nodoso, las aftas en piel y el fenómeno de patergia.

- ✎ La pseudofoliculitis es una pústula en forma de domo con una base edematosa y eritematosa. La pústula es estéril. Puede encontrarse en cualquier parte del cuerpo, pero principalmente se localiza en miembros superiores e inferiores, el pubis, etc. El principal diagnóstico diferencial es con el acné vulgar.
- ✎ El eritema nodoso es parecido a otros, aunque presenta más eritema y edema. Se observa principalmente en los miembros inferiores.
- ✎ Las aftas en la piel tienen características similares a las genitales. Se pueden localizar en la región inguinal y en el muslo cercano a los genitales, en las nalgas, axilas, espacio submamario, espacio interdigital, tronco y perianal.
- ✎ El fenómeno de patergia es positivo en 19-53% de todos los pacientes y consiste en la formación de una pústula o

pápula estéril que se produce 24-48hs luego de una punción intracutánea con una aguja 21G (9).

## 2. Músculo esquelético

### a. Artritis

La artritis ocurre en el 47-69 % de los pacientes. Es más frecuentemente oligoarticular (menos de 5 articulaciones afectadas) (9).

Son de las manifestaciones que tienen mejores resultados y en la mayoría de los casos los AINEs pueden suprimir el ataque y prolongar el periodo de remisión (10).

### b. Miositis

Es una manifestación rara, que puede ser localizada o generalizada y que también ha sido descrita en el Behçet juvenil (9).

## 3. Gastrointestinales

Son también manifestaciones raras, aunque más frecuentes que las neurológicas. Ocurren en un 3-30 % de los pacientes (9). Son debidas a úlceras aftosas en el tracto digestivo (10). Estas úlceras pueden encontrarse en varias partes del tracto digestivo, desde el esófago hasta el recto (10), aunque se localizan principalmente en la región ileocecal (96 %) (9).

Los principales síntomas son dolor abdominal (92 %), diarrea (29 %) y hemorragias gastrointestinales (5 %) (9). También puede manifestarse un abdomen agudo debido a la perforación de una úlcera (10).

## 4. Neurológicas

También llamado neuro-Behçet, es una de las manifestaciones más agresivas y con peor pronóstico de la enfermedad. Afortunadamente son de las manifestaciones más raras (10). Se presenta en un 8 a 31 % de los pacientes y la mayoría ocurren de 4 a 6 años luego de la primera manifestación del Behçet (9).

Puede tener manifestaciones centrales, con compromiso parenquimatoso o no parenquimatoso. El compromiso parenquimatoso es la forma más frecuente, y comprende el 82 % de todos los casos de neuro-Behçet. El sitio que más frecuentemente se afecta es el tronco encefálico, seguido por compromiso aislado de los hemisferios y la médula espinal. Una forma rara, pero grave, de compromiso parenquimatoso es la variante desmielinizante (9). El compromiso no parenquimatoso (vascular) incluye a la trombosis de seno dural, las oclusiones arteriales, y los aneurismas. La hipertensión intracraneal con o sin trombosis del seno dural es la manifestación vascular más común del neuro-Behçet y comprende al 11-35 % de todos los pacientes (9). Pueden hallarse además neuropatías periféricas tales como la polineuropatía sensorio motora, síndrome de Guillain-Barre, mononeuritis múltiple y neuropatía autonómica (10).

## 5. Vasculares

Es una de las características más importantes de la enfermedad, aunque no es visible clínicamente en todos los pacientes.

Cualquier vaso, de cualquier tamaño, desde capilares hasta grandes vasos pueden comprometerse (10).

Las manifestaciones consisten en trombosis y aneurismas arteriales, y ocurren en el 28 % de los casos, pero han sido descritas cohortes con este compromiso en hasta el 80 % de los pacientes (9).

Las trombosis venosas son más frecuentes que las complicaciones arteriales. Más comúnmente ocurren oclusiones de la vena cava superior e inferior, venas femorales, cerebrales y de las extremidades superiores. Raramente ocurre trombosis de las venas renales y porta con la consecuente hipertensión portal y trombos intracardiacos (9).

Las complicaciones arteriales ocurren en un 7-34 % (9). Consisten en oclusiones, aneurismas o combinación de ambos. Pueden localizarse en cualquier sitio, aunque preferentemente ocurren en arterias de extremidades inferiores. El pronóstico de los aneurismas es peor que el de las oclusiones (9). Los aneurismas de la arteria pulmonar tienen alto riesgo de muerte (9,10).

## 6. Otras manifestaciones

### a. Cardíacas

Son muy raras (1-6 %). Pueden presentarse como pericarditis, vasculitis coronaria con oclusiones y/o aneurismas resultando en infartos en pacientes jóvenes, miocarditis, o raramente como vegetaciones o insuficiencias valvulares (9).

### b. Urogenitales

La más común es la epididimitis (4-31 %) (9,10).

### c. Renales

Diferentes formas de glomerulonefritis pueden ocurrir en menos del 1 % de los casos. Casi siempre son asintomáticas y se diagnostican por proteinuria o hematuria (9).

### d. Pulmonares

Se han descrito infección pulmonar, vasculitis pulmonar, fibrosis, embolismo, y pleuritis. La embolia pulmonar es muy rara ya que, en la trombosis de venas profundas en el Behçet, el trombo se encuentra fuertemente adherido a la pared del vaso (10).

## Oculares

Como mencionamos anteriormente, además del compromiso del sistema nervioso central, las manifestaciones oculares son la principal y más frecuente causa de morbilidad en esta enfermedad debido al pobre pronóstico visual a pesar del tratamiento con inmunosupresores (9).

El compromiso ocular puede ser la manifestación inicial en el 10-20 % de los pacientes y se presenta frecuentemente al inicio de la enfermedad o dentro de los dos primeros años, siendo raro que se desarrolle pasado los 5 años de la enfermedad (9-11).

La edad promedio de presentación es de 30 años (1). La frecuencia reportada de la enfermedad ocular es del 67 al 75 % en mujeres y 83 al 95 % en hombres (9). La proporción de pacientes, en general, afectados por este compromiso es de aproximadamente el 70 % (1,11,12).

En hombres tiende a presentarse en edades más tempranas, se presentan con formas más completas de la enfermedad ocular, tienen más complicaciones y peor visión que las mujeres (1).

La forma típica de presentación es una panuveítis recurrente no granulomatosa asociado a vasculitis retinal oclusiva necrotizante (9,11,12). Menos frecuentemente se puede presentar como conjuntivitis, úlcera conjuntival, queratitis, epiescleritis, escleritis, neuritis óptica y parálisis de músculos extraoculares (1,11).

Inicialmente puede haber compromiso unilateral, afectando mayormente al segmento anterior (50-87 %), pero con el tiempo el 75 % de los pacientes evoluciona a panuveítis bilateral con curso crónico recurrente (9).

El compromiso intraocular puede ser del segmento anterior, posterior o de ambos (1,9).

Esta diferenciación es importante desde el punto de vista terapéutico y pronóstico, porque las lesiones que afectan el segmento posterior son de naturaleza persistente, y se correlacionan con pérdida visual significativa (1).

### Compromiso del segmento anterior

En general la uveítis anterior se asocia a inflamación en el segmento posterior; es muy raro que se presente de manera aislada (5-10 % de los casos) (9,11).

La inflamación es no granulomatosa y puede ser uni o bilateral. Los signos inflamatorios pueden variar de leves a moderados y el examen con lámpara de hendidura revela una inyección ciliar leve a moderada, células inflamatorias, flare y precipitados retroqueráticos finos. También puede presentar hipopion, el cual refleja inflamación severa en cámara anterior y se presenta en 12-30 % de los casos de Behçet ocular (11). Pazarli *et al.* (1986) describieron que los pacientes que se presentaban con hipopion tenían peor pronóstico visual debido a que desarrollaban vasculitis retinal severa y hasta la mitad de los pacientes, atrofia óptica (9).

El hipopion puede ser caliente ("ojo rojo") o frío ("ojo blanco") (Figura 1). Es móvil, cambia con los movimientos de la cabeza, y a veces es tan pequeño que solo es detectable mediante gonioscopia. En general es transitorio, resuelve con corticoides tópicos o espontáneamente en pocos días. La presencia de reacción fibrinosa intensa es inusual en el Behçet (11).

La uveítis anterior en general resuelve en 2 a 3 semanas. Luego de varios episodios pueden desarrollarse sinequias posteriores y anteriores, atrofia de iris, también glaucoma



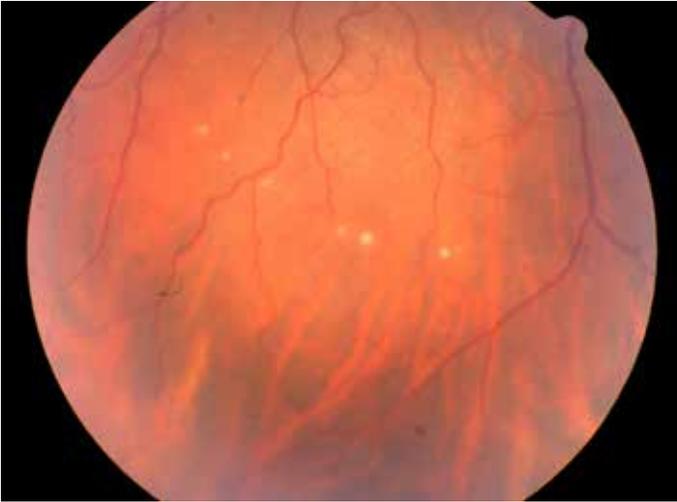
**Figura 1.** Mujer, 34 años. Reactivación de su panuveítis con manifestación de hipopion en su ojo derecho

secundario a seclusión pupilar o por las sinequias anteriores periféricas (11).

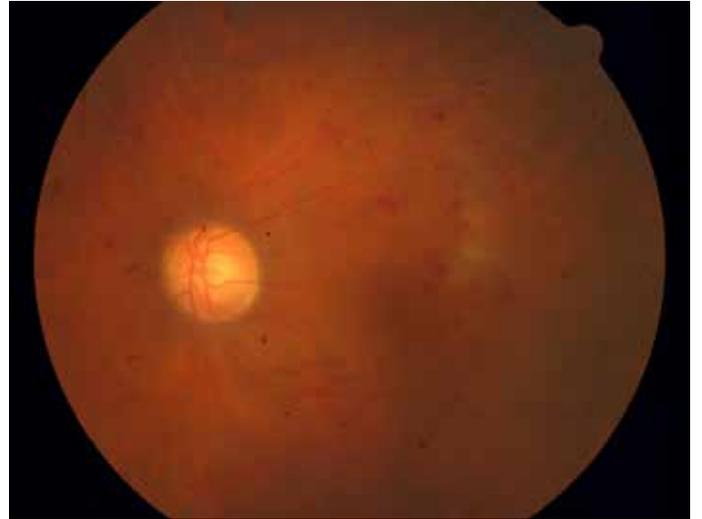
### Segmento posterior

El compromiso del segmento posterior es la manifestación más seria y frecuente en el Behçet, y puede llevar a la ceguera. Su evaluación se basa en el examen clínico, la angiografía con fluoresceína y la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (OCT-SD por sus siglas en inglés). Dentro de las manifestaciones podemos encontrar:

1. Vitritis de variable intensidad, presente en más del 85 % de los casos. Este es un signo importante a prestar atención en cualquier uveítis anterior, con o sin hipopion, ya que permite diferenciar entre la uveítis por Behçet y la uveítis HLA-B27. La vitritis es típicamente difusa, con infiltrados proteico y celular a lo largo del cuerpo vítreo (11).
2. Precipitados vítreos en la superficie de la retina periférica inferior, pocos días después del inicio del cuadro inflamatorio. Estos se ven en 30 % de los pacientes y tienden a acumularse a lo largo del borde posterior de la base del vítreo tomando la apariencia de un collar de perlas (Figura 2). Desaparece por completo en pocas semanas. Estos precipitados (diferentes a las bolas de nieve de la uveítis intermedia), son muy sugestivos de la enfermedad de Behçet (11).
3. Vasculitis oclusiva o no oclusiva. Se encuentra en más del 90 % de los pacientes. Puede comprometer vasos de todos los calibres, principalmente afecta a las venas. Se ve típicamente en el fondo de ojos como envainamiento blanquecino algodonoso o gliótico, segmentario o difuso, rodeando a las vénulas (periflebitis) o raramente a las arteriolas (periarteritis). La presencia de hemorragias intrarretinales profundas, asociadas a vasculitis en "rama congelada" es característica de la vasculitis oclusiva asociada al Behçet (Figura 3) (11).
4. Vasos fantasmas asociados con atrofia del nervio óptico son visibles en estadios terminales de la enfermedad, evidenciando múltiples ataques recurrentes (Figura 4) (11).



