

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 35 • Volumen 35 • N° 2 • Abril-junio de 2024 • ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)



• ARTÍCULOS ORIGINALES

Manifestaciones oftalmológicas en vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos: análisis retrospectivo de 104 pacientes en un centro de referencia en Argentina

Características clínicas de la cohorte de pacientes con esclerosis sistémica y anticuerpos anti-RNA polimerasa III positivos del Hospital de Clínicas José de San Martín

Comparación entre artritis reumatoide seronegativa y artritis psoriásica poliarticular: estudio transversal en una cohorte brasileña

• CASOS CLÍNICOS

Síndrome de Kabuki con artritis reumatoide: primer caso reportado

Compromiso ocular (conjuntivitis/escleritis) como forma de presentación en la ER-IgG4 en edad pediátrica

Comité Editorial de la Revista Argentina de Reumatología

Equipo editorial SAR

Editor Jefe:

Darío Scublinsky:
MD, PhD, MSc, Prof.,
Universidad de Buenos
Aires. Hospital Fernández,
Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Argentina

Editores de Sección:

María Laura de la Torre:
Centro de Educación
Médica e Investigaciones
Clínicas “Norberto Quirno”
(CEMIC), Hospital y
Universidad, Ciudad
Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

Ignacio Gandino: MD,
Hospital General de Agudos
Juan A. Fernández y
Hospital Italiano de Buenos
Aires, Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Argentina

Asistentes de Indexación:

Gabriela Tielas:
Bibliotecaria, Universidad
de Buenos Aires, Argentina

Micaela Vicente, Médica

Editores jefe anteriores:

Enrique Soriano Guppy:
expresidente de la Sociedad
Argentina de Reumatología
y de la Liga Panamericana
de Asociaciones de
Reumatología (PANLAR),
Hospital Italiano de Buenos
Aires, Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Argentina

Julio Hofman: expresidente
de la Sociedad Argentina
de Reumatología, Hospital
Interzonal General de
Agudos Eva Perón, Ciudad
Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

José Maldonado Cocco:
MD, PhD, Profesor
de Reumatología,
Universidad de Buenos
Aires. Miembro destacado
del Colegio Americano
de Reumatología. Exjefe
de Servicio del IREP de
Buenos Aires, Argentina

Comité Editorial

Alarcón, Graciela (Perú,
EE.UU.)

Alba, Paula (Argentina)

Aletaha, Daniel (Alemania)

Amigo, Mary Carmen
(México)

Arturi, Alfredo (Argentina)

Babini, Alejandra (Argentina)

Balsa Criado, Alejandro
(España)

Baraliakos, Xenofon
(Alemania)

Canoso, Juan (México)

Casado, Gustavo (Argentina)

Catoggio, Luis J. (Argentina)

Cervera, Ricardo (España)

Citera, Gustavo (Argentina)

De la Vega, María Celina
(Argentina)

Espada, Graciela (Argentina)

García, Mercedes (Argentina)

Hofman, Julio (Argentina)

Martín, Mola Emilio (España)

Mysler, Eduardo (Argentina)

Paira, Sergio (Argentina)

Perandones, Carlos
(Argentina)

Pons-Estel, Bernardo
(Argentina)

Rosa, Javier (Argentina)

Rosemffet, Marcos (Argentina)

Rillo, Oscar (Argentina)

Schneeberger, Emilce
(Argentina)

Secco, Anastasia (Argentina)

Shoenfeld, Yehuda (Israel)

Soriano Guppy, Enrique
(Argentina)

Suárez Almazor, María E.
(EE.UU)

Unizony, Sebastián (EE.UU)

Venarotti, Horacio (Argentina)

Revisores de los últimos números (orden alfabético):

María Laura Acosta Felquer

Alberto Allievi

Rodolfo Nicolás Alvarado

Marcela Álvarez

Cecilia Asnal

Nora Aste

Diego Baenas

Rocío Barrios

Cecilia Battaglia

Alejandro Benitez

Ana María Beron

Andrea Braillard-Poccard

Eleonora Bresan

Alejandro Brigante

Emilio Buschiazzo

Sergio Carbia

Horacio Matías Castro

Javier Cavallasca

Santiago Catalán Pellet

Tomás Cazenave

Vanesa Cervetto

María de los Ángeles Correa

Vanesa Cosentino

Juan Enghelmayer

Graciela Espada

Mariana Fabi

Maximiliano Fenucci

Lucila García

María Marcela García

Marina García Carrasco

Carla Gobbi

Graciela Gómez

Gimena Gómez

Ramiro Gómez

Julio Got

Oscar Gut

Pía Izaguirre

Hugo Laborde

María José López Meiller

Sebastián Magri

Verónica Malah

María del Rosario Maliandi

Nicolás Marín

José Martínez

Victoria Martiré

Silvia Meiorín

Sebastián Moyano

Sebastián Muñoz

Silvia Papisidero

Carla Pappalardo

Francisco Paulin

Nicolás Pérez

Rodolfo Pérez Alamino

Natalia Perrotta

María Milena Pertuz

Rebolledo

Luisa Plantalech

Sabrina Porta

Alejandra Pringe

Ariana Ringer

Carla Saucedo

Valeria Scaglioni

Moisés Schapira

Marina Scolnik

Evelyn Soto

Edson Veloza

Belén Virasoro

Marcela Young

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 35 • Volumen 35 • Nº 2 • Abril-junio de 2024

ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)



Sociedad Argentina
de Reumatología

Registros Legales e Indexación

Propietaria:

Sociedad Argentina de Reumatología.

Domicilio legal de la Revista:

Av. Callao 384, piso 2, depto. 6 (C1022AAQ), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Dirección Nacional del Derecho de Autor, Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de la República Argentina: Registro de Publicaciones Periódicas en Legajo Nº: RL-2023-67258517.

La Revista Argentina de Reumatología es la publicación oficial de la Sociedad Argentina de Reumatología, que se edita ininterrumpidamente desde 1989. Se encuentra indizada en el Núcleo Básico de Revistas Científicas (NBR); en el Scientific Electronic Library Online (SciELO); en la Base de Datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud); en el Catálogo y Directorio de Latindex Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal; en DOAJ (Directory of Open Access Journals); en la Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (REDALYC); en Google Académico; en la Matriz de Información para el Análisis de Revistas (MIAR) de la Universidad de Barcelona; en DIALNET (Universidad de La Rioja, España); y en la base de datos Scopus (Elsevier). La Revista Argentina de Reumatología y todas sus ediciones están registradas en Crossref y poseen DOIs asignados.

Está en proceso de indexación en Medline.

Cuenta con un Comité Científico Nacional e Internacional.



Periodicidad:

Se editan cuatro números al año, más una publicación especial dedicada al Congreso anual de la Sociedad Argentina de Reumatología y suplementos adicionales.

Periodicidad: trimestral. ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea).

Esta obra está licenciada bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0) Para ver una copia de esta licencia, visite: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Edita:

Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.

Socio Gerente: Facundo Lugones.

Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti.

Diseño gráfico: Marisa Kantor.

Curapaligüe 202, 9º piso, of. B (1406), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (011) 4632-0701/4634-1481. E-mail: administracion@lugones.com.ar

www.lugoneseditorial.com.ar

Año 35 • Volumen 35 • Nº 2 • Abril-junio de 2024 • ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)

Imprenta: Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.:

Curapaligüe 202 9º B, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La presente Edición está impresa en papel libre de cloro



Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Reumatología

Presidente:

Dr. Guillermo Berbotto

Vicepresidente:

Dr. Gustavo Casado

Presidente Anterior:

Dra. María Celina De La Vega

Secretario:

Dr. Gustavo Rodríguez Gil

Prosecretaria:

Dra. Verónica Saurit

Tesorero:

Dr. Javier Rosa

Protesorero:

Dra. Cecilia Asnal

Vocales Titulares:

Dr. Maximiliano
Machado Escobar

Dra. Vanesa Cosentino

Dra. Anastasia Secco

Dr. EdsonVELOZO

Vocales suplentes:

Dr. Emilio Buschiazzo

Dra. Fabiana Montoya

Comisión Revisora de Cuentas Titulares:

Dr. Juan Quintero

Dra. María Soledad

Gálvez Elquin

Suplentes:

Dr. David Navarta

Representantes de Filiales:

*Asociación de Reumatología
de la Ciudad de Buenos Aires:*

Dra. Fabiana Montoya

*Sociedad de Reumatología de
Catamarca, Santiago del Estero
y La Rioja:*

Dra. María Soledad
Gálvez Elquin

*Sociedad de Reumatología
de Cuyo:*

Dr. David Navarta

*Sociedad de Reumatología
de Tucumán:*

Dr. Maximiliano
Machado Escobar

*Sociedad de Reumatología
del Sur:*

Dr. Juan Quintero

*Asociación de Reumatología
de Santa Fe:*

Dr. Juan Carlos Raggio

*Asociación de Reumatología
de Córdoba:*

Dra. Paula Alba

*Asociación de Reumatología
del Noreste:*

Dr. EdsonVELOZO

*Sociedad Salto Jujena
de Reumatología:*

Dr. Emilio Buschiazzo

*Asociación de Reumatología de la
Provincia de Buenos Aires:*

Dr. José Luis Velazco Zamora

Directores de Unidades

*Director de Unidad
de Investigación:*

Dr. Guillermo Pons-Estel

*Directora de la Unidad de
Educación:*

Dra. Carla Gobbi

Director de Unidad Editorial:

Dr. Darío Scublinsky

Sociedad Argentina de Reumatología

Av. Callao 384, piso 2, dpto. 6 (C1022AAQ), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel.: 4371-1759/1643; e-mail: sociedad@reumatologia.org.ar; sitio web: www.reumatologia.org.ar

Sumario

ARTÍCULOS ORIGINALES

- **Manifestaciones oftalmológicas en vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos: análisis retrospectivo de 104 pacientes en un centro de referencia en Argentina**

Máximo Cosentino, Claudia Pena, María Victoria Martiré, Lucila García, Mercedes García23

- **Características clínicas de la cohorte de pacientes con esclerosis sistémica y anticuerpos anti-RNA polimerasa III positivos del Hospital de Clínicas José de San Martín**

Rossio Gardenia Ortuño Lobo, Tamara Graciela Arias, María Pino, Gustavo Medina, Verónica Malah, María José López Meiller31

- **Comparación entre artritis reumatoide seronegativa y artritis psoriásica poliarticular: estudio transversal en una cohorte brasileña**

Annelise Perachi Costodio, Letícia Mariussi Legramanti, Ana Paula Beckhauser, Barbara S. Kahlow, Renato Nisihara, Thelma Skare38

CASOS CLÍNICOS

- **Síndrome de Kabuki con artritis reumatoide: primer caso reportado**

Rocío Hernández, Isabel Brusco, María Beatriz Marcantoni, Vanesa Cervetto, Valeria González Osler, María Emilia Lacapra45

- **Compromiso ocular (conjuntivitis/escleritis) como forma de presentación en la ER-IgG4 en edad pediátrica**

Luisina Zunino, Romina Calvo, Alberto Ortiz, Sergio Paira49

Summary

ORIGINAL ARTICLES

- **Ophthalmological manifestations in anti-neutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis: retrospective analysis of 104 patients in a reference center in Argentina**

Máximo Cosentino, Claudia Pena, María Victoria Martiré, Lucila García, Mercedes García23

- **Clinical characteristics of the cohort of patients with systemic sclerosis and positive anti-RNA polymerase III antibodies from the José de San Martín Hospital de Clínicas**

Rossio Gardenia Ortuño Lobo, Tamara Graciela Arias, María Pino, Gustavo Medina, Verónica Malah, María José López Meiller31

- **A comparative study between seronegative rheumatoid arthritis and polyarticular psoriatic arthritis: cross-sectional report in a Brazilian cohort**

Annelise Perachi Costodio, Letícia Mariussi Legramanti, Ana Paula Beckhauser, Barbara S. Kahlow, Renato Nisihara, Thelma Skare38

CLINICAL CASES

- **Kabuki syndrome with rheumatoid arthritis: first case reported**

Rocío Hernández, Isabel Brusco, María Beatriz Marcantoni, Vanesa Cervetto, Valeria González Osler, María Emilia Lacapra45

- **Ocular involvement (conjunctivitis/scleritis) as a form of presentation in ER-IgG4 in pediatric age**

Luisina Zunino, Romina Calvo, Alberto Ortiz, Sergio Paira49

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Manifestaciones oftalmológicas en vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos: análisis retrospectivo de 104 pacientes en un centro de referencia en Argentina

Ophthalmological manifestations in anti-neutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis: retrospective analysis of 104 patients in a reference center in Argentina

Máximo Cosentino¹, Claudia Pena¹, María Victoria Martiré², Lucila García¹, Mercedes García¹

RESUMEN

¹ Servicio de Reumatología, Hospital Interzonal General de Agudos José de San Martín, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Servicio de Reumatología, Hospital Interzonal General de Agudos San Roque, Gonnet, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: vasculitis asociada a ANCA; granulomatosis con poliangitis; poliangitis microscópica; granulomatosis eosinofílica con poliangitis; manifestaciones oftalmológicas.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (23-30)

Contacto del autor: Máximo Cosentino
E-mail: maxic_330@hotmail.com
Fecha de trabajo recibido: 19/1/2023
Fecha de trabajo aceptado: 30/5/2024

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Introducción: el compromiso oftalmológico (CO) en las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA) varía ampliamente según el subtipo de vasculitis.

Objetivos: describir la frecuencia, las formas clínicas y los factores asociados del CO en pacientes con VAA al inicio de la enfermedad.

Materiales y métodos: estudio retrospectivo, observacional y analítico, de centro único, que incluyó pacientes con VAA a los cuales se los dividió en dos grupos según la presencia o ausencia de CO al inicio de la enfermedad. Se realizó estadística descriptiva, análisis bivariado y multivariado para evaluar los factores asociados al CO.

Resultados: se incluyeron 104 pacientes, 64 (61,5%) eran mujeres. El 49% pertenecía al grupo de granulomatosis con poliangitis (GPA), el 34,6% a poliangitis microscópica (PAM) y el 16,3% a granulomatosis eosinofílica con poliangitis (GPEA). Del total, 30 (28,8%) presentaron CO al inicio de la vasculitis (47% en GPA, 17,6% en GPEA y 8,33% en PAM). El compromiso orbitario se observó exclusivamente en los pacientes con GPA. En el análisis multivariado, las variables que se mantuvieron asociadas de manera independiente al CO en el debut de la enfermedad fueron la elevación de la eritrosedimentación y la trombocitosis. Se observaron secuelas en 9 (30%) de los pacientes con CO.

Conclusiones: la frecuencia y la forma clínica del CO dependen del tipo de VAA. Debido a su alta frecuencia y también a la posibilidad de secuelas posteriores, resulta importante su rápida identificación y tratamiento adecuado.

ABSTRACT

Introduction: ophthalmological involvement (OI) in vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (AAV) varies widely depending on the subtype of vasculitis.

Objectives: to describe the frequency, clinical manifestations, and ophthalmological sequelae as well as factors associated with ophthalmological involvement in patients with ANCA-associated vasculitis (AAV).

Key words: ANCA-associated vasculitis; granulomatosis with polyangiitis; microscopic polyangiitis; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; ophthalmological manifestations

Materials and methods: a retrospective and analytical study in patients with AAV was performed. OI was recorded at the beginning of the disease, and patients were divided into two groups according to the presence or absence of OI. Descriptive statistics, bivariate and multivariate analysis were performed to evaluate the factors associated with OI.

Results: one hundred and four patients with AAV were included, and 61.5% were women. Forty-nine percent of patients presented granulomatosis with polyangiitis (GPA), 34.6% microscopic polyangiitis (MPA), and 16.3% eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). Of the total, 30 patients (28.8%) presented OI at the beginning of the disease (47% GPA, 17.6% EGPA and 8.33% MPA). The orbital commitment was observed exclusively in patients with GPA. In the multivariate analysis, erythrocytation and thrombocytosis showed an association with OI. Ophthalmological sequelae were observed in 9 (30%) patients with OI.

Conclusions: the frequency and clinical manifestations of OI depend on the type of AAV. Because the frequency and the possibility of subsequent sequelae are high, prompt identification and appropriate treatment are necessary.

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticito-plasma de neutrófilos (ANCA) son un grupo de vasculitis sistémicas necrotizantes que afectan predominantemente a los vasos pequeños con poco o ningún depósito inmune. Los anticuerpos específicos son contra la mieloperoxidasa (MPO) o la proteinasa-3 (PR3). Dentro de este grupo se incluyen tres variantes clínico-patológicas: poliangitis microscópica (PAM), granulomatosis con poliangitis (GPA) y granulomatosis eosinofílica con poliangitis (GEPA)¹.

En cuanto a su epidemiología, las VAA son enfermedades poco comunes con una incidencia anual combinada de los tres subtipos de 20 casos por millón de habitantes/año en la población general². La GEPA tiene la incidencia más baja, en tanto que la GPA es la más frecuente en el norte de Europa y Australia, y la PAM predomina en el sur de Europa y Asia²⁻⁴. En Argentina⁵, la tasa de incidencia general de GPA y PAM por 1.000.000 personas/año fue de 9 y 14, respectivamente. Se caracterizan por presentar un leve predominio por el sexo masculino, y un aumento de la incidencia con la edad con un pico alrededor de los 60-70 años^{2,6,7}.

En relación con el compromiso oftalmológico (CO), su prevalencia varía ampliamente según el tipo de VAA, siendo más frecuente en la GPA, seguido por la GEPA y en último lugar por la PAM^{7,8}. Las manifestaciones oftalmológicas pueden ser muy diversas y generalmente se dividen entre la afección de la órbita (pseudotumor inflamatorio) y el compromiso ocular^{7,8}. Clásicamente, las tres formas clínicas descritas

más frecuentemente son: escleritis (inflamación vasculítica de la esclerótica), epiescleritis (inflamación de tejido situado entre la esclerótica y la conjuntiva) y compromiso orbitario (inflamación granulomatosa en la órbita con el desarrollo de un pseudotumor inflamatorio el cual puede ocasionar proptosis, diplopía, dolor y compresión de los nervios)^{4,9}.

El objetivo del presente estudio fue describir la frecuencia, las formas clínicas y los factores asociados con el CO en pacientes con VAA al inicio de la enfermedad, y describir las secuelas oftalmológicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y analítico a partir de la revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de VAA en el Servicio de Reumatología del Hospital Interzonal General de Agudos José de San Martín de La Plata, en el período 2000-2022. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de VAA de acuerdo a los criterios del American College of Rheumatology 1990 (ACR)¹⁰ y/o el Consenso de Chapel-Hill 2012¹, y que contaran con la disponibilidad de datos clínicos y de laboratorio al debut de la enfermedad. Se excluyeron aquellos que presentaban otra enfermedad del tejido conectivo asociada a VAA como escleritis sistémica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, miopatía inflamatoria idiopática y espondiloartritis, así como los que tenían diagnóstico de alguna entidad oftalmológica asociada a otra etiología.

Se consignaron datos registrados al comienzo de la enfermedad relacionados con la información sociodemográfica (sexo, edad al diagnóstico y tiempo de seguimiento), tipo de VAA (GPA, PAM o GEPA) y dominios clínicos definidos a continuación: compromiso constitucional compuesto por fiebre mayor de 38°C, pérdida de peso y astenia; compromiso musculoesquelético (presencia de artralgiar/artritis y mialgias) y compromiso mucocutáneo (úlceras orales, *livedo reticularis*, púrpura, úlcera cutánea o lesiones vasculíticas). La afección otorrinolaringológica (ORL) se definió según la presencia de rinitis/sinusitis recurrente, perforación del tabique nasal, mastoiditis, otitis media, disfunción de la trompa de Eustaquio, hipoacusia neurosensorial y/o conductiva, y estenosis subglótica; el compromiso pulmonar por la presencia de nódulos pulmonares y/o hemorragia alveolar; el compromiso cardíaco por valvulopatía, endocarditis, miocarditis, insuficiencia cardíaca o arritmia; la afección renal por el aumento de creatinina respecto de valores previos, disminución del *clearance* renal o sedimento urinario activo; y la afección del sistema nervioso periférico por la presencia de mononeuritis o polineuropatía.

Dentro de las manifestaciones oftalmológicas se registraron el compromiso orbitario (pseudotumor orbitario) y el compromiso ocular que incluye la presencia de dacrioadenitis, epiescleritis, escleritis, conjuntivitis, queratitis, uveítis, daño retinal, neuropatía óptica isquémica, parálisis/paresia de la musculatura extraocular y pérdida visual aguda.

Se tomaron datos de los tratamientos de inducción realizados y parámetros de laboratorio: anemia (hematocrito <35% y/o hemoglobina <11 g/dl), trombocitosis (recuento plaquetario mayor a 450.000/mcl), eosinofilia (recuento de eosinófilos mayor 500/mcl), perfil inmunológico, eritrosedimentación (ERS), proteína C reactiva (PCR) y sedimento urinario activo (definido por leucocituria, hematuria y/o cilindros hemáticos). Dentro del perfil inmunológico se incluyó: ANCA-c y ANCA-p detectados por inmunofluorescencia (IF) y la especificidad PR3 y MPO detectados por ELISA. También se evaluaron al debut el *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS)¹¹ y el *Five Factor Score* (FFS)¹². Se registró la aparición de nuevas manifestaciones oftalmológicas y secuelas en el seguimiento.

Para el análisis estadístico descriptivo se uti-

lizó frecuencia y porcentaje (%) para variables categóricas, y media y desvío estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC) según su distribución para las variables continuas. En el análisis bivariado, las variables categóricas se compararon por test de chi-cuadrado o test exacto de Fisher, y las continuas por test de Student o Mann Whitney. Se realizó una regresión logística múltiple para evaluar los factores asociados a la presencia de CO. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Se usó el *software* SPSS (versión 23.0; IBM, Armonk, NY, USA) para el análisis estadístico.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Gral. de Agudos José de San Martín según las recomendaciones de la Declaración de Helsinki (1964). Al tratarse de un estudio de revisión de historias clínicas, retrospectivo y sin intervención, no se consideró necesario un consentimiento informado otorgando confidencialidad a los datos (número de protocolo: HSMLP2023/00104).

RESULTADOS

Se incluyeron 104 pacientes con VAA, de los cuales 64 (61,5%) eran mujeres con una mediana de edad al diagnóstico de 53 (RIC 41-62) años y una mediana de seguimiento de 35 (RIC 11-87) meses. Del total de pacientes, 51 presentaron GPA, 36 PAM y 17 GEPA. En la Tabla 1 se describen las características demográficas, clínicas y analíticas para cada uno de los tipos de VAA.

En relación con el BVAS en la consulta inicial, la media fue de 18,5 (DE 7,2), 18 (DE 7,8) y 16,1 (DE 9) para GPA, PAM y GEPA, respectivamente. En cuanto al FFS, fue de 1 para PAM, y 0 para GPA y GEPA.

Se analizaron los tratamientos de inducción realizados al inicio de la enfermedad, sin embargo, como todos los pacientes de nuestra cohorte presentaban manifestaciones extra oftalmológicas, no fue posible definir con precisión cuándo la indicación terapéutica predominante fue por el CO. El 72,8% de los pacientes recibió pulsos intravenosos de metilprednisolona, el 74,7% ciclofosfamida intravenosa, el 29,1% plasmaféresis, el 13,5% metotrexato oral, el 11,6% inmunoglobulina humana, el 10,6% rituximab y el 3,8% azatioprina.

De los 104 pacientes, 30 (28,8%) presentaron CO en el debut de la enfermedad, observándose en tres casos tanto compromiso orbitario como

ocular. La Tabla 2 muestra la distribución de dicho compromiso según el tipo de VAA. El compromiso orbitario se encontró exclusivamente en pacientes con GPA, donde los tres casos fueron pseudotumores orbitarios inflamatorios manifestados como proptosis. Los pacientes con GPA presentaron el mayor porcentaje de manifestaciones oculares, seguidos por GEPA y luego por PAM. El compromiso ocular más frecuente en la muestra total fue la epiescleritis (9,6%), predominando en la GPA, seguido por la uveítis (4,8%), con igual frecuencia en la GPA y GEPA, y menor en PAM. En cuanto al compromiso retiniano, predominó en la GPA, encontrando un solo caso de trombosis arteriovenosa en un paciente con GEPA. Característicamente el compromiso de la glándula lagrimal, la parálisis de los nervios oculares y la pérdida visual aguda se observaron solo en GPA.

En la Tabla 3 se presentan las diferencias en-

tre los pacientes con y sin CO al inicio de la enfermedad, y el análisis multivariado. Se observa en el análisis bivariado asociación significativa con el diagnóstico de GPA y PAM, compromiso ORL, positividad de ANCA-c y PR3, negatividad de ANCA-p y MPO, trombocitosis y ERS elevada. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a la edad al diagnóstico, sexo, GEPA, resto de compromisos clínicos, anemia, eosinofilia, PCR, BVAS y FFS. En el análisis multivariado, las variables que se mantuvieron asociadas de manera independiente al CO fueron la trombocitosis (OR 5.12, IC 95% 1,15-22,8; p=0,032) y la elevación de la ERS (OR 1.02, IC 95% 1-1,04; p=0,02).

Durante el seguimiento, solo 6 (5,8%) pacientes presentaron alguna manifestación oftalmológica, teniendo todos diagnóstico de GPA. Se observaron secuelas (catarata, disminución de la agudeza visual y ceguera) en 9 (30%) de los pacientes con CO (Gráfico).

Tabla 1: Características demográficas, clínicas y de laboratorio en pacientes con VAA al comienzo de la enfermedad.

Características	GPA (n=51)	PAM (n=36)	GEPA (n=17)
Sexo femenino, n (%)	29 (56,9)	26 (72,2)	9 (52,9)
Edad al diagnóstico (años), media y (DE)	50,1 (15,5)	55 (RIC 43,5-63)	57 (RIC 40,5-58,5)
Tiempo de seguimiento (meses), mediana (RIC)	38,5 (10,7-91,2)	21 (5,2-58,2)	73,1 (DE±54,6)
Componente constitucional, n (%)	38 (74,5)	30 (83,3)	11 (64,7)
Compromiso musculoesquelético, n (%)	28 (54,9)	11 (30,6)	9 (52,9)
Compromiso mucocutáneo, n (%)	17 (33,3)	7 (19,4)	8 (47,1)
Compromiso ORL, n (%)	30 (58,8)	10 (27,8)	8 (47,1)
Nódulos pulmonares, n (%)	19 (37,3)	2 (5,6)	1 (5,9)
Hemorragia alveolar, n (%)	16 (31,4)	14 (38,9)	2 (11,8)
Compromiso cardíaco, n (%)	5 (9,8)	4 (11,1)	4 (23,5)
Compromiso renal, n (%)	33 (64,7)	26 (72,2)	3 (17,6)
Compromiso SNP, n (%)	17 (33,3)	13 (36,1)	10 (58,8)
ANCA-c, n (%)	42/50 (84)	9 (25)	2/16 (12,5)
ANCA-p, n (%)	9/49 (18,4)	30 (83,3)	6/16 (37,5)
PR3, n (%)	34/41 (82,9)	5/34 (14,7)	1/14 (7,1)
MPO, n (%)	5/41 (12,1)	29/35 (82,9)	1/14 (7,1)
Anemia, n (%)	34/50 (68)	27/35 (77,1)	5 (29,4)
Trombocitosis, n (%)	15/46 (32,6)	9/35 (25,7)	2 (11,8)
Eosinofilia, n (%)	1/45 (2,2)	1 (2,8)	16 (94,1)
ERS, media y (DE)	67,6 (38,3)	62,5 (30,7)	51,7 (34,4)
PCR, mediana y (RIC)	42 (7,4-97,5)	31,7 (12-132,5)	32 (5-121,5)
Sedimento urinario activo, n (%)	29/46 (63)	21/29 (72,4)	3/16 (18,8)

GPA: *granulomatosis con poliangitis*; PAM: *poliangitis microscópica*; GEPA: *granulomatosis eosinofílica con poliangitis*; ORL: *otorrinolaringológico*; SNP: *sistema nervioso periférico*; ANCA-c: *anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo citoplasmático*; ANCA-p: *anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo periférico*; PR3: *proteínasa-3*; MPO: *mieloperoxidasa*; ERS: *eritrosedimentación*; PCR: *proteína C reactiva*; RIC: *rango intercuartílico*; DE: *desvío estándar*.

Tabla 2: Distribución de las formas clínicas de compromiso oftalmológico en pacientes con VAA.

Compromiso oftalmológico	Total VAA (n=104)	GPA (n=51)	PAM (n=36)	GEPA (n=17)
Compromiso orbitario, n (%)	3 (2,9)	3 (5,9)	0	0
Compromiso ocular, n (%)	30 (28,8)	24 (47)	3 (8,33)	3 (17,6)
Escleritis, n (%)	4 (3,8)	4 (7,8)	0	0
Epiescleritis, n (%)	10 (9,6)	9 (17,6)	1 (2,8)	0
Conjuntivitis, n (%)	2 (1,9)	2 (3,9)	0	0
Queratitis, n (%)	2 (1,9)	2 (3,9)	0	0
Uveítis, n (%)	5 (4,8)	3 (5,9)	1 (2,8)	1 (5,9)
Compromiso retiniano, n (%)	4 (3,8)	3 (5,9)	0	1 (5,9)
Exudados, n (%)	0	1 (1,9)	0	0
Hemorragia, n (%)	0	1 (1,9)	0	0
Trombosis arteriovenosa, n (%)	0	0	0	1 (5,9)
Vasculitis, n (%)	0	1 (1,9)	0	0
Dacrioadenitis, n (%)	2 (1,9)	2 (3,9)	0	0
Neuropatía óptica isquémica, n (%)	3 (2,9)	1 (1,9)	1 (2,8)	1 (5,9)
Parálisis/paresia de musculatura extraocular, n (%)	3 (2,9)	3 (5,9)	0	0
Pérdida visual aguda, n (%)	2 (1,)	2 (3,9)	0	0

GPA: *granulomatosis con poliangitis*; PAM: *poliangitis microscópica*; GEPA: *granulomatosis eosinofílica con poliangitis*.

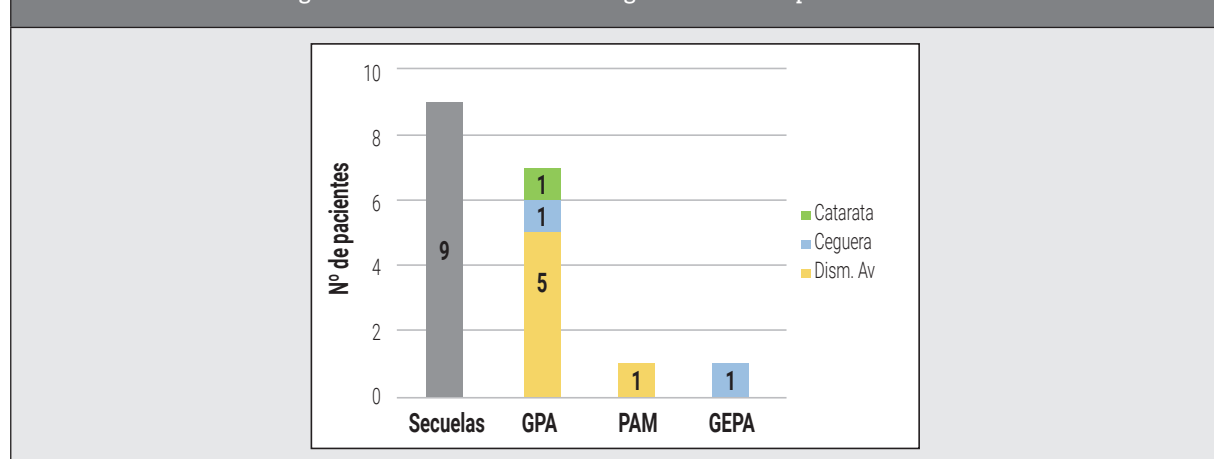
Tabla 3: Factores asociados al compromiso oftalmológico en pacientes con VAA al inicio.

Variables	VAA sin CO (n= 74)	VAA con CO (n= 30)	p	Análisis multivariado	
				OR (IC 95%)	p
Diagnóstico GPA, n (%)	27 (36,5)	24 (80%)	<0,001*	2,77 (0,31-25,1)	0,36
Diagnóstico PAM, n (%)	33 (44,6)	3 (10)	0,001*	0,27 (0,02-3,16)	0,3
Compromiso ORL, n (%)	29 (39,2)	16 (63,3)	0,019*	2,1 (0,62-7)	0,24
ANCA-c, n (%)	31 (43,1)	22 (73,3)	0,004*	-	-
ANCA-p, n (%)	38 (53,5)	7 (23,3)	0,004*	-	-
PR3, n (%)	22 (35,5)	18 (66,7)	0,005*	0,46 (0,05-4,44)	0,5
MPO, n (%)	32 (50,8)	6 (22,2)	0,012*	0,48 (0,05-4,9)	0,54
Trombocitosis, n (%)	14 (20,3)	12 (41,4)	0,038*	5,12 (1,15-22,8)	0,03*
ERS, media (DE)	58,5 (35)	76,9 (34,2)	0,022*	1,02 (1-1,04)	0,02*

GPA: *granulomatosis con poliangitis*; PAM: *poliangitis microscópica*; ORL: *otorrinolaringológico*; ANCA-c: *anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo citoplasmático*; ANCA-p: *anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo periférico*; PR3: *proteína-3*; MPO: *mieloperoxidasa*; ERS: *eritrosedimentación*; DE: *desvío estándar*.

*p<0,05

Gráfico: Secuelas oftalmológicas desarrolladas durante el seguimiento de los pacientes con VAA.



GPA: *granulomatosis con poliangitis*; PAM: *poliangitis microscópica*; GEPA: *granulomatosis eosinofílica con poliangitis*; Dism. AV: *disminución de la agudeza visual*.

DISCUSIÓN

En nuestra cohorte de pacientes con VAA, el 28,8% presentó compromiso oftalmológico dentro de las manifestaciones clínicas iniciales de la enfermedad, siendo más frecuente en la GPA. En Argentina contamos con escasos datos en relación a la frecuencia del CO al inicio de pacientes con VAA. En un trabajo, Scaglioni et al.¹³ observaron una frecuencia de dicho compromiso al inicio de la enfermedad en el 6,7% de los pacientes, resultado mucho menor a nuestro hallazgo, teniendo en cuenta que solo se encuentra el resumen de dicho estudio y no se especifica cómo se definió y se tuvo en cuenta el CO.