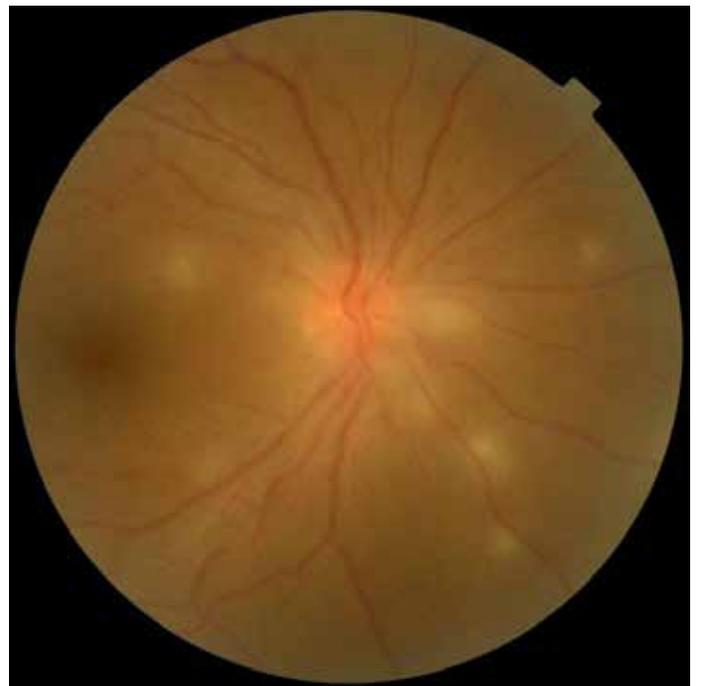
**Figura 2.** Varón, 30 años. Aparición de depósitos prerretinales de células inflamatorias en "collar de perlas" en cuadrantes inferiores de su ojo derecho



**Figura 4.** Varón, 55 años. Cuadro avanzado de la enfermedad ocular, con palidez del disco óptico y presencia de vasos exangües

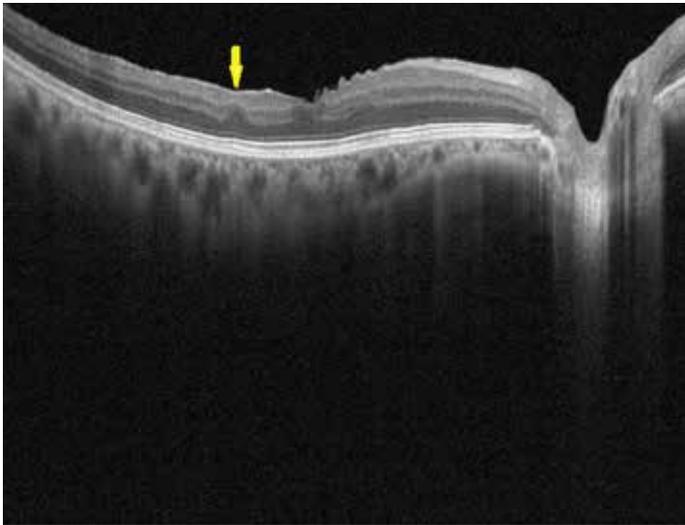


**Figura 3.** Varón, 22 años. Vasculitis oclusiva, con angeítis en rama congelada y hemorragias intrarretinales.



**Figura 5.** Mujer, 34 años. Retinitis multifocal en ojo derecho.

- Retinitis focal, se encuentra en más del 50 % de los ojos, siendo la segunda manifestación más frecuente (1). Se presenta como infiltrados retinales superficiales, variables en número, localización y tamaño (Figura 5). Aparecen durante las recurrencias y desaparecen en pocos días sin tratamiento y sin dejar cicatriz. Sin embargo, llevan a pérdida localizada de la capa de fibras nerviosas con adelgazamiento focal de las capas internas, visible a la OCT (Figura 6). Estos infiltrados retinales transitorios son unos de los signos más sugestivos del Behçet. A veces los focos de retinitis son más grandes y más profundos y pueden confundir con una retinitis infecciosa,



**Figura 6.** Varón, 47 años. Adelgazamiento focal en capas internas de la retina (flecha amarilla) en el lugar donde 7 años atrás se manifestó un foco de retinitis.

principalmente con las virales. Persisten más tiempos que los infiltrados superficiales y dejan cicatriz pigmentada o atrófica luego de la resolución e isquemia retinal severa (Figura 7) (11).

- Compromiso del nervio óptico, tanto clínicamente evidente (edema del disco) como detectado solo en la angiografía con fluoresceína hiperfluorescencia del disco), es una manifestación común en el Behçet. Es importante diferenciar el edema del disco óptico inflamatorio del papiledema debido a hipertensión intracraneana secundaria a tromboflebitis cerebral en el contexto de un neuro-Behçet (11).



**Figura 7.** Varón, 26 años. Áreas de atrofia retinal pigmentada secunlares a un compromiso inflamatorio retinal 5 años antes de la retinografía actual.

### Complicaciones

En la enfermedad de Behçet se pueden observar múltiples complicaciones oculares y, de acuerdo a su presentación o la duración de la dolencia, puede comprometer su pronóstico visual.

### Complicaciones del segmento anterior

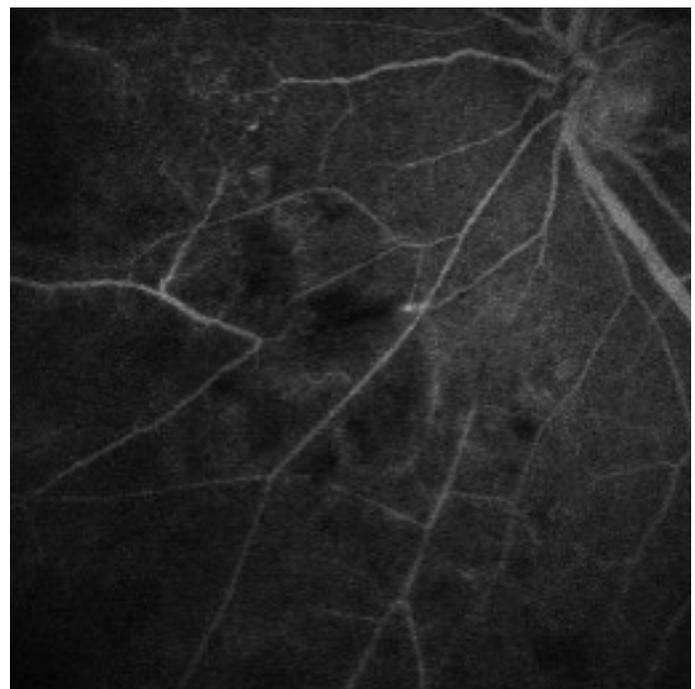
La formación de cataratas es la complicación más frecuente (39 %) (1,11), principalmente de tipo subcapsular (11). Otras complicaciones son sinequias posteriores persistentes, hipertensión ocular y glaucoma secundario (10 a 20 %) (13). La hipertensión ocular puede desarrollarse por bloqueo trabecular de células inflamatorias, sinequias anteriores o posteriores, o inducida por el uso prolongado de corticoides (13).

### Complicaciones del segmento posterior

La más frecuente es el edema macular (20 a 75 %) (figura 8). También puede presentarse oclusión de rama de vena retinal en alrededor del 6 % de los casos (Figura 9). Las oclusiones de vena central de la retina son más raras y las oclusiones de rama de arterial retinal se ven muy poco (1,14).



**Figura 8.** Mujer, 28 años. Tomografía de coherencia óptica. Edema macular en ojo derecho durante episodio activo de la enfermedad.



**Figura 9.** Varón, 51 años. Oclusión de rama venosa nasal inferior en ojo izquierdo.

El desarrollo de neovascularización del iris (1.2%), prepapilar y/o prerretinal (4.3%) debido a isquemia retinal periférica extensa, puede aparecer como complicación de la vasculitis retinal (Figura 10). Como consecuencia de ello, puede originarse hemorragia vítrea (2.3%), desprendimiento de retina regmatógeno o traccional, glaucoma neovascular (0.9%) y en estadios finales, *ptisis bulbi* (1.8%) (1,11).



**Figura 10.** Mujer, 42 años. Neovascularización peridiscal, secundaria a la inflamación crónica e isquemia retinal causada por la enfermedad.

El estadio terminal (13%) se caracteriza por atrofia óptica, vasos fantasmas, atrofia retinal difusa con remodelación de pigmento que da la apariencia de una retinopatía pseudopigmentaria (1,11).

Otras complicaciones descritas comprenden a las sinequias posteriores persistentes (26.1%), la atrofia óptica (23.6%), la degeneración macular (19.4%), el aumento de presión intraocular (13.8%), la membrana epirretinal (17%), el agujero macular (2.6%), el desprendimiento de retina que puede ser traccional, exudativo o regmatógeno (1.4%), la tracción vítreo-macular, la isquemia macular (1).

## DIAGNÓSTICO

Actualmente no existen hallazgos clínicos patognomónicos, ni estudios de laboratorio específicos para la enfermedad de Behçet. Sin embargo, el diagnóstico se basa en la asociación de manifestaciones sistémicas e inflamatorias características (15). Se han desarrollado varios criterios diagnósticos a lo largo de los años, todos tienen en común las 3 características principales (úlceras orales, úlceras genitales y lesión ocular). En el último estudio colaborativo internacional para la revisión de los criterios en enfermedad de Behçet (10), se

evaluaron los criterios incluidos en 1990 por el grupo de estudio internacional y criterios nuevos. Se asignó una puntuación a las diversas manifestaciones, además de las ya conocidas, también se consideró la afectación cutánea, afectación neurológica y alteración vascular (10). El diagnóstico se realiza alcanzando un puntaje mayor a 4 (10) (Tabla 1).

**Tabla 1: Criterios diagnósticos para enfermedad de Behçet. Criterios internacionales revisados (2014) (10)**

Manifestaciones clínicas	Puntaje
Compromiso ocular	2
Úlceras orales recurrentes (<3 episodios en 12 meses)	2
Úlceras genitales	2
Lesiones en piel	1
Manifestaciones neurológicas	1
Manifestaciones vasculares	1
Prueba de patergia positiva*	1*

\*La prueba de patergia es opcional y el sistema de puntuación principal no incluye la prueba de patergia. Sin embargo, cuando se realiza una prueba de patergia, se puede asignar un punto adicional por un resultado positivo.

En este último consenso se determinó con los nuevos criterios, una mejor sensibilidad (98,2%) que el consenso previo de 1990 (15) (78,1%) y una especificidad ligeramente inferior (95,6% frente a 98,4%) sugiriendo una menor de tasa de falsos positivos en el nuevo consenso (10,11,15). Cuando el compromiso ocular se presenta sin manifestaciones sistémicas asociadas, situación que ocurre entre un 10 a 20% de los casos (16), hay una mayor dificultad para realizar el diagnóstico. Sin embargo, las características clínicas de la inflamación intraocular, tras descartar otras etiologías, y la asociación de otros estudios, como el haplotipo HLA B51, pueden ser de utilidad para sostener la sospecha diagnóstica. No obstante, el HLA B51 es poco útil para el diagnóstico por su baja sensibilidad y especificidad. Su aporte es orientativo, dada la mayor probabilidad de desarrollo de uveítis en los pacientes con enfermedad de Behçet positivos para este haplotipo (17).

La patergia es la hiperreactividad inespecífica de la piel después de un traumatismo menor y es una característica única de la enfermedad de Behçet (18). La prueba de patergia, utilizada desde hace años, consiste en la punción intradérmica de la piel con una aguja de calibre 20 o más pequeña, colocándola 5 mm oblicuamente en la cara flexora del antebrazo del paciente, se realiza en condiciones estériles y sin inyectar suero fisiológico. Se considera positivo cuando se forma una pequeña pápula o pústula eritematosa indurada en 48 horas. Sin embargo, la prevalencia de un resultado positivo puede variar de acuerdo a la localización anatómica donde se realiza y a la ubicación geográfica (18).

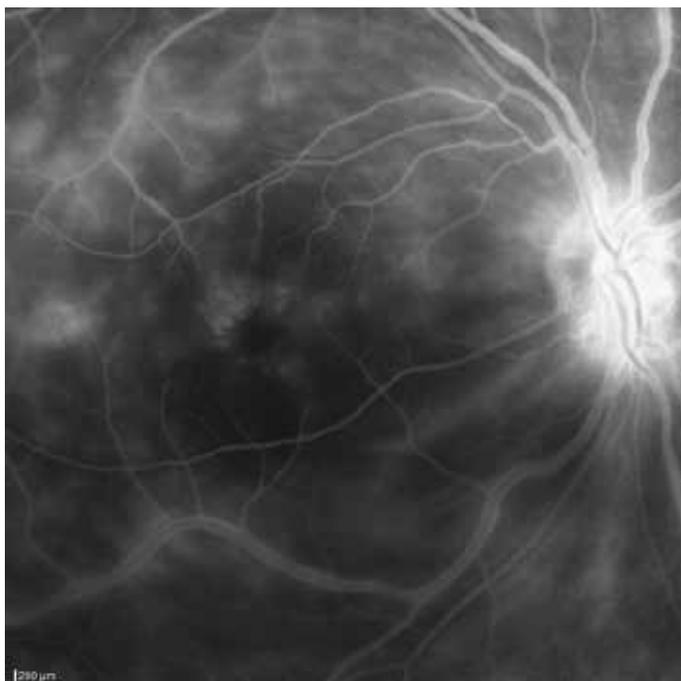
De las pruebas sanguíneas, el hemograma completo a menudo muestra anemia moderada y neutrofilia en aproximadamente el 15% de los pacientes (19). Los marcadores inflamatorios inespecíficos (velocidad de sedimentación globular, proteí-

na C reactiva) suelen estar elevados en la fase aguda de la enfermedad, pero pueden ser bastante normales en presencia de úlceras orales, compromiso ocular o compromiso neurológico activo. Se han descrito algunas anomalías de la hemostasia, incluida la mutación de protrombina, mutación del factor V Leiden, deficiencia de proteína C o S, e hiperhomocisteinemia (19). Las elevaciones de apolipoproteína B, anticuerpos anticardiolipina, agregación de eritrocitos y factores V y VIII se correlacionan con vasculitis retiniana oclusiva (11).