Por otro lado, Di Benedetto et al.³ estudiaron 29 pacientes con VAA y observaron CO en el 28% de los casos, sin especificar en qué momento de la evolución fue dicho compromiso. La frecuencia de CO encontrada en nuestra población de VAA coincide con los datos reportados por Wang et al.¹⁴, quienes evaluaron las características clínicas de 141 pacientes chinos con VAA mayores de 65 años y hallaron una frecuencia del 28,3%. Valores similares se encontraron en un estudio reciente de Junek et al.¹⁵ en 1441 pacientes con VAA, teniendo en cuenta que esta frecuencia del CO fue en cualquier momento de la enfermedad. Sin embargo, el estudio de Rothschild et al.⁹ reportó una frecuencia del 16,6% en una muestra de 1286 pacientes. Probablemente uno de los principales motivos de esta diferencia se relacione con la cantidad de cada tipo de VAA incluido, ya que en nuestro estudio predominaron los pacientes con GPA (49%), tipo de VAA que más se asocia a CO, en cambio en el estudio antes mencionado, la GPA representaba el 34,1% y el resto de la muestra incluía poliarteritis nodosa, GEPA y PAM.

De acuerdo con la literatura, la GPA es la VAA que mayor CO presenta tanto al inicio como durante su evolución. En nuestros resultados, el 47% de los pacientes con GPA presentó CO al inicio de la enfermedad. Este hallazgo es similar al reportado previamente en la literatura, variando según las series entre el 20% y el 60%^{9,16-20}. Probablemente, las diferencias en las frecuencias encontradas en las diversas series se deban principalmente a las variables incluidas y analizadas en cada una de ellas.

La GPA puede afectar cualquier estructura, tanto a nivel ocular como orbitario. El compro-

miso de la esclera es muy frecuente debido a su alto contenido en colágeno, lo cual la hace susceptible a la afectación granulomatosa, presentándose como escleritis y epiescleritis⁸. En nuestros resultados, la epiescleritis fue el CO más frecuente en GPA, seguido por la escleritis, lo cual coincide con otros reportes^{18,19,21,22}, pero el porcentaje fue menor que los descriptos por Pérez-Jacoiste Asín et al.¹⁶ y Rothschild et al.⁹.

La frecuencia de conjuntivitis en GPA varía ampliamente en los estudios, desde el 3% al 52%^{9,16,21,22}, probablemente porque puede ser una manifestación leve que no lleva a la consulta, y que muchas veces no se atribuye a dicha enfermedad. En nuestra población la frecuencia fue baja. En relación con la queratitis y uveítis en GPA, la frecuencia en nuestro estudio fue similar a la reportada^{7,9,16,18,22}. El compromiso de los vasos de la retina es poco común en GPA, observándose distintos hallazgos en el fondo de ojo como manchas algodonosas, hemorragias y trombosis^{7,9,16,18}. La neuropatía óptica isquémica, la parálisis/paresia de la musculatura extraocular y la pérdida visual aguda, de acuerdo con la bibliografía revisada, suelen presentarse en menos del 5%^{9,16,21}, similar a los datos de nuestro estudio.

Mención aparte merece el compromiso orbitario en GPA, el cual clásicamente se describe en casi el 50% de estos pacientes^{4,17,18,22}, y en nuestros resultados la frecuencia fue mucho menor. Una posible explicación para dicha diferencia puede ser la forma en cómo se define el compromiso orbitario en los distintos estudios al momento de realizar el registro de los datos. Los procesos patológicos incluidos típicamente dentro del compromiso orbitario son: el pseudotumor orbitario, miositis de músculos extraoculares y/o compromiso de glándula lagrimal. En nuestro caso, solo incluimos el pseudotumor orbitario dentro de dicha variable, y el compromiso glandular se registró de forma independiente en el compromiso ocular.

Las manifestaciones oftalmológicas ocurren con mucha menos frecuencia en GEPA, seguida por PAM, siendo en ambos casos cercano al 10% según la literatura^{4,8,22}. En cuanto a la PAM, hay escasa bibliografía respecto del CO, obteniéndose la mayoría de los datos de reportes de casos clínicos y pequeñas series de casos^{7,9,22-24} que describen distintos tipos de compromiso como: conjuntivitis, epiescleritis, queratitis y

compromiso vascular ocular. El porcentaje de CO en GEPA de nuestro estudio fue levemente mayor al rango (3-15%) reportado previamente por otros autores^{25,26}, coincidiendo con los tipos de manifestaciones descritas como conjuntivitis, uveítis y daño vascular ocular.

En relación con los factores asociados, nuestro trabajo evidenció, en el análisis bivariado, que el diagnóstico de GPA, el compromiso ORL, la positividad de ANCA-c y PR3, trombocitosis y ERS elevada se asociaron de forma significativa con la presencia de CO de inicio, permitiendo describir un posible perfil de pacientes pasibles de cursar esta complicación. Esto concuerda con la bibliografía previamente citada, donde el CO se presenta asociado más frecuentemente a GPA, por ende, a la presencia de positividad ANCA-c y PR3¹⁶, y en general como una manifestación de enfermedad activa^{8,27} apoyado por el aumento de reactantes de fase aguda como la ERS y la trombocitosis¹⁴. Esto destaca el intenso compromiso inflamatorio de estos pacientes como resultado del efecto mediador de diversas citocinas, entre ellas la interleucina 6.

El deterioro de la visión se describe de un 8% a un 37% de los pacientes con GPA, incluyendo los que alcanzaron el grado de ceguera^{16,18}. En nuestra población se observaron secuelas en 9 casos, de las cuales 7 (13,7%) ocurrieron en pacientes con GPA, incluyendo la disminución de la agudeza visual, la ceguera y la catarata.

Entre las limitaciones de este estudio podemos mencionar el tipo de diseño retrospectivo con la pérdida inherente de datos. También es posible que manifestaciones de menor severidad (como la conjuntivitis, epiescleritis y queratitis) no hayan sido consideradas como parte de la VAA y esto lleve a un subregistro. Por otra parte, no se pudieron analizar datos relacionados con la etnia que pudieran influir en las características de la enfermedad en nuestros pacientes. Por último, es importante mencionar que si bien se registraron secuelas a nivel ocular, no fue posible determinar que todas ellas fueron una consecuencia directa de la VAA, y no de otros factores como la edad o los tratamientos.

Como fortalezas cabe mencionar que es un estudio realizado con un número considerable de pacientes de la vida real en un centro de derivación terciaria, con seguimiento a largo plazo desde el inicio de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones oftalmológicas en VAA son variadas, y su frecuencia y forma clínica dependen del tipo de VAA, siendo mayor en pacientes con GPA. Debido a que el CO presenta riesgo asociado respecto del pronóstico visual, resulta necesario una pronta identificación y tratamiento adecuado para evitar complicaciones potencialmente irreversibles y discapacitantes, siendo indispensable el trabajo conjunto entre oftalmólogos y reumatólogos.

Este estudio no recibió financiamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jannette JC. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013 Oct; 17(5):603-606. doi: 10.1007/s10157-013-0869-6.
2. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *AJKD* 2020;75(1):124-137. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031.
3. Di Benedetto N, López-Mujica MX, Fernández ME, Touron M, Muñoz SA, Allievi A. Características generales de 29 pacientes con vasculitis de pequeños vasos. *Medicina (Buenos Aires)* 2010;70:127-132.
4. Macarie SS, Mihaila RM, Macarie DM, Toc DA. Therapy of ocular complications in ANCA+ associated vasculitis. *Romanian Journal of Ophthalmology* 2021;65(1):10-14. doi:10.22336/rjo.2021.3
5. Pierini FS, Scolnik M, Scaglioni V, Mollerach F, Soriano E. Incidencia y prevalencia de granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica en organizaciones de gestión de la salud en Argentina: un estudio de 15 años. *Clin Reumatol* 2019;38(7): 1935-1940. doi: 10.1007/s10067-019-04463-y.
6. Pérez N, Gargiulo MA, Suarez L, Khoury M, Gómez G. Clinical characteristics and prognostic factors in an Argentinian cohort with anca-associated vasculitis. *Medicina (Buenos Aires)* 2021;81:198-207.
7. Macarie SS, Kadar A. Eye involvement in ANCA positive vasculitis. *Romanian Journal of Ophthalmology* 2020;64(1):3-7.
8. Schmidt J, Pulido JS, Matteson EL. Ocular manifestations of systemic disease: antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Current Opinion in Ophthalmology* 2011;22:489-495. doi: 10.1097/ICU.0b013e32834bdf2.
9. Rothschild PR, Pagnoux C, Seror R, Brezin AP, Delair E, Guillemin L. Ophthalmologic manifestations of systemic necrotizing vasculitides at diagnosis: a retrospective study of 1286 patients and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2013 Apr;42(5):507-14. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.08.00.
10. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum* 1990;33:1135-6. doi:10.1002/art.1780330812.

11. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994 Nov;87(11):671-8
12. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011 Jan;90(1):19-27. doi:10.1097/MD.0b013e318205a4c6.
13. Scaglioni V, Scolnik M, Marin J, Bravo M, Zacarias JB, Catay ER, et al. Vasculitis de pequeños vasos asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. Estudio clínico y sobrevida de una cohorte de 84 pacientes seguida en un único centro. Disponible en: https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/servicios_attachs/8717.pdf
14. Wang Y, Zhao M, Yu J, Xin G, Liu Y, Zhang Y, et al. The clinical and pathological characteristics of Chinese elderly patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies associated small vessel vasculitis. *Experimental Gerontology* 2004;39:1401-1405. doi: 10.1016/j.exger.2004.05.004.
15. Juneke ML, Zhao L, Garner S, Cuthbertson D, Pagnoux C, Koenig CL, et al. Ocular manifestations of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2023 Jul 5;62(7):2517-2524. doi: 10.1093/rheumatology/keac663.
16. Pérez-Jacoiste Asín MA, Charles P, Rothschild P, Terrier B, Brézin A, Mouthon L, et al. Ocular involvement in granulomatosis with polyangiitis. A single-center cohort study on 63 patients. *Autoimmunity Reviews* 2019 May;18(5):493-500. doi: 10.1016/j.autrev.2019.03.001.
17. Kubaisi B, Abu Samra K, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease). An updated review of ocular disease manifestations. *Intractable & Rare Diseases Research* 2016 May;5(2):61-9. doi: 10.5582/irdr.2016.01014.
18. Sfiniadaki E, Tsiara I, Theodossiadis P, Chatziralli I. Ocular manifestations of granulomatosis with polyangiitis: a review of the literature. *Ophthalmol Ther* 2019 Jun;8(2):227-234. doi: 10.1007/s40123-019-0176-8.
19. Ríhová E, Svozilkova P, Brichova M, Klimova A, Kuthan P, Diblík P. Ocular manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Cesk Slov Oftalmol* 2019 Spring;74(5):167-174. doi: 10.31348/2018/5/1.
20. Ismailova DS, Novikov PI, Grusha YO, Abramova YV, Bulanov NM, Makarov EA, et al. The frequency of ophthalmologic manifestations of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and their relationship to systemic diseases. *Ter Arkh* 2017;89(5):69-73. doi: 10.17116/terarkh201789569-73.
21. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Annals of Internal Medicine* 1992;116:488-498. doi: 10.7326/0003-4819-116-6-488.
22. Kubal AA, Pérez VL. Ocular manifestations of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010 Aug;36(3):573-86. doi: 10.1016/j.rdc.2010.05.005.
23. Hara A, Ohta S, Takata M, Saito K, Torisaki M, Ishida Y, et al. Microscopic polyangiitis with ocular manifestations as the initial presenting sign. *Am J Med Sci* 2007 Oct;334(4):308-10. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3180a5e8c6.
24. Mihara M, Hayasaka S, Watanabe K, Kitagawa K, Hayasaka Y. Ocular manifestations in patients with microscopic polyangiitis. *Eur J Ophthalmol* 2005 Jan-Feb;15(1):138-42. doi: 10.1177/112067210501500124.
25. Atili A, Richter C, Bahn E, Rustenbeck HH, Schittkowski M. Ocular manifestations of Churg-Strauss-Syndrome: review article and case report. *Ophthalmologie* 2013 Nov;110(11):1051-7. doi: 10.1007/s00347-013-2815-0.
26. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999 Jan;78(1):26-37. doi: 10.1097/00005792-199901000-00003.
27. Gheita TA, Abd El Latif EM. Relationship of ocular presentation in granulomatosis with polyangiitis to autoantibodies and disease activity. *Z Rheumatol* 2019 Apr;78(3):281-286. doi: 10.1007/s00393-018-0495-5.

Artículo original

Características clínicas de la cohorte de pacientes con esclerosis sistémica y anticuerpos anti-RNA polimerasa III positivos del Hospital de Clínicas José de San Martín

Clinical characteristics of the cohort of patients with systemic sclerosis and positive anti-RNA polymerase III antibodies from the José de San Martín Hospital de Clínicas

Rossio Gardenia Ortuño Lobo, Tamara Graciela Arias, María Pino, Gustavo Medina, Verónica Malah, María José López Meiller

RESUMEN

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

Palabras clave: anti-RNA polimerasa III; esclerosis sistémica.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (31-37)

Contacto de la autora: Rossio Gardenia Ortuño Lobo
E-mail: rossio.gardenia@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 4/3/2024
Fecha de trabajo aceptado: 9/5/2024

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Introducción: en la esclerosis sistémica (ES) la positividad de los anticuerpos es útil para el diagnóstico y la clasificación siendo generalmente autoexcluyentes.

Objetivos: estimar la prevalencia de anticuerpos anti-RNA polimerasa III (anti-RNAP III) positivos en pacientes con anti-topoisomerasa I (ATA) y anticentrómero (ACA) negativos, y describir las características clínicas.

Materiales y métodos: estudio bidireccional, descriptivo, unicéntrico. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que cumplían criterios clasificatorios del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2013, con ATA y ACA negativos. Se determinó anti-RNAP III por ELISA, QUANTA lite RNA POL III Inova Diagnostics®. Se compararon los pacientes anti-RNAP III positivos versus anti-RNAP III negativos.

Resultados: se incluyeron 31 pacientes. El 48,4% (15/31) anti-RNAP III positivo y el 51,6% (16/31) negativo. La prevalencia de anti RNAP-III positivo fue de 5,06%. Se observó mayor proporción de úlceras digitales (40% versus 25%), amputaciones (13,3% versus 6,3%), artritis (33% versus 18,8%), frote tendinoso (20% versus 7,1%) y ectasia vascular antral gástrica (EVAG, 16,7% versus 0%) en el grupo anti-RNAP III positivo.

Conclusiones: debido a su posible rol como marcador pronóstico, resulta fundamental conocer las características de nuestra población y, en especial, de nuestro hospital.

ABSTRACT

Introduction: in systemic sclerosis (SS), autoantibody positivity is useful for diagnosis and classification, being mutually self-exclusive.

Objectives: estimate the prevalence of positive anti-RNA polymerase III (anti-RNAP III) antibodies in patients with negative anti-topoisomerase I (ATA) and anti-centromere (ACA) and describe the clinical characteristics.

Materials and methods: bidirectional, descriptive, single-center study. We included patients over 18 years of age who met the American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2013 classification criteria with ATA and ACA negative. anti-RNAP III was determined by ELISA, QUANTA lite RNA POL III Inova Diagnostics®. Anti-RNAP III positive patients were compared with anti-RNAP III negative patients.

Key words: anti-RNA polymerase III; systemic sclerosis.

Results: 31 patients were included. 48.4% (15/31) anti-RNAP III positive and 51.6% (16/31) negative. The prevalence of positive anti RNAP-III was 5.06%. A higher proportion of digital ulcers (40% vs 25%), amputations (13.3% vs 6.3%), arthritis (33% vs 18.8%), tendon rub (20% vs 7.1%) and gastric antral vascular ectasia (GAVE) were observed (16.7% vs 0%) in the anti-RNAP III positive group.

Conclusions: due to its possible role as a prognostic marker, it seems essential to know the characteristics of our population and especially of our hospital.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad crónica del tejido conectivo caracterizada por daño vascular e inflamación con producción de anticuerpos que resulta en fibrosis de la piel y órganos internos. La ES se clasifica según la extensión del compromiso cutáneo en variantes cutáneas difusas, limitadas y esclerosis sin esclerodermia^{1,2}.

Los anticuerpos anti-topoisomerasa I (ATA), anticentrómero (ACA) y anti-RNA polimerasa III (anti-RNAP III) son útiles para el diagnóstico y la clasificación de la ES siendo mutuamente autoexcluyentes². El ATA se asocia clásicamente con ES difusa (18 a 51% de los pacientes) y con la presencia de fibrosis pulmonar², mientras que el ACA se asocia típicamente con ES limitada (15 a 43%) y con la presencia de hipertensión pulmonar (HTP)².

Anti-RNAP III es el tercer anticuerpo asociado a ES. Lo describió Okano et al. en 1993 por inmunoprecipitación³ (IP). El anti-RNAP III se ha asociado clínicamente con la variante cutánea difusa y crisis renal esclerodérmica (CRE) como lo describieron Meyer et al. A su vez, se observó asociación con malignidad, miositis, sinovitis, contracturas articulares y ectasia vascular antral gástrica (EVAG)^{4,5,6,7}.

Antiguamente solo podía detectarse en laboratorios de investigación por IP. Al identificarse y clonarse el epítipo inmunodominante, se desarrollaron equipos de diagnóstico clínico tanto por enzimoimmunoensayo (ELISA) como por enzimoimmunoensayo lineal (LIA). Actualmente se usan los kits ELISA que emplean un fragmento RNAP III recombinante y son los elegidos con más frecuencia en los ensayos de investigación⁸.

La prevalencia del anticuerpo anti-RNAP III varía según el origen geográfico de los pacientes. En Francia, la prevalencia es baja y oscila entre el 3% y el 9%, mientras que en América del Norte puede llegar al 14% y en América del Sur al 41%^{3,4,9,10,11}. En Argentina la prevalencia estimada en un estudio publicado fue de 5,9%¹².