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Los avances en los estudios de imágenes, han permitido un mayor conocimiento en la evolución y progresión de la enfermedad, como también en la respuesta al tratamiento. La tomografía de coherencia óptica (OCT), es un estudio no invasivo que permite evaluar alteraciones del polo posterior, proporcionando imágenes de corte transversal de alta resolución de la retina y medición cuantitativa del grosor de la retina (3). Identifica diferentes patrones de edema macular, alteraciones de la interface vitreoretinal, ambas complicaciones que generan una peor calidad visual. En los casos de enfermedad de Behçet es de gran utilidad en el diagnóstico de las complicaciones maculares, debido a que permite evaluar el compromiso estructural y es de gran ayuda en el seguimiento (3).

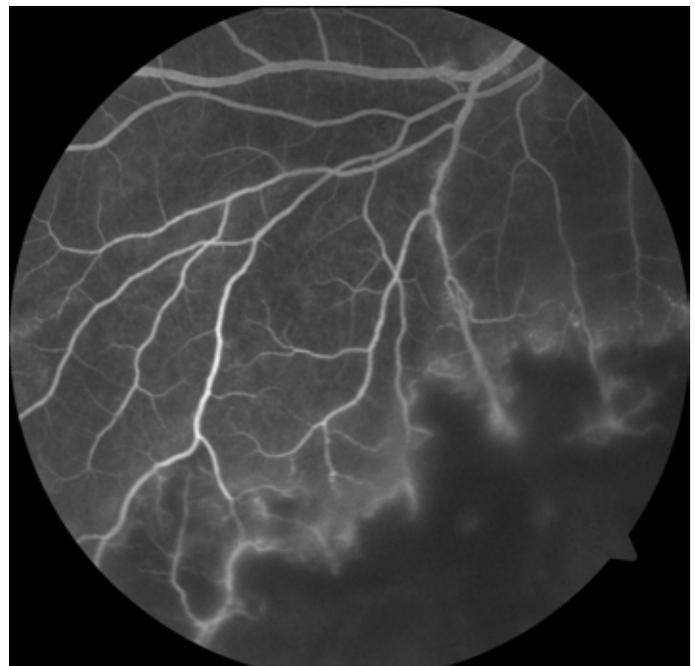
La angiografía con fluoresceína, muestra la extensión de la afectación vascular, con signos de tortuosidad venosa retinal, tinción de la pared de los vasos por vasculitis, y tinción del nervio óptico, y también áreas de hipofluorescencia en las zonas de oclusión vascular (3,20) (Figuras 11-13). En



**Figura 11.** Angiografía con fluoresceína de la paciente de la figura 8. Se puede observar la papilitis, la tinción de la pared vascular asociada a la difusión paravasculare de colorante, y el patrón petaloide del edema macular quístico.



**Figura 12.** Mujer, 30 años. Angiografía con fluoresceína de la periferia media nasal de la retina del ojo derecho. Se puede observar el desarrollo de un "patrón en helecho", originado en una filtración difusa de la red capilar retinal.



**Figura 13.** Angiografía con fluoresceína del paciente de la figura 3. Se puede observar la isquemia extensa de la retina inferior, en el lugar donde se visualiza la vasculitis en la imagen previa.

estos casos la angiografía con fluoresceína aporta en el diagnóstico, pronóstico visual y permite evaluar la respuesta al tratamiento (3,20).

La autofluorescencia del fondo de ojo (FAF), es un estudio que permite la detección de emisión de luz, de baja intensidad, producida por fluoróforos (principalmente lipofuscina) presentes en las células del epitelio pigmentario de la re-

tina (EPR) (capa externa de la retina), tras la excitación con una luz de cierta longitud de onda. La hiperautofluorescencia sugiere la presencia excesiva de lipofuscina en la capa del EPR, y es un indicador de disfunción de estas células. En la FAF de la enfermedad de Behçet, se pueden observar alteraciones periféricas, manchas hiper o hipoautofluorescentes multifocales, y lesiones hipoautofluorescentes a lo largo de los vasos retinianos, alteraciones del EPR inducidas por la vasculitis retiniana activa (3,21). LA FAF aporta en el diagnóstico (21). Sin embargo, por su imposibilidad de identificar el compromiso inflamatorio en las capas internas de la retina, localización que determina primariamente el pronóstico visual de este cuadro, no ha mostrado ser de utilidad para monitorear la uveítis asociada a esta enfermedad sistémica (3).

Finalmente, el diagnóstico de enfermedad de Behçet basado en los criterios clínicos, requiere la exclusión de otras patologías con similares características que pueden ser patologías infecciosas, no infecciosas y síndromes de enmascaramiento. En aquellos casos de uveítis anterior aguda es importante el diagnóstico diferencial con la asociada a HLA B27 positivo (11). Enfermedades infecciosas como la sífilis, tuberculosis, brucelosis, endoftalmitis endógena, posquirúrgica o postraumática se deben excluir en un paciente que presente iridociclitis o panuveítis con hipopion. Un linfoma intraocular primario, o una leucemia aguda pueden enmascarar el "hipopion frío" de capas lisas de la enfermedad de Behçet (22). Puede ser además un diagnóstico diferencial de las causas de uveítis intermedias, tales como la escleritis múltiple, la sarcoidosis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la nefritis tubulointersticial, la sífilis, la tuberculosis, la enfermedad por arañazo de gato, y la brucelosis (22). En los casos con presencia de vasculitis retinal oclusiva, debe incluirse como diagnóstico diferencial la tuberculosis, la sífilis, la escleritis múltiple, la enfermedad de Crohn, el lupus eritematoso sistémico, la vasculitis retinal idiopática asociada a aneurismas y neurorretinitis, la vasculitis hemorrágica aguda, la poliarteritis nodosa, la granulomatosis con poliangiitis y el síndrome de Susac (22,23). Mas del 50 % de los pacientes con enfermedad de Behçet manifiestan infiltrados retinales/retinitis necrotizante. Por ello, debe realizarse diagnóstico diferencial con cuadros de origen fundamentalmente infeccioso, tales como la toxoplasmosis ocular, la sífilis, la retinitis virales, la enfermedad por arañazo de gato, las infecciones fúngicas, las rickettsiosis, y cuadros de enmascaramiento como el linfoma intraocular primario (22).

## TRATAMIENTO

Dado que la enfermedad de Behçet es una vasculitis multisistémica, requiere un abordaje interdisciplinario para su tratamiento; que deberá ser individualizado para cada caso, dependiendo de los órganos afectados y la severidad del cuadro.

Si bien la afectación de piel, mucosas y articulaciones compromete la calidad de vida de los pacientes, no suele generar

una alteración permanente de dichas estructuras, no así el compromiso ocular, nervioso, vascular y gastrointestinal que podrían generar un daño anatómico y funcional severo, y en muchos casos, irreversible. Por lo tanto, el tratamiento debe ser instaurado tan pronto se haga el diagnóstico de la enfermedad, para controlar la inflamación y prevenir las recurrencias de la misma (11,24).

La Liga Europea de Reumatología (EULAR) desarrolló una serie de lineamientos para el tratamiento de la enfermedad de Behçet en el año 2008 con la colaboración de numerosos especialistas de distintas partes del mundo. Dado el advenimiento de las drogas biológicas y su uso en aumento en esta enfermedad, se realizó una actualización de los mismos en el año 2018.

La recomendación para el compromiso ocular de la enfermedad, propone que en aquellos casos de inflamación del segmento posterior, se utilicen corticoides sistémicos, por su efecto antiinflamatorio inmediato, en combinación a inmunosupresores como azatioprina, ciclosporina, interferón o anticuerpos monoclonales anti TNF alfa por su acción a largo plazo y como ahorradores de esteroides para evitar sus efectos adversos. En casos severos, que amenacen la visión, recomienda el uso de infliximab o Interferón alfa en conjunto con corticoides en dosis altas. En recurrencias unilaterales o cuadros de edema macular cistoideo, se puede recurrir al uso de esteroides intravítreos o periorbitales como adyuvantes del tratamiento sistémico. Para casos de uveítis anterior aislada, se recomienda el uso de corticoides tópicos como único tratamiento. Se debe considerar la adición de azatioprina oral en hombres jóvenes que tienen riesgo de tener cuadros severos y compromiso del segmento posterior en el curso de la enfermedad (24).

Los esteroides sistémicos no deben utilizarse como único tratamiento. Pueden administrarse en pulsos endovenosos para casos severos de retinitis macular, vasculitis oclusiva o neuropatía óptica, que consisten en 1 g de metilprednisolona por 3 días consecutivos, seguidos de prednisona vía oral.

Esta última se administra en dosis de 1 mg/kg/día por 2-4 semanas, con descenso progresivo del 10 % cada 1-2 semanas, hasta lograr una dosis de mantenimiento de 5-7,5 mg/día y de ser posible su discontinuación (25).

El tratamiento inmunosupresor temprano, ha demostrado mejorar el pronóstico visual y disminuir las recurrencias de la enfermedad, por lo que representa una indicación absoluta en casos de compromiso del segmento posterior (11,25).

Los inmunosupresores convencionales se han utilizado en el tratamiento de la uveítis asociada a la enfermedad de Behçet, incluyendo antimetabolitos (azatioprina, metotrexato, mofetil micofenolato), inhibidores de calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) y agentes alquilantes (clorambucilo y ciclofosfamida). De estos, solo la azatioprina y la ciclosporina han demostrado efectividad en preservar la

agudeza visual y evitar recurrencias, en ensayos clínicos controlados y randomizados (25).

La azatioprina es comúnmente utilizada como primera línea de tratamiento inmunosupresor. Se utiliza en dosis de 2,5-3 mg/kg/día y requiere 2-3 meses para lograr el efecto inmunosupresor deseado. Ha demostrado reducir la incidencia, frecuencia y severidad de la enfermedad ocular. Se asocia a trastornos gastrointestinales, toxicidad hematológica y hepática, por lo que se requieren controles de laboratorio mensuales durante su uso (6,11,25).

La ciclosporina se administra vía oral en dosis de 2-5 mg/kg/día. Al igual que la azatioprina, reduce la severidad de los ataques y las recurrencias a nivel ocular y sistémico. Debido a su potencial neurotoxicidad, la ciclosporina se halla contraindicada en el compromiso neurológico de la enfermedad de Behçet. De hecho, su uso se ha asociado a un riesgo incrementado de neuro-Behçet parenquimatoso. Requiere control de laboratorio mensual que incluya hemograma, función renal y hepática ya que se asocia a nefrotoxicidad, hipertensión, tumores, hiperplasia gingival y trastornos linfoproliferativos. Actualmente, su uso como inmunosupresor de primera línea ha disminuido en favor de los agentes biológicos (6,11,25).

Actualmente los agentes biológicos, en especial los agentes anti-TNF alfa e IFN alfa, son el tratamiento de elección debido a su eficacia en el control de la enfermedad y su buena tolerancia (11,26). Este grupo de fármacos incluye además a los inhibidores de IL 6 (tocilizumab), IL 1 (anakinra, canakinumab y gevokizumab), e IL 17 (secukinumab) (24-27). Antes de su uso, es imperativo descartar infecciones latentes como tuberculosis, sífilis y hepatitis, mediante pruebas de laboratorio e imágenes de tórax, y una evaluación clínica completa.

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa son anticuerpos monoclonales que bloquean el receptor de TNF alfa, potente citoquina proinflamatoria sintetizada por linfocitos Th1, que se halla aumentada en el plasma de pacientes con cuadros agudos de la enfermedad (6,11,25).

Tanto el infliximab como el adalimumab han mostrado buen control de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad y de la inflamación intraocular. Sin embargo, un estudio comparativo observacional entre ambas drogas, en uveítis secundaria a enfermedad de Behçet refractaria a tratamiento convencional, demostró que el uso de adalimumab se asoció a mejor agudeza visual y una mayor tasa de retención al año de seguimiento. No obstante, en caso de haber ineficacia o intolerancia a uno de ellos es posible hacer un *switch* entre ambos (24,25,28).

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se administra en forma endovenosa en dosis de 3-5 mg/kg en cada infusión en las semanas 0, 2, 6 y luego se repite la aplicación cada 8 semanas, pudiendo acortar el intervalo entre dosis, a 6 semanas si la severidad del cuadro lo requiere.

Los efectos adversos asociados a su uso, incluyen reactivación de infecciones latentes, neuritis óptica, agravamiento de esclerosis múltiple, reacciones anafilácticas y pérdida de su eficacia por la formación de auto anticuerpos (11). Keino y col. evaluaron la eficacia del infliximab en 16 pacientes con afectación ocular por enfermedad de Behçet y demostró que el mismo es seguro y eficaz en el control de la inflamación, logrando a los 5 años de seguimiento una mejoría en la agudeza visual inicial, y una reducción de la filtración en la angiografía con fluoresceína, principalmente en aquellos pacientes que inician el tratamiento en los primeros 18 meses de la enfermedad (29).

En la cuarta parte de los pacientes de esta última serie —los cuales iniciaron el tratamiento en los primeros 18 meses de la enfermedad—, luego de haber logrado la remisión de la inflamación intraocular en un periodo de 41-124 meses, se suspendió con éxito el tratamiento con infliximab. Los mismos mantuvieron una agudeza visual estable sin recurrencias en 56 meses de seguimiento posteriores a la suspensión del fármaco (29). A pesar de esto, se requieren más estudios prospectivos y a largo plazo, para determinar por cuánto tiempo se debe mantener la terapia inmunosupresora con infliximab (25,29,30).