El objetivo del presente estudio fue estimar la prevalencia de anticuerpos anti-RNAP III positivos en pacientes con ATA y ACA negativos, y describir las características clínicas de pacientes con ES anti-RNAP III positivos y negativos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio bidireccional, descriptivo, unicéntrico. Se evaluaron 296 historias clínicas de pacientes con ES atendidos de forma consecutiva en la Unidad de Esclerosis Sistémica del Hospital de Clínicas José de San Martín entre 2018 y 2023. Se incluyeron mayores de 18 años que cumplían criterios de clasificación del American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism 2013 (ACR/EULAR)¹³. Se seleccionaron retrospectivamente aquellos con determinación de anticuerpos ATA y ACA negativos, y se realizó prospectivamente la determinación de anti-RNAP III por ELISA, QUANTA lite RNA POL III Inova Diagnostics®. Se consideraron positivos títulos mayores a 20 UI.

Se analizaron datos demográficos (edad, sexo, etnia, nacionalidad) y las comorbilidades (hipertensión arterial [HTA], diabetes mellitus [DM], dislipemia, tabaquismo, cáncer diagnosticado antes y después de la ES, con confirmación histológica, y colangitis biliar primaria).

En relación a la ES se recabaron los siguientes datos:

- Subtipo de ES (limitado, difuso, sin esclerodermia) según la clasificación de LeRoy¹⁴.
- Tiempo de inicio de la enfermedad definido como el intervalo temporal entre el inicio del fenómeno de Raynaud y el primer síntoma no Raynaud.
- Tiempo de evolución de la enfermedad en años desde el primer síntoma no Raynaud hasta la última evaluación en consultorio.
- Características clínicas según el compromiso de los órganos:
 - Compromiso cutáneo: presencia de induración cutánea evaluada por score de Rodnan mo-

dificado¹⁵, telangiectasias, calcinosis, lesiones en sal y pimienta, *puffy fingers*, microstomía.

- Compromiso vascular: presencia de fenómeno de Raynaud, cicatrices puntiformes tipo mordedura de rata o *pitting scars*, úlceras digitales activas y/o curadas, necrosis digitales, amputaciones.

- Compromiso musculoesquelético: presencia de artritis reumatoide (AR), roce o frote tendinoso, compromiso muscular con debilidad muscular al examen físico y/o aumento de enzimas musculares (creatina fosfoquinasa [CPK] y/o aldolasa).

- Compromiso pulmonar: presencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) definida por tomografía de tórax con presencia de patrón tipo neumonía intersticial no específica (NINE) o neumonía intersticial usual (NIU), y/o CVF <80 y/o DLCO <80 en funcional respiratorio.

- Compromiso gastrointestinal: afección esofágica constatada por videodeglución o manometría esofágica de alta resolución. Afección gástrica, EVAG constatada por endoscopia alta digestiva, y compromiso intestinal con síndrome de malabsorción.

- Compromiso cardíaco: HTP definida como una presión sistólica de la arteria pulmonar por ecocardiograma >45 mm Hg y/o presión media de la arteria pulmonar por cateterismo cardíaco derecho >25 mm Hg con presión de Wedge menor de 15 mm Hg.

- Compromiso renal: CRE definida por el antecedente de registros de HTA de inicio abrupto (tensión arterial >180/100), con o sin anemia microangiopática, y deterioro de la función renal.

• Laboratorio: determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) por inmunofluorescencia (IFI) en células Hep-2, Ac anti Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-Sm y anti-RNP; ATA, ACA y anticuerpo antipolimerasa III por ELISA. El dosaje de este último anticuerpo se realizó en el laboratorio que forma parte de nuestra División de Reumatología.

• Tratamientos recibidos: inmunosupresores (metotrexato, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, azatioprina), terapias biológicas (rituximab, tocilizumab, anti-TNF), corticosteroides (vía oral o intramuscular), antifibróticos (nintedanib, pirfenidona) y vasodilatadores (inhibidores de la fosfodiesterasa, antagonistas de los receptores de endotelina, prostaciclina, inhibidores de los canales de calcio)

• Evolución clínica: número de hospitalizaciones, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos y muerte.

En el análisis estadístico, las variables categóricas se expresaron en porcentajes. Las variables continuas se describieron como media y mediana, y su variabilidad como desvío estándar o rango intercuartílico según su distribución. Para analizar la hipótesis de normalidad de las variables continuas se utilizó la prueba de normalidad Shapiro-Wilk, y se compararon mediante la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney respectivamente.

Entre las variables categóricas para evaluar diferencias entre los grupos se utilizó chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher. Se consideró significativo un valor de significancia menor al 5%. El análisis estadístico se realizó mediante el programa Jamovie versión 2.3.28. Los datos se recolectaron en una base de datos confeccionada con el programa Excel 2016 (Microsoft).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas José de San Martín de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. El presente trabajo adhiere a la declaración de Helsinki sobre investigación con seres humanos y a la ley de protección de datos personales (Ley 25326).

RESULTADOS

De las 296 historias clínicas evaluadas, encontramos 31 pacientes que cumplieron criterios de inclusión. El 48,4% (n=15) fue positivo para anti-RNAP III y el 51,6% (n=16) negativo. La prevalencia de los pacientes anti-RNAP III positivos evaluados en este estudio fue de 5,06%.

De los 31 casos, el 93,5% (n=29) correspondió al sexo femenino, la mediana para la edad fue de 49 años (RIC 41-60). Según el origen étnico, el 83,9% (n=26) era mestizo, el 12,9% (n=4) amerindio y el 3,2% (n=1) caucásico. Las comorbilidades en orden de frecuencia fueron: tabaquismo 38,7% (n=12), HTA 29% (n=9), neoplasia 6,5% (n=2), DM 3,2% (n=1) y dislipemia 3,2% (n=1). Las características demográficas y clínicas se describen en la Tabla 1.

La mediana del tiempo de evolución del fenómeno de Raynaud en años fue de 11 años (RIC 4.5-12.5) y la mediana del tiempo de evolución de la enfermedad en años desde el diagnóstico fue de 8,62 (RIC 3.50-11). En el grupo de anti-RNAP III positivo se observó menor tiempo de evolución del fenómeno de Raynaud, con una mediana de 6 años (RIC 3.50-9.50).

En relación a los subtipos de ES, observamos ES limitada en el 72,7% (n=22) y ES difusa en el

22,6% (n=7), mientras que solo 2 pacientes tenían ES sin esclerodermia. Dentro de los pacientes con subtipo difuso, se encontró mayor positividad anti-RNAP III (33% versus 12,5%). Ambos grupos tuvieron una mediana de Rodnan de 6.

El síndrome de superposición se presentó en el 35,5% de los pacientes (n=11), y las miopatías inflamatorias fueron las más frecuentemente encontradas (30,8%; n=4) (Tabla 1).

Se observó mayor proporción de úlceras digitales (40% versus 25%) y amputaciones (13,3% versus 6,3%) en el grupo anti-RNAP III positivo.

En cuanto al compromiso musculoesquelético, se observó mayor frecuencia de AR (33% versus 18,8%) y frote tendinoso (20% versus 7,1%) en aquellos pacientes positivos para anti-RNAP III.

Solo en el grupo de anti-RNAP III positivo se observó la presencia de EVAG en 2 pacientes (16,7%). La mayoría del grupo anti-RNAP III negativo mostró afección esofágica evidenciada por manometría esofágica (MEAR) y videoesoendoscopia digestiva alta (VEDA).

La EPI se evidenció en el 69% (n=20) de los 31 pacientes evaluados, siendo el patrón NINE el más prevalente, hallándose en el 51,7% de los casos (64,3% en pacientes anti-RNAP III positivo versus 40% en anti-RNAP III negativo). Dos pacientes del grupo anti-RNAP III negativo tenían un patrón NIU (13,3%) y un paciente neumonía organizativa (6,7%), el cual concomitantemente tenía miopatía inflamatoria. No hubo diferencias entre los grupos con relación al examen funcional respiratorio.

Se evidenció HTP en el 19,2% de la cohorte total, sin diferencias entre ambos grupos.

Solo un paciente, positivo para anti-RNAP III, presentó CRE (3,2%).

Con respecto a la inmunoserología, el 96,7% (n=30) de los pacientes tenía FAN positivo a altos títulos. Un solo paciente positivo para anti-RNAP III tenía FAN negativo con títulos altos de anti-RNAP III. En el grupo anti-RNAP III positivo se observó con mayor frecuencia el patrón moteado fino (35,7%), seguido del patrón moteado sin especificar (28,6%) y el patrón nuclear moteado grueso (21,4%). Los pacientes con anti-RNAP III positivo tenían una mediana de título de 97 (RIC 50-138).

Los patrones capilaroscópicos identificados en orden de frecuencia fueron: 32,3% (n=10) patrón activo, 25,8% (n=8) patrón tardío y temprano en la misma proporción, 16,1% (n=5) hallazgos inespecíficos y 3,2% (n=1) capilaroscopia normal. En el grupo anti-RNAP III positivo se observó con mayor frecuencia el patrón temprano (33,3% versus 18,8%) y el patrón tardío (33,3% versus 18,8%).

Al comparar ambos grupos se encontró con mayor frecuencia de tratamientos acumulados en el grupo de anti-RNAP III positivo. En la Tabla 2 se detalla la información sobre dichos tratamientos.

El 12,9% de los pacientes (n=4) requirió internación secundaria a: hemorragia digestiva alta (3,23%; n=1), neumonía adquirida en la comunidad (3,23%; n=1), tuberculosis peritoneal durante el embarazo (3,23%; n=1) y meningoencefalitis (3,23%; n=1). Se registró una sola muerte (3,23%) en un paciente anti-RNAP III positivo que tenía EVAG y CRE; la causa del deceso fue falla multiorgánica.

Tabla 1: Características generales y comparativas de la población estudiada.

	Población total (n=31)	Anti-RNAP III (+) (n=15)	Anti-RNAP III (-) (n=16)	p
Sexo femenino, n (%)	29 (93,5%)	14 (93,3%)	15 (93,8%)	0,962
Edad (años), mediana (RIC)	49 (41-60)	52 (42,5-62)	44,5 (41-56,5)	0,251
Subtipo de esclerosis sistémica				
Limitada, n (%)	22 (72,7%)	9 (60%)	13 (81,3%)	0,166
Difusa, n (%)	7 (22,6%)	5 (33,3%)	2 (12,5%)	0,193
Sin esclerodermia, n (%)	2 (6,5)	1 (6,7%)	1 (6,3%)	1
Tiempo de evolución del FR (años), mediana (RIC)	11 (4,5-12,5)	6 (3,50-9,50)	8,50 (6,50-26)	0,088
Tiempo de evolución enfermedad (años desde el diagnóstico), mediana (RIC)	8,61 (3,50-11)	7 (3,50-10)	7 (4,50-13,3)	0,539
Síndrome de superposición, n (%)	11 (35,5%)	5 (33,3%)	6 (37,5%)	0,809

	Población total (n=31)	Anti-RNAP III (+) (n=15)	Anti-RNAP III (-) (n=16)	P
Miopatía inflamatoria, n (%)	4 (30,8%)	1 (14,3%)	3 (50%)	0,600
LES, n (%)	3 (23,1%)	1 (14,3%)	2 (33,3%)	0,484
Síndrome de Sjögren, n (%)	2 (15,4%)	2 (28,6%)	0	0,226
HAI, n (%)	2 (15,4%)	1 (25%)	1 (16,7%)	1
AR, n (%)	1 (7,7%)	1 (14,3%)	0	0,484
CBP, n (%)	1 (7,7%)	1 (14,3%)	0	0,484
Compromiso vascular				
Úlceras digitales, n (%)	10 (32,3%)	6 (40%)	4 (25%)	0,372
Amputaciones, n (%)	3 (9,7%)	2 (13,3%)	1 (6,3%)	0,600
Compromiso musculoesquelético				
AR, n (%)	8 (25,8%)	5 (33,3%)	3 (18,8%)	0,354
Frote tendinoso, n (%)	4/29 (12,9%)	3/15 (20%)	1/14 (7,1%)	0,598
Debilidad muscular, n (%)	6 (19,4%)	3 (20%)	3 (18,8%)	0,930
Compromiso gastrointestinal				
EVAG, n (%)	2/21 (9,5 %)	2/12 (16,7%)	0/9	0,198
Ausencia de contracción EEI por MEAR, n (%)	4 (57,1%)	2 (40%)	2 (50%)	1
EPI, n (%)	20/29 (69%)	10 (71,4%)	10 (66,7%)	0,961
NSIP, n (%)	15 (51,7%)	9 (64,3%)	6 (40%)	0,270
UIP, n (%)	2 (6,9%)	0	2 (13,3%)	1
Neumonía organizativa, n (%)	1 (3,4%)	0	1 (6,7%)	0,484
No clasificable, n (%)	2 (6,9%)	1 (7,1%)	1 (6,7%)	
HTP, n (%)	5 (19,2%)	2/12 (16,7%)	3 (21,4%)	0,104
Crisis renal esclerodérmica, n (%)	1 (3,2%)	1 (6,7%)	0	0,020
Inmunoserología				0,101
FAN positivo, n (%)	30	14	16	0,043
Patrón moteado fino, n (%)	16 (55,2%)	5 (35,7%)	12 (75%)	1,000
Patrón moteado sin especificar, n (%)	4 (13,6%)	4 (28,6%)	0	0,600
Patrón nuclear moteado grueso, n (%)	3 (10,3%)	3 (21,4%)	0	0,101
Patrón homogéneo, n (%)	2 (6,9%)	1 (7,1%)	1 (6,3%)	1,000
Patrón nucleolar, n (%)	4 (13,8%)	1 (7,1%)	3 (18,8%)	0,600
Anti RNA polimerasa III, n (%)	15 (48,4%)	15 (100%)	0	
Título, mediana (RIC)	97 (50-138)	97 (50-138)	0	<0.001

FR: fenómeno de Raynaud; LES: lupus eritematosos sistémico; HAI: hepatitis autoinmune; AR: artritis reumatoide; CBP: colangitis biliar primari; EVAG: ectasia vascular antral gástrica; MEAR: manometría esofágica; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; NSIP: neumonía intersticial no específica; UIP: neumonía intersticial usual; HTP: hipertensión pulmonar.

Tabla 2: Tratamientos acumulados.

	Población total (n=31)	Anti-RNAP III (+) (n=15)	Anti-RNAP III (-) (n=16)	P
Metotrexato, n (%)	13 (41,9%)	7 (53,3%)	6 (37,5%)	0,605
Micofenolato mofetilo, n (%)	7 (22,6%)	5 (33,3%)	2 (12,5%)	0,220
Hidroxicloroquina, n (%)	8 (25,8%)	5 (33,3%)	3 (18,8%)	0,433
Ciclofosfamida, n (%)	4 (12,9%)	3 (20%)	1 (6,3%)	0,333
Azatioprina, n (%)	6 (19,4%)	3 (20%)	3 (18,8%)	1
D-penicilamina, n (%)	1 (3,2%)	1 (6,7%)	0	0,484
Rituximab, n (%)	1 (3,2%)	1 (6,7%)	0	0,484
Corticoides vía oral, n (%)	12 (38,9%)	5 (33,3%)	7 (43,8%)	0,719
Dosis media, DE	3,5 (±5,23)	3,47 (±5,97)	3,93 (±4,64)	0,522
Inhibidores de la fosfodiesterasa, n (%)	15 (48,3%)	8 (53,3%)	7 (43,8%)	0,594
Antagonistas del receptor de endotelina, n (%)	4 (12,9%)	2 (13,3%)	2 (12,5%)	1
Pentoxifilina, n (%)	2 (6,5%)	1 (6,7%)	1 (6,3%)	1
Calcio antagonistas, n (%)	20 (64,5 %)	11 (68,8%)	9 (60%)	0,611
Cilostazol, n (%)	6 (19,4%)	3 (20%)	3 (18,8%)	1
IECAS, n (%)	4 (12,9%)	2 (13,3%)	2 (12,5%)	1

DE: desvío estándar, IECAS: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina.

DISCUSIÓN

En este estudio bidireccional se detallan las características clínicas de pacientes con ES anti-RNAP III positivos y negativos confirmados por ELISA.

Los anticuerpos anti-RNAP III son altamente específicos para ES siendo el tercer anticuerpo más frecuente, con una prevalencia que varía entre el 5% y el 22% a nivel mundial^{3,5}. La prevalencia encontrada en nuestra cohorte fue similar a otro trabajo argentino multicéntrico, cuya prevalencia fue de 5,9% en una cohorte de 135 pacientes con ES¹² y menor que en los reportes de pacientes en Brasil (16,2%)¹¹ y caucásicos (Suecia 22%, Inglaterra 12%, Francia 9,4%, Italia 8% y en Polonia 5%)^{3,4,10}, diferencia que podría explicarse por la etnia.

Meyer et al. describieron la asociación entre anti-RNAP III y la enfermedad cutánea difusa⁴. En nuestra cohorte, dentro del subtipo difuso hubo mayor frecuencia de anti-RNAP III (33,3%) en comparación con anti-RNAP III negativo. Sin embargo, en la cohorte total la mayoría de los anti-RNAP III presentó un subtipo limitado.

Se ha descrito la positividad anti-RNAP III como marcador pronóstico, asociándose a mayor riesgo de CRE, sinovitis, miositis y neoplasias^{6,14,16}. Si bien en nuestra serie se observó una tendencia porcentual en cuanto a la presencia de AR, frotos tendinosos y úlceras, no hemos obtenido resultados estadísticamente significativos, lo que podría explicarse por el número reducido de pacientes estudiados o por sus características genéticas.