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se administra en forma subcutánea en dosis de 40 mg cada 1-2 semanas (11). Dada su forma de administración, se ha observado mejor adherencia al tratamiento con adalimumab, en comparación al infliximab (28). La eficacia y seguridad de este agente biológico para el tratamiento de las uveítis intermedias, posteriores o panuveítis fue demostrada en los ensayos clínicos VISUAL I y II, para cuadros activos e inactivos, respectivamente (31,32). Se ha descrito la optimización del mismo, mediante el aumento progresivo del intervalo entre dosis hasta seis semanas y posteriormente, su interrupción, en aquellos pacientes con Behçet ocular que, luego de recibir adalimumab por un año y controlar la inflamación, no tuvieron recurrencias de la misma por 3-6 meses (33). Los efectos adversos son similares a los del infliximab con menor riesgo de reacciones alérgicas o el desarrollo de autoanticuerpos por ser humanizado (11).

Durante los últimos años, se han publicado estudios retrospectivos que muestran resultados alentadores en cuanto a la seguridad y eficacia del IFN $\alpha$ -2a en el tratamiento de las uveítis refractarias asociadas a la enfermedad de Behçet. Su acción inmunomoduladora, se basa en que aumenta la expresión del antígeno HLA de clase I en células linfoides T y NK, promueve una respuesta de tipo Th1 e induce células Treg. Estimula la expresión del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra), un inhibidor específico de IL-1 (9,25,34).

Se han desarrollado una variedad de regímenes terapéuticos utilizando diferentes estrategias y dosis de IFN $\alpha$ -2<sup>a</sup>, pero aún no existe consenso sobre la dosis ideal y la duración del tratamiento para la uveítis asociada a enfermedad de Behçet (25, 34).

Yalçındag y col. compararon la eficacia de infliximab e interferón alfa 2 en 53 pacientes con enfermedad ocular, y observaron que ambas drogas son efectivas en el control de la inflamación intraocular, manifestaciones extraoculares y en la prevención de recurrencias de la enfermedad. Si bien no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos en cuanto a la agudeza visual final, inflamación en segmento anterior y posterior, filtración en la angiografía con fluoresceína y mejoría del edema macular cistoideo, la aparición de efectos adversos fue más frecuente en el grupo tratado con interferón; incluyendo pérdida de peso, depresión, leucopenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos, diarrea y cuadro gripal. A pesar de ser más frecuentes, fueron dosis dependientes, reversibles y en los primeros días del tratamiento, por lo que no impedirían el uso de interferón para el tratamiento de la enfermedad de Behçet, particularmente en aquellos pacientes con cuadros severos, resistentes a otras drogas biológicas (34).

Existen reportes que demostraron que los agentes anti-IL-6 como el tocilizumab, serían eficaces en el tratamiento de inflamación ocular en pacientes con uveítis no infecciosa refractaria a otros inmunosupresores y/o con edema macular cistoideo. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado, que se une tanto a los receptores de IL 6 solubles, como a los unidos a membrana (35).

La interleucina-6 es una citocina proinflamatoria que demostró tener un rol importante en el desarrollo de las uveítis no infecciosas, tanto en estudios clínicos como experimentales. Interviene en la diferenciación de LT CD4 a un perfil Th17, e inhibe la diferenciación de células T reguladoras (35).

En el estudio prospectivo STOP-Uveítis, el tocilizumab endovenoso se halló seguro y efectivo en pacientes con uveítis no anterior no infecciosa vírgenes de tratamiento o tratados previamente. De los 37 pacientes, mayormente con uveítis idiopáticas, 1 tuvo uveítis asociada a enfermedad de Behçet (36).

El grupo de Ilknur Tugal-Tutkun publicó una serie de cinco pacientes con uveítis resistente a IFN y anti TNF, que recibieron una infusión mensual de 8 mg/kg de tocilizumab durante 5-19 meses (35).

Durante el tratamiento, se logró controlar la inflamación intraocular sin aparición de reagudizaciones, mejoró la filtración en la angiografía con fluoresceína y en dos pacientes que presentaban edema macular, el mismo resolvió luego de la primera infusión (35).

Atienza-Mateo y col. en un estudio multicéntrico retrospectivo, estudiaron el uso de tocilizumab endovenoso (8 mg/kg mensual) o subcutáneo (162 mg/semana) en 11 pacientes con uveítis asociada a enfermedad de Behçet refractarios a tratamiento inmunosupresor convencional y biológico. Entre los biológicos usados por los pacientes de esta serie, se incluyen adalimumab (8 pacientes), infliximab (4 pacientes), golimumab (3 pacientes), y etanercept y canakinumab 1 paciente cada uno. Ocho pacientes lograron remisión completa. A los

9.5 meses de tratamiento promedio, todos los pacientes experimentaron una mejoría de su agudeza visual. En cambio, la medicación fue efectiva en las manifestaciones extraoculares en solo 3 pacientes (37).

El tocilizumab puede asociarse a efectos adversos como infecciones, alteraciones gastrointestinales, alteración del perfil lipídico, aumento de los niveles de transaminasas hepáticas, citopenias y reacciones a la infusión (35).

Akiyama y col. publicaron una revisión sistémica que analizó los resultados arrojados por 20 artículos y 47 pacientes con enfermedad de Behçet tratados con tocilizumab. Lograron mejoría clínica de la afectación ocular, neurológica y vascular, no así de las manifestaciones articulares, gastrointestinales y mucocutáneas. Incluso, hubo empeoramiento de úlceras orales y genitales en algunos casos. Casi todos los pacientes con compromiso ocular, neurológico y vascular pudieron disminuir la dosis de corticoides que estaban recibiendo, y en la mitad de los casos lograron la suspensión de los mismos. Además de la eficacia en el control de la inflamación, se observó buena tolerancia al tocilizumab (38).

Estos resultados, sugieren que el tocilizumab podría ser una opción terapéutica eficaz y segura en pacientes con uveítis asociada a enfermedad de Behçet.

La IL 1 es otra citoquina proinflamatoria que se encuentra aumentada en trastornos de naturaleza autoinmune y también en la enfermedad de Behçet. Los fármacos que interfieren en su función, incluyen el gevokizumab y canakinumab que son anticuerpos monoclonales humanizados y el anakinra que es un recombinante del antagonista del receptor de IL 1.

Si bien existen reportes de pacientes tratados con dichos fármacos, aún se requiere más experiencia en uveítis asociada a la enfermedad de Behçet (25-27).

## CONCLUSIONES

La enfermedad de Behçet sigue siendo un gran desafío tanto desde el aspecto diagnóstico como del terapéutico. Dada la ausencia de biomarcadores efectivos que se asocien específicamente con esta enfermedad, debemos aún apoyarnos en los hallazgos clínicos para su diagnóstico (10). No obstante, el compromiso ocular, debido a la aparición de nuevos métodos de imágenes, puede evaluarse con mayor resolución, permitiendo obtener una mayor idea de los resultados de su manejo terapéutico (3). Mas allá de esto, no debemos olvidarnos de la importancia de un manejo multidisciplinario de una entidad sistémica, que puede comprometer diversas estructuras de la economía, generando alteración de la calidad de vida y, en baja frecuencia, un riesgo de mortalidad (6).

El desarrollo de nuevas medicaciones, como los diferentes tipos de agentes biológicos, han contribuido a mejorar los resultados

de una enfermedad que condenaba rápida y frecuentemente a la ceguera a los pacientes afectados. Sin embargo, aún hay casos que persisten sin lograr éxito terapéutico. El mayor conocimiento de la inmunopatogénesis de la enfermedad, la

mejor calibración del papel de las drogas existentes, y el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas permitirán en el futuro extender los límites de la proporción de pacientes beneficiados con el manejo terapéutico de esta entidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Tugal-Tutkun I, et al. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138(3):373-80.
- Baixauli J, et al. Enfermedad de Behçet: estudio retrospectivo. *Ann Med Int*, 2001;8(8):405-410.
- Tugal-Tutkun I et al. Review for Diagnostics of the Year: Multimodal Imaging in Behcet Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25(1):7-19.
- Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF. The immunogenetics of Behcet's disease: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015;64:137-48.
- Ortiz Valencia CG, González Guajardo DA. Enfermedad de Behçet: Reporte de 2 casos. *Rev Mex Oftalmol* 2015;90(3):137-145.
- Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv Ophthalmol*, 2005. 50(4):297-350.
- Tong B, et al. Immunopathogenesis of Behcet's Disease. *Front Immunol* 2019;10:665.
- Talaat RM, et al. Polymorphisms of interleukin 6 and interleukin 10 in Egyptian people with Behcet's disease. *Immunobiology* 2014;219(8): 573-82.
- Deuter CM, et al. Behcet's disease: ocular effects and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(1):111-36.
- Davatchi F, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(1):57-65.
- Ksiai I, et al. Eye and Behcet's disease. *J Fr Ophtalmol* 2019;42(4): e133-e146.
- Cunningham ET Jr, et al. Behcet Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2017; 25(1):2-6.
- Belkhadir K, et al. [Uveitic glaucoma in Behcet's disease: When everything gets complicated]. *J Fr Ophtalmol* 2020;43(7): 635-641.
- Yahia SB, et al. Branch retinal artery occlusion associated with Behcet disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19(4): 293-5.
- Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet* 1990;335(8697):1078-80.
- Saadoun D, et al. [Ocular manifestations of Behcet's disease]. *Rev Med Interne* 2010;31(8):545-50.
- Horie Y, et al. HLA-B51 Carriers are Susceptible to Ocular Symptoms of Behcet Disease and the Association between the Two Becomes Stronger towards the East along the Silk Road: A Literature Survey. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25(1):37-40.
- Ozdemir M, et al. Pathergy reaction in different body areas in Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(1):85-7.
- Probst K, Fijnheer R, Rothova A. Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behcet's disease. *Am J Ophthalmol* 2004;137(5): 850-7.
- Zeghidi H, Saadoun D, Bodaghi B. [Ocular manifestations in Behcet's disease]. *Rev Med Interne* 2014;35(2):97-102.
- Mesquida M, et al. Use of ultra-wide-field retinal imaging in the management of active Behcet retinal vasculitis. *Retina* 2014;34(10):2121-7.
- Tugal-Tutkun I, Gupta V, Cunningham ET. Differential diagnosis of behcet uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21(5):337-50.
- Greco A, et al. Susac's syndrome--pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev* 2014;13(8):814-21.
- Hatemi G, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018;77(6):808-818.
- Zierhut, M, et al. Therapy of ocular Behcet disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2014;22(1):64-76.
- McNally TW, et al. An update on the use of biologic therapies in the management of uveitis in Behcet's disease: a comprehensive review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):130.
- Uke P, Gorodkin R, Beare N. Biologic therapy for Behcet's uveitis: a systematic review. *Br J Ophthalmol* 2020;104(8):1045-1051.
- Atienza-Mateo B, et al. Comparative Study of Infliximab Versus Adalimumab in Refractory Uveitis due to Behcet's Disease: National Multicenter Study of 177 Cases. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(12):2081-2089.
- Keino H, et al. Long-term efficacy of early infliximab-induced remission for refractory uveoretinitis associated with Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 2020; Sep 24;bjophthalmol-2020-316892. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316892.
- Keino H, et al. Efficacy of Infliximab for Early Remission Induction in Refractory Uveoretinitis Associated with Behcet Disease: A 2-year Follow-up Study. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25(1):46-51.
- Jaffe GJ, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med* 2016;375(10):932-43.
- Nguyen QD, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10050):1183-92.
- Martin-Varillas JL, et al. Successful Optimization of Adalimumab Therapy in Refractory Uveitis Due to Behcet's Disease. *Ophthalmology*, 2018;125(9):1444-1451.
- Yalcindag N, Kose HC. Comparison of the Treatment Results for Behcet Uveitis in Patients Treated with Infliximab and Interferon. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28(2):305-314.
- Eser Ozturk H, Oray M, Tugal-Tutkun I. Tocilizumab for the Treatment of Behcet Uveitis that Failed Interferon Alpha and Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26(7):1005-1014.
- Sepah YJ, et al. Primary (Month-6) Outcomes of the STOP-Uveitis Study: Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Noninfectious Uveitis. *Am J Ophthalmol* 2017;183:71-80.
- Atienza-Mateo B, et al. Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behcet's disease: multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(5):856-864.
- Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Effectiveness of tocilizumab in Behcet's disease: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50(4):797-804.

**Inmunosupresores: lo que hoy necesitamos saber**

Naturaleza: Artículo de revisión.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Enfermedades reumatológicas.

Recibido 07/09/2021

Aceptado 11/10/2021

# Micofenolato mofetil, desde la inmunidad celular a la terapia dirigida en enfermedades autoinmunes

*Mycophenolate mofetil from cellular immunity to targeted therapy in autoimmune diseases*

Paula M. Corbalán, Ana L. Barbaglia

Hospital Ángel C. Padilla  
San Miguel de Tucumán.  
Tucumán, Argentina  
paucorbalan22@gmail.com  
analuciabarbaglia@gmail.com**Resumen**

Micofenolato mofetil se ha instalado en los últimos años como una herramienta terapéutica útil para el tratamiento de diversas enfermedades inmunomediadas más allá del área de trasplante de órgano sólido. Debido a su eficacia terapéutica y buen perfil de seguridad, micofenolato mofetil ha desplazado a fármacos tales como ciclofosfamida y azatioprina en ciertas indicaciones. En este artículo revisamos su perfil farmacológico y la evidencia disponible de sus principales indicaciones en reumatología.

**Palabras claves:** micofenolato mofetil, ácido micofenólico, enfermedades autoinmunes.

**Abstract**

*Mycophenolate mofetil has been installed in recent years as a useful therapeutic tool for the treatment of several immune-mediated diseases beyond the area of solid organ transplantation. Because of its therapeutic efficacy and good safety profile, MMF has displaced drugs such as cyclophosphamide and azathioprine in certain indications. In this article we review the pharmacological profile and the available evidence for its main indications in rheumatology.*

**Keywords:** *mycophenolate mofetil, mycophenolic acid, autoimmune diseases.*

Conflicto de intereses:  
Las autoras manifiestan no poseer  
conflicto de intereses

**CORRESPONDENCIA:**

**Dra. Paula M. Corbalán**  
Salta 742 piso 5, depto. "E"  
4000 San Miguel de Tucumán  
Tucumán, Argentina  
Correo:  
paucorbalan22@gmail.com

**INTRODUCCIÓN**

El ácido micofenólico (AMF) fue aislado por primera vez en 1893 a partir de un hongo, el *Penicillium brevicompactum*. Inicialmente usado para tratar el ántrax, fue testeado por su actividad antimicrobiana y antitumoral. Su uso como agente inmunosupresor inició más tarde cuando en 1975 Jones y col. reportaron el tratamiento exitoso de pacientes con psoriasis con AMF en dosis de 9600 mg/día y 4800 mg/día, para pacientes internados y ambulatorios respectivamente. La administración de estas altas dosis diarias, probablemente requeridas por la corta vida media del compuesto, resultaron en frecuentes efectos adversos especialmente afectando al tracto gastrointestinal. Debido a problemas de farmacocinética y pobre tolerancia su uso fue limitado (1). Es así como, a principios de los 90, micofenolato mofetil (MMF) fue desarrollado a partir de la esterificación del AMF lo que permitió una me-

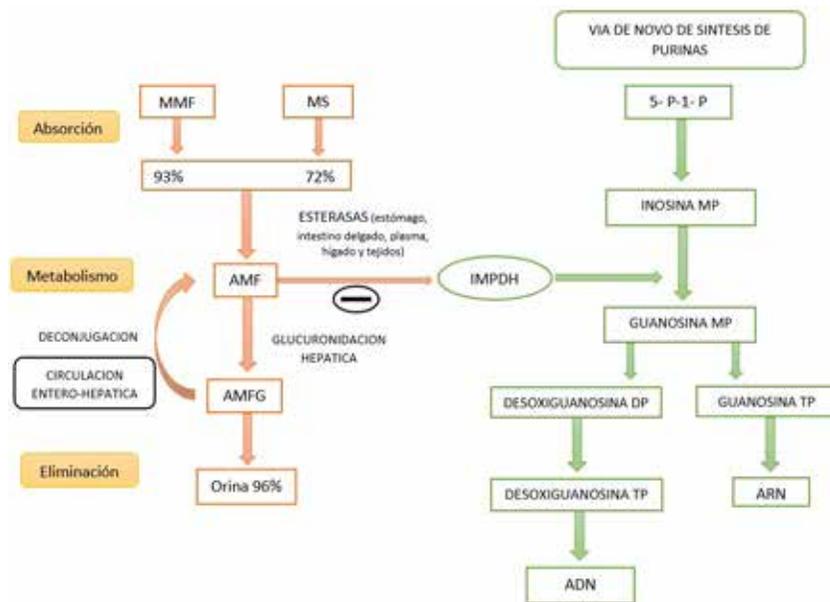
yor absorción en el tracto gastrointestinal (2). La mejor biodisponibilidad y sus niveles séricos más consistentes, en comparación con el AMF, estuvieron asociados con una rápida aceptación en trasplante de órganos como una alternativa a azatioprina (AZA) y en 1995 fue aprobado por la FDA para tal indicación (1,3). En la práctica clínica, MMF ha mostrado buena tolerancia oral y buen perfil de seguridad. Los principales eventos adversos son náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, aumento de la incidencia de infecciones y leucopenia (2).

Actualmente, esta droga es rutinariamente usada en trasplante y, debido a sus efectos adversos relativamente menores es empleada, además, en una variedad de condiciones clínicas y experimentales en las cuales los mecanismos inmunes asumen un rol patológico (4).



## FARMACOCINÉTICA

El MMF es una prodroga del AMF. Se absorbe casi en su totalidad en el intestino delgado y es desesterificado por esterasas plasmáticas para formar AMF, el cual se une a proteínas en un 98 % y solo pequeñas cantidades ingresan a la célula. Una gran proporción de AMF es metabolizado en el hígado a glucurónido fenólico el cual es eliminado por vía renal y un porcentaje menor ingresa a la circulación enterohepática donde se realiza la deconjugación regresando así a la forma de metabolito activo (Figura 1). En pacientes con enfermedad renal severa, con clearance de creatinina menor a 30 ml/min, las concentraciones de AMF pueden duplicarse, lo cual puede requerir ajuste de la dosificación (1,3).



**Figura 1.** Farmacocinética y mecanismo de acción de micofenolato mofetil y micofenolato sódico. MMF: micofenolato mofetil; MS: micofenolato sódico; AMF: ácido micofenólico; GAMF: glucurónido del ácido micofenólico; IMPDH: inosinamonofofato deshidrogenasa; 5-P-1-P: 5-fosforribosil-1-pirofofato; MP: monofosfato; DP: difosfato; TP: trifosfato

Micofenolato sódico (MS) es otra prodroga del AMF. La principal diferencia con MMF es que, el primero, tiene una tasa de absorción más lenta, lo cual resulta en una vida media más larga y una alta permanencia de las concentraciones en plasma entre dosis (3).

Las concentraciones plasmáticas de AMF pueden variar ampliamente entre individuos. La variación interindividual de la concentración de la droga en plasma, y el efecto de la función renal alterada sobre la misma, han impulsado a investigar los beneficios de dosar los niveles plasmáticos de la droga para guiar regímenes de dosificación sobre todo en pacientes con nefritis lúpica (3).

## MECANISMO DE ACCIÓN

El AMF actúa inhibiendo reversiblemente la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMFDH), un paso crítico

en la síntesis de novo de purinas usada preferencialmente durante la proliferación y activación linfocitaria (4). La inhibición de IMFDH lleva a la depleción de nucleótidos de guanosina, incremento de los nucleótidos de adenosina, con la consecuente inhibición de la síntesis de ADN y la proliferación celular (Figura 1). Los linfocitos dependen exclusivamente de la vía de novo de las purinas para generar nucleótidos de guanosina convirtiéndose en un blanco relativamente específico del AMF. El AMF muestra un efecto antiproliferativo en linfocitos T y B, reduciendo la producción de anticuerpos y disminuyendo la expresión de moléculas de adhesión (2,5). En su mecanismo de acción se han planteado además efectos epigenéticos que tendrían un rol fundamental en su acción terapéutica. Este mecanismo se ha estudiado

sobre todo en células TCD4 + de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en donde se han observado estados anormales de hipometilación del ADN e hipoacetilación de las histonas H3 y H4. Estas modificaciones podrían alterar la regulación de la expresión de genes con la consecuente producción de moléculas asociadas a autoinmunidad tales como CD70, CD11a y CD40L contribuyendo a la autorreactividad de células T y pérdida de la tolerancia inmunológica. CD40L (ligando de CD40) es una molécula de superficie de linfocitos activados que se encuentra sobreexpresada en pacientes con LES. Su principal función es mediar la coestimulación T-B regulando así la activación de linfocitos B. El AMF revierte el estado anormal de hipoacetilación de histonas y suprime la expresión de CD40L, reduciendo así la activación de linfocitos B y la producción de autoanticuerpos (6).

Otro mecanismo estudiado en pacientes con LES es la disregulación de la producción de interferón tipo I (IFN I) en las células dendríticas plasmocitoides (CDp). La síntesis de IFN I depende de la fosforilación y la translocación nuclear del factor regulador del IFN 7 (FRI7). IFN I rápidamente gatilla la activación de células dendríticas mieloides (CDm) lo que conduce a la diferenciación de células T CD4 + y CD8 + en autorreactivas. AMF inhibe la producción de IFN I bloqueando la translocación nuclear de FRI7 (7).

El transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) es un factor de transcripción codificado por genes de la familia STAT. Es un regulador crítico de numerosos procesos celulares incluyendo vías que conducen a la proliferación, diferenciación, migración celular, inflamación y apoptosis. Es de importancia en la diferenciación de células TCD4 + en TH17, T reguladoras, para el desarrollo de células B de memoria y para la respuesta de anticuerpos dependiente de células T. En pacientes con LES los niveles de STAT3 están aumentados y se correlacionan con un incremento en las células TH17, daño de órgano y actividad de la enfermedad. MMF bloquea la vía de STAT3 con la consecuente reducción de la respuesta TH17 y de la ex-

presión de IL17F. Los pacientes con LES tratados con MMF tienen una significativa disminución en el número total de células B de transición, plasmablastos, células T, específicamente TCD4 + y Th17 (8). MMF tiene además efectos antifibróticos. Al igual que los linfocitos, los fibroblastos dependen también de la vía de novo de síntesis de purinas para su desarrollo. La depleción de nucleótidos de guanina durante el tratamiento con MMF produce disfunción del citoesqueleto de fibroblastos dañando su capacidad migratoria y proliferativa. También se evidenciaron efectos antiproliferativos en células mesangiales, células de músculo liso vascular y disminución de la síntesis de proteínas de la matriz extracelular como fibronectina y colágeno tipo I al disminuir los niveles de factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) (9, 10). En biopsias transbronquiales de pacientes receptores de trasplante pulmonar, MMF a bajas dosis inhibió la proliferación de fibroblastos en hasta un 50 % (11). En modelos animales de fibrosis renal, ratas sometidas a nefrectomía parcial fueron tratadas con MMF. En el riñón remanente se evidenció disminución de la infiltración intersticial por miofibroblastos, del depósito de colágeno tipo III y disminución de la proliferación de células tubulares, previniendo así la injuria renal (12). En modelos animales de esclerodermia (ratones tratados con bleomicina) el tratamiento con MMF tuvo efectos antifibróticos reduciendo la infiltración leucocitaria, el engrosamiento cutáneo y disminuyó las concentraciones séricas de citoquinas profibróticas como el TGF  $\beta$  (13).

## Usos en REUMATOLOGÍA

### Lupus eritematoso sistémico: nefritis lúpica

Numerosos ensayos clínicos realizados en la última década han provisto firme evidencia para el uso de MMF como tratamiento de inducción y mantenimiento de nefritis lúpica. En 2005 Ginzler y col. realizaron un ensayo clínico aleatorizado comparando MMF versus pulsos de CF endovenosa mensual para el tratamiento de inducción de nefritis lúpica activa. MMF mostró ser más eficaz que CF para alcanzar la remisión y tuvo un mejor perfil de seguridad (14). El estudio ALMS incluyó 370 pacientes los cuales fueron monitorizados en fase de inducción de 6 meses seguido por una fase de mantenimiento de 36 meses. Para la fase de inducción se comparó MMF y pulsos mensuales de CF EV. En la fase de mantenimiento, los pacientes que reunían criterios de respuesta a la inducción, fueron re-aleatorizados a recibir MMF o AZA como terapia de mantenimiento. La tasa de respuesta renal a los 6 meses fue del 56 % en el grupo de MMF y de 53 % en el grupo de CF con solo un 8 % de pacientes en cada rama alcanzando una respuesta renal completa. El ALMS concluyó que no hubo diferencias en la tasa de respuesta a MMF y CF en el tratamiento de inducción, pero, el MMF fue superior a AZA durante la fase de mantenimiento. La incidencia acumulativa de falla al tratamiento a los 36 meses fue de 16 % en el grupo MMF vs. 32 % en el grupo AZA (15,16).

El estudio MAINTAIN, un ensayo clínico de seguimiento a 10 años de 105 pacientes europeos con nefritis lúpica, quienes fueron randomizados a MMF o AZA siguiendo al tratamiento de inducción con dosis bajas de CF (500 mg EV cada 2 semanas por 12 semanas), no demostró superioridad de MMF sobre AZA como terapia de mantenimiento en población caucásica (17). En este ensayo la incidencia acumulada de recaída renal a los 5 años no fue estadísticamente diferente entre el grupo de MMF comparado con el de AZA (15).

En el 2017, un metaanálisis de 53 ensayos clínicos controlados con 4222 pacientes con nefritis lúpica, evaluó MMF, CF, inhibidores de la calcineurina (ICN), plasmaféresis (PF), rituximab (RTX) y AZA para el tratamiento de nefritis lúpica proliferativa. MMF, ICN o una combinación de ambos resultaron ser los tratamientos más efectivos para inducir la remisión y el MMF fue la terapia de mantenimiento más eficaz (18).

Según las recomendaciones EULAR de nefritis lúpica 2019, MMF tendría similar eficacia comparado con CF con posibles diferencias teniendo en cuenta la etnia. MMF sería más eficaz en población Afroamericana. Ambas son consideradas terapia de primera línea en el tratamiento de inducción de nefritis lúpica clase III/IV (19).

### Lupus eritematoso sistémico: manifestaciones extrarrenales

El MMF es útil para el tratamiento de manifestaciones hematológicas (anemia hemolítica, trombocitopenia), manifestaciones dermatológicas refractarias y para reducir los brotes de la enfermedad (20). En un estudio retrospectivo de 77 pacientes con LES que recibieron MMF como tratamiento para manifestaciones renales y extrarrenales (trombocitopenia, leucopenia, *rash*, aftas, vasculitis, miositis, artritis, serositis) se evidenció que las manifestaciones hematológicas mejoraron en un 58 % y 62 % a los 6 y 12 meses respectivamente, permitiendo una reducción significativa de la dosis de esteroides (21).

En cuanto a las manifestaciones cutáneas del LES, se realizó un ensayo clínico retrospectivo con 24 pacientes con lupus cutáneo resistente a antimaláricos que recibieron tratamiento con MMF, en todos los casos se evidenció mejoría con la adición del mismo al régimen previo. El MMF usado como un tratamiento adicional a la terapia estándar fue eficaz en el tratamiento del lupus cutáneo refractario (22).