A diferencia de otros perfiles de autoanticuerpos en ES, los anticuerpos anti-RNAP III están fuertemente asociados a la aparición de CRE⁶, del 10% al 60% pueden desarrollarla². Un estudio de cohorte demostró que la positividad para este anticuerpo aumenta 25% el riesgo de desarrollar CRE en comparación con el riesgo del 2% si el anticuerpo es negativo⁶. En el presente estudio observamos solo un paciente con CRE asociada a anti-RNAP III.

La asociación entre la ES y el mayor riesgo de aparición de cáncer se ha informado en varias series de casos, aunque no se ha demostrado consistentemente en todos los estudios.

Moinzadeh et al., en una cohorte de 2177 pacientes con ES, evidenciaron que aquellos con cáncer (n=154) tenían una frecuencia significativamente mayor de anticuerpos anti-RNAP III que aquellos sin cáncer (26,6% frente a 12,2%, respectivamente; $p < 0,0001$)¹⁵. En nuestro estudio un paciente de cada grupo tuvo antecedente de neoplasia.

Caravana et al. informaron una prevalencia de EVAG en un 25% de los pacientes con anti-RNAP III⁵. En otro estudio de la cohorte *European Scleroderma Trials and Research* (EUSTAR) se demostró que anti-RNAP III se asoció con EVAG con un *odds ratio* de 4,6 (IC 1,2-21,1)¹⁷, similar a lo evidenciado en nuestra cohorte donde el 16,7% de pacientes anti-RNAP III presentaba EVAG.

CONCLUSIONES

Hallamos una prevalencia del anti-RNAP III similar a lo previamente publicado. Debido a su posible rol como marcador pronóstico, nos parece fundamental conocer las características de nuestra población y, en especial, de nuestra región. La importancia de este estudio radica en el número de casos descriptos en nuestro país, siendo hasta hoy el mayor número publicado en Argentina.

En nuestra serie se observó una tendencia porcentual en determinadas características clínicas, no estadísticamente significativas, lo que podría explicarse por las características genéticas o por el tamaño muestral, de allí la necesidad de realizar trabajos con un mayor número de casos estudiados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yayla ME, Ilgen U, Düzgün N. An analysis of the relationship between autoantibodies and clinical findings in patients with systemic sclerosis. *Turk J Med Sci* 2018;48(1):10-15.
2. Zebryk P, Przymuszała P, Nowak JK, et al. Autoantibodies and clinical correlations in polish systemic sclerosis patients: a cross-sectional study. *J Clin Med* 2023;12(2):657.
3. Sobanski V, Dauchet L, Lefèvre G, et al. Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis. New data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(2):407-417.
4. Meyer O, De Chaisemartin L, Nicaise-Roland P, et al. Anti-RNA polymerase III antibody prevalence and associated clinical manifestations in a large series of French patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *J Rheumatol* 2010;37(1):125-130.
5. Cavazzana I, Ceribelli A, Airo' P, Zingarelli S, et al. Anti-RNA polymerase III antibodies: a marker of systemic sclerosis with rapid onset and skin thickening progression. *Autoimmun Rev* 2009;8(7):580-584.
6. Bhavsar SV, Carmona R. Anti-RNA polymerase III antibodies in the diagnosis of scleroderma renal crisis in the absence of skin disease. *J Clin Rheumatol* 2014;20(7):379-382.
7. Stern EP, Guerra SG, Chinque H, et al. Analysis of anti-RNA polymerase III antibody-positive systemic sclerosis and altered GPATCH2L and CTNND2 expression in scleroderma renal crisis. *J Rheumatol* 2020;47(11):1668-1677.
8. Parker JC, Burlingame RW, Webb TT, Bunn CC. Anti-RNA polymerase III antibodies in patients with systemic sclerosis detected by indirect immunofluorescence and ELISA. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(7):976-979.
9. Liu C, Hou Y, Xu D, et al. Analysis of anti-RNA polymerase III antibodies in Chinese Han systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol* 2020;39(4):1191-1197.
10. Nandiwada SL, Peterson LK, Mayes MD, et al. Ethnic differences in autoantibody diversity and hierarchy: more clues from a US cohort of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2016;43(10):1816-1824.
11. Horimoto AMC, Matos ENN, Costa MRD, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(2):107-114.
12. Gargiulo MA, Pérez N, Khoury Marina, Buhl M, et al. Anticuerpos anti-RNA polimerasa III en esclerosis sistémica: estudio multicéntrico de Argentina. *Reumatol Clin (Barc)* 2022;18(6): 368-373.
13. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72(11):1747-1755.
14. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28(7):1573-1576. PMID: 11469464.
15. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2017;2(1):11-18.
16. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2014;16(1):R53.
17. Ghrénassia E, Avouac J, Khanna D, et al. Prevalence, correlates and outcomes of gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a EUSTAR case-control study. *J Rheumatol* 2014;41(1):99-105.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Artículo original

Comparación entre artritis reumatoide seronegativa y artritis psoriásica poliarticular: estudio transversal en una cohorte brasileña

A comparative study between seronegative rheumatoid arthritis and polyarticular psoriatic arthritis: cross-sectional report in a Brazilian cohort

Annelise Perachi Costodio, Letícia Mariussi Legramanti, Ana Paula Beckhauser, Barbara S. Kahlou, Renato Nisihara, Thelma Skare

Escuela Evangélica de Medicina
Mackenzie Paraná, Curitiba, Brasil

Palabras clave: artritis reumatoide; artritis psoriásica; calidad de vida; depresión; riesgo cardiovascular

Revista Argentina de Reumatología
2024; Vol. 35 (38-44)

Contacto del autor: Renato Nisihara
E-mail: renatonisihara@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 17/04/2024
Fecha de trabajo aceptado: 02/06/2024

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés

RESUMEN

Objetivos: comparar el riesgo cardiovascular, la calidad de vida, la depresión y la funcionalidad entre pacientes con artritis reumatoide (AR) seronegativa y artritis psoriásica (APs) poliarticular.

Materiales y métodos: se analizaron datos de 45 pacientes con AR seronegativa y 36 con APs poliarticular. Se utilizaron cuestionarios para depresión (CES-D), funcionalidad (Health Assessment Questionnaire, HAQ) y calidad de vida (SF-12). Se midió el espesor íntima-media carotídea (cIMT) para valorar el riesgo cardiovascular.

Resultados: las frecuencias de hipertensión, diabetes y dislipidemia fueron similares entre ambos grupos. Los pacientes con APs tuvieron un índice de masa corporal (IMC) y una circunferencia abdominal más elevados. El cIMT fue equivalente entre los grupos. La depresión y la calidad de vida no mostraron diferencias significativas. Los pacientes con AR presentaron peor funcionalidad según el HAQ.

Conclusiones: en nuestra serie los pacientes con AR y APs seronegativos tuvieron similitudes en calidad de vida, depresión y riesgo cardiovascular, excepto por diferencias en el IMC y la circunferencia abdominal, más elevados en APs. La funcionalidad fue peor en AR en comparación con APs.

ABSTRACT

Objectives: the study compared seronegative RA and polyarticular psoriatic arthritis (APs) in terms of cardiovascular risk, quality of life, depression, and functionality.

Materials and methods: data from 45 patients with seronegative RA and 36 with polyarticular APs were analyzed. Questionnaires were used to assess depression (CES-D), functionality (Health Assessment Questionnaire-HAQ), and quality of life (SF-12). Carotid intima-media thickness (cIMT) was measured to assess cardiovascular risk.

Key words: rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; quality of life; depression; cardiovascular risk

Results: the results showed similar rates of hypertension, diabetes, and dyslipidemia between both groups. However, patients with APs had higher BMI and abdominal circumference. cIMT was equivalent between groups. Depression and quality of life did not show significant differences. Patients with RA presented worse functionality, according to the HAQ.

Conclusions: in our cohort, patients with RA and seronegative APs had similarities in quality of life, depression, and cardiovascular risk, except for differences in BMI and abdominal circumference, which were higher in APs. Functionality was worse in RA compared to APs.

INTRODUCTION

At first glance, seronegative rheumatoid arthritis (RA) and polyarticular psoriatic arthritis (APs) may look clinically similar, with diagnoses that can be confused. Their pathophysiological pathways are quite distinct; however, both diseases are chronic inflammatory polyarticular conditions affecting the wrist and finger joints. They are seronegative and erosive¹. Without prompt identification and treatment, they can lead to joint damage and functional loss².

These two entities share some comorbidities. Cardiovascular diseases and depression are common in both situations, although their prevalence from each other has no consensus. Fragoulis et al.³ revealed the same cardiovascular risk in RA and APs, but patients with APs had more depression. Later in their work, these authors included all APs subtypes and both seropositive and seronegative RA. A review of the Dutch population in 2012-2016 showed that the most commonly reported comorbidity in these two diseases was depression, accounting for 25.7% in patients with RA and 25.1% in APs. A Spanish study with 151 subjects (75 RA and 76 APs)⁴ did not find any differences in cardiovascular risk scores. However, Labitigan et al.⁵ compared the prevalence of metabolic syndrome in these two diseases in an American sample and revealed that patients with APs have higher rates of dyslipidemia, obesity, and diabetes than those with RA. Ethnic and environmental background as well as differences in the access to health care may have played a role in these variances.

The treatment of these two diseases has also been compared, which revealed that patients with RA are more promptly treated and more frequently achieve remission than those with APs. This happens perhaps because APs

has been considered a milder disease compared to RA, and this perception was associated with less aggressive treatment⁶.

A sample of Brazilian patients with seronegative RA and polyarticular APs was studied to obtain comparative data on cardiovascular risk factors and depression as well as the influence of both diseases on the functionality and quality of life.

MATERIALS AND METHODS

A total of 81 subjects (45 with seronegative RA and 36 with polyarticular APs) were studied. A convenience sampling of patients who came for regular consultation in one year (from October 2020 to October 2021) was conducted in a single rheumatology unit, and inclusions were according to appointment order and willingness to participate in the study. Inclusion criteria were: a) for the RA patients: the fulfillment of the classification diagnosis criteria from the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism for RA classification from 2010⁷ and be seronegative; b) for APs: the CASPAR criteria for APs⁸ and be polyarticular.

Data collection included: a) clinical and epidemiological data: sex, age, age disease diagnosis, tobacco or alcohol use, auto-declared ethnic background, comorbidities, and medications use, arterial blood pressure value, weight and height for body mass index (BMI) calculation, and abdominal circumference measurement; b) data on laboratory test: blood cell count, C reactive protein, lipid profile (total cholesterol, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, cholesterol, and triglycerides), and fasting glycemia were simultaneously obtained with the other data collection; c) Center for Epidemiological Study

Depression Scale (CES-D). This is a 20-item self-report measure of those accesses depression symptoms on a Likert scale (0 = rarely or none of the time; 1 = some or little of the time; 2 = occasionally or a moderate amount of the time, and 3 = most or all the time). Values under 15 are normal, 15–21 mild to moderate depression, and over 2 possible major depression⁹; d) Health Assessment Questionnaire (HAQ). This is a questionnaire on 20 specific activities from daily life that are assessed on a 4-point Likert scale where 0 = without difficulty, 1 = with some difficulty, 2 = with much difficulty, and 3 = unable to do. They are grouped into 8 functional groups; each category receives a single score equal to the maximum value of their component activities. The final value goes from 0 = no damage to 3 = maximum damage¹⁰; e) Short Form Health Survey with 12 questions (SF-12). It is a 12-item questionnaire that assesses the physical and mental domains of the quality of life that goes from 0 to 100; high values are related to better quality of life¹¹; f) Carotid intima-media thickness (cIMT) measurement. It was performed using a high-resolution ultrasound apparatus Esaote®, model MyLab40, in B-mode and with a linear transducer of 18 MHz by a single investigator, blind to clinical data.

Patients were studied in an environment at 22 °C, in the supine position, with the neck extended and rotated at 45 degrees contralateral to the examined side. The carotid artery was studied in transverse and longitudinal planes; the measurements were done at 10 to 20 mm of the carotid bifurcation in the distal vessel wall¹². The exam was executed on both sides, and the highest value was considered for statistical purposes. The reference values used were 0.4-0.7 mm as normal IMT; 0.8-1.4 mm as thickened IMT (subclinical atherosclerosis); values ≥ 1.5 mm as atheroma¹³.

According to the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ACT III)¹⁴, patients were classified as having metabolic syndrome.

Data was studied through contingency and frequency tables. The Shapiro-Wilk test was used to evaluate the data distribution, and the central tendency was expressed in mean and standard deviation when data were parametric or in the median and interquartile range when data were nonparametric. The Fisher and chi-squared tests were used to compare nominal data, and the unpaired t-test and Mann-Whitney test were used for the numeric data. The adopted significance was 5%. Tests were performed using GraphPad Prism version 8.0.0 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA.

This study was approved by the local Committee of Ethics in Research of Mackenzie Evangelical School of Medicine Paraná, under protocol 4.106.681. All included patients should be older than 18 years and with a signed informed consent form.

RESULTS

Forty-five (45) RA patients and 36 psoriatic arthritis patients were included. RA sample had 87.8% females with a mean age of 56.3 ± 9.5 years; the mean age at disease onset was 45.5 ± 13.1 years old. The psoriatic arthritis sample had 66.6% females with a mean age of 53.5 ± 10.7 years old with a mean age at disease onset of 45.9 ± 11.8 years old. Disease duration had a mean value of 10.9 ± 7.1 years in the RA group and 9.0 ± 7.2 in APs group. Table 1 describes the studied sample and compares the two groups. Glucocorticoid use was more common in the RA group.

The Table 2 compares cardiovascular risk factors and cIMT values. The only differences observed were in BMI and abdominal circumference, which were higher in APs; all other parameters were similar in the two groups. This table also shows that hemoglobin levels were lower in patients with RA.

The Table 3 compares the results of CES-D, SF 12, and HAQ in both groups. HAQ was higher in patients with RA than those with APs, indicating that the first group had worse functionality.

Table 1: Description and comparison of studied sample: 45 patients with seronegative rheumatoid arthritis (RA) and 36 patients with polyarticular psoriatic arthritis (APs).

	RA n=45	APs n=36	P
Female sex (n)	36 (87.8%)	24 (66.6%)	0.17
Mean age (years)±SD	56.3±9.5	53.5±10.7	0.13
Mean age at disease onset (years) ±SD	45.5±13.1	45.9±11.8	0.89
Mean disease duration (years)±SD	10.9±7.1	9.0±7.2	0.17
Exposed to tobacco (n)	21 (46.6%)	19 (52.7%)	0.65
Treatment (n)			
Methotrexate	25 (55.5%)	18 (50%)	0.61
Leflunomide	23 (51.1%)	5 (13.8%)	0.39
Biologic drugs	11 (24.4%)	15 (41.6%)	0.09
Anti-TNF	7 (15.5%)	11 (30.5%)	
Anti-IL 6	3 (6.6%)	-	
Anti-IL 17	-	4 (11.1%)	
Abatacept	1 (2.2%)	-	
Tofacitinib	1 (2.2%)	-	-
Prednisone	14 (31.1%)	2 (5.5%)	0.004

N= number; SD= standard deviation.

Table 2: Comparison of cardiovascular risk factors and carotid intima media thickness in seronegative rheumatoid arthritis (RA) and polyarticular psoriatic arthritis (APs).

	RA n=45	APs n=36	P
Mean BMI (kg/m ²) ± SD	28.2±5.5	31.5±6.09	0.01
Median abdominal circumference (cm) (IQR)	99 (91.5-106.0)	108.5 (98.5-114.8)	0.01
Median systolic blood pressure (mm) (IQR)	130 (110-140)	120 (112-140)	0.65
Mean diastolic blood pressure (mm) (IQR)	80 (70-85)	80 (70-80)	0.64
Diabetes mellitus (n)	11(24.4%)	10 (27.7%)	0.73
Arterial hypertension (n)	24 (53.3%)	17 (47.2%)	0.51
Dyslipidemia (n)	19 (42.2%)	22 (61.1%)	0.33
History of myocardial infarction (n)	2 (4.4%)	2 (5.5%)	-
History of stroke (n)	0	2 (5.5%)	-
Mean cholesterol ± SD (mg/dL)	197.6±48.8	194.1±40.3	0.73
Mean HDL cholesterol ± SD (mg/dL)	50.5±11.8	48.6±11.7	0.47
Mean LDL cholesterol ± SD (mg/dL)	115.0±40.8	111.7±36.6	0.71
Median tryglicerides (mg/dL) (IQR)	139 (90.8-186)	128.5 (99.5-178.0)	0.80
Metabolic syndrome (n)	17/37 (45.9%)	15/35 (42.9%)	0.79
Median C reactive protein (IQR) – mg/dL	4.7 (1.1-15.4)	3.3 (0.80-5.6)	0.11
Mean hemoglobin ± SD (g/dL)	12.8±1.0	14.1±1.4	<0.0001
Hemoglobin lower than 12 g/dL (n)	9 (20%)	2 (5.5%)	0.10
Median cIMT- mm (IQR)	0.69 (0.59-0.76)	0.68 (0.52-0.85)	0.69

IQR= interquartile range; SD= standard deviation; n= number; BMI= body mass index; cIMT= carotid intima-media thickness.

Table 3: Comparison of functionality, quality of life and depression in seronegative rheumatoid arthritis (RA) and polyarticular psoriatic arthritis (APs).