En un ensayo clínico controlado, multicéntrico, que incluyó 240 pacientes con LES que fueron aleatorizados a recibir micofenolato sódico o AZA en combinación con antimaláricos y/o corticoides, se estudió el porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión clínica medida por SLEDAI 2K y BILAG a los 3 y 24 meses. La proporción de pacientes que logró la remisión fue alta en el grupo que recibió micofenolato sódico (71 % vs. 48 %), demostrando superioridad a AZA en el tratamiento del LES y la prevención de brotes (23).

## Vasculitis

En pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA) con baja actividad de la enfermedad y sin riesgo de daño de órgano, MMF es una opción terapéutica para inducción de la remisión en aquellos pacientes con contraindicaciones, falla o intolerancia a MTX (24). Como terapia de mantenimiento podría ser considerado en pacientes con contraindicaciones o intolerancia a RTX, MTX o AZA (24,25).

En el ensayo clínico MYCYC, se comparó MMF con CF como tratamiento de inducción de la remisión en VAA. La remisión fue alcanzada en 67 % y 61 % de los pacientes en los grupos MMF y CF respectivamente. MMF demostró no inferioridad como terapia de inducción de la remisión, pero evidenció mayor tasa de recaídas (33 % vs. 19 % con CF). Las mismas ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes ANCA- proteinasa 3 (PR3), a diferencia del grupo de pacientes con ANCA-mieloperoxidasa (MPO) (26).

En el ensayo clínico IMPROVE, se evidenció mayor tasa de recaídas con MMF como terapia de mantenimiento comparado con AZA (HR 1.69; 95 % CI 1.06-2.07;  $p=0.03$ ), es por ello que MMF sería la primera elección para el mantenimiento de la remisión. (27).

## Miopatías

En la actualidad hay pocos estudios (en su mayoría reporte de casos o serie de casos) de MMF en miopatías inflamatorias. En estos se evidenció mejoría clínica y de laboratorio en pacientes tratados con MMF posteriormente a falla del tratamiento o efectos adversos con otros inmunosupresores, entre ellos, AZA, CF, MTX (28). En otra serie de casos con 21 pacientes, con diagnósticos de dermatomiositis, polimiositis, síndrome antisintetasa y dermatomiositis amiofálica, refractarios a inmunosupresores convencionales, presentaron buena respuesta al tratamiento con MMF en todos los dominios (cutáneo, articular, muscular, pulmonar y disminución de la dosis de corticoides) (29). Un estudio japonés evaluó la eficacia y la seguridad de MMF asociado o no a inhibidores de la calcineurina en una cohorte de pacientes con miopatías inflamatorias con falla terapéutica previa a un inmunosupresor: 7 pacientes recibieron terapia combinada, mientras que 12 recibieron MMF en monoterapia. Ambos tratamientos permitieron una disminución en la dosis de corticoides y el tratamiento combinado redujo significativamente los niveles de creatin kinasa (30).

## Enfermedad pulmonar intersticial

El tratamiento con MMF se ha asociado a la mejora o el mantenimiento de la función pulmonar en la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada a enfermedades del tejido conectivo. Fisher y col en 2013, evaluaron retrospectivamente 125 pacientes con EPI que recibieron tratamiento con MMF por una media de 897 días. Los diagnósticos aso-

ciados al compromiso pulmonar fueron: esclerosis sistémica progresiva (ESP), miopatías autoinmunes y artritis reumatoidea (AR). El tratamiento condujo a mejoras significativas en porcentaje de capacidad vital forzada (CVF) y de difusión de monóxido de carbono (DLCO) con respecto al basal. El patrón de neumonía intersticial usual estuvo asociado con estabilidad de las pruebas funcionales respiratorias, mientras que otros patrones se asociaron a mejoras significativas en la CVF (31).

En el 2016 se publicó el estudio SLS II, un ensayo clínico controlado con 126 pacientes con diagnóstico de EPI asociada a ESP. Los mismos fueron aleatorizados a recibir tratamiento con CF oral o MMF durante 12 y 24 meses respectivamente. Los resultados de este estudio no evidenciaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a porcentaje de cambio de CVF a los 2 años. Ambas ramas se asociaron a significativas mejoras en las medidas de las pruebas funcionales respiratorias. El tratamiento con MMF presentó una incidencia de eventos adversos relativamente menor y su mejor tolerabilidad se asoció a una menor tasa de abandono del tratamiento (32). En un análisis conjunto del estudio SLS I (ciclofosfamida oral versus placebo) y SLS II, en donde se extrapolan resultados de ambos ensayos para comparar MMF con placebo, MMF se asoció a mejoras en el porcentaje de CVF y de DLCO, con un mayor efecto dentro de los 12 meses y persistiendo el mismo hasta los 2 años (33). MMF sería una alternativa eficaz frente a CF para el tratamiento de EPI asociada a ESP (34,35).

El estudio SENSICIS, un ensayo clínico controlado que investigó la eficacia y seguridad de nintedanib para el tratamiento de EPI asociada a ESP, evidenció que los pacientes en tratamiento combinado de nintedanib y MMF presentaban una menor disminución de la CVF comparado con nintedanib en monoterapia. Estos resultados refuerzan el valor de MMF en el manejo del compromiso pulmonar en la ESP (36).

La experiencia con MMF en EPI asociada a dermatomiositis y AR se limita a series de casos. El tratamiento produjo mejoría de las pruebas funcionales respiratorias y de las imágenes pulmonares. Sin embargo, ante la falta de ensayos clínicos controlados, no hay datos que permitan recomendar el uso rutinario de MMF en estas condiciones clínicas (37,38).

## Esclerosis sistémica progresiva: compromiso cutáneo

En el apartado previo se trató el compromiso pulmonar en la esclerodermia, por lo que aquí se discutirá acerca del compromiso cutáneo y la indicación del uso de MMF en este caso. Los estudios reportan una disminución significativa del score de Rodnan modificado (sRm) en pacientes tratados con MMF (39). En un ensayo clínico prospectivo, de una cohorte australiana de pacientes con esclerodermia, el tratamiento con MMF se asoció a una modesta mejoría del sRm de -3.7, -7.6 y -10.5 a los 1, 2 y 5 años de tratamiento respectivamente (40). En el análisis *post hoc* del

SLS II, el tratamiento con MMF resultó en una mejoría significativa del sRm en pacientes con esclerodermia difusa a los 24 meses y no hubo diferencias estadísticas significativas con CF (41).

En una población pediátrica con esclerodermia localizada, un grupo de pacientes fue tratado con MMF y comparado con MTX. Después de una media de seguimiento de 9.4 años, 90.9 % de pacientes en el grupo MMF y 100 % de pacientes en el grupo MTX tenían enfermedad inactiva (42).

## Conclusión

Desde su aparición en la década del 90, MMF ha ampliado sus indicaciones terapéuticas desplazando a otras drogas que eran consideradas de primera línea para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Su buen perfil de seguridad, la comodidad de su posología y aceptable tolerancia oral lo convierten en una opción terapéutica muy útil en diferentes escenarios. Numerosos ensayos clínicos han evidenciado su utilidad en el tratamiento de nefritis lúpica en fases de

inducción y de mantenimiento. En manifestaciones extra-renales en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico, es una opción válida cuando fallan otros tratamientos. Otra de las indicaciones de su uso, con buen nivel de evidencia, es el tratamiento de EPI en ESP. En esta patología, además, MMF mejora la eficacia de nintedanib cuando se utilizan en terapia combinada. El beneficio de su uso en ESP se extiende también al compromiso cutáneo con una disminución significativa en el puntaje de sRm. En vasculitis asociada a ANCA, si bien ha demostrado eficacia terapéutica, constituye una opción de segunda línea debido al riesgo de recaídas de la enfermedad. En el caso de miositis y EPI asociada a otras causas, la evidencia es escasa y aunque faltan ensayos clínicos que confirmen su utilidad, MMF puede ser otra terapia a considerar en el control de diferentes manifestaciones de estas enfermedades.

## Agradecimiento

A la Dra. Verónica Bellomio, jefa del servicio de Reumatología del Hospital Ángel C. Padilla que colaboró con la redacción del presente artículo.

**Tabla 1: Principales estudios sobre MMF en el tratamiento de distintas enfermedades autoinmunes**

Indicación de MMF	Autor (año)	n	Duración del estudio	Compara	Objetivos	Resultados	Ref
Nefritis lúpica	Ginzler, 2005	140	24 meses	MMF vs. CF EV mensual	Remisión completa	MMF fue más eficaz y seguro que CF	14
Nefritis lúpica	Sinclair, 2007 (ALMS)	370	Fase inducción: 6 meses. Fase mantenimiento: 36 meses	Inducción: MMF vs. CF mensual EV. Mantenimiento: MMF vs. AZA	Inducción: respuesta al tratamiento. Mantenimiento: tiempo a la falla al tratamiento	MMF y CF similares en inducción. MMF fue más eficaz que AZA en mantenimiento	16
Nefritis lúpica	Tamirou, 2016 (MAINTAIN)	105	10 años	MMF vs. AZA en terapia de mantenimiento	Tiempo al <i>flare</i> renal	MMF y AZA fueron similares.	17
Nefritis lúpica	Palmer, 2017	4222	Metaanálisis	MMF, CF EV VO, ICN, PF, RTX, AZA	Inducción de remisión	MMF + ICN fue el tratamiento más eficaz	18
LES extrarrenal	Tselios, 2016	177	Retrospectivo	MMF	Remisión extrarrenal	MMF fue eficaz	21
LES extrarrenal	Gammon, 2011	24	Retrospectivo	MMF + AM	Respuesta cutánea completa o parcial	MMF + AM fue eficaz	22
LES extrarrenal	Ordi-Ros, 2017	240	24 meses	MS vs. AZA	Remisión clínica por SLEDAI 2K y BILAG	MS fue más eficaz que AZA	23
VAA	Jones, 2018 (MYCYC)	140	18 meses	MMF vs. CF	Remisión	MMF no fue inferior pero tuvo mayor tasa de recaídas	26
VAA	Hiemstra, 2010 (IMPROVE)	156	42 meses	MMF vs. AZA	Sobrevida libre de recaídas	MMF menos efectivo que AZA	27
EPI	Tashkin, 2016 (SLS II)	126	24 meses	CF VO vs. MMF	Mejoría en la CVF	Similares resultados	32
EPI	Distler, 2019 (SENSCIS)	576	52 semanas	Nintedanib vs. placebo/MMF	Reducción de tasa de disminución anual de CVF	Nintedanib + MMF fue más eficaz	36
ESP	Lee, 2020	34	Retrospectivo	MMF	Cambio en CVF y DLCO Cambio en sRm	Reducción significativa de sRm	39
ESP	Boulos, 2017	42	5 años	MMF	Cambio en sRm		40
ES localizada	Martini, 2020	69	Retrospectivo	MMF vs MTX	Enfermedad inactiva	MMF y MTX ambos fueron eficaces	42

MMF: micofenolato mofetil; CF: ciclofosfamida; MS: micofenolato sódico; AZA: azatioprina; RTX: rituximab; PF: plasmaferesis; ICN: inhibidores de calcineurina; PF: plasmaféresis; AM: antimaláricos; MTX: metotrexato; EV: endovenoso; VO: vía oral; VAA: vasculitis asociada a ANCA; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; ESP: esclerosis sistémica progresiva; ES: esclerosis sistémica; LES: lupus eritematoso sistémico; CVF: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; sRm: *score* de Rodnan modificado.

## BIBLIOGRAFÍA

- McCune WJ, Al Abbas M. Mycophenolate mofetil, for rheumatic diseases: should we monitor the area under the curve? *Curr Opin Rheumatol*. 2018 May;30(3):229-230. doi:10.1097/BOR.0000000000000501. PMID: 29538009.
- Smak Gregor PJ, Van Gelder T, Weimar W. Mycophenolate mofetil, Cellcept, a new immunosuppressive drug with great potential in internal medicine. *Neth J Med*. 2000 Dec;57(6):233-46. doi: 10.1016/s0300-2977(00)00069-3. PMID: 11099793.
- Broen JCA, van Laar JM. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Mar;16(3):167-178. Doi: 10.1038/s41584-020-0374-8. PMID: 32055040.
- Quiroz Y, Herrera-Acosta J, Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B. Mycophenolate mofetil treatment in conditions different from organ transplantation. *Transplant Proc*. 2002 Nov;34(7):2523-6. doi: 10.1016/s0041-1345(02)03473-5. PMID: 12431510.
- Iaccarino L, Rampudda M, Canova M, Della Libera S, Sarzi-Puttinich P, et al. Mycophenolate mofetil: what is its place in the treatment of autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev*. 2007 Jan;6(3):190-5. doi: 10.1016/j.autrev.2006.11.001. Epub 2006 Dec 1. PMID: 17289556.
- Yang Y, Tang Q, Zhao M, Liang G, Wu H, et al. The effect of mycophenolic acid on epigenetic modifications in lupus CD4+T cells. *Clin Immunol*. 2015 May;158(1):67-76. doi: 10.1016/j.clim.2015.03.005. PMID: 25791245.
- Shigesaka M, Ito T, Inaba M, Imai K, Yamanaka H, et al. Mycophenolic acid, the active form of mycophenolate mofetil, interferes with IRF7 nuclear translocation and type I IFN production by plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Res Ther*. 2020 Nov 9;22(1):264. doi: 10.1186/s13075-020-02356-z. PMID: 33168076; PMCID: PMC7654586.
- Slight-Webb S, Guthridge JM, Chakravarty EF, Chen H, Lu R, et al. Mycophenolate mofetil reduces STAT3 phosphorylation in systemic lupus erythematosus patients. *JCI Insight*. 2019 Jan 24;4(2):e124575. doi: 10.1172/jci.insight.124575. PMID: 30674728; PMCID: PMC6413783.
- Morath C, Reuter H, Simon V, Krautkramer E, Muranyi W, et al. Effects of mycophenolic acid on human fibroblast proliferation, migration and adhesion in vitro and in vivo. *Am J Transplant*. 2008 Sep;8(9):1786-97. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02322.x. PMID: 18786225.
- Dubus I, Vendrely B, Christophe I, Labouyrie JP, Delmas Y, et al. Mycophenolic acid antagonizes the activation of cultured human mesangial cells. *Kidney Int*. 2002 Sep;62(3):857-67. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00514.x. PMID: 12164867.
- Azzola A, Havryk A, Chhajed P, Hostettler K, Black J, et al. Everolimus and mycophenolate mofetil are potent inhibitors of fibroblast proliferation after lung transplantation. *Transplantation*. 2004 Jan 27;77(2):275-80. doi: 10.1097/01.TP.0000101822.50960.AB. PMID: 14742993.
- Badid C, Vincent M, McGregor B, Melin M, Hadj-Aissa A, et al. Mycophenolate mofetil reduces myofibroblast infiltration and collagen III deposition in rat remnant kidney. *Kidney Int*. 2000 Jul;58(1):51-61. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00140.x. PMID: 10886549.
- Ozgen M, Koca SS, Dagli AF, Gundogdu B, Ustundag B, et al. Mycophenolate mofetil and daclizumab targeting T lymphocytes in bleomycin-induced experimental scleroderma. *Clin Exp Dermatol*. 2012 Jan;37(1):48-54. doi: 10.1111/j.1365-2230.2011.04201.x. PMID: 22182434.
- Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2005 Nov 24;353(21):2219-28. doi: 10.1056/NEJMoa043731. PMID: 16306519.
- Dall'Era M. Mycophenolate mofetil in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Sep;23(5):454-8. doi:10.1097/BOR.0b013e328349a1e5. PMID: 21720247.
- Sinclair A, Appel G, Dooley MA, Ginzler E, Isenberg D, et al. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus*. 2007;16(12):972-80. doi:10.1177/0961203307084712. PMID: 18042591.
- Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, et al; MAINTAIN Nephritis Trial Group. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar; 75(3):526-31. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206897. PMID: 25757867; PMCID: PMC4789692.
- Palmer SC, Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Mavridis D, Tonelli M, et al. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis*. 2017 Sep;70(3):324-336. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.008. PMID: 28233655.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2020;79:713-723.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089. PMID: 30926722.
- Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Mycophenolate Mofetil in Nonrenal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: An Observational Cohort Study. *J Rheumatol*. 2016 Mar;43(3):552-8. doi: 10.3899/jrheum.150779. PMID: 26773121.
- Gammon B, Hansen C, Costner MI. Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Oct;65(4):717-721.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2010.08.011. PMID: 21641078.
- Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Mitjavila F, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1575-1582. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210882. PMID: 28450313.
- Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug;73(8):1366-1383. doi: 10.1002/art.41773. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34235894.
- Samman KN, Ross C, Pagnoux C, Makhzoum JP. Update in the Management of ANCA-Associated Vasculitis: Recent Developments and Future Perspectives. *Int J Rheumatol*. 2021 Apr 8;2021:5534851. doi: 10.1155/2021/5534851. PMID: 33927768; PMCID: PMC8049818.
- Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, et al; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2019 Mar;78(3):399-405. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214245. PMID: 30612116.
- Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, et al; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Dec 1;304(21):2381-8. doi: 10.1001/jama.2010.1658. PMID: 21060104.
- Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Mar;44(3):386-9. doi: 10.1093/rheumatology/keh499. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Apr;44(4):569. PMID: 15572389.
- Olivo Pallo PA, de Souza FHC, Miossi R, Shinjo SK. Mycophenolate mofetil in patients with refractory systemic autoimmune myopathies: case series. *Adv Rheumatol*. 2018 Oct 22;58(1):34. doi: 10.1186/s42358-018-0035-7. PMID: 30657093.
- Pipitone N, Salvarani C. Up-to-date treatment and management of myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 Nov;32(6):523-527. doi: 10.1097/BOR.0000000000000745. PMID: 32890030.
- Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2013 May;40(5):640-6. doi: 10.3899/jrheum.121043. PMID: 23457378; PMCID: PMC3676865.

32. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 708–19.
33. Volkman ER, Tashkin DP, Li N, Roth MD, Khanna D, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jul;69(7):1451-1460. doi: 10.1002/art.40114. PMID: 28376288; PMCID: PMC5560126.
34. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE; Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Nov;70(11):1820-1828. doi: 10.1002/art.40560. PMID: 29781586.
35. Hoffmann-Vold, Anna-Maria et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *The Lancet Rheumatology*, Volume 2, Issue 2, e71 – e83, February 01, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30144-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30144-4).
36. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076. PMID: 31112379.
37. Morganroth, P.A., Kreider, M.E. and Werth, V.P. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res*. 2010. 62: 1496-1501. <https://doi.org/10.1002/acr.20212>
38. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, Luppi F, Coppi F, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Lights and Shadows. *J Clin Med*. 2020 Apr 10;9(4):1082. doi: 10.3390/jcm9041082. PMID: 32290218; PMCID: PMC7230307.
39. Lee KA, Kim BY, Choi SJ, Kim SK, Kim SH, et al. A Real-World Experience of Mycophenolate Mofetil for Systemic Sclerosis: A Retrospective Multicenter Observational Study. *Arch Rheumatol*. 2020 Jan 13;35(3):366-375. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2020.7771. PMID: 33458660; PMCID: PMC7788657.
40. Boulos D, Ngian GS, Rajadurai A, Elford K, Stevens W, et al. Long-term efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil therapy in diffuse scleroderma skin disease. *Int J Rheum Dis*. 2017 Apr;20(4):481-488. doi: 10.1111/1756-185X.13035. PMID: 28337853.
41. Namas R, Tashkin DP, Furst DE, Wilhalme H, Participants in the Scleroderma Lung Study I and members of the Scleroderma Lung Study II Research Group, et al. Efficacy of Mycophenolate Mofetil and Oral Cyclophosphamide on Skin Thickness: Post Hoc Analyses From Two Randomized Placebo-Controlled Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Mar;70(3):439-444. doi: 10.1002/acr.23282. PMID: 28544580; PMCID: PMC5700860.
42. Martini G, Saggioro L, Culpo R, Vittadello F, Meneghel A, et al. Mycophenolate mofetil for methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 2;60(3):1387-1391. doi: 10.1093/rheumatology/keaa392. PMID: 32978631; PMCID: PMC7937018.

Naturaleza: Revisión.

Área: Diagnóstico por imágenes.

Enfermedad autoinmune: Vasculitis de grandes vasos.

Recibido 17/08/2021

Aceptado 25/08/2021

# Vasculitis de grandes vasos: hallazgos en imágenes

## *Large vessel arteritis: imaging findings*

Thiago Vasconcelos<sup>1</sup>, Montserrat Torrent<sup>2</sup>, Verónica Rubio<sup>3</sup>.

Centro Rossi, Área de Imágenes  
Musculoesqueléticas.  
Arenales 2777.  
C1425BEE Buenos Aires, Argentina.  
<sup>1</sup> tvasconcelos@cdrossi.com  
<sup>2</sup> mtorrent@cdrossi.com  
<sup>3</sup> vrubio@cdrossi.com

### Resumen

La vasculitis de grandes vasos es un término que engloba los cambios inflamatorios de la pared aórtica y sus principales ramas debidos a diversas etiologías. La arteritis de Takayasu y la arteritis de células gigantes representan las entidades más comunes. La etiología de este trastorno es desconocida, pero su origen autoinmune resulta el más probable. Los síntomas son inespecíficos y dependen del lugar y la extensión de la aortitis. En la evaluación de las enfermedades aórticas tanto inflamatorias como no inflamatorias, se utilizan múltiples modalidades de imagen. Las imágenes de medicina nuclear con tomografía por emisión de positrones con flúor-18-fluorodeoxiglucosa son útiles para evaluar la actividad inflamatoria, mientras que la tomografía computarizada y la resonancia magnética permiten una excelente visualización de la pared arterial y la luz vascular, con reconstrucción multiplanar y en 3D.

**Palabras claves:** vasculitis, Takayasu, aorta, tomografía, resonancia magnética, medicina nuclear.

### Abstract

*Large vessel vasculitis is a term that encompasses inflammatory changes of the aortic wall and its main branches due to various etiologies. Takayasu arteritis and giant cell arteritis represent the most common entities. The etiology of this disorder is unknown, but its autoimmune origin is the most probable. Symptoms are nonspecific and depend on the site and extent of the aortitis. Multiple imaging modalities are used in the evaluation of both inflammatory and noninflammatory aortic diseases. Nuclear medicine imaging with fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is helpful in assessment of inflammatory activity while computed tomography and magnetic resonance imaging allow excellent visualization of the arterial wall and vascular lumen, with multiplanar and 3D reconstruction.*

**Keywords:** vasculitis, Takayasu, aorta, tomography, magnetic resonance imaging, nuclear medicine.

Conflicto de intereses :  
Los autores no poseen conflicto  
de intereses.

### CORRESPONDENCIA:

**Dr. Thiago Vasconcelos**  
Arenales 2777  
C1425BEE CABA, Argentina.  
Correo: tvasconcelos@cdrossi.com

## INTRODUCCIÓN

La vasculitis de grandes vasos engloba los cambios inflamatorios de la pared aórtica de diversas etiologías, la mayoría de las cuales se deben a mecanismos inmunopatogénicos, siendo la arteritis de Takayasu y la arteritis de células gigantes las entidades más frecuentes. Estas dos condiciones pueden ser tanto clínica como imagenológicamente indistinguibles la una de la otra, por lo que la toma de muestras de tejido es a menudo necesario para obtener un diagnóstico definitivo. Por su parte, la arteritis de Takayasu se ve predominantemente en pacientes mujeres, entre 10 y 40 años de edad y afecta principalmente a grandes vasos, como la aorta y sus ramas principales, así como también la arteria pulmonar y arterias coronarias. Por otro lado, la arteritis de células gigantes afecta más comúnmente a personas mayores de 50 años y tiene predilección por las arterias carótidas internas y externas (1).

Se utilizan múltiples modalidades de imagen en la evaluación de las enfermedades aórticas, tanto inflamatorias como no inflamatorias. La tomografía por emisión de positrones (PET por su sigla en inglés positron emission tomography) con flúor-18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG) es útil en la evaluación de la actividad inflamatoria, mientras que la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) permiten una excelente visualización de la pared arterial y la luz vascular, por medio de la reconstrucción multiplanar y 3D de los vasos.

## HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Aunque la mayor parte de las vasculitis requieren un examen histológico para obtener un diagnóstico de certeza, las técnicas de imagen ofrecen una gran ayuda para el diagnóstico, valoración de la extensión de la enfermedad y posibilidad de seguimiento que permita monitorizar la respuesta al tratamiento (2).

Dentro de las técnicas de imagen que disponemos en la actualidad para el estudio de las vasculitis las más utilizadas son la TC, RM y el PET.

El análisis de imágenes de la angiotomografía y angio resonancia magnética muestran la presencia de estenosis, oclusión o formación de aneurismas en grandes y medianos vasos (3).

Los hallazgos radiológicos en ambos métodos en la presentación aguda de la enfermedad incluyen el engrosamiento de la pared, asociado al realce de la misma tras la administración de contraste endovenoso (Figura 1). También puede verse estenosis u oclusión de la aorta y sus principales ramas (figuras 2 y 3), dilatación aneurismática de la aorta y/o sus ramas con formación de pseudoaneurisma (Figura 4). Las estenosis se dan más frecuentemente en las arterias subclavias y carótidas comunes (figura 5) seguidas por las

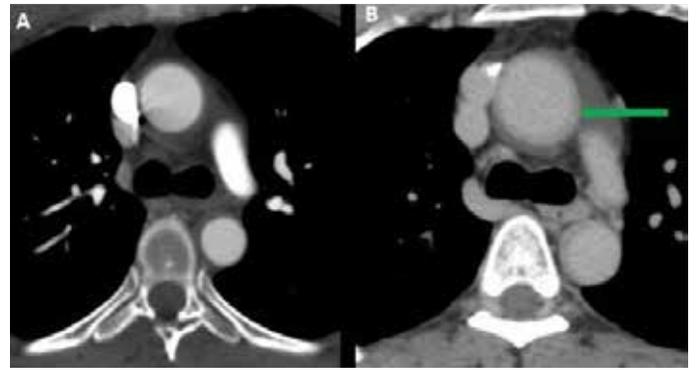


Figura 1. Angiotomografía con contraste endovenoso en plano axial, tiempo arterial (A) y venoso (B) donde se evidencia engrosamiento de la pared de la aorta ascendente con refuerzo tras la administración de contraste (flecha verde).