	RA n=45	Aps n=36	P
Median CES-D (IQR)	14.0 (7.5-21.2)	16.5 (7.0-24.0)	0.72
CES-D (categorical)			0.65
. Normal	52.6%	43.3%	
. Mild to moderate	23.6%	23.3%	
. Possibility of major depression	23.6%	33.3%	
Mean SF-12 mental domain (±SD)	41.05 ± 11.61	42.62 ± 12.50	0.61
Median SF 12- physical domain (IQR)	39 (30-48)	39 (31-48)	0.21
Mean HAQ±SD	1.24 ± 0.64	0.95 ± 0.58	0.05

CES-D = Center for Epidemiological Studies Depression Scale; HAQ= Health assessment questionnaire; SF= Short Form Health Survey with 12 questions.

DISCUSSION

The present study's data show that the cardiovascular risk factors were similar in seronegative RA and polyarticular APs, except for BMI and central obesity, which were more common in patients with APs. Equally, a higher BMI was found in APs than RA by Reddy et al.¹⁵ in the Consortium of Rheumatology Researchers of North America database from 2001 to 2008 and by Li et al. in the Asiatic population¹⁶. Obesity is considered a risk factor for psoriasis¹⁷, and weight loss seems to control skin inflammation¹⁸. The median cIMT was similar and within the normal range in both groups despite a high rate of metabolic syndrome (that affected almost half of the studied sample). The current studied sample is from a Rheumatology Clinic at a University Hospital, where dyslipidemia, hypertension, and diabetes were aggressively treated, which may have contributed to a better outcome.

Depression risk was also comparable in both two groups, presenting a high frequency of depression scores with 23% and 33% at risk of major depression in the RA and APs groups, respectively. According to the literature, patients with RA and APs have higher rates of anxiety and depression than the general population, accounting for 10%–42% in RA and 9%–37% in APs. Depression not only affects the patient's quality of life, but it may reduce the possibility of achieving joint remission¹⁹. Different from our results, Fragoulis et al.²⁰ revealed that patients with APs have more depression than those with RA, but these latter authors only considered the history of having depression. The quality of life was similar in both domains (physical and mental) in the two groups despite the HAQ

results being worse in RA. However, quality of life is multifactorial, and biases from unstudied variables cannot be ruled out.

Despite the similarities, RA and APs have different genetic and pathophysiological aspects. Interleukin (IL)-17, IL-23, IL-22, IL-1β, IL-6, interferon-γ and tumor necrosis factor-α (TNF-α) are produced in APs by activated T cells. IL-17 and CD8 T cell levels have been found in the joints of patients with APs but not in those with RA. The main cytokines in RA include TNF-α, IL-6, IL-1, IL-22, IL-33, chemokine ligand 11, and chemokine C-X-C motif ligand (2). Some cytokines are elevated in both situations; however, their hierarchic role may differ in these two diseases. Anti-IL 6 is effective in RA treatment but does not work for APs (2). IL-6 is one of the main cytokines involved in hepcidin induction during inflammation, which is important in the appearance of chronic disease anemia²¹. Additionally, its major importance within the RA inflammatory process may explain the lower hemoglobin levels in RA than in APs.

This study revealed higher HAQ scores in patients with RA, suggesting their worse functionality but an equal quality of life in both groups. Soccol et al.²² revealed no significant differences between these two groups in terms of function and quality of life. These authors also comparatively studied radiographic changes and revealed that patients with RA had more radiographic damage and were taking more disease-modifying antirheumatic drugs than patients with APs, suggesting that inflammation and structural damage in RA were more severe²². They believed that patients with APs have an extra burn due to skin involvement, which compensates for the aggressiveness of RA²¹.

Concerning the treatment approaches, the only observed difference was in the high-frequency glucocorticoid in RA. Glucocorticoid treatment is usually avoided in APs due to the fear of skin flare in individuals with psoriasis when the drug is withdrawn²³. Additionally, it was not statistically significant in our sample; however, patients with APs used more biological drugs (41% vs. 24%) than the RA sample, similar to the findings of Reddy et al.¹⁵.

This study is limited by its small sample and cross-sectional design. However, it has the distinction of limiting the sample to seronegative RA and polyarticular APs, aiming for a more homogeneous sample.

In conclusion, patients with seronegative RA and polyarticular APs have similar quality of life and depression rates in this series. The cardiovascular risk factors were also similar, except for BMI and abdominal circumference, which were higher in APs. Functionality was worse in patients with RA compared to those with APs.

BIBLIOGRAPHY

- Grellmann C, Dombrowsky W, Fabricius V, Suruki R, Sheahan A, Joeres L. Epidemiology, and treatment of patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis in Germany: A real-world evidence study. *Adv Ther* 2021;38(1):366-385. doi: 10.1007/s12325-020-01522-8.
- Merola JF, Espinoza LR, Fleischmann R. Distinguishing rheumatoid arthritis from psoriatic arthritis. *RMD Open* 2018; 4(2): e000656. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000656. eCollection 2018.
- Fragoulis GE, Evangelatos G, Tentolouris N, Fragkiadaki K, Panopoulos S, Konstantonis G, et al. Higher depression rates and similar cardiovascular comorbidity in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020; 12:1759720X20976975. doi: 10.1177/1759720X20976975.
- González-Martin C, Grande Morais S, Pertega-Diaz S, Seoane-Pillado T, Balboa-Barreiro V, Veiga-Seijo R. Concordance between the different cardiovascular risk scores in people with rheumatoid arthritis and psoriasis arthritis. *Cardiol Res Pract* 2019; 2019:7689208. doi: 10.1155/2019/7689208. eCollection 2019.
- Labitigan M, Bahce-Altuntas A, Kremer JM, Reed G, Greenberg JD, Jordan N, et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(4):600-7. doi: 10.1002/acr.22185.
- Reddy SM, Anandarajah AP, Fisher MC, Mease PJ, Greenberg JD, Kremer JM, et al. Comparative analysis of disease activity measures, use of biologic agents, body mass index, radiographic features, and bone density in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis patients followed in a large U.S. disease registry. *J Rheumatol* 2010; 37(12):2566-72. doi: 10.3899/jrheum.100483.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO III, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8): 2665-73. doi: 10.1002/art.21972.
- Silveira DJ, Jorge MR. Psychometric properties of the Epidemiologic Screening Scale for Depression (CES-D) in clinical and non-clinical populations of adolescents and young adults. *Rev Psiquiatr Clin (São Paulo)* 1998; 25(5):251-61. doi: 10.1590/1516-4446-2012-0875.
- Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 1990; 17(6):813-7. PMID: 2388204.
- Andrade TL, Camelier AA, Rosa FW, Santos MP, Jezler S, Pereira e Silva JL. Applicability of the 12-Item Short-Form Health Survey in patients with progressive systemic sclerosis. *J Bras Pneumol* 2007; 33:414-22. doi: 10.1590/s1806-37132007000400010.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011 *Cerebrovasc Dis* 2012; 34:290-6. doi: 10.1159/000343145.
- Toborek M, Kaiser S. Endothelial cell function: relationship to atherogenesis. *Basic Res Cardiol* 1999;94:295-314. doi: 10.1007/s003950050156.
- Kubrusly M, Oliveira CM, Simões PS, Lima R de O, Galdino PN, Sousa P de A, et al. Prevalence of metabolic syndrome according to NCEP-ATP III and IDF criteria in patients on hemodialysis. *J Bras Nefrol* 2015; 37(1):72-8. doi: 10.5935/0101-2800.20150011.
- Reddy SM, Anandarajah AP, Fisher MC, Mease PJ, Greenberg JD, Kremer JM, et al. Comparative analysis of disease activity measures, use of biologic agents, body mass index, radiographic features, and bone density in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis patients followed in a large U.S. disease registry. *J Rheumatol* 2010; 37(12):2566-72. doi: 10.3899/jrheum.100483.
- Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2007; 167:1670-5. doi: 10.1001/archinte.167.15.1670.
- Li B, Huang H, Zhao J, Deng X, Zhang Z. Discrepancy in metabolic syndrome between psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: a direct comparison of two cohorts in one center. *Rheumatol Ther* 2022 Oct 20. doi: 10.1007/s40744-022-00502-4.
- de Menezes Ettinger JE, Azaro E, de Souza CA, dos Santos Filho PV, Mello CA, Neves M Jr, et al. Remission of psoriasis after open gastric bypass. *Obes Surg* 2006; 16:94-7. doi: 10.1381/096089206775221998.
- Michelsen B, Kristianslund EK, Sexton J, Hammer HB, Fagerli KM, Lie E, et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2017;76 (11): 1906-1910. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211284.

20. Fragoulis GE, Evangelatos G, Tentolouris N, Fragkiadaki K, Panopoulos S, Konstantonis G, et al. Higher depression rates and similar cardiovascular comorbidity in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020;12:1759720X20976975. doi: 10.1177/1759720X20976975.
21. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113(9):1271-6. doi: 10.1172/JCI20945.
22. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(8):1842-6. PMID: 11508587.
23. Gregoire ARF, DeRuyter BK, Stratman EJ. Psoriasis flares following systemic glucocorticoid exposure in patients with a history of psoriasis. *JAMA Dermatol* 2021; 157(2):198-201. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.4219.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Casos clínicos

Síndrome de Kabuki con artritis reumatoide: primer caso reportado

Kabuki syndrome with rheumatoid arthritis: first case reported

Rocío Hernández, Isabel Brusco, María Beatriz Marcantoni, Vanesa Cervetto, Valeria González Osler, María Emilia Lacapra

RESUMEN

Servicio de Reumatología Infantil,
Hospital General de Niños Pedro de
Elizalde, Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: síndrome Kabuki;
artritis reumatoide; autoinmunidad.

Revista Argentina de Reumatología
2024; Vol. 35 (45-48)

El síndrome de Kabuki (SK) es un trastorno congénito descrito por primera vez en 1981 por Niikawa y Kuroki en Japón, del cual se han publicado cerca de 400 casos en el mundo. Las personas con este síndrome presentan rasgos faciales peculiares, alteraciones musculoesqueléticas, retardo mental, cardiopatías congénitas, compromiso renal, alteración en los dermatoglifos y talla baja. Aunque la asociación entre el SK y las enfermedades autoinmunes está documentada, la evidencia reciente no ha demostrado a la fecha su asociación con artritis reumatoide (AR). Presentamos la descripción del caso de una paciente de 18 años con SK que consultó al Servicio de Reumatología Infantil del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde por dolor en el tobillo izquierdo de 10 meses de evolución a quien se le realizó diagnóstico de AR.

ABSTRACT

Contacto de la autora: Rocío Hernández
E-mail: dra.hernandezrociogmail.com
Fecha de trabajo recibido: 15/4/2024
Fecha de trabajo aceptado: 21/6/2024

Conflictos de interés: las autoras
declaran que no presentan conflictos
de interés

Key words: Kabuki syndrome;
rheumatoid arthritis; autoimmunity

Kabuki syndrome (KS) is a congenital disorder. It was first described in 1981 by Niikawa and Kuroki in Japan and nearly 400 cases have been published worldwide. People with this syndrome present peculiar facial features, musculoskeletal alterations, mental retardation, congenital heart disease, kidney disease, dermatoglyphics alteration and short stature. Although the association between KS and autoimmune diseases is documented, recent evidence has not demonstrated to date its association with rheumatoid arthritis (RA). We present the description of the case of an 18-year-old patient with KS who consulted the Children's Rheumatology Service of the Pedro de Elizalde Children's Hospital due to pain in the left ankle of 10 months' duration. The patient was diagnosed with RA.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kabuki (SK) es un síndrome congénito poco común, causado por mutaciones del gen *KMT2D* o, con menor frecuencia, del gen *KDM6A*. Se caracteriza por rasgos faciales típicos, anomalías esqueléticas (braquidactilia, clinodactilia del 5 dedo, escoliosis y alteraciones vertebrales), retraso del crecimiento posnatal, retraso mental, y un rango variable de anomalías como disfunción auditiva, cardíacas, dermatoglíficas, genitourinarias y oftalmológicas^{1,2}. La mayoría de los pacientes muestra una mayor susceptibilidad a las infecciones y tiene inmunodeficiencia humoral, probablemente debido a mutaciones que alteran la diferenciación de las células B terminales. Esto favorece la aparición de manifestaciones autoinmunes, como anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática, tiroiditis o vitiligo. No se registra en la bibliografía revisada su asociación con artritis reumatoide (AR)³.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 18 años, con SK, cariotipo 46 XX, manifestado por retardo mental leve y antecedente de coartación de aorta corregida, que luego de una caída desde su propia altura comenzó con dolor en el tobillo izquierdo por lo que fue evaluada en múltiples oportunidades por el Servicio de Traumatología. Se le indicó reposo, antiinflamatorios no esteroideos y crioterapia. Por falta de mejoría, se realizó radiografía de frente y perfil del pie, sin evidencia de fracturas por lo cual se indicó analgesia reglada (diclofenac con betametasona) por una semana con franca mejoría.

Por persistencia de dolor asociado a tumefacción luego de 10 meses, fue derivada a nues-

tro Servicio para valoración. Al interrogatorio dirigido presentaba rigidez matinal de 15 minutos de duración asociada a dificultad para realizar tareas de la vida cotidiana con *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) de 2,13. Al examen físico presentaba facies dismórfica (puente nasal deprimido, cejas arqueadas, cabello con implantación baja, fisuras palpebrales largas con eversión del párpado inferior e hipertrichosis (Figura 1), braquidactilia, persistencia de las almohadillas del pulpejo de los dedos, escoliosis y compromiso poliarticular (23 articulaciones activas) con *Disease Activity Score 28* (DAS 28), con alta actividad de la enfermedad⁴.

En estudios complementarios presentó, como datos positivos, inmunoglobulinas séricas (GAME) dentro de límites normales, eritrosedimentación 87 mm/hora (VR <20), proteína C reactiva 72,4 mg/L (VR <5), anticuerpos antinucleares 1/40 UI/ml patrón AC4 nuclear granular fino, factor reumatoideo de 150 UI/ml (VR <20), anticuerpos antipeptidos citrulinados de 24 UI/ml (VR <20) y serologías virales negativas. Se realizaron radiografías (RX) donde se observó, a nivel de ambos carpos, disminución de la altura de los mismos y alteraciones de epífisis de radio y cubito (propios de la enfermedad de base) asociados a disminución de la luz articular de metacarpo-falángicas (MCF) y anquilosis de tarso izquierdo (Figuras 2 y 3).

Se realizó el diagnóstico de AR según criterios ACR/EULAR 2010⁵ luego de haber descartado otras causas identificables de AR, iniciando tratamiento con meprednisona 40 mg/día durante 2 semanas, metotrexato 25 mg semanal subcutáneo asociado a ácido fólico 5 mg con franca mejoría de su cuadro clínico.

Figura 1: Facies de la paciente.



Figura 2: Radiografía de manos. Osteopenia y disminución de la luz articular en MTC y PIF.



Figura 3: Radiografía del pie izquierdo. Osteopenia y anquilosis del tarso izquierdo.



DISCUSIÓN

El SK es una enfermedad poco frecuente y su asociación con trastornos inmunológicos y enfermedad autoinmune se encuentra bien documentada. Es un ejemplo paradigmático de desregulación inmunológica debido a una mutación en los genes KMT2D o KDM6A, implicados en la modulación epigenética de la función del sistema inmune. KMT2D y KDM6A codifican, entre otras, proteínas que actúan en el complejo COMPASS, que sirve como abridor de cromatina. La pérdida de la función de KMT2D y KDM6A conduce epigenéticamente a una diferenciación terminal defectuosa de los linfocitos B y, por lo tanto, a

hipogammaglobulinemia y a una reducción del número de células B de memoria. Teniendo en cuenta el genotipo, la prevalencia en pacientes con SK de inmunodeficiencia o manifestaciones autoinmunes no difiere según el tipo de gen (ya sea KMT2D o KDM6A).

Los pacientes con SK tienen más probabilidades de desarrollar inmunodeficiencia común variable, que se sabe que aumenta el riesgo de desarrollo de enfermedades autoinmunes, especialmente púrpura trombocitopénica inmune y anemia. Hoffman et al. realizaron un estudio que sugiere que la hipogammaglobulinemia es un hallazgo frecuente en esta patología, con un

patrón de anomalías de anticuerpos que se asemeja a la inmunodeficiencia común variable. Este hallazgo no se observó en nuestra paciente, ya que se constataron valores de inmunoglobulinas séricas dentro de los límites normales para su edad. Sin embargo, las enfermedades autoinmunes o la hipogammaglobulinemia pueden ocurrir tardíamente y a menudo se subestiman o no se diagnostican durante mucho tiempo, lo que lleva a un retraso diagnóstico sustancial.

Por otro lado, Ming et al.⁶ presentaron una serie de casos donde se reportaron cinco pacientes con SK con diagnóstico de enfermedad autoinmune (cuatro tenían púrpura trombocitopénica inmune y uno vitiligo). Otros casos reportados en la literatura sobre SK y enfermedades autoinmunes fueron el realizado por Ferreras et al.⁷, quienes describieron el primer caso de SK asociado con síndrome de Sjögren primario en la edad pediátrica y el de Arsov et al.⁸ quienes desarrollaron el caso de una paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) y características sindrómicas de SK clínicamente no reconocido, diagnosticado después de la identificación de una delección *de novo* por desplazamiento del marco de lectura en KT2MD. Sin embargo, no encontramos hasta el momento referencias que asocien SK con AR.

En presencia de síntomas sugestivos, los pacientes con SK siempre deben ser evaluados minuciosamente para detectar trastornos inmunes.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de AR en nuestra paciente pone de manifiesto la importancia de conside-

rar a esta entidad como parte del espectro de las enfermedades autoinmunes asociadas a SK ya conocidas. Es importante arribar a un rápido diagnóstico dado que un retraso del mismo condicionará el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andersen MS, Menazzi S, Brun P, Cocah C, Merla G, Solari A. Clinical diagnosis of Kabuki syndrome: phenotype and associated abnormalities in two new cases. *Arch Argent Pediatr* 2014 Feb;112(1):e13-e17. Spanish. doi: 10.5546/aap.2014.e13.
2. Matsumoto N, Niikawa N. Kabuki make-up syndrome: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003 Feb 15;117C(1):57-65. doi: 10.1002/ajmg.c.10020.
3. Hoffman JD, Ciprero KL, Sullivan KE, Kaplan PB, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Ming JE. Immune abnormalities are a frequent manifestation of Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2005 Jun 15;135(3):278-81. doi: 10.1002/ajmg.a.30722.
4. van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS 28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Sep-Oct;34(5 Suppl 101):S40-S44. Epub 2016 Oct 18.
5. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2012 Dec;51 Suppl 6:vi5-9. doi: 10.1093/rheumatology/kes279. PMID: 23221588.
6. Ming JE, Russell KL, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Autoimmune disorders in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2005 Jan 30;132A(3):260-2. doi: 10.1002/ajmg.a.30332.
7. Ferreras C, Aguiar F, Rodrigues M, Brito I. Kabuki syndrome with Sjögren syndrome: first case reported. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2022 Oct;18(8):498-499. doi: 10.1016/j.reumae.2021.03.004.
8. Arsov T, Sestan M, Cekada N, Frkovic M, Andrews D, He Y, Shen N, Vinuesa CG, Jelusic M. Systemic lupus erythematosus. A new autoimmune disorder in Kabuki syndrome. *Eur J Med Genet* 2019 Jun;62(6):103538. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.09.005.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Casos clínicos

Compromiso ocular (conjuntivitis/escleritis) como forma de presentación en la ER-IgG4 en edad pediátrica

Ocular involvement (conjunctivitis/scleritis) as a form of presentation in ER-IgG4 in pediatric age

Luisina Zunino, Romina Calvo, Alberto Ortiz, Sergio Paira

RESUMEN

Servicio de Reumatología, Hospital JM Cullen, Santa Fe, Argentina

Palabras clave: compromiso ocular en ER-IgG4; pediatría; ojo; conjuntivitis; IgG4

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (49-53)

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) en edad pediátrica posee manifestaciones que difieren a la de los adultos. En la literatura solo existen comunicaciones de casos y algunas revisiones sistemáticas. Además, el compromiso ocular en esta población (EOR-IgG4), si bien es común en niños, sigue estando mal definido por la rareza de la enfermedad y la falta de sospecha de la misma, lo que acarrea un diagnóstico tardío. Se describe el caso clínico de una paciente de 12 años con EOR-IgG4 con retraso diagnóstico de 4 años. Presentó conjuntivitis, escleritis, ptosis, edema y dolor ocular unilateral, sin compromiso extraoftálmico; IgG4 y relación IgG4/IgG sérica aumentadas, afectación de vientre central de músculo recto interno izquierdo y compromiso de párpado en imágenes. La muestra de anatomía patológica mostró un infiltrado linfoplasmocitario, con inmunohistoquímica compatible con ER-IgG4. Destacamos la importancia de que los médicos pediatras tengan en cuenta esta enfermedad y conozcan sus distintas formas de presentación en esta población.

ABSTRACT

Contacto de la autora: Luisina Zunino
E-mail: luly.04.zunino@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 16/4/2024
Fecha de trabajo aceptado: 10/6/2024

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Key words: ocular involvement in ER-IgG4; pediatrics; eye; conjunctivitis; IgG4.

IgG4 related disease (ER-IgG4) in pediatric age has manifestations that differ from the ones of adults. There are only case reports and some systematic reviews in the literature. Furthermore, ocular involvement in this population (EOR-IgG4), although common in children, continues to be poorly defined due to the rarity of the disease and the lack of suspicion of it, which leads to a late diagnosis. The clinical case of a 12-year-old patient with EOR-IgG4 with a diagnostic delay of 4 years is described. She presented conjunctivitis, scleritis, ptosis, edema and ocular pain, unilaterally, without extra-ophthalmic involvement. Increased IgG4 and serum IgG4/IgG ratio, involvement of the central belly of the left internal rectus muscle and involvement of the eyelid on images. The pathology anatomy sample showed a lymphoplasmacytic infiltrate, with immunohistochemistry compatible with ER-IgG4. We highlight the importance of pediatric doctors taking this disease into account and knowing its different forms of presentation in this population.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una enfermedad fibroinflamatoria sistémica inmunomediada. En pediatría solo hay reportes de casos publicados, con presentaciones diversas y distintas a las de los adultos, sin existir criterios de clasificación, diagnóstico, ni guías de tratamiento específicas. Estos hechos, sumados a que esta entidad no suele ser considerada como diagnóstico diferencial por los pediatras, hacen que la enfermedad esté subdiagnosticada, exista retraso diagnóstico y que algunos pacientes tengan un tratamiento tardío o cirugías innecesarias.

Presentamos el caso de una niña de 12 años con ER-IgG4 con un retraso diagnóstico de 4 años.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 8 años que presentaba ojo rojo en conjuntiva tarsal, edema y eritema de párpado superior izquierdo, tratada inicialmente con glucocorticoides y analgésicos sin mejoría. Posteriormente recibió tratamiento en tres oportunidades por conjuntivitis.

Al año siguiente, presentó nuevamente episodio de ojo rojo, fotofobia, ptosis y dolor ocular homolateral recibiendo gotas oftálmicas con glucocorticoides (Figura A).

A los 10 años presentó evento similar homolateral. Se diagnosticó celulitis orbitaria y recibió antibioticoterapia endovenosa durante una semana. Por persistencia del cuadro, se solicitó TAC de cráneo y se observó agrandamiento fusiforme del vientre central del músculo recto interno izquierdo (Figura C). Se realizó biopsia de conjuntiva tarsal y bulbar que evidenció epitelio conjuntival con leve espongirosis, a nivel subepitelial exocitosis de

linfocitos y plasmocitos, neutrófilos y vasos telangiectásicos asociados a leve infiltrado linfocitario perivascular superficial con numerosas células plasmáticas.

A los 11 años, por nuevo episodio, consultó con el oftalmólogo de nuestro hospital quien nuevamente indicó glucocorticoides IM y gotas oftálmicas, y derivó a la paciente al Servicio de Reumatología.

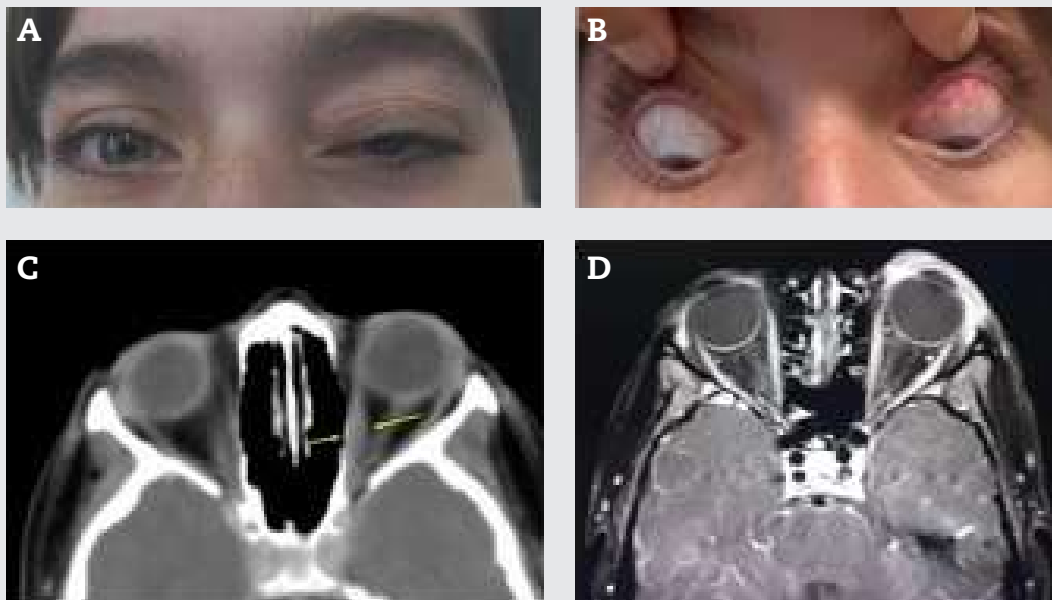
Se realizó laboratorio de rutina normal con reactantes de fase aguda, complemento y enzima convertidora de angiotensina normales. Presentó FAN en células hep-2, anti-DNA, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Sm y ANCA negativos. Se solicitó IgA, IgE, IgM, IgG y sus subtipos, evidenciándose IgG4 sérica elevada: 186,7 mg/dl (VN: 1,6-115 mg/dl), con una relación sérica IgG4/IgG de 14,6%.

Se profundizó el estudio con TAC de tórax, abdomen y pelvis con contraste sin hallazgos patológicos, y RMN de órbitas que evidenció aumento de espesor e hiperintensidad en T2 a nivel palpebral izquierdo con refuerzo con contraste (Figura D).

El Servicio de Oftalmología informó buena motilidad ocular, ptosis sin afección del contorno palpebral, con atrofia de la piel del párpado, conjuntiva hiperémica (conjuntivitis) y escleritis (Figura B).

Se solicitó inmunomarcación de biopsia de conjuntiva tarsal y bulbar evidenciándose relación IgG4/IgG: 45% y recuento de células IgG4+ 5 hpf. Se diagnosticó enfermedad oftálmica relacionada con IgG4 y se trató con prednisona a dosis bajas, asociada a metotrexato. Actualmente la paciente, luego de 2 meses de tratamiento, persiste con ptosis palpebral, sin edema palpebral ni compromiso de músculos orbitarios.

Figura: A) Ptosis de ojo izquierdo; B) Escleritis en ojo izquierdo; C) TC de cráneo: agrandamiento fusiforme de vientre central del músculo recto interno de órbita izquierda; D) RM de órbitas, secuencia T2 fast: compromiso palpebral izquierdo que refuerza con contraste.



DISCUSIÓN

El compromiso ocular en la ER-IgG4 se denomina enfermedad orbitaria relacionada con IgG4 (EOR-IgG4). Su frecuencia en los adultos se estima entre 17%-23%, sin estar clara esta frecuencia en niños. En adultos es más frecuente en hombres, con mayor afectación de las glándulas lagrimales, compromiso bilateral en un 60% y compromiso extraoftálmico entre un 70%-80%. Un 30% presenta elevación sérica de IgG4, con infrecuente hallazgo de flebitis obliterativa y fibrosis estoriforme. Este grupo presenta una alta frecuencia de recaídas.

La ER-IgG4 pediátrica tiene una forma de presentación diferente a la población adulta. Se da más frecuentemente en mujeres, excepto en la serie de Lu et al.¹ que informó predominio en hombres. Existe mayor frecuencia de manifestaciones oftalmológicas, con afectación de músculos extraoculares y tejidos blandos orbitarios, usualmente unilateral, e infrecuente compromiso de glándulas lagrimales. El compromiso extraocular suele ser raro. Histopatológicamente presenta infiltrado linfoplasmocitario y fibrosis e infrecuentemente flebitis obliterativa y fibrosis estoriforme.

En casos pediátricos de EOR-IgG4 se han descrito distintos tipos de afectación²⁻⁴. Smerla et al.⁵ describieron un caso con tumefacción indolora del párpado superior, órbita y ptosis. Realizaron una revisión de la literatura de 13 pacientes pediátricos con compromiso ocular (44%), 10 mujeres y 3 hombres. La afectación más frecuente fue la inflamación/protrusión unilateral (84,6%) y el compromiso de párpados (46,1%). Solo 23% presentó compromiso extraoftálmico. La IgG4 sérica estuvo elevada en el 38,5% de los casos. Las imágenes mostraron un 53,8% de compromiso de músculos extraoftálmicos y un 23% de compromiso óseo. Histológicamente observaron infiltrado linfoplasmocítico, 6/11 (54,5%) presentaron fibrosis, pero solo un paciente tuvo fibrosis estoriforme y dos flebitis obliterante.

La afectación conjuntival es rara en la EOR-IgG4⁶⁻⁷. Ruyu et al.⁶ comunicaron el primer caso pediátrico con infiltración conjuntival y ptosis como manifestación ocular inicial. Tres años después la paciente desarrolló compromiso de glándula lagrimal, con buena respuesta a glucocorticoides y rituximab. Recientemente se ha descrito la asociación de conjuntivitis leñosa con ER-IgG4, una rara forma de conjuntivitis crónica que ocurre

principalmente en la infancia y la adolescencia, de difícil tratamiento, caracterizada por pseudomembranas fibrinosas sobre la conjuntiva⁸⁻⁹.

Con respecto a nuestro caso, la paciente presentó compromiso ocular unilateral, sin afectación extraoftálmica, elevación sérica de IgG4, numerosas células plasmáticas en la biopsia e inmunohistoquímica de cinco células IgG4+ por alto campo con una relación IgG4/IgG de 45%. Cuando aplicamos los criterios diagnósticos integrales y de clasificación para ER-IgG4, la paciente cumplía solo ER-IgG4 posible y 15 puntos para ACR/EULAR¹⁰⁻¹¹. Esto puede deberse a que la conjuntivitis no forma parte de estos criterios. Además, los numerosos tratamien-

tos previos con glucocorticoides podrían haber disminuido el número de células IgG4 positivas. Como describimos anteriormente, en la EOR-IgG4 la presencia de fibrosis estoriforme y flebitis obliterante es infrecuente. Esto hace que, al momento de aplicarle los criterios anatómopatológicos a la paciente, la misma no llegue a cumplirlos. No existen criterios diagnósticos específicos para pediatría ni guías de tratamiento. Hara et al.¹² aplicaron los criterios en la población pediátrica y solo un 20% lo cumplió.

Las comunicaciones de casos y revisiones sistemáticas que existen sobre ER- IgG4 pediátrica se resumen en la Tabla, junto con los casos evaluados en nuestro Servicio^{1-5,13-15}.

Tabla: Comunicaciones de casos y revisiones sistemáticas de la literatura sobre el compromiso de ER-IgG4 en edad pediátrica y observaciones en serie de nuestro centro no publicadas al momento.

	Karim et al. N=25	Lu et al. N=10	Marie et al. N= 22	Akca et al. N=8	Hara et al. N=135	Cullen N=7
Edad media	13 años	Entre 9 y 17 años	18,4 años	13,4 años		21,3 años
Sexo	63% femenino	70% masculino	55% femenino	1:1	48,1% femenino	85,7% femenino
IgG4 sérica	70% elevada	70% elevada	64% elevada	37,5 % elevada	60% elevada	43% elevada
Órganos afectados	Ocular 44% (n=11) Pancreatitis 12% (n=3) Renal 12% (n=3)	Mikulicz 70% (n=7) Linfadenopatías 40% (n=4) Pancreatitis 30% (n=3)	Linfadenopatías 59% (n=13) Ocular 49% (n=9) Glándula lagrimal 27% (n= 6) Glándulas salivales 31% (n=7) Renal 31% (n=7)	Ocular 75% (n=6) Linfadenopatías 13% (n=1) Sialoadenitis 1 3% (n=1) Pancreatitis 13% (n=1) Pulmón 13% (n=1)	Ocular 39% Glándula salival 22% Linfadenopatías 47% (16/34)	Ocular 57% (4/7) Pancreato-hepato-biliar 28,6% (2/7) Renal 14,3% (1/7) Neurológico 14,3% (1/7) Hipoacusia neurosensorial 60% (3/5)

CONCLUSIONES

Es importante que los oftalmólogos y pediatras tengan en cuenta esta entidad y conozcan sus distintas formas de presentación.

Agradecimientos

A las médicas oftalmólogas, Dra. Carolina Reyt por la derivación de la paciente y a la Dra. Noelia Piermattei por el control clínico de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

- Lu H, Teng F, Zhang P, et al. Differences in clinical characteristics of IgG4-related disease across age groups: a prospective study of 737 patients. *Rheumatology* 2021;60:2635-2646. doi:10.1093/rheumatology/keaa651.
- Griepentrog GJ, Vickers RW, Karesh JW, et al. A clinicopathologic case study of two patients with pediatric orbital IgG4-related disease. *Orbit* 2013;32:389-391.
- Kalapesi FB, Garrott HM, Moldovan C, et al. IgG4 orbital inflammation in a 5-year-old child presenting as an orbital mass. *Orbit* 2013;32:137-140.
- Sane M, Chelnis J, Kozielski R, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing disease with orbital inflammation in a 12-year-old girl. *JAAPOS* 2013; 17:548-550.