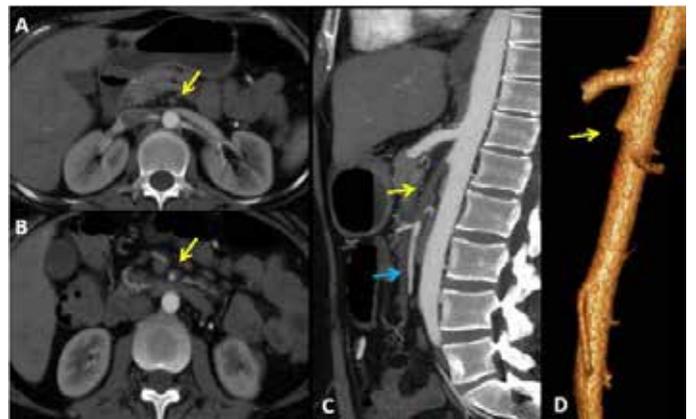


Figura 2. Angiotomografía con contraste endovenoso en plano axial en tiempo arterial (A) y venoso (B) y en plano sagital con reconstrucción máxima intensidad de proyección (MIP) (C) y 3D (D) donde se evidencia engrosamiento de la pared del tronco de la arteria mesentérica superior, con refuerzo tras la administración de contraste, que provoca obstrucción de la luz (flecha amarilla) con repermeabilización distal por ramas colaterales (flecha azul).

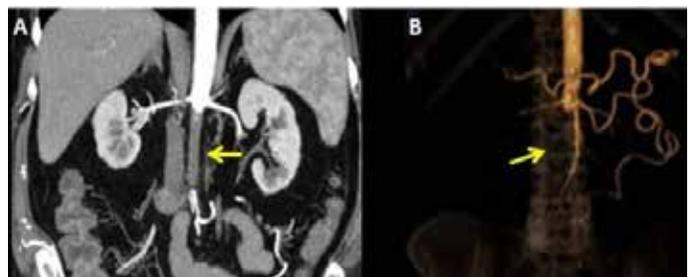
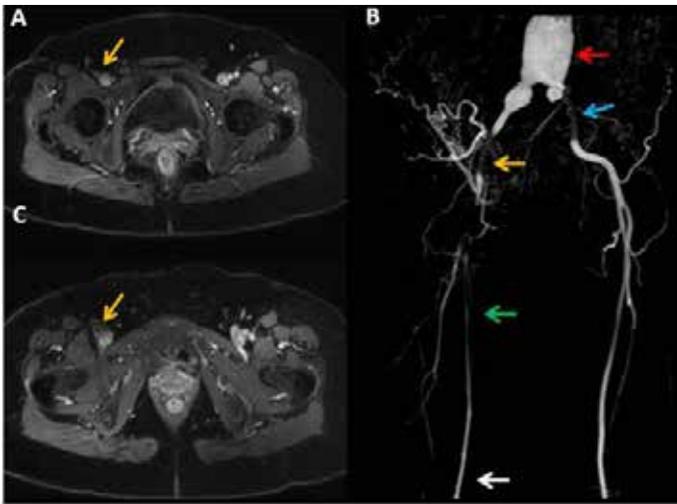
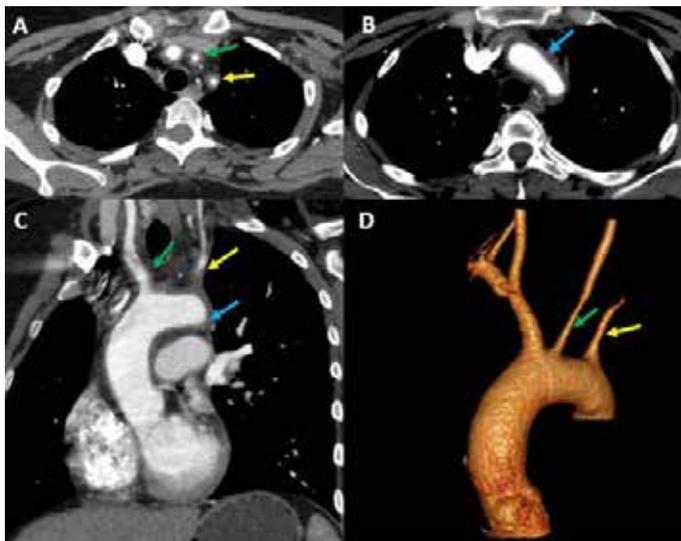


Figura 3. Angiotomografía con contraste endovenoso en plano coronal en tiempo arterial (A) y con reconstrucción 3D (B) donde se evidencia engrosamiento de la pared de la aorta infrarrenal, que provoca obstrucción de la luz (flecha amarilla).



**Figura 4.** Imágenes de resonancia magnética en corte axial en secuencia ponderada en T1 poscontraste (A) y angiorenancia con reconstrucción 3D (B). Las imágenes muestran ausencia de señal de flujo en la arteria ilíaca primitiva izquierda (flecha azul), femoral común (flecha naranja) y tercio proximal de la arteria femoral superficial (flecha verde) con repermeabilización distal (flecha blanca). Dilatación aneurismática que afecta la bifurcación aorto-ilíaca (flecha roja).



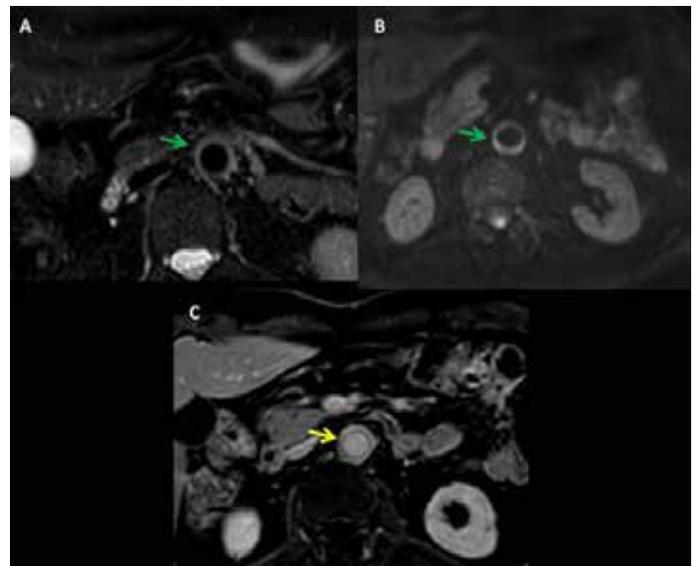
**Figura 5.** Angiotomografía con contraste endovenoso en plano axial en tiempo arterial (A y B) y en reconstrucción multiplanar (C) y 3D (D) donde se evidencia engrosamiento con refuerzo tras la administración de contraste de la pared de la carótida común (flecha verde) y subclavia izquierda (flecha amarilla) así como del cayado aórtico (flecha celeste).

arterias renales (figura 6), mientras que las dilataciones aneurismáticas se ven con más frecuencia a nivel de la aorta ascendente y abdominal (4,5).

Las arterias coronarias y pulmonares también pueden verse afectadas hasta en un 63 % de los casos (4).

En fase crónica, se puede producir fibrosis por lo que la pared no realza tras la administración de contraste, no obstante, se pueden observar el resto de los hallazgos mencionados (6).

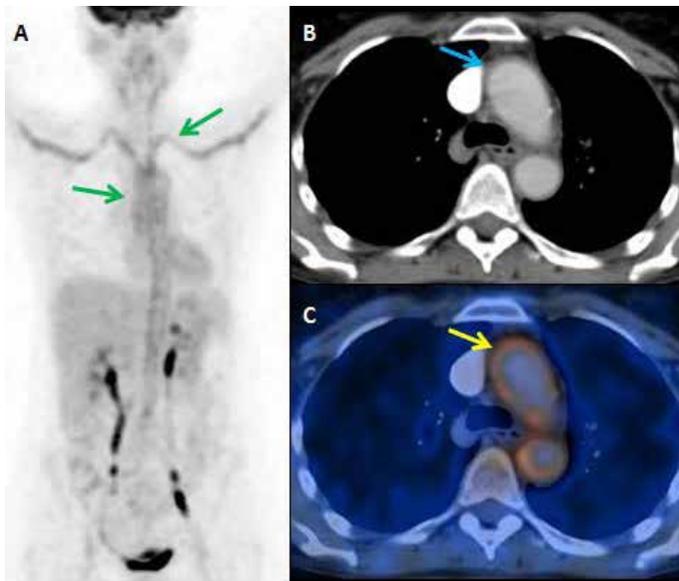
En la resonancia magnética con secuencias potenciadas en T1 se valoran fundamentalmente los aspectos morfológicos de la pared arterial, mientras que en aquellas potenciadas en T2 se valora la señal de la pared, existiendo una cierta correlación entre el aumento de señal y la presencia de edema inflamatorio (Figura 6). La RM se considera en la actualidad la técnica de elección para el estudio de la pared aórtica y de los grandes vasos. La principal limitación reside en los costos, la disponibilidad y requerimiento de tiempos de exploración relativamente largos para cada territorio que se desee estudiar (5,7).



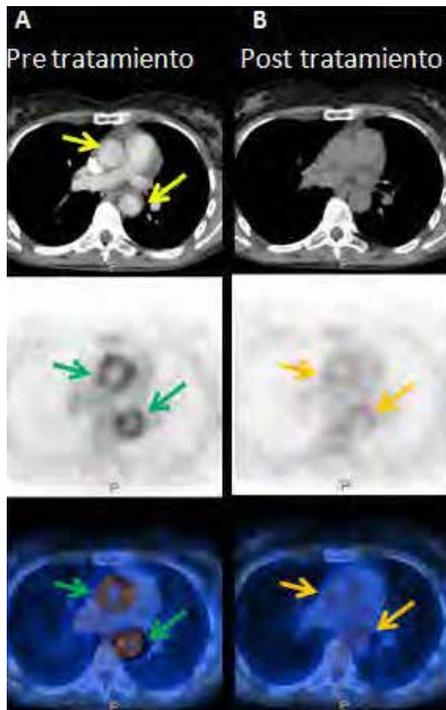
**Figura 6.** Imágenes de resonancia magnética en corte axial en secuencia ponderada en T2 (A), difusión (B) y T1 poscontraste con saturación grasa. Las imágenes muestran engrosamiento y aumento de la señal de pared de la aorta abdominal en secuencias ponderadas en T2 y en difusión (flecha verde) y realce tras la administración de contraste endovenoso de la misma (flecha amarilla).

La fusión de las imágenes del PET 18-FDG con las de TC con contraste endovenoso (PET-TC) proporciona una buena correlación entre la anatomía y la actividad metabólica.

Un rasgo característico de la vasculitis en la PET-TC es un aumento de la actividad metabólica circunferencial en la pared del vaso (Figura 7). Este hallazgo se considera diagnóstico de enfermedad activa con una sensibilidad informada del 77 % al 92 % y una especificidad del 89 % al 100 % para la detección de vasculitis de grandes vasos entre pacientes no tratados con niveles elevados de marcadores inflamatorios (1).



**Figura 7.** PET con FDG F18 (A): se evidencia un marcado aumento de la actividad metabólica de los grandes vasos (flecha verde). (B): tomografía con contraste endovenoso con MIP. (C): la misma fusionada con la imagen del PET en cortes axiales donde se evidencia que el hallazgo metabólico (flecha amarilla) se correlaciona tomográficamente con un engrosamiento concéntrico de la pared del vaso (flecha celeste).



**Figura 8.** Tomografía con contraste endovenoso, PET y la tomografía fusionada con la imagen del PET en cortes axiales de un paciente pretratamiento (A) y tomografía sin contraste endovenoso, PET y la tomografía fusionada con la imagen del PET en cortes axiales del mismo paciente postratamiento (B). Se evidencia pretratamiento un marcado aumento de la actividad metabólica de los grandes vasos (flecha verde), hallazgo metabólico que se correlaciona tomográficamente con un engrosamiento concéntrico de la pared del vaso (flecha amarilla). Comparativamente con las imágenes postratamiento se evidencia una franca disminución de la actividad metabólica (flecha naranja).

El PET-TC también puede ser útil para monitorear la respuesta al tratamiento por medio de la valoración de los cambios metabólicos dado que la disminución de la actividad metabólica en los vasos afectados es un indicador de la respuesta al tratamiento considerando la normalización de la actividad metabólica y de los marcadores inflamatorios una mejoría clínica (Figura 8) (1).

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Los diagnósticos diferenciales deben incluir enfermedades como arteriosclerosis, arteritis de células gigantes y poliarteritis nudosa (4).

## CONCLUSIÓN

Las técnicas de imagen son de gran utilidad en el diagnóstico de las vasculitis, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad donde las manifestaciones clínicas son más inespecíficas, permitiendo la detección precoz de estenosis, oclusiones o la formación de aneurismas, así como también para el seguimiento una vez comenzado el tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. James O, Christensen L, Wong T. Utility of FDG PET/CT in Inflammatory Cardiovascular Disease. *Radiographics*. 2011;31:1271-1287.
2. Monreal LC. Técnicas de imagen útiles en el diagnóstico y seguimiento de las vasculitis de grandes vasos: eco-doppler, angio-TC, angio-RM. *Reumatol Clínica*. 2010;6(s2):16-20.
3. Kobayashi Y, Ishii K, Oda K, Nariai T. Aortic Wall Inflammation Due to Takayasu Arteritis Imaged with 18 F-FDG PET Coregistered. *J Nucl Med*. 2005;46(6):917-922.
4. Wang ZJ. Takayasu arteritis : imaging spectrum at multidetector CT angiography. *Br J Radiol*. 2012;85(December):2012-1292.
5. Nasti M, Baptista L, Baroni R, Blasbalg R, de Avila L et al. Gadolinium-enhanced Three-dimensional MR Angiography of Takayasu Arteritis. *RadioGraphics*. 2004;24:773-786.
6. E. de la Vía O, Alandete G, Montañana D, Isarria Vidal S, Vilar Samper J et al. Afectación torácica en las vasculitis. Hallazgos radiológicos. *Seram*. Published online 2014:1-25.
7. Sakamoto I, Sueyoshi E. Imaging of the Aorta. *Magn Reson Imaging Clin NA*. 2010;18(1):43-55.

# AUTOINMUNIDAD