5. Smerla R G, Rontogianni D, Fragoulis G E. Ocular manifestations of IgG4-related disease in children. More common than anticipated? Review of the literature and case report. *Clinical Rheumatology* 2018;37:1721-1727.
6. Qi SR, Hébert M, You E, et al. Conjunctival infiltration in a child as a rare manifestation of IgG4-related disease. *Cornea* 2022;41:496-498.
7. Li A, Plesec TP, Mileti L, et al. Isolated conjunctival inflammation as a manifestation of IgG4-related disease. *Cornea* 2018;0:1-3.
8. Li J, Liu R, Ren T, et al. A case of IgG4-positive ligneous conjunctivitis mistaken for a conjunctival mass. *Diagnostic Pathology* 2023;18:77.
9. Chiang WY, Liu TT, Huang WT, et al. Co-existing ligneous conjunctivitis and IgG4-related disease. *Indian J Ophthalmol* 2016 Jul;64(7):532-534.
10. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. Research program for intractable disease by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol* 2021 May;31(3):529-533.
11. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2020 Jan;79(1):77-87.
12. Hara S, Yoshida M, Sanada H, et al (2024). Pediatric IgG4-related disease: a descriptive review. *Expert Review of Clinical Immunology* 2024;97-119.
13. Karim F, Loeffen J, Bramer W, et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatric Rheumatology* 2016;14:1-9.
14. de Sainte Marie B, Ebbo M, Grados A, et al. A descriptive study of IgG4-related disease in children and young adults. *Autoimmunity reviews* 2022;21(4):103035.
15. Kaya Akca Ü, Atalay E, Kasap Cüceoglu M, et al. IgG4-related disease in pediatric patients: a single-center experience. *Rheumatology international* 2022;42(7):1177-1185.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Reglamento de publicaciones

Historial de la revista

La primera publicación oficial de la Sociedad Argentina de Reumatología fue el Boletín de la Liga Argentina contra el Reumatismo, cuyo primer número apareció en octubre de 1938. En 1950 fue reemplazado por los Archivos Argentinos de Reumatología. En junio de 1990 se edita el primer número de la Revista Argentina de Reumatología, publicación científica que se constituye en el órgano oficial de difusión de la Sociedad Argentina de Reumatología. Desde entonces y hasta la actualidad, esta revista se ha publicado en forma ininterrumpida gracias al esfuerzo incansable de un gran número de prestigiosos reumatólogos que han aportado su producción científica como autores, o que han colaborado como editores, miembros del comité científico o revisores.

Equipo editorial

Dr. Dario Scublinsky, Editor jefe

Editores de sección

Dra. María Laura de la Torre, Dr. Ignacio Gandino

Asistente de edición e indexación

Bibl. Gabriela Tielas

Editores anteriores

Dr. Enrique Soriano

Dr. Julio Hofman

Dr. José Maldonado Cocco

Revista fundada por:

Dr. Armando Maccagno

Características de la publicación

Enfoque y alcance

Contenidos científicos en el área de Reumatología. Comprende tanto las patologías articulares, de partes blandas y enfermedades autoinmunes, así como sus métodos diagnósticos y terapéutica. Se incluyen estudios epidemiológicos vinculados al área, estudios de casos y controles, cohortes, estudios observacionales, reportes de casos y revisiones. Además, se reciben "Cartas al editor". Las "Editoriales" de temas especiales son sólo por invitación. Para casos especiales, si el autor no utiliza como idioma el español, puede ser publicado en inglés. "Proceso de evaluación por pares"

Proceso de evaluación por pares

La revista tiene revisores permanentes en cada tema así como evaluadores externos y nuevos expertos que se van incorporando al staff. El editor de cada sección envía el trabajo a dos revisores ciegos. La devolución del trabajo revisado será en un plazo de 30 días exceptuando el período de receso de verano e invernal cuyo tiempo puede ser más prolongado. La aceptación de un trabajo dependerá de la aprobación inicial del editor así como la evaluación posterior de los revisores. Algunos trabajos son aceptados con mínimos cambios o aclaraciones. La aceptación final de un artículo puede llevar más de 30 días si requiere de varias revisiones, de un trabajo intensivo hasta llegar a una versión publicable o se desista

de la publicación por parte de los autores o el editor.

El Comité de edición se reserva el derecho de efectuar las correcciones de estilo o eventualmente en la redacción de ciertas frases o expresiones cuando no resultaran claras.

Frecuencia de publicación:

La Revista Argentina de Reumatología, es una publicación trimestral. Se publican 4 números al año. Suelen publicarse ediciones extra, ya sea con los abstracts del Congreso nacional o con Guías de Práctica Clínica elaboradas por la Sociedad Argentina de Reumatología.

Política de acceso abierto

Esta revista provee acceso libre inmediato a su contenido bajo el principio de que hacer disponible gratuitamente la investigación a los profesionales de la salud, lo cual fomenta un mayor intercambio de conocimiento global.

Reglamento de publicación

Requerimientos generales de la publicación

- Todo estudio con humanos o de manejo de datos sensibles debe ir acompañado con la respectiva aprobación de un comité de ética o declaración de la intervención del mismo a manera de declaración jurada.
- Todo estudio con animales de experimentación debe ir acompañado por una declaración de que no se ha transgredido el derecho de los animales de investigación de acuerdo a las normas/pautas vigentes.
- Los contenidos de los trabajos y casos publicados deben ser verídicos, basados en datos reales. Con el envío de un trabajo de investigación o caso clínico, se asume dicha veracidad. La detección o denuncia de falsedad en los mismos puede ser motivo de acciones legales hacia los autores para el caso de que el trabajo ya haya sido publicado en esta revista.
- No se reciben trabajos que ya hayan sido publicados en otras revistas. Se aceptarán reportes parciales o datos que hayan sido utilizados en otro trabajo si se encuentran diferencias con el primero. En caso de someter a evaluación a un trabajo con estas características se debe dar aviso al editor enviando el trabajo ya publicado para que sea valorado al momento de la aceptación del artículo enviado a esta publicación.
- Conflictos de interés: todo trabajo subvencionado por la industria farmacéutica o entidad con fines de lucro así como entidades universitarias u otras que han fondeado el trabajo, deben ser aclaradas en un ítem titulado "Conflictos de interés" que debe figurar luego del resumen en inglés en caso de que sea menor a dos líneas, o al final del trabajo y antes de la bibliografía en caso de que sea una declaración detallada.

Guía para autores

En la primera página de las distintas colaboraciones deberá constar: título en castellano y en inglés, apellidos y nombres completos de los autores, centro donde se realizó el trabajo, dirección del mismo y mail de contacto para la correspondencia o petición de separatas.

Secciones de la revista:

Editorial: contribución solicitada por el Comité a un experto, quien desde el punto de vista personal escribirá sobre temas de interés actual. Su extensión máxima será de 5 páginas.

Artículos originales: presentación de una experiencia científica original, personal o grupal, que contribuya al progreso de la especialidad. El texto tendrá una extensión máxima de 20 páginas. Los distintos ítems figurarán en el siguiente orden: resumen en castellano e inglés de hasta 200 palabras, palabras clave (3 a 10), introducción, material y métodos, resultados, discusión, conclusiones y bibliografía. Se admitirán hasta 6 figuras y 6 tablas.

Actualizaciones: puesta al día sobre determinados temas de interés, expuestos en forma sintética. No deberá exceder las 10 páginas, pudiendo incluir 2 tablas y 2 figuras. Debe estar correctamente citada.

Casos clínicos: descripción de un caso de rara observación que suponga un aporte importante al conocimiento del tema. Su extensión máxima será de 10 páginas. Constará de resumen en castellano y en inglés, descripción y discusión del caso y bibliografía (no más de 15 citas). Se admitirán hasta 4 figuras y 4 tablas.

Diagnóstico por imágenes: presentación de un caso problema en base al diagnóstico por imágenes, con datos clínicos imprescindibles y secuencia de estudios realizados para llegar al diagnóstico definitivo. Se aceptarán hasta 6 figuras.

Cartas de lectores: comentarios acerca de los artículos publicados previamente. No deberán superar las 4 páginas, pudiendo incluir una sola tabla o figura y hasta 6 citas bibliográficas.

Material ilustrativo en los trabajos:

- **Tablas:** debe presentarse una sola tabla por página. Se enviará en formato electrónico en archivo Excel o tabla inserta en Word en archivo aparte del texto. Cada tabla debe ir numerada con números romanos y encabezada por el enunciado o título. Las tablas deberán ir citadas en el texto por orden consecutivo. Todas las siglas y abreviaturas se acompañarán siempre de una nota explicativa al pie de la tabla. Asimismo, se identificarán de forma precisa las medidas estadísticas empleadas. Cuando se haya efectuado un estudio estadístico se indicará a pie de tabla el nivel de significación, si no se hubiera incluido en el texto de la tabla. El orden de los signos de llamada será el siguiente: * si hay una única llamada; letras minúsculas en orden alfabético (a, b, c...) si hay dos o más llamadas. Para su envío deberán estar realizadas en Microsoft Word o Excel, no aceptándose tablas escaneadas.

- **Gráficos (figuras):** podrán ser elaborados con computadora únicamente en programa vectorial (Corel Draw, Adobe Illustrator), algún programa de estadística reconocido con un editor de gráficos asociado, o en programa de planilla de cálculos (Excel). Se enviarán como archivos externos al archivo principal de textos; deberán estar nombrados con el número de figura, enviando un archivo por gráfico. Si se envían escaneados, modalidad poco conveniente, se deberán seguir las pautas indicadas para fotografías. Si se incluyen dibujos especiales a mano alzada en papel, deberán estar dibujados en tinta negra sobre papel blanco que garantice un buen contraste.

- **Fotografías:** se seleccionarán procurando que sean de buena calidad. Tendrán igual sistema de numeración que los gráficos. Es muy importante las fotos estén en alta resolución; se presentarán de modo que los cuerpos opacos (huesos, sustancias de contraste) aparezcan en blanco. Se recomienda para las fotos una calidad en HD o equivalente. Las fotos deberán estar guardadas en los formatos tiff, JPG o png. No se aceptarán fotos ni gráficos incluidos dentro de Power Point o Word debiendo ser enviados como archivos externos. El archivo deberá estar identificado en el paquete de archivos enviado.

- **Pies de figuras:** deberán ir numeradas según su secuencia correspondiente y a doble espacio. En ellas se explicará el contenido de la ilustración, así como el significado de los signos, flechas, números y abreviaturas que pueda haber. En las reproducciones histológicas se especificará el aumento y el método de tinción.

- **Citas bibliográficas:** se redactarán según normas internacionales. Las mismas pueden consultarse en: https://www.nlm.nih.gov/bsd/policy/cit_format.html.

Format: NLM.

Ejemplo: *Lescure FX, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, Patel N, Hagino O; Sarilumab COVID-19 Global Study Group. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021 May;9(5):522-532. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00099-0. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33676590; PMCID: PMC8078879.*

El Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar aquellos artículos que juzgue inapropiados, así como de proponer o realizar modificaciones cuando lo considere necesario.

Editorial

Contribución solicitada por el Comité a un experto, quien desde el punto de vista personal escribirá sobre temas de interés actual. Su extensión máxima será de 3 páginas o a convenir con el editor.

No se puede submitir una editorial. Es sólo por invitación del editor. Por excepción, un experto en un tema podría proponerse para llevar a cabo una editorial, más aún si se relaciona con un trabajo publicado en ese mismo número en la revista.

Artículo Original

Presentación de un trabajo científico original, personal o grupal, que contribuya al progreso de la especialidad. El texto tendrá una extensión máxima de 15 páginas. Los distintos ítems figurarán en el siguiente orden:

1. Título en castellano
2. Título en inglés
3. Autores: Apellido y nombre. Si el estudio es multicéntrico, deberá agregarse la cita (numérica en superíndice) y luego, al finalizar la lista de autores, se detallará el lugar de pertenencia en el orden citado.
4. Mail de contacto. Es recomendable que sea el del primer autor.
5. Resumen en castellano de hasta 200 palabras.
6. Palabras clave en castellano.
7. Resumen en inglés de hasta 200 palabras.
8. Palabras clave en inglés.
9. Artículo propiamente dicho: debe constar de introducción, material y métodos, resultados, discusión, conclusiones y bibliografía. Se admitirán hasta 6 figuras y 6 tablas. Las figuras y las tablas deben estar intercaladas en el texto de acuerdo a su orden de citación (no todo al final del texto)
10. En Material y métodos, en el caso de un artículo original, no olvidar de describir el método estadístico. Tampoco debe omitirse si el estudio contó con un consentimiento informado y fue aprobado por un comité de ética. Todos los estudios con pacientes en los cuales haya habido una intervención o se hayan manipulado datos sensibles debe contener una aprobación ética que deberá estar indicada en el trabajo.
11. La discusión debe ser pertinente y orientada hacia el tema investigado. La conclusión debe ser breve y basada en el trabajo realizado.
12. Si hubo conflictos de interés o aportes financieros al estudio, estos deben ser aclarados.
13. Las citas bibliográficas deben contemplar el estándar siguiente al momento de redactarlas. Ejemplo: *Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al.*

1. COVID-19, *cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome?* Clin Exp Rheumatol. 2020;38(2):337-342

2. Figuras, gráficos, tablas, fotos: deben llevar un número correlativo según el momento en que son citadas. Todas ellas deben tener un título. Eventualmente pueden tener una breve explicación.

Actualizaciones/ Revisiones

Puesta al día sobre determinados temas de interés, expuestos en forma sintética. No deberá exceder las 10 páginas, pudiendo incluir 2 tablas y 2 figuras. Se deberán agregar "Lecturas recomendadas" en número no mayor a 10 citas, más las citas correspondientes que surgen desde el texto.

Constará de:

1. Título en castellano
2. Título en inglés
3. Autores: Apellido y nombre. Si el estudio es multicéntrico, deberá agregarse la cita (numérica en superíndice) y luego, al finalizar la lista de autores, se detallará el lugar de pertenencia en el orden citado.
4. Mail de contacto. Es recomendable que sea el del primer autor.
5. Resumen en castellano de hasta 200 palabras.
6. Palabras clave en castellano.
7. Resumen en inglés de hasta 200 palabras.
8. Palabras clave en inglés.
9. Si hubo conflictos de interés o aportes financieros al artículo, estos deben ser aclarados.

10. Las citas bibliográficas deben contemplar el estándar siguiente al momento de redactarlas. Ejemplo: Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, *cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome?* Clin Exp Rheumatol. 2020;38(2):337-342

11. Figuras, gráficos, tablas, fotos: deben llevar un número correlativo según el momento en que son citadas. Todas ellas deben tener un título. Eventualmente pueden tener una breve explicación.

Caso Clínico

Descripción de un caso o conjunto de casos de rara observación o con características particulares que suponga un aporte al conocimiento del tema. Su extensión máxima será de 5 páginas. Constará de resumen en castellano y en inglés, palabras claves en castellano e inglés, descripción y discusión del caso y bibliografía (no más de 15 citas). Se admitirán hasta 4 figuras y 4 tablas.

Requisitos:

1. Título en castellano
2. Título en inglés
3. Autores: Apellido y nombre. Si es una publicación multicéntrica, deberá agregarse la cita (numérica en superíndice) y luego, al finalizar la lista de autores, se detallará el lugar de pertenencia en el orden citado.
4. Mail de contacto. Es recomendable que sea el del primer autor.
5. Resumen en castellano.
6. Palabras clave en castellano.
7. Resumen en inglés.
8. Palabras clave en inglés.
9. Si hubo conflictos de interés o aportes financieros al artículo, estos deben ser aclarados.

10. Las citas bibliográficas deben contemplar el estándar siguiente al momento de redactarlas. Ejemplo: Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, *cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome?* Clin Exp Rheumatol. 2020;38(2):337-342

11. Figuras, gráficos, tablas, fotos: deben llevar un número correlativo según el momento en que son citadas. Todas ellas deben tener un título. Eventualmente pueden tener una breve explicación.

Diagnóstico por Imagen

Presentación de un caso problema en base al diagnóstico por imágenes, con datos clínicos imprescindibles y secuencia de estudios realizados para llegar al diagnóstico definitivo. Se aceptarán hasta 6 figuras.

Carta de Lectores

Comentarios acerca de los artículos publicados previamente. No deberán superar las 3 páginas, pudiendo incluir una sola tabla o figura y hasta 6 citas bibliográficas.

Declaración de privacidad

Los nombres y direcciones de e-correo introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por esta revista y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona ajena a la misma. Se exceptúa el mail de contacto que debe figurar en cada artículo.

Envíos

El registro y el inicio de sesión son necesarios para enviar elementos en línea y para comprobar el estado de los envíos recientes. Ir a Iniciar sesión a una cuenta existente o [Registrar una nueva cuenta.](#)

Lista de comprobación para la preparación de envíos

Como parte del proceso de envío, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla todos los elementos que se muestran a continuación. Se devolverán a los autores/as aquellos envíos que no cumplan estas directrices.

El artículo enviado no ha sido publicado previamente, ni se ha presentado a otra revista.

Los archivos están enviados en formato Microsoft Word. Se han añadido direcciones web para las referencias donde ha sido posible.

El texto tiene interlineado simple; el tamaño de fuente es 12 puntos; se usa cursiva en vez de subrayado (exceptuando las direcciones URL); y todas las ilustraciones, figuras y tablas están dentro del texto en el sitio que les corresponde y no al final del todo.

El texto se adecua a los requerimientos bibliográficos y de estilo indicados en las GUIAS PARA LOS AUTORES

Envíos ante falla del sistema

En caso de falla de la página web o la plataforma web que se prolongue más de 24 horas, se solicitará enviar un mail con el envío completo a revista@reumatologia.org.ar

Declaración de privacidad

Los nombres y direcciones de e-correo introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por esta revista y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona ajena a la misma. Se exceptúa el mail de contacto que debe figurar en cada artículo.

Contacto

Callao 384 Piso 2 Dto 6, CABA, Buenos Aires, Argentina. (C1022AAQ)
revista@reumatologia.org.ar

Editor jefe

dario.scublinsky@reumatologia.org.ar;
darioscublinsky@yahoo.com.ar